

# Reacciones alérgicas y pseudoalérgicas en las intervenciones quirúrgicas con anestesia general

**A. Sánchez Palacios\*, M. Ortiz Ponce\*\* y A. Rodríguez Pérez\*\*\***

\*Unidad de Alergología. \*\*Servicio de Anestesiología. Hospital General. Lanzarote. \*\*\*Unidad de Reanimación. Clínica del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

## RESUMEN

A pesar de que las Sociedades Españolas de Alergología y Anestesiología han establecido un protocolo de actuación, publicado por la Dirección General del Insalud sobre la realización de pruebas alérgicas en anestesia y el Documento de consentimiento informado para anestesia general y loco-regional de 30 de junio/94, la demanda asistencial en nuestro medio, sobre petición de estudios alergológicos o anestésicos ha aumentado.

Con la presente revisión pretendemos aclarar e informar sobre los criterios diagnósticos, preventivos y terapéuticos, sobre las reacciones adversas durante la anestesia general, siguiendo la literatura internacional más relevante. Las reacciones pseudoalérgicas constituyen una de las reacciones adversas más frecuentes e importantes de las que acontecen durante la anestesia general, y se deben a la liberación de histamina y probablemente de otros mediadores. El efecto histamino liberador va en función de la dosis del fármaco. Los más potentes son la morfina y casi todos los relajantes musculares, siendo la proporción (succinilcolina: 43%, vecuronio: 37%, pancuronio: 13%, alcuronio: 76%, atracurio: 6,8%, galamina: 56%). Algo menos del 50% de las reacciones alérgicas graves intraoperatorias son en realidad reacciones anafilactoides.

Los mediadores implicados en la respuesta anafiláctica/anafilactoide han sido: la IgE dentro de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, IgA, inmuno-complejos, activación del complemento por vía alternativa, triptasa e histamina.

Los agentes implicados han sido múltiples y variados. En la tabla III se recogen los anestésicos ge-

nerales intravenosos: en la tabla IV, los relajantes musculares. La sensibilización intraoperatoria al látex, según estudios nacionales, está entre un 1% y 5% del personal sanitario. El 40% en niños con espina bífida. En más del 6% de los donantes de sangre se encuentran IgE frente al látex. Se han descrito reacciones cruzadas entre el látex y proteínas de frutas, como la banana y el kiwi, encontradas por algunos autores en un 50% de los pacientes alérgicos al látex.

Los métodos diagnósticos incluyen las pruebas cutáneas, la provocación, el test de liberación de histamina, el RIA, test de degranulación óptica de basófilos humanos, e inmunoCAP, siendo la primera la técnica de uso habitual en la mayoría de las Unidades de Alergología de nuestro país. Los factores de riesgo han sido un tema controvertido, aunque se acepta que existe un predominio del sexo femenino; la atopía es controvertida. El único factor probado que empeora es la colocación del tubo endotraqueal en pacientes asmáticos.

La prevención debe comenzar con la selección de fármacos que sean menos potentes, como histamino-liberadores. También se ha demostrado que es más eficaz administrar los fármacos lentamente y no en bolo. El uso de antihistamínicos H1 y H2 combinados, como medicación preanestésica, es capaz de reducir de forma significativa la taquicardia/bradicardia, la hipotensión, la respuesta cutánea, e, incluso, la reducción del pH gástrico inducida por histamino-liberación.

**Palabras clave:** Anestésicos generales. Reacciones alérgicas. Reacciones pseudoalérgicas. Látex.

Allergol et Immunopathol 2000;28:24-36.

## INTRODUCCIÓN

El mantenimiento de la actividad hemodinámica en el acto operatorio es de vital importancia para el anestesiólogo. Las oscilaciones importantes en las cifras de tensión arterial son nocivas para la circulación coronaria y cerebral. Los episodios de hipertensión y taquicardia están clasificados como factores de riesgo en la isquemia miocárdica. La actividad hemodinámica se asocia a menudo a la liberación de histamina.

Toda medicación capaz de provocar liberación de histamina de forma impredecible, cuando existan alternativas, será preferible evitarla elegiendo aquellas que no faciliten esa liberación.

Los anestésicos generales son productos sumamente potentes, con múltiples efectos secundarios, y con capacidad reconocida para muchos de ellos de ser liberadores inespecíficos de histamina (1).

El 30 de junio de 1994, la Dirección General del Insalud, publicó las instrucciones sobre la realización de pruebas alérgicas en anestesia, y del documento del consentimiento informado para anestesia general y locorregional. Allí consta que "como avala la Lex Artis, de acuerdo con los conocimientos actuales de la ciencia, en esta materia, en la bibliografía nacional e internacional más prestigiosa, los estudios alergológicos carecen de valor predictivo cuando se practica en personas sin antecedentes de reacción inmediata, presumiblemente achacable a uno o varios de los fármacos anestésicos estudiados. Además las prácticas de estas pruebas no están exentas de riesgo para el paciente".

A pesar de todo lo anterior, la literatura médica actualizada existente sobre el problema de las reacciones adversas durante el acto intraoperatorio no son concluyentes, sino en ocasiones, contradictorias, siendo actualmente un tema controvertido en lo referente a los mecanismos inmunológicos implicados, los factores de riesgo, la premedicación, los métodos diagnósticos y la prevención.

En la presente revisión pretendemos informar sobre la opinión existente por múltiples autores, tratando de unificar criterios diagnósticos, preventivos y terapéuticos.

## FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de reacciones alérgicas graves intraoperatorias varían ampliamente según los países: desde 1 en 10.000 anestesias en Australia (2), hasta una cada 1.250 en Nueva Zelanda (3).

En las diferentes series publicadas de reacción adversa al anestésico, se habla indistintamente de re-

acciones pseudoalérgicas, alérgicas, anafilácticas o anafilactoides, en función de criterios clínicos muy discutibles en muchos de los casos, o incluso en función de modos de opinión. Esto nos impide saber cuáles de estas reacciones son verdaderamente alérgicas o pseudoalérgicas.

El único estudio epidemiológico que puede ayudarnos a conocer cuál es la proporción real de reacciones anafilácticas y anafilactoides, es un estudio realizado en 1990-91, en los Departamentos de Anestesia y Alergología de 21 hospitales franceses (4). En él se evaluaron 1.585 pacientes con reacciones graves intraoperatorias. Consideraron que el 52% de las reacciones fueron anafilácticas, medidas por IgE, y, el 48% restante las consideraron reacciones anafilactoides. La causa más frecuente de reacciones IgE fueron los relajantes musculares (succinilcolina: 43%, vecuronio: 37%, pancuronio: 13%, alcuronio: 76%, atracurio: 6,8%, galamina: 5,6%). La frecuencia de reacciones anafilactoides en el Reino Unido se calcula en una media de 350 a 5.000 casos por año.

Laxenaire sugiere una media de 1 cada 1.500 casos en Francia (5). El sexo femenino suele ser el más afectado, alcanzando en algunas series un predominio en relajantes musculares del 74% (6), tiopentala, y látex, aunque en este último caso no es extraño, puesto que los estudios de prevalencia se han realizado en personal hospitalario mayoritariamente femenino (7).

En relación con el tipo de cirugía el porcentaje según Sheffield, del Reino Unido, en una serie de 400 pacientes desde el año 1988 a 1990, era de mayor a menor: cirugía general, obstetricia-ginecología, otorrinolaringología, cirugía dental y cirugía de urgencias.

## MEDIADORES

La histamina ha sido el mediador más frecuentemente asociado desde que Alam describió los primeros casos en el año 1936 después de la administración de tubocurarina (8). Uno de los primeros casos descritos sobre reacción anafiláctica fue en el año 1952, por Evans, al tiopental (9). La Asociación de Anestesistas Británicos, para un mayor entendimiento, clasifican las reacciones en alérgicas, de hipersensibilidad, anafilácticas y anafilactoides (tabla I) (10).

En la tabla II figura el efecto liberador de histamina de los fármacos utilizados en la anestesia general sobre células humanas basófilas y mastocitos cutáneos pulmonares y cardíacos.

Es en el año 1981 cuando se demostró que la hipotensión inducida por la D-tubocurarina se correla-

Tabla I

## Definición de los términos

|                   |   |
|-------------------|---|
| Alergia           | Es un estado de hipersensibilidad adquirida a través de la exposición de un antígeno específico, la reexposición altera la capacidad de reaccionar.   |
| Hipersensibilidad | Es un estado de reactividad alterada, en el cual los anticuerpos responden exageradamente ante la presencia de un agente extraño.   |
| Anafilaxis        | Una respuesta exagerada del organismo a una proteína extraña (o a una sustancia a la cual se haya sensibilizado previamente), asociado con la liberación de histamina, serotonina y otras sustancias vasoactivas. |
| Anafilactoide     | Es difícil de distinguir de la reacción anafilactoide clínicamente, pero el mecanismo responsable es diferente.   |

cionaba directamente con el aumento de la histamina plasmática (11). A este trabajo siguieron otros muchos que ratificaban este efecto de la D-tubocurarina (12, 13) y el de un nuevo relajante denominado atracurio (14, 15).

El primer autor que utilizó la prueba intradérmica con relajantes musculares fue Sniper en el año 1952 (16), que fue testigo de cómo un anestesiólogo infunde tópidamente D-tubocurarina en la piel de un paciente, y se formaba una pápula rodeada de eritema, respuesta que después se vio que se atenuaba con la administración de antihistamínicos (17). Posteriormente, otros estudios han utilizado este método para valorar el efecto liberador de histamina de diferentes relajantes, y compararlos (18, 19). No obstante, este trabajo ofrece resultados difíciles de interpretar ahora desde un punto de vista clínico, ya que muchos de ellos estudian concentraciones a fármacos ya prácticamente en desuso, y utilizan concentraciones equimolares no equipotentes. El grupo de Igea (20) estudió mediante pruebas intradérmicas, el poder liberador de histamina de varios relajantes musculares de uso frecuente, utilizando dosis equipotentes y varias diluciones. Todos los relajantes musculares estudiados resultaron fuertes liberadores de histamina sobre los mastocitos cutáneos, siendo su orden de potencia de mayor a menor: atracurio, succinilcolina, pancuronio y vecuronio. Estos dos últimos resultaron 3,4 y 5,2 veces menos potentes que el atracurio. Es curioso observar cómo en los estudios *in vivo* que existen, se mantiene este orden de potencial liberador de histamina.

Tabla II

## Efecto liberador de histamina de los fármacos utilizados en la anestesia general sobre células humanas

| Fármacos                             | Mastocitos |          |            |           |
|--------------------------------------|------------|----------|------------|-----------|
|                                      | Basófilos  | Cutáneos | Pulmonares | Cardíacos |
| Relajantes musculares                |            |          |            |           |
| Tubocurarina                         | -          | +        | +          | +         |
| Atracurio                            | ±          | +        | +          | -         |
| Succinilcolina                       | -          | ±        | -          | -         |
| Pancuronio                           | -          | +        | -          | -         |
| Vecuronio                            | -          | +        | +          | -         |
| Analgésicos opiáceos                 |            |          |            |           |
| Morfina                              | -          | +        | -          | -         |
| Buprenorfina                         | -          | -        | +          | -         |
| Fentanilo                            | -          | -        | -          | -         |
| Anestésicos intravenosos no opiáceos |            |          |            |           |
| Tiopental                            | -          | ±        | -          | -         |
| Tiamilal                             |            | +        |            |           |
| Pentobarbital                        |            | -        |            |           |
| Metohexital                          |            | -        |            |           |
| Propofol                             | -          | -        | +          | -         |
| Ketamina                             | -          |          | +          | -         |
| Etomidato                            | -          | -        |            |           |
| Diacepam                             | -          | +        | +          |           |
| Flunitracingam                       | -          | +        | +          |           |
| Miazolam                             | -          | -        | +          | -         |

## ANTICUERPOS

La IgE específica dentro de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, se ve implicada en las reacciones adversas presentadas por los anestésicos generales. Se requiere exposición previa al fármaco y hay una liberación directa de sustancias vasoactivas a partir de mastocitos y basófilos tras la interacción del complejo antígeno-anticuerpo de la célula. Después de comprobada la existencia de IgE específica para los relajantes musculares, desde que se iniciaron los estudios en este campo (21, 22), aparecieron pronto informes que hablaban de la existencia de reactividad cruzada entre ellos (23), siendo responsable de esta reactividad los determinantes de amonio cuaternario.

## ENFERMEDAD POR INMUNOCOMPLEJOS

La actuación del sistema del complemento por la vía clásica, contiene una liberación de aminas vasoactivas, responsables de la manifestación clínica. No se ha llegado a determinar la inmunoglobulina impli-

cada en estos fármacos (24). La determinación de componentes del complemento demuestra niveles bajos de C4 y C3 por consumo. La conversión del complemento es < 30% (25).

## ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR VÍA ALTERNATIVA

Refleja la activación directa del C3 por la droga que resulta en la producción del C3 dando lugar a la degranulación de los mastocitos y basófilos, con la consecuente liberación de mediadores (26). Se encuentran altos niveles de conversión del C3 sérico, 30-70%, sin modificaciones de C4. Esta reacción puede ocurrir con o sin exposición previa a la droga (26, 27).

## AGENTES IMPLICADOS DURANTE LA ANESTESIA

Tenemos que distinguir dentro de los agentes responsables de reacciones adversas en el acto quirúrgico: 1) anestésicos por inhalación; 2) anestésicos generales intravenosos; 3) relajantes musculares, y 4) látex y otras sustancias.

## Anestésicos por inhalación

El halotano: su uso se ha visto reducido por la introducción del fluorano y los anestésicos intravenosos. Se han descrito cuadros clínicos sugestivos de un mecanismo alérgico, como la susceptibilidad aumentada tras exposiciones múltiples (28). En un intento de demostrar una sensibilización *in vitro* al halotano, se han realizado diversos estudios. En pocos de ellos el test de transformación linfoblástica ha sido positivo (29), hallazgo no confirmado por otros autores (30). Se ha sugerido que metabolitos reactivos pueden alterar la antigenicidad del hepatocito, con el desarrollo frecuente de una reacción inmunológica lesiva (31). Aunque no existe demostración concluyente de una respuesta inmune a esta droga, debe evitarse el uso repetido del anestésico (32). Otros anestésicos generales de este grupo son: enfluorano, isofluorano y óxido nitroso. Para ninguno de ellos existe asociación de reacciones adversas, en que se sospeche mecanismo alérgico (31-33).

## Anestésicos generales intravenosos

La relación de los mismos, así como sus efectos farmacológicos, están recogidos en la tabla III.

**Tabla III**  
**Anestésicos generales intravenosos**

| Estructura           | Nombre                          | Efectos farmacológicos     |  |  |
|----------------------|---------------------------------|----------------------------|--|--|
|                      |                                 | Cardiovasculares           | Respiratorios                            | Otros órganos                                |
| Barbitúricos         | Tipental                        | Hipotensión                | Depresión resp.                          | –  |
|                      | Tiamilal                        | ↓Gasto cardíaco            | (dosis dependiente)                      |  |
|                      | Metohexital                     | Bradicardia                |  |  |
| Etomidato            | Etomidato                       | Hipotensión                | Bradipnea                                | Movimientos musculares                       |
| Benzodiazepinas      | Diazepam                        | Hipotensión                | Depresión                                | Miorrelajación de acción central             |
|                      | Lorazepam                       | Taquicardia-bradicardia    |  |  |
|                      | Midazolán                       | ↓Resistencias periféricas  |  |  |
| Opiáceos             | Morfina                         | Labilidad TA               | Depresión grave                          | Parasimpático. mimético (excepto meperidina) |
|                      | Meperidina                      | ↓Resistencias periféricas  |  |  |
|                      | Fentanilo                       |                            |  |  |
| Neurolépticos        | Alfentanilo                     |                            |  |  |
|                      | Sulfentanilo                    |                            |  |  |
| Ketamina             | Droperidol                      | Hipotensión                | Depresión grave                          | Antagonist. Alfa receptores                  |
|                      | Haloperidol                     |                            |  |  |
| Neurolepto-analgésia | Ketamina                        | Taquicardia. Inotropo+     | Broncodilatación<br>↓Secreción bronquial | ↑Tono muscular                               |
|                      | Droperidol+Fentanilo (Innovar®) | Hipotensión<br>Bradicardia | Depresión grave                          | –  |

## Relajantes musculares

Igualmente, en la tabla IV se relacionan estos fármacos.

## Látex

Las reacciones adversas del látex se han incrementado durante el acto intraoperatorio, siendo la mayoría de ellas de tipo anafiláctico. Un comité de la Academia Americana de Alergología e Inmunología, ha publicado un trabajo sobre las reacciones presentadas al látex (34).

En el Reino Unido, Pepys (35) investiga 36 casos de anafilaxis perioperatoria, y aporta 2 casos de anafilaxis al látex y similares. En Australia, sólo 2 de 477 casos de anafilaxis han sido descritos dentro del acto intraoperatorio. Estas aparentes diferencias sobre la incidencia de alergia al látex, pueden ser debidas a variaciones geográficas o factores raciales, como es la mayor frecuencia de anafilaxis a la clorhexidina, encontrada en Japón.

La anafilaxis al látex es más común en pacientes con espina bifida y en pacientes sometidos a intervenciones génito-urinarias y cardíacas. Kwittken (36), encuentra que sólo el 60% de los 35 casos caen en estos grupos de alto riesgo. Del resto (40%), muchos tuvieron operaciones en el primer año de la vida, o han pasado por múltiples procesos. Estos autores sugieren que la exposición a las proteínas del látex tempranamente en niños, cuando el sistema inmunológico todavía se está desarrollando, puede ser un importante papel en la patofisiología en estas condiciones (36).

Se han descrito reacciones cruzadas entre el látex y proteínas de frutas, como la banana y el kiwi, en-

contradas por algunos autores en un 50% de los pacientes alérgicos al látex (37). También se ha descrito sensibilidad cruzada entre el látex y agentes anestésicos. Por ejemplo, se han descrito reacciones entre látex y vecuronium (38), y en 11 pacientes, los cuales habían experimentado anafilaxis al látex bajo anestesia, 5 tenían test positivos a agentes inductores miorrelajantes (39).

Otras sustancias implicadas en las reacciones adversas del acto quirúrgico son los coloides. Así Ring (40), en 200.906 pacientes, a lo largo de 20 años, demuestra la incidencia del 0,036% de reacciones a los coloides. En una revisión más reciente (41), en Francia, en 19.593 pacientes encuentran una incidencia a coloides del 0,22% (uno de cada 456 pacientes) con una incidencia específica para gelatina del 0,345%, 0,273% para el dextrano, y 0,099% para la albúmina. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las reacciones presentadas entre la gelatina fluida, plasminón y plasmagel, el constituido por gelatina-urea, de nombre comercial Hemocel (41). El mecanismo de reacción con la solución de gelatinas no es del todo conocido, aunque sí hay una liberación directa de histamina con la gelatina-urea (42). Sin embargo, Laxenaire (41), encuentra evidencia de un mecanismo IgE en 7 de 15 pacientes que recibieron gelatina borificada plasminón.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sobre el efecto liberador de histamina, quienes más profundamente han trabajado en este aspecto ha sido Lorens et al (43-45). Han considerado que una concentración de histamina en plasma en torno a 1 ng/ml, comienza a provocar sintomatología clínica, aunque valo-

**Tabla IV**  
**Relajantes musculares**

| Estructura        | Nombre   | Efectos farmacológicos                               |                        |
|-------------------|--|--|------------------------|
|                   |  | Cardiovasculares                                     | Respiratorios          |
| Despolarizante    | Succinilcolina<br>Suxametonio  | Hipotensión<br>↓Resistencia periféricas<br>Arritmias | Parálisis respiratoria |
| No despolarizante | Gallamina<br>Pancuronio<br>Alcuronio<br>Fazadino<br>Atracurio<br>Vecuronio | Arritmias  |                        |
| Mixto             | Benzoquinonio  |  |                        |

**Tabla V**  
**Clasificación de las respuestas a la liberación de histamina según Lorenz**

| Gravedad (clasificación)    | Síntomas clínicos   | Criterios operativos   | Histamina plasmática (ng/mL) |
|-----------------------------|---|--|------------------------------|
| I. Cutáneos                 | Sólo eritema, urticaria o prurito, o todos ellos.   | No se consideran peligrosos para la vida.<br>No se intensifica la observación, no necesita tratamiento.                                  | ≤ 1 ng/mL                    |
| II. Sistémicos              | Reacción cutánea generalizada más malestar, taquicardia, arritmia, hipotensión leve.<br><br>Dificultad respiratoria.                  | El paciente y el médico la consideran peligrosa.   | > 1 ng/mL                    |
| III. Peligrosa para la vida | Hipotensión intensa (no se palpa el pulso)<br><br>Fibrilación ventricular, parada cardíaca.<br><br>Broncoespasmo, parada respiratoria | Se intensifica la observación, el tratamiento o ambos.<br><br>El médico la considera peligrosa para la vida.<br><br>Tratamiento urgente. | > 12 mg/mL                   |

res inferiores pueden dar lugar en algunos pacientes a eritema, urticaria o prurito. Por encima de estas cifras podemos encontrar, además de los síntomas cutáneos referidos, otros muchos que se reflejan en la tabla V.

Diversos autores han confirmado esta relación entre la concentración plasmática de histamina y la aparición de estos síntomas (46-49). En el caso del atracurio, uno de los mejor estudiados, se observa que su administración a la dosis, concentración y velocidad habituales, provoca un aumento de la histamina plasmática entre 1-5 ng/ml, en aproximadamente el 50% de los casos (50-55). Este aumento da lugar habitualmente a manifestaciones sutiles, como erupciones cutáneas (eritema o habones), que aparecen aproximadamente en la mitad de los pacientes que muestran un aumento de la histaminemia, una reducción media de la presión arterial sistólica o diastólica entre 5 y 10 mm de Hg, y un aumento o disminución media del pulso en  $\pm 10$  pulsaciones/minuto. Estas manifestaciones varían entre unos y otros estudios, probablemente debido a la gran variabilidad de respuestas individuales.

En todos estos trabajos se observa una marcada heterogeneidad en las respuestas de los mastocitos cutáneos a los relajantes musculares. Este hecho puede deberse a una sensibilidad de estas células a la acción de los relajantes muy variable, lo que explicaría la observación de varios estudios en vivo, que

encuentran pacientes que responden a la administración de los relajantes con aumento de la histaminemia (llamados respondedores), y otros que no (llamados no respondedores) (50, 51).

En la tabla VI se exponen las manifestaciones clínicas, secundarias a reacciones inmediatas por anestésicos generales intravenosos y relajantes musculares.

**Tabla VI**  
**Manifestaciones clínicas secundarias a reacciones inmediatas por anestésicos generales intravenosos y relajantes musculares**

|                         |
|-------------------------|
| Cutáneas                |
| Eritema.                |
| Prurito.                |
| Urticaria-angioedema.   |
| Cardiovasculares        |
| Taquicardia.            |
| Arritmias.              |
| Colapso cardiovascular. |
| Parada cardíaca.        |
| Respiratorias           |
| Edema laríngeo.         |
| Broncoespasmo.          |
| Digestivas              |
| Dolor abdominal.        |

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La historia clínica es la información más importante para el diagnóstico etiológico de una reacción alérgica a fármacos. Sin embargo, este diagnóstico es tan sólo presuntivo y está basado en una relación temporal con la administración de la droga. En el caso de la anestesia general, es más difícil establecer una relación con un fármaco determinado debido a la variedad de agentes administrados en un corto período de tiempo (52).

En ausencia de evidencia inmunológica y tests de laboratorio no es posible confirmar una reacción alérgica, determinar el mecanismo de la reacción o identificar el fármaco responsable (53).

### Métodos *in vivo*

#### Pruebas cutáneas

Realizadas generalmente por intradermorreacción (ID), son el método diagnóstico *in vivo* más frecuentemente usado con la finalidad de determinar la presencia de Ac IgE específicos frente al fármaco. Realizados con técnica correcta (protocolo estricto, dilución apropiada y controles), son reproducibles y evitan la liberación específica de histamina (54-60). Al igual que ocurre con otros fármacos, a excepción de la penicilina, la utilidad de la prueba cutánea en el diagnóstico de alergia a anestésicos generales es controvertida (53, 61, 62): diversos trabajos coinciden en señalar la alta sensibilidad y especificidad de los test cutáneos en pacientes expuestos a anestésicos generales (AG) iv. y relajantes musculares (RM) con historia de reacción grave (55, 63-65). Estos tests son habitualmente negativos en controles y en pacientes que han recibido el fármaco sin historia de reacción. Aunque la mayoría de estudios comparan resultados de la ID entre pacientes expuestos a la droga con historia previa frente a controles no expuestos (55, 66, 67). Yougman et al (68) comparan dos grupos de pacientes expuestos al suxametonio, uno con historia previa y otro sin ella, encontrando intradermorreacción positiva en un tercio del primer grupo y negativa en todos los sujetos del segundo. Similares resultados obtienen otros autores (58, 60, 65). De estos datos se pueden extraer varias ideas:

– La positividad de la ID en un paciente con historia previa contraíndica el uso subsiguiente del AG intravenoso o RM (63, 69).

– El significado exacto de un test cutáneo negativo en un sujeto con la historia previa o sin ella se desconoce (63, 70).

– Se considera que una prueba cutánea en individuos sin historia previa de reacción inmediata carece de valor predictivo (63, 65, 69-71).

En el caso de RM la existencia de una reactividad cruzada se demuestra por ID hasta en el 50% de los pacientes (58, 65, 72, 73), hecho avalado por la experiencia clínica habitual. Por tanto, deben ser testados en ID todos los RM para obtener la máxima seguridad antes de la administración de cualquiera de ellos. La posibilidad de que un paciente esté sensibilizado a un RM diferente del utilizado en la anestesia general previa es muy alta (59, 63, 74-76).

#### Test de transferencia pasiva (PK)

Ha sido un método ampliamente utilizado en el pasado para detectar reacción tipo I frente a AG iv. y RM (77). En una revisión de la literatura que recoge reacciones inmediatas durante anestesia de 1964-1984, esta técnica fue utilizada en el 30% de los casos (78). Hoy en día el uso de esta técnica en humanos está prácticamente abandonada por el riesgo de transmisión de enfermedades virales y su utilización en animales de laboratorio es la práctica diaria inviable (79, 80).

Este método tiene una sensibilidad baja y, al igual que la ID, el valor predictivo del test negativo es escaso y no significa que el mecanismo no sea IgE mediado, sino sólo que no se han podido demostrar AC IgE (80).

#### Provocación

Ante el escaso valor predictivo del resultado negativo de la ID y tests *in vitro*, en un paciente con historia previa, el fármaco responsable sólo puede ser identificado por medio de la historia clínica y la provocación (80). Sin embargo, este método, además de ser muy peligroso (81), encierra evidentes inconvenientes técnicos en los fármacos utilizados en la anestesia general, que limitan al máximo su uso en la clínica.

### Métodos *in vitro*

Los tests *in vitro* tienen escasa validez en el diagnóstico de alergia a fármacos en general y a AG iv. y RM en particular, por varias razones:

1. No superan en sensibilidad, especificidad y valor predictivo a la prueba cutánea.
2. Son más laboriosos y de más difícil interpretación que estos últimos.
3. Son más caros y, en definitiva, ofrecen una rentabilidad diagnóstica menor, limitando su uso a fines de investigación.

### Test de liberación de histamina (TLH)

Ha sido uno de los más usados en el manejo de reacciones de AG iv y RM. Su valor se ve limitado, si consideramos que estos fármacos son liberados inespecíficos de histamina. La utilización del fármaco a diluciones adecuadas ( $> 10^{-3}$ ) con estudios de curvas dosis respuesta y manipulación farmacológica han ayudado a determinar un posible mecanismo IgE mediado en los RM (55, 56). Aunque hay pocos estudios comparativos, Facón et al (67) relacionan los resultados en ID y TLH para una serie de 14 pacientes con historia de reacción grave durante la inducción de la anestesia y 14 controles sin historia de reacción. Estos autores encuentran valores similares en cuanto a sensibilidad, especificidad y valor predictivo para ambas técnicas en RM, hecho no confirmado en otros estudios (55, 58, 65) en los que la prueba cutánea supera al TLH.

### Radioinmunoanálisis (RIA)

Se ha utilizado recientemente en el diagnóstico de alergia en RM, demostrando IgE específica frente a RM en el suero de pacientes sensibles. Las primeras técnicas se realizaron conjugando alcuronio con un soporte líquido (sepharosa), poco después se probaron otros RM, como D-tubocurarina, con buen resultado (84). Otros RM, como succinilcolina, suxametonio, dexametonio y gallamina, carecen de grupos reactivos para su unión a un "carrier" (proteína o soporte sólido) (83). Para obviar este problema se desarrolló un complejo colina-sepharosa y otro tricilcolina-sepharosa, pudiéndose detectar Ac IgE en pacientes que presentaban reacción durante la anestesia general, con la primera técnica para los primeros y con la segunda técnica para los segundos (85). Posteriormente se ha utilizado también con éxito vecuronio-sepharosa análogo del pancuronio (83).

Los estudios con RIA-inhibición mostraron reactividad cruzada entre los RM, basada en la estructura química común del grupo amonio, que presumiblemente actúa como determinante antigénico (64, 85, 86). Estos estudios han permitido detectar también reactividad cruzada con otros RM de nueva síntesis, como fazadino, atracurio y metocurina (87). Utilizando los cinco tipos de moléculas conjugadas, autores como Baldo y Harle (83) comprobaron que estos Ac IgE tenían una significación clínica. Tras una reacción inmediata grave a un determinado RM era posible detectar Ac de tipo IgE en el suero del paciente frente a uno, algunos o todos los conjugados reactivos del RIA, aunque con diferente sensibilidad y patrones individuales (83, 85).

El RIA tiene buena correlación con la ID en cuanto a sensibilidad (74, 87). Pero la especificidad de la

ID es superior a la del RIA. Así en una serie de 33 pacientes, la ID establece el diagnóstico en el 75% de los casos y el RIA en el 43% (59): aunque el grado de reactividad cruzada entre los RM obtenidos por ID no es útil, el RIA no es un test predictivo para el riesgo clínico de reacción inmediata en pacientes con historia positiva previa para un RM (59).

Harle et al (88), utilizando un compuesto tiopental-sepharosa, descubren Ac IgE específicos en dos pacientes con historia clínica e ID positiva a ese fármaco. Por RIA inhibición demuestran reactividad cruzada del tiopental con cuatro barbitúricos estructuralmente relacionados (pentobarbital, fenobarbital, barbital y metohexital). No se ha demostrado hasta la fecha el determinante antigénico común y si se trata de uno o varios (89).

No se pueden sacar conclusiones prácticas respecto a la validez del RIA en AG iv. y RM por dos razones:

1. La técnica utiliza varias moléculas completas y no un determinante antigénico como hapteno.
2. Es una técnica aún reservada al campo de la investigación y no existe comercializada (90), por lo cual los estudios que analizan su rendimiento son muy escasos en el momento actual.

### Test de degranulación óptica de basófilos humanos (TDBH)

Explora la respuesta alérgica de estas células efectoras. Ha sido utilizado como método de diagnóstico en las reacciones anafilactoides aparecidas durante la anestesia general (78). Existe poca información que implique con certeza un mecanismo IgE-dependiente, mediante el TDBH en las reacciones inmediatas a AG iv. y RM. Segalen et al (91) estudian una serie de 13 pacientes aplicando este método y en 13 controles (sin exposición previa a anestesia general) para determinar el valor diagnóstico y predictivo de la técnica. Estos autores encuentran una buena sensibilidad del TDBH y lo consideran un test fiable en el diagnóstico de reacciones anafilácticas a RM, utilizado como complemento de la prueba cutánea. Sin embargo, el valor predictivo de la técnica es sólo relativo: un resultado positivo concordante con la ID, obtenido antes de la anestesia, implica la no utilización del fármaco; el resultado negativo no permite en ningún caso afirmar que el fármaco pueda ser administrado sin riesgo.

Como queda reflejado en otro apartado de este capítulo, el test de transformación linfoblástica (TTL) y el test de inhibición de la migración de linfocitos (TIL) ofrecen poca o nula utilidad en el diagnóstico de reacciones inmediatas en la anestesia general (78) y la valoración del resultado obtenido por estas técnicas está supeditada a la ID (92).

## Otras técnicas

Las primeras recomendaciones para una investigación sistemática de una reacción anafilactoide en la anestesia general fueron dadas en 1982 durante un congreso en Nancy (93). Éstas incluyen un primer estudio durante la reacción, cuyo objetivo sería establecer el mecanismo de la misma (90). El protocolo propuesto, rigurosamente seguido, está basado en la medición de IgE total, complemento y niveles de histamina en muestras sanguíneas, obtenidas en varios tiempos cercanos a la reacción. Sin embargo, tanto la obtención de la muestra sanguínea, como lo sofisticado de las técnicas lo hace inviable en la práctica habitual. Además, en cuanto a la IgE total, aunque algunos autores (24) valoran un determinado patrón de variación de la misma, durante una reacción inmediata a los AG iv. y RM como demostrativo de un mecanismo por el cual se ha liberado (21). La determinación de los niveles séricos de C3 y C4 sólo sugieren si el mecanismo es inmune o no, sin identificar el fármaco implicado (21, 24). Según estas mismas recomendaciones, se propone una evaluación del paciente a las seis semanas de la reacción por parte de alergólogos, que, con la utilización de las técnicas *in vivo* e *in vitro* descritas, intentarían identificar el fármaco causante de la reacción (91, 92).

Inmunocaps para la determinación de IgE específica a la protamina, y más recientemente la determinación de IgE específica al suxametonio o succinilcolina. Para ello el suxametonio es conocido que pertenece al grupo de los amonios cuaternarios, en su parte terminal de la molécula (95). El alergeno unido al inmunocap suxametonio es la tiocholina, la cual tiene exactamente el mismo grupo amonio cuaternario que el suxametonio.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para que una persona tenga reacciones adversas a anestésicos generales, ha sido un tema controvertido. El sexo femenino es más afectado, alcanzando en algunas series un predominio de los relajantes musculares del 74% (96), la tiopentona y látex, aunque en este último caso no es extraño, puesto que los estudios de prevalencia se han realizado en personal hospitalario, mayoritariamente femenino (97). Asimismo, se ha publicado que la atopía puede ser un factor predisponente en algunas series, factor no encontrado por otros autores (98), aunque esta discordancia es lógica, al partir cada autor de una definición de atopía diferente. Esta relación parece más real en la sensibilización al látex (99). En las personas asmáticas, el único factor probado que empe-

ora dicha patología durante la anestesia es la colocación del tubo endotraqueal en pacientes asmáticos (100). En cuanto a la edad difiere la incidencia según el producto estudiado. Así, es menos frecuente en jóvenes con los relajantes musculares, en tanto que es más frecuente a esta edad para el látex (101). No parece ser factor predisponente la exposición previa a relajantes musculares, según las últimas series publicadas (102), aunque sí puede serlo en el caso del látex, entre el personal sanitario, niños con espina bífida, y trabajadores de la industria del látex (103).

La repetición de la anestesia general en un corto espacio de tiempo parece un factor de riesgo significativo, pero algunos autores recogen porcentajes que varían entre un 20-75% de pacientes con reacción a los relajantes musculares, que no habían recibido previamente estos fármacos (104, 105). Es poco significativo el leve aumento de la incidencia de reacciones anafilactoides en los pacientes con anestesia previa (65, 71, 104).

## PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS ANESTÉSICOS GENERALES

La situación ideal es poder detectar aquellos pacientes que llamamos "respondedores", que parecen más susceptibles al efecto liberador de histamina de los anestésicos.

Sin embargo, los intentos realizados de predicción mediante pruebas cutáneas, han sido un fracaso (106-110), y no son aplicables como prueba de detección selectiva preoperatoria, ni siquiera a la población que parece tener un mayor riesgo de reacciones graves perioperatorias, es decir, las mujeres y los sujetos atópicos (109, 111). Tampoco la prueba de liberación de histamina ha demostrado ser de momento capaz de descubrir a los individuos susceptibles, a pesar de su defensa por parte de algunos autores (112).

Debido a todo ello, tenemos que acudir a otras medidas. La primera y más inmediata es la utilización de los fármacos que sean menos potentes como liberadores de histamina: utilizar el vecuronio y pancuronio frente al atracurio y la succinilcolina, el fentanilo frente a la morfina y el etomidato o el propofol frente al tiopental. No obstante, se han descrito reacciones anafilácticas moderadas en la fase de inducción anestésica con el propofol, demostrándose mediante pruebas cutáneas positivas e intradermopreacción, asociada por un aumento de la histamina-mia por atracurio. Este caso ha sido descrito en una mujer, y los autores explican esta reacción por la sensibilización frente a epitopos comunes, grupo isopropilo y fenol contenidos en numerosos cosméticos y medicamentos (113). Por otro lado, hay que recor-

dar que el propolol en su primera formulación se utilizó para solubilizarlo en detergente cremophor, pero debido a que se producían reacciones anafilactoides, se cambió el solvente por una solución lipídica de aceite de soja, lecitina de huevo y glicerol.

También se ha demostrado que es eficaz administrar los fármacos lentamente y no en bolo (114, 115).

Otra medida interesante es la producción de fármacos cada vez menos liberadores; a este respecto se ha visto, por ejemplo, que uno de los estereoisómeros del atracurio tiene un gran poder relajante del músculo estriado, y un mínimo efecto sobre la histaminemia (116).

Otra posibilidad es el uso de anti-histamínicos H1 y H2 combinados, como premedicación anestésica, lo que se ha visto que es capaz de reducir de forma significativa la taquicardia-bradicardia, la hipotensión, la respuesta cutánea, e incluso, la reducción de pH gástrico inducida por la liberación de histamina (50, 117-121), aunque no sabemos si serán capaces de atenuar las reacciones anafilactoides suficientemente para disminuir su morbi-mortalidad.

Para disminuir y prevenir las reacciones al dextroano, se están usando haptenos monovalentes (122).

## TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS ANESTÉSICOS GENERALES

La adrenalina es el medicamento por excelencia en el tratamiento de la anafilaxia. La Academia Americana de Alergología e Inmunología establece el uso de la adrenalina en el tratamiento de la anafilaxia (123), y como alternativa al antihistamínico y esteroides de primera instancia.

Recientemente se ha debatido la ruta preferente de la administración de la adrenalina, sugiriéndose la intravenosa en las graves reacciones anafilácticas, pero el peligro que puede surgir es la precipitación de arritmias cardíacas. Las taquicardias supraventriculares son las más frecuentes en un 80%. Sin embargo, estas arritmias son más frecuentes en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, que habían recibido hidrocarburos halogenados (124).

## SUMMARY

The Spanish Societies of Allergology and Anesthesiology have established a protocol for action for the performance of allergy tests for anesthesia. The protocol was published by the General Directorate of INSALUD, along with an informed consent form for general and loco-regional

anesthesia, on 30 June 1994. Despite this, demands for care and requests for allergologic and anesthetic studies have increased.

This review examines the diagnostic, preventive, and therapeutic criteria for adverse reactions during general anesthesia according to the most relevant international literature. Pseudoallergic reactions are one of the most frequent and important adverse reactions that occur during general anesthesia. These reactions are caused by the release of histamine and, probably, other mediators. The histamine-releasing effect depends on the dose of the medication. The most potent medications are morphine and almost all muscular relaxants, in the following proportions (succinylcholine: 43%; vecuronium: 37%; pancuronium: 13%; alcuronium: 76%; atracurion: 6.8%; galamine: 56%). Somewhat less than 50% of all severe intraoperative allergic reactions are really anaphylactoid reactions.

The mediators involved in anaphylactic/anaphylactoid responses are: IgE in type I hypersensitivity mechanisms, IgA, immunocomplexes, complement activated by an alternative pathway, tryptase, and histamine.

Numerous and varied agents are involved. Table III lists general intravenous anesthetics; table IV shows muscular relaxants. According to national studies, intraoperative latex sensitization occurs in 1% to 5% of health-care personnel and 40% of children with spina bifida. More than 6% of blood donors have IgE against latex. Cross-reactions between latex and fruit proteins, such as banana and kiwi, have been reported. As many as 50% of patients with latex allergy have such cross-reactions, according to some authors.

Diagnostic methods include skin tests, challenge, histamine release test, RIA, human basophil optical degranulation test, and ImmunoCAP. Skin tests are the technique most often used in Allergology Units in Spain. Risk factors are debated. Although the female sex is accepted as predominant, atopy is controversial. The only known negative factor is the insertion of an endotracheal tube in asthmatic patients.

Prevention should begin with the selection of less potent drugs, such as histamine releasing agents. Slow administration of drugs, as opposed to bolus administration, has been demonstrated to be more effective. The use of combined H1 and H2 anti-histamines as a preanesthetic medication can significantly reduce tachycardia/bradycardia, hypotension, skin response, and even gastric pH changes induced by histamine release.

**Key words:** General anesthetics. Allergic reactions. Pseudoallergic reactions. Latex.

Correspondencia:

Dr. A. Sánchez Palacios  
Unidad de Alergología  
Hospital Insular  
Avda. Dr. Pasteur, s/n  
35016 Las Palmas de Gran Canaria

## BIBLIOGRAFÍA

1. Laxenaire ME, Moniret-Vautrin Dam Boileau S, Mueller R. Adverse reactions to intravenous agents in anaesthesia in France. *Klin Wochenschr* 1982;60:1006-9.
2. Fisher MM, Blado BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:97-104.
3. Galleyly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reaction during anaesthesia. Seven years experience the intradermal testing. *Anaesthesia* 1985;40:329-40.
4. Laxenaire MC (on behalf of a working party). Drugs and other agents involved in anaphylactid shock occurring during anaesthesia. A french multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:91-6.
5. Laxenaire MC. Drugs and other agents involved anaphylactic shock occurring during anaesthesia anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A french multicenter epidemiological inquiry. *A Fr Anesth Reanim* 1993;12:91-6.
6. Moscicki RA, Sockin SM, Corsello BF, et al. Anaphylaxis during induction of general anaesthesia: subsequent evaluation and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:325-31.
7. Beaudouin E, Pupil P, Jacson F, et al. Allergie professionnelle au latex-Enquête prospective sur 907 sujets du milieu hospitalier. *Rev Fr Allergol* 1990;30:157-61.
8. Alam M, Anrep GV, Baroum GS, Tallat M, Weiniger E. Liberation of histamine from the skeletal muscle by curare. *Journal of Physiology (London)* 1939;95:148-58.
9. Evans F, Gluld J. Relation between sensitivity to thiopentone, sulphonamides and sunlight. *BMJ* 1952;1:417-9.
10. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaphylactic reactions associated with anaesthesia. London: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; 1990.
11. Moss J, Roson CE, Savarese JJ, Philbin DM, Kniffen KJ. Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anaesthesia* 1981;55:19-25.
12. Philbin DM, Moss J, Akins CW, et al. The use of H1 and H2 histamine antagonists with morphine anesthesia: a double-blind study. *Anesthesiology* 1981;55:292-6.
13. Lavery GGM, Clarke RSJ, Watkins J. Histaminoid responses to atracurium, vecuronium and tubocurarine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985;4:180-3.
14. Barnes PK, Reny-Martin N, Thomas VJE, Watkins J. Plasma histamine levels following atracurium. *Anaesthesia* 1986;41: 821-4.
15. Hosking MP, Lennon RC, Gronest GA. Comined H1 and H2 receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1988;67:1089-95.
16. Sniper N. The estimation and comparison of histamine release by muscle relaxants in man. *Br J Anaesth* 1952;24: 232-7.
17. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Mouton C, Widmer S, Pupil P. Modification de la réactivité cutanée dans l'anaphylaxie aux myorelaxantes et hypnotiques après administration d'anti H1, d'anti H2 et de tritoqualine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:225-30.
18. Booij LHDJ, Krieg N, Crul JF. Intradermal histamine releasing effect caused by Org-NV 45. *Acta Anaesth Scand* 1980;24: 393-4.
19. Levy JH, Adelson D, Walker B. Wheal and flare responses to muscle relaxants in humans. *Agents Actions* 1991;34:302-8.
20. Igéa JM, Fernández M, Lázaro M, Vélez M. Efecto liberador de histamina de los fármacos utilizados en la anestesia general. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1996;11:117-26.
21. Vervloet D, Nisanrowsa E, Arnaud A, et al. Adverse reactions to suxamethonium and other muscle relaxants under general anaesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:552-9.
22. Harle DG, Blado BA, Fisher MM. Detection of IgE antibodies to suxamethonium after anaphylactic reactions during anaesthesia. *Lancet* 1984;1:930-2.
23. Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxants drugs: cross reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol* 1983;20:1393-400.
24. Watkins J. Anaphylactoid reactions to IV substances. *Br J Anaesth* 1979;51:51-60.
25. Moudgil GC. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:400-14.
26. Stoeling RK. Allergic reactions during anesthesia. *Anesth Analg* 1983;62:341-56.
27. Radford SG, Lockyer JA, Simpson PJ. Immunological aspects of adverse reactions to althesin. *Br J Anaesth* 1982;54:859-63.
28. Klatskin G, Kimberg DV. Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *N Engl J Med* 1995; 280:515-6.
29. Paronetto F, Popper H. Lymphocyte stimulation induced by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane. *N Engl J Med* 1970;283:277-80.
30. Walton B, Dumonde DC, Williams C, et al. Lymphocyte transformation. Absence of increased responses in allergic halothane jaundice. *JAMA* 1973;225:494-8.
31. Vergani D, Tsantoulas D, Eddleston AL, et al. Demonstration of sensitization to halothane altered liver components in patients with severe halothane hepatitis. *Lancet* 1979;2:801-3.
32. De Sware RD. Alergia a drogas. In: Roy P (eds.). *Enfermedades alérgicas, diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Ediciones Cea; 1988. p. 505-660.
33. Parker CW. Major drugs acting on the central nervous system. In: De Weck AL, Bundgaard H (eds.). *Allergic reactions to drugs*. London: Editorial Board; 1983. p. 243-58.
34. Task Force on allergic reactions to latex: Committee Report. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:16-8.
35. Pepys J, Pepys EO, Baldo BA, Whitwam JG. Anaphylactic/anaphylactoid reactions to anaesthetic and associated agents. Skin prick tests i aetiological diagnosis. *Anaesthesia* 1994; 49:470-5.
36. Kwittken PL, Sweenberg SK, Campbell DE, Pawlowski NA. Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E. *Pediatrics* 1995;95:693-9.
37. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralté J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73:309-14.
38. McCormack DR, Heisser AI, Smith LI. Intraoperative vecuronium anaphylaxis compounded by latex hypersensitivity. *Ann Allergy* 1994;73:405-8.
39. Kwittken PL, Sweenberg SK, Campbell DE, Pawlowski NA. Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E. *Pediatrics* 1995;95:693-9.
40. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;i:466-9.
41. Laxenaire ME, Charpentier, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A french multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994;13:301-10.

42. Lorenz W, Doenicke A, Messmer K, Reimann HJ, Thermann M, Lahn W, et al. Histamine release in human subjects by modified gelatin (haemaccel) and dextran: an explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions? *Br J Anaesth* 1976;48:151-65.
43. Lorenz W, Doenicke A, Schöning B, Ohmann C, Grote B, Neugebauer E. Definition and classification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery: studies in the conscious human subject. *Klin Wochenschr* 1982;60:896-913.
44. Watkins J, Thornton JA. Immunological and non-immunological mechanism involved in adverse reactions to drugs. *Klin Wochenschr* 1982;60:958-64.
45. Beaaen MA, Robinson-White A, Roderick NB, Kauffman GL. The demonstration of histamine release in clinical conditions: a review of past and present assay procedures. *Klin Wochenschr* 1982;60:873-81.
46. Moss J, Rosow CE. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 1983;59: 330-9.
47. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Van Etten APV, Kripke BJ. Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987;66:723-30.
48. Moss J, Rosow CE, Saverese JJ, Philbin DM, Kniffen KJ. Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology* 1981;55:19-25.
49. Basta SJ, Moss J, Saverese JJ, et al. Cardiovascular effects of BW444V: correlation with plasma histamine levels. *Anesthesiology* 1981;55:A198.
50. Philbin DM, Moss J, Akins XW, et al. The use of H1 and H2 histamine antagonists with morphine anesthesia: a double-blind study. *Anesthesiology* 1981;55:292-6.
51. Tryba M, Triene M, Wruck G, Zenz M. Kardiovaskuläre reaktionen und histaminfreisetzung nach atracurium - ein problem der dosis? *Anaesthesist* 1988;37:483-8.
52. Fisher MM, Baldo BA. Role of IgE in anaphylactoid reactions during anesthesia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:133-6.
53. Stoeling RK. Allergic reactions during anesthesia. *Anesth Analg* 1983;62:341-56.
54. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Moeller R. Anaphylaxis due to succinylcholine. Immunoallergological study of thirteen cases. *Clinical Allergy* 1981;11:175-83.
55. Vervloet D, Arnaud A, Vellieux P, Kaplanski S, Charpin J. J Allergy Clin Immunol 1979;63:348-53.
56. Fisher MM. Intradermal testing in the diagnosis of acute anaphylaxis during anesthesia: results of five years experience. *Anesth Intensive Care* 1979;7:58-61.
57. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Boileau S. Choc anaphylactique au suxaméthonium. A propos de 18 cas. *Ann Fr Anesth Réanim* 1982;1:29-36.
58. Vervloet D, Nizankowska E, Arnaud A, Senft M, Alazia M, Charpin J. Adverse reactions to suxamethonium and other muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:552-9.
59. Moneret-Vautrin DA, Guéant JL, Kamel L, Laxenaire MC, Elkholty S, Nicolas JP. Anaphylaxis to muscle relaxants: cross-sensitivity studied by radioimmunoassays compared to intradermal tests in 34 cases. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:745-52.
60. Leynadier F, Sansaricq M, Didier JM, Dry J. Dépistage des allergiques aux myorelaxants par prick-tests préchargés. *Presse Med* 1986;15:2072.
61. Wood M, Watkins J, Wild G, Levy CJ, Harrington C. Skin testing in the investigation of reactions to intravenous anaesthetic drugs. A prospective trial of atracurium and tubocurarine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:176-9.
62. Lavery FF, Clarke RSJ, Watkins J. Histaminoid responses to atracurium, vecuronium and tubocurarine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:180-3.
63. Moneret-Vautrin DA, Mouton C, Widmer S. Anaphylaxie aux myorelaxants. Valeur prédictive des intradermoréactions et recherche de l'anaphylaxis croisée. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:186-91.
64. Didier A, Benzarti M, Senft M, et al. Allergy to suxamethonium: persisting abnormalities in skin tests, specific IgE antibodies and leucocyte histamine release. *Clin Allergy* 1987;17:385-92.
65. Didier A, Benzarti M, Alazia M, et al. Accidents anaphylactiques au suxamethonium. *Ann Fr Anesth Réanim* 1986;5:361-6.
66. Assem ESK, Frost PG, Levis RD. Anaphylactic like reaction to suxamethonium. *Anesthesia* 1981;36:405-10.
67. Facon A, Grosset P, Tonnel AB, Shcherpereel P. Intérêt des tests de libération de l'histamine leucocytaire et des intradermoréactions dans le diagnostic des accidents anaphylactiques aux produits anesthésiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:233-7.
68. Yougman PR, Taylor KM, Wilson JD. Anaphylactoid reactions to neuromuscular blocking agents: a commonly undiagnosed condition? *Lancet* 1983;10:597-8.
69. Fisher MM, Baldo BA. Role of IgE in anaphylactoid reactions during anaesthetic allergy. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4: 192-4.
70. Laxenaire MC. Prévention des réactions anaphylactoides peranesthésiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:99-100.
71. Laxenaire MC, Manel J, Borgo J, Moneret-Vautrin DA. Facteurs de risque d'histaminoliberation: étude prospective dans une population anesthésiée. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:158-66.
72. Galletly DC, Treuren BC. Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years experience of intradermal testing. *Anesthesia* 1985;40:329-33.
73. Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxants. Cross sensitivity between relaxants. *Anesth Intensive Care* 1980;8:211-3.
74. Gueant JL, Kamel L, Moneret-Vautrin DA, Widmer S, Laxenaire MC, Nicolas JP. Radioimmunoassay method for the detection of IgE antibodies specific to alcuronium. *Ann Fr Anesth Réanim* 1986;5:570-3.
75. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Mouton C. Anaphylaxis croisée avec le vecuronium. *Ann Fr Anesth Réanim* 1984;3:467-70.
76. Vergnenegre A, Bataille A, Bonnaud F, Eichler B, Germouth J. Skin tests in the exploration of perianesthetic complications. *Allerg Immunol* 1986;18:29-34.
77. Fisher MM. Reaginic antibodies to drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* 1980;52:318-20.
78. Boileau S, Hummer Sigel M, Moeller R, Drouet N. Reévaluation des risques respectifs d'anaphylaxie et d'histaminoliberation avec les substances anesthésiologiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:195-204.
79. Moudgil GC. Can Anaesth Soc J 1986;33:400-14.
80. Fisher MM, Baldo BA. Role of IgE in anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:192-4.
81. Symons NLP, Hobes AFF, Leaver HK. Anaphylactoid reactions to vancomycin during anaesthesia: two clinical reports. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:178-81.
82. Vervloet.
83. Baldo BA, Harle DG, Fisher MM. In vitro diagnosis and studies on the mechanism of anaphylactoid reactions to muscle relaxant drugs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:139-45.
84. Fisher M. Intradermal testing in the diagnosis of acute anaphylaxis during anaesthesia: results of five years experience. *Anesth Intensive Care* 1979;7:58-61.
85. Harle DG, Baldo BA, Fisher MM. Assays for, and cross-reactivities of, IgE antibodies to the muscle relaxants gallamine, decamethonium and succinylcholine (suxamethonium). *Journal of Immunological Methods* 1985;78:213-305.
86. Didier A, Cador D, Bongrand P, et al. Role of the quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:578-84.

87. Harle DG, Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Molecular Immunology* 1983;20:1393-400.
88. Harle DG, Baldo BA, Smal MA, Wajon P, Fisher MM. Detection of thiopentone-reactive IgE antibodies following anaphylactoid reactions during anaesthesia. *Clin Allergy* 1986;16:493-8.
89. Harle DG, Baldo BA, Smal MA, Fisher MM. Drugs as allergens: the molecular basis of IgE binding to thiopentone. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;84:277-83.
90. Wstkins J. Investigation of alergic and hypersensitivity reactions to anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1987;59:104-11.
91. Segalen C, Hieblot C, Clauquin C, Lavigne F, Benveniste J. Human basophyl degranulation test in the diagnosis and prevention of peranesthetic anaphylactoid diagnosis and prevention of peranesthetic anaphylactoid complications. *Ann Fr Anesth Réanim* 1986;5:356-60.
92. Drouet M, Sabah A, Le Sellin J, Bonneau JC. Complications induced by general anesthetics. *Allerg Immunol* 1986;18:23-7.
93. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Watkins J. Diagnosis of the causes of anaphylactoid anaesthetic reactions. A report of the recommendations of the joint anaesthetic and immuno-allergological workshop, Nancy, France: 19 March 1982. *Anaesthesia* 1983;38:147-8.
94. Lorenz W, Doenicke A, Schoning B, Ohmann CH, Grote B, Neugebauer E. Definition and clasification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery: studies in the conscious human subject. *Klin Wochenschr* 1982;60:896-913.
95. Birnbaum J, Vervloet in Assem E-SK (ed). Allergic reactions to anaesthetics. Clinical and basic aspects. *Monogr Allergy* 1992;30:15-23.
96. Moscicki RA, Sockin SM, Corsello BF, et al. Anaphylaxis during induction of general anaesthesia: subsequent evaluation and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:325-31.
97. Beaudouin E, Pupill P, Jacson F, et al. Allergie professionnelle au latex-Enquête prospective sur 907 sujets du milieu hospitalier. *Rev Fr Allergol* 1990;30:157-61.
98. Fisher M, Outhred A, Bowley CJ. Can clinical anaphylaxis to anesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth* 1987;59:690-2.
99. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin F, Widmer S, et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:668-77.
100. Schnider SM, Papper EM. Anesthesia for the asthmatic patient. *Anesthesiology* 1961;22:886-9.
101. Fisher M, Nore DG. The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anesthesia. *Anesth Intensive Care* 1981;9:226-34.
102. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. The risk of allergy related to general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 1993;23:629-33.
103. Tarlo M, Wong L, Roos J, Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:626-31.
104. Vervloet D. Allergy to muscle relaxants and related compounds. *Clinical Allergy* 1985;15:501-8.
105. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Boileau S, Grilliat JP, Widmer S, Croizier A. Facteurs de risque des réactions anaphylactoides aux myorelaxants. Etude retrospective a partir de 103 chocs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:152-7.
106. Moneret-Vautrin DA, Mouton C. Anaphylaxie aux myorelaxants. Valeur prédictive intradermoréactions et recherche de l'anaphylaxie croisée. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:186.
107. Lavery GG, Clarke RSJ, Watkins J. Histaminod responses to atracurium, vecuronium and tucocurarine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:180-3.
108. Wood M, Watkins J, Wild G, Levy CJ, Harrington C. Skin testing in the investigation of reactions to intravenous anaesthetic drugs. A prospective trial of atracurium and tubocurarine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:176-9.
109. Fisher MM, Ooothered A, Bowey CJ. Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth* 1987;59:690-2.
110. Fisher MM. Skin testing in the preoperative diagnosis of anaesthetic allergy. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:192-4.
111. Viutton D, Neidhardt-Audion M, Girardin P, et al. Caractéristiques épidémiologiques de 21 accidents anaphylactoides peranesthésiques observés dans une population de 12.855 sujets opérés. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:167-72.
112. Laxenaire MC, Gueant JL, Moneret-Vautrin DA. Histamine release in vivo and in vitro induced by hypnotics in normal and atopic patients. *Agents Actions* 1992;36:172-6.
113. Villas Martínez F, Jural A, Garmendia FJ. Reacción anafiláctica en la inducción cunestésica con propofol. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1967;12:364-6.
114. Powell JR, Brrody MJ. Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. *J Pharmacol Exp Ther* 1976;196:1-14.
115. Rosow CE, Basta SJ, Savarese JJ, et al. BW785V: correlation of cardiovascular effects with increases in plasma histamine. *Anesthesiology* 1980;53:S270.
116. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, et al. The cardiovascular effects and histamine releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1131-8.
117. Moos J, Philbin DM, Rosow CE, Basta SJ, Gelb C, Savarese JJ. Histamine release by neuromuscular blocking agents in man. *Klin Wochenschr* 1982;60:891-5.
118. Lorenz W, Sitter H, Stinner B, et al. Controlled clinical trials and cross-sectional studies with plasmahistamine measurements and histamine receptive antagonists: solving the problem of preoperative H1±H2-prophylaxis by asking new questions. *Agents Actions* 1991;33 Supl:197-230.
119. Besredka A. Comment empêcher l'anaphylaxie. *Comptes-rendus. Hebdomadaire des Séances de la Société de Biologie*; 1907. p. 87-118.
120. Treuren BC, Galletly DC, Robinson BJ, Sohrt TG, Ure RW. The influence of the H1 and H2 receptor antagonists, terfenadine and ranitidine on the hypotensive and gastric pH effects of the histamine releasing drugs, morphine and d-tubocurarine. *Anaesthesia* 1993;48:758-62.
121. Doenicke A, Lorenz W. Anti H1- and anti H2-pre-medication. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985;4:214-20.
122. Ljungstrom KG, Renck H, Hedin H, Richter W, Rosberg B. Prevention of dextran-induced anaphylactic reactions by hapten inhibition. I.A. Scandinavian multicenter study on the effects of 10 ml dextran 1, 15% administered before dextran 70 or dextran 40. *Acta Chir Scand* 1983;149:341-8.
123. The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis academy of allergy and Immunology Board of Directors. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:666-8.
124. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:17-21.