

## Reacciones pseudoalérgicas durante la anestesia general

Juan Manuel Igea Aznar, Mar Fernández Campos\*, Milagros Lázaro Sastre

*Clínica Alergoasma, Salamanca. \*Hospital Virgen de la Concha, Zamora.*

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. Aunque el estrés del paciente y el propio traumatismo quirúrgico pueden contribuir a su aparición, su principal causa es el efecto liberador de histamina que muchos de los fármacos empleados poseen debido a su estructura química; este efecto se ejerce especialmente sobre los mastocitos y depende de la dosis del fármaco. Los más potentes en este sentido son la morfina y casi todos los relajantes musculares. Todos ellos son capaces de producir síntomas y signos clínicos debido a este efecto, cuya gravedad va en función del tipo y concentración del fármaco administrado y de la susceptibilidad individual de cada paciente. Aunque la reacción pseudoalérgica a que dan lugar suele ser leve e incluso pasar muchas veces inadvertida, se calcula que aproximadamente el 50 % de las reacciones alérgicas/pseudoalérgicas intraoperatorias graves se deben a la liberación de histamina. Este tipo de reacciones pueden reducirse administrando previamente antihistamínicos- $H_1$  y  $H_2$ , utilizando fármacos menos liberadores de histamina o administrándolos por vía IV lentamente; no obstante, debido sobre todo a la baja frecuencia de las reacciones anafilactoides, no hay acuerdo respecto a cuándo se deben utilizar dichas medidas.

**PALABRAS CLAVE:** Anestésicos / Liberación de histamina / Premedicación / Reacción pseudoalérgica / Relajantes musculares.

## Pseudoallergic reactions during general anaesthesia

The pseudoallergic reactions are one of the most frequent adverse events occurring during general anaesthesia and are caused by histamine and probably other mediators release. Although the patient's stress and the surgical trauma can contribute to its development, the most important cause is the histamine release effect of several drugs employed in anaesthesia due to their chemical structure. This effect mainly occurs on mast cells and depends on the dose. In this sense, the most potent ones are morphine and muscle relaxants. All of them are able to elicit symptoms and signs due to this effect, the severity of which is related with the type and concentration of the administered drug and the individual susceptibility of each patient. Although the pseudoallergic reactions produced use to be mild and even not noticed, it's estimated that roughly the 50 % of the severe intraoperative allergic/pseudoallergic reactions are due to histamine release. This type of reactions can be reduced by previously administering  $H_1$ - and  $H_2$ -antihistamines, by using less histamine releaser drugs or by a slow IV administration; nevertheless, there is not agreement about when to use that measures, mainly because the small frequency of the anaphylactoid reactions.

**KEY WORDS:** Anesthetics / Histamine release / Muscle relaxants / Premedication / Pseudoallergic reaction.

Las reacciones pseudoalérgicas a fármacos son aquellas reacciones adversas que simulan una reacción alérgica de cualquier tipo pero que no están producidas por un mecanismo inmunitario.

Esta definición separa por tanto claramente este tipo de reacciones de las verdaderas reacciones alérgicas, en las que sí se puede demostrar la intervención de tal mecanismo.

Durante un procedimiento médico tan importante como la anestesia general se administran directamente en el torrente circulatorio dosis elevadas de fármacos muy activos, que poseen estructuras complejas capaces, por una parte, de evocar respuestas alérgicas y, por otra, de estimular directamente a los mastocitos y los basófilos para que liberen la histamina que albergan. Este último mecanismo es el responsable de las reacciones pseudoalérgicas que se producen durante la anestesia general.

La importancia de estas reacciones pseudoalérgicas durante la anestesia es tal que hasta hace tan sólo 25 años los anesthesiólogos dudaban de la existencia de verdaderas reacciones de hipersensibilidad a los fármacos que utilizaban, de manera que todas las reacciones adversas «alérgicas» que observaban las atribuían a su efecto liberador de histamina<sup>1</sup>. Por ello, el conocimiento de cuáles son los fármacos que poseen la propiedad de liberar histamina y de la importancia real de ésta sobre la morbimortalidad perioperatoria son asuntos que han preocupado a estos profesionales desde hace ya varios decenios.

Nosotros vamos a tratar en este trabajo de analizar y resumir la abundantísima y discrepante información existente sobre el tema de las reacciones pseudoalérgicas ocurridas durante la anestesia general, dejando a un lado el otro gran capítulo de las reacciones alérgicas a los anestésicos que merece una revisión aparte.

### **PROPORCION DE REACCIONES ANAFILACTICAS/REACCIONES ANAFILACTOIDES INTRAOPERATORIAS**

La incidencia de reacciones «alérgicas» graves intraoperatorias varía ampliamente según los países: desde 1:10000 anestésias en Australia<sup>2</sup> hasta 1:1250 en Nueva Zelanda<sup>3</sup>. Conocer exactamente cuáles son en realidad anafilácticas y cuáles anafilactoides es muy difícil ya que ambas comparten una expresión clínica común. Además, el hecho de que algunos fármacos utilizados en la anestesia sean liberadores inespecíficos de histamina en los mastocitos cutáneos dificulta el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad mediante pruebas cutáneas; finalmente, hay que decir que sólo hace 13 años que disponemos de herramientas para

detectar anticuerpos IgE específicos frente a algunos de los fármacos administrados en la anestesia, el único medio de demostrar sin reparos que la reacción adversa ocurrida fue alérgica.

Debido a todo ello, en las diferentes series publicadas de reacciones adversas a anestésicos se habla indistintamente de reacciones pseudoalérgicas, alérgicas, anafilácticas o anafilactoides en función de criterios clínicos muy discutibles en muchos de los casos o incluso en función de modas 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/anafilactoides es un estudio realizado en 1990-91 en los Departamentos de Anestesia y Alergología de 21 hospitales franceses<sup>4</sup>. En él se evaluaron 1585 pacientes con reacciones graves intraoperatorias. Estos departamentos poseen una amplia experiencia en reacciones adversas intraoperatorias y en 17 de ellos se realizaron a los pacientes, además de pruebas cutáneas, pruebas de detección de anticuerpos IgE por diferentes métodos. Con todo ello, consideraron que el 52 % de las reacciones fueron reacciones anafilácticas mediadas por IgE y el 48 % restante reacciones anafilactoides. La causa más frecuente de reacciones mediadas por IgE fueron los relajantes musculares; dentro de este grupo, la principal causa fue la succinilcolina (43 %) seguido del vecuronio (37 %) y ya más alejados el pancuronio (13 %), el alcuronio (7,6 %), el atracurio (6,8 %) y la galamina (5,6 %) —todo ello a pesar de que los relajantes más usados en Francia son por orden decreciente el vecuronio, el atracurio, el pancuronio, la succinilcolina, el alcuronio y la galamina—. Por desgracia, no nos muestran los fármacos responsables de las reacciones anafilactoides. Pero resulta interesante detenernos un momento y ver cómo los relajantes musculares más liberadores de histamina (como veremos más adelante) son los que menos problemas de hipersensibilidad dan y los menos liberadores los que más respuestas mediadas por IgE evocan. La succinilcolina especialmente parece tener una estructura molecular que favorece las respuestas mediadas por IgE y el entrecruzamiento de las moléculas de este anticuerpo situadas sobre sus receptores en los basófilos y los mastocitos<sup>5</sup>; ade-

más, es uno de los fármacos más referenciado como causante de reacciones graves intraoperatorias<sup>6-9</sup>, lo que como veremos contrasta con su moderado poder liberador de histamina.

Existen otras pequeñas series de pacientes con reacciones anafilácticas/anafilactoides en las que los estudios inmunológicos no son capaces de demostrar la existencia de anticuerpos IgE específicos en el 40-50 % de los casos<sup>8, 10, 11</sup>. El resto podría corresponder tanto a reacciones pseudoalérgicas como a falsos negativos de las pruebas inmunológicas, aunque resulta llamativa la proximidad de esta cifra con el 48 % del estudio epidemiológico francés.

Probablemente, podemos concluir que algo menos del 50 % de las reacciones «alérgicas» graves intraoperatorias son en realidad reacciones anafilactoides, lo que subraya la importancia de este tipo de reacciones.

### ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1939, el Dr. Alam y col.<sup>12</sup> estudiaban si la estimulación de un músculo curarizado daba lugar a un aumento de la histamina en la vena que emergía de él. De forma accidental, descubrieron que la administración del curare (una mezcla compleja de alcaloides, entre los cuales destaca el relajante muscular d-tubocurarina) se seguía de una gran liberación de la histamina almacenada en el músculo; esta observación se mantuvo en animales de experimentación, en los que vio que el principal origen de ese aumento de la histamina en la sangre era el músculo esquelético y en menor cuantía el cardíaco. Este mismo efecto se observó posteriormente como veremos más adelante con los primeros relajantes musculares utilizados en la anestesia, como la d-tubocurarina, la metocurarina y otros.

A esto se unió la observación de que otro fármaco muy utilizado en la anestesia general, la morfina, era también capaz de liberar histamina en gran cantidad, lo que producía problemas intraoperatorios graves<sup>13, 14</sup>. Más tarde, el problema se acentuó con la introducción de un nuevo disolvente para el diacepam y el propanidid, el Cremophor, que resultó un magnífico liberador de histamina<sup>15</sup> y del expansor del plasma poligenina o Hemocce<sup>16</sup>.

Todo ello centró enormemente la atención de anesthesiólogos, inmunólogos y laboratorios farmacéuticos en este efecto liberador de histamina. La llegada de métodos más exactos de medir la histamina en los líquidos corporales colaboró en las décadas de los 70 y 80 a realizar múltiples trabajos sobre este tema, lo que terminó en la atribución de un efecto liberador de histamina a prácticamente todos los fármacos que se utilizaban en la anestesia general: los tiobarbitúricos<sup>17, 18</sup>, el etomidato<sup>16</sup>, el propofol<sup>19</sup>, las benzodiazepinas<sup>20, 21</sup>, los analgésicos opiáceos<sup>22, 23</sup> y sobre todo los relajantes musculares<sup>24, 25</sup>. Por otro lado, y como ya se ha dicho, hasta 1983<sup>26</sup> no se demostraron anticuerpos IgE específicos frente a los fármacos utilizados en anestesia, lo que contribuía a que muchos anesthesiólogos dudaran de su existencia y se refirieran más a las reacciones anafilactoides que a las anafilácticas.

Todas estas circunstancias impusieron y generalizaron la idea de que todos los fármacos anestésicos eran liberadores inespecíficos de histamina, y de hecho así se puede leer actualmente en muchos textos médicos y quirúrgicos.

Sin embargo, aunque esta idea tiene su base científica, no resulta cierta en su conjunto. En primer lugar, porque el supuesto poder liberador de histamina de algunos de estos fármacos no se ha confirmado posteriormente. Segundo, porque sustancias que sí lo eran como el disolvente Cremophor han desaparecido del mercado y otras como el expansor Hemocce se han vuelto a formular obteniéndose un preparado mucho más seguro<sup>27</sup>. Tercero, porque hasta muy recientemente no se ha cuantificado la potencia liberadora de histamina real de estos fármacos ni se ha determinado si esa propiedad es capaz de producir en la práctica consecuencias clínicas adversas. Por último, porque muchas veces no se ha tenido en cuenta que otros factores diferentes a los fármacos administrados pueden provocar liberaciones de histamina al torrente circulatorio durante el acto anestésico; por ejemplo, se sabe que el simple estrés que produce la permanencia en un quirófano da lugar a una histaminemia basal elevada y que la intubación endotraqueal e incluso la administración de suero fisiológico producen liberaciones de histamina en un porcentaje considerable de sujetos<sup>16, 28, 29</sup>. Además, en ciertos pacientes la simple incisión de la piel o la perfusión de una zona

previamente isquémica puede provocar aumentos de la histaminemia<sup>30, 31</sup>, aunque en general no se considera que el traumatismo quirúrgico provoque liberaciones de histamina significativas.

### POTENCIA DE LOS FARMACOS LIBERADORES DE HISTAMINA: ACCION SOBRE LOS MASTOCITOS O LOS BASOFILOS

Analizaremos este tema por grupos farmacológicos.

#### Relajantes musculares

Se utilizan durante la anestesia como coadyuvantes para impedir el movimiento voluntario e involuntario del paciente.

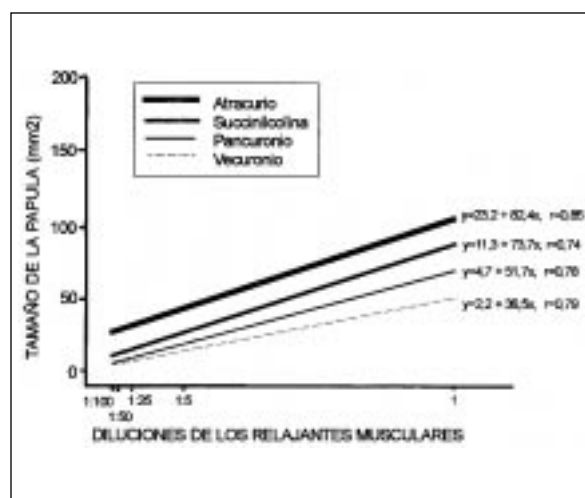
La primera sustancia con acción relajante sobre el músculo estriado conocida fue el curare, a partir del cual se aisló la d-tubocurarina. En cuanto empezó a utilizarse este último como relajante muscular en la década de los 40, se empezaron a observar reacciones adversas con cuadros de hipotensión, erupciones cutáneas y broncospasmo, que se relacionaron con su poder liberador de histamina<sup>32</sup>; no obstante, hasta 1981 no se demostró que la hipotensión inducida por la d-tubocurarina se correlacionaba directamente con el aumento de la histamina plasmática<sup>33</sup>. A este trabajo siguieron otros muchos que ratificaban este efecto de la d-tubocurarina<sup>22, 34</sup> y también el de un nuevo relajante derivado como éste de la benzilisoquinolina denominado atracurio<sup>29, 35-37</sup>.

Además de estudiar los aumentos de la histamina plasmática en voluntarios al administrar estos relajantes, también se empezó a estudiar este efecto mediante pruebas intradérmicas. El primero que utilizó este método fue Sniper en 1952<sup>38</sup>, que fue testigo de cómo un anestesiólogo inyectaba inadvertidamente d-tubocurarina en la piel de un paciente y se formaba una pápula rodeada de eritema, respuesta que después se vio que se atenúa con la administración de antihistamínicos<sup>39</sup>. Después, otros estudios han utilizado este método para valorar el efecto liberador de histamina de diferentes relajantes y compararlos<sup>40-44</sup>. No obstante, estos trabajos ofrecen resultados difíciles de

interpretar ahora desde un punto de vista clínico ya que muchos de ellos estudian fármacos ya prácticamente en desuso y utilizan concentraciones equimolares y no equipotentes.

Nuestro grupo trató recientemente de obviar estos inconvenientes y estudió mediante pruebas intradérmicas el poder liberador de histamina de varios relajantes musculares de uso frecuente utilizando dosis equipotentes y varias diluciones<sup>45</sup>. 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 (véase la Fig. 1). 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 y que se comentarán más adelante, se mantiene este orden de potencia liberadora de histamina.

Stellato y col.<sup>46</sup> estudiaron también recientemente este efecto de los relajantes sobre mastocitos humanos aislados de la piel, el músculo cardíaco y el pulmón. El atracurio se comportó como el más potente liberador de histamina en los mastocitos cutáneos, cardíacos y pulmonares; la d-tubocurarina y el vecuronio ejercieron una acción menos potente que el atracurio y limitada a los



**Fig. 1.** Rectas de regresión obtenidas con cuatro relajantes musculares a partir de las concentraciones a las que se probó en intradermorreacción y el área de la pápula obtenida en 30 pacientes. A continuación de cada recta se muestra su ecuación correspondiente y el coeficiente de correlación lineal obtenido, las cuatro rectas resultaron paralelas (test de la covarianza) (Ref 45).

mastocitos cutáneos y pulmonares; en cambio la succinilcolina no liberó histamina de ninguno de ellos y el vecuronio débilmente de los mastocitos cutáneos y pulmonares (véase la Tabla I).

En todos estos trabajos se observa una marcada heterogeneidad en la respuesta 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 *in vivo* que encuentran pacientes que responden a la administración de los relajantes con aumentos de la histaminemia (llamados «respondedores») y otros que no (llamados «no respondedores»)<sup>16, 22, 29</sup>; estos estudios se revisarán más adelante.

Respecto a la acción de los relajantes sobre los basófilos, nuestro grupo encontró en un estudio realizado mediante la prueba de liberación de histamina<sup>47</sup> que únicamente el atracurio ejercía este efecto a las concentraciones de 10 mg/mL (a la

que se administra habitualmente a los pacientes) y 2 mg/mL, perdiendo este efecto a diluciones mayores. Este efecto fue muy acusado, de manera que a 10 mg/mL, el atracurio liberó una mediana del 80 % de la histamina total contenida en los leucocitos.

Sólo el grupo de Stellato<sup>46</sup> estudió también la acción de los relajantes musculares sobre los basófilos humanos. Ellos no observaron liberación de histamina en los basófilos con ningún relajante incluido el atracurio. La explicación para esta aparente discordancia entre sus resultados y los nuestros es que ellos utilizaron concentraciones entre  $10^{-3}$  y  $10^{-5}$  molar, que corresponden a las diluciones 1:25 y 1:125 de nuestro estudio, en las que nuestros resultados fueron también negativos (véase la Tabla I).

En ambos trabajos, y a diferencia de la acción sobre los mastocitos, el comportamiento de los relajantes sobre los basófilos fue muy homogéneo de manera que la presencia o ausencia de efecto

**Tabla I.** Efecto liberador de histamina de los fármacos utilizados en la anestesia general sobre células humanas

| Fármaco                                     | Basófilos | Mastocitos |            |           |
|---|-----------|------------|------------|-----------|
|   |           | Cutáneos   | Pulmonares | Cardíacos |
| <i>Relajantes musculares</i>                |           |            |            |           |
| Tubocurarina                                | -         | +          | +          | +         |
| Atracurio                                   | +/-       | +          | +          | -         |
| Succinilcolina                              | -         | +/-        | -          | -         |
| Pancuronio                                  | -         | +          |            |           |
| Vecuronio                                   | -         | +          | +          | -         |
| <i>Analgésicos opiáceos</i>                 |           |            |            |           |
| Morfina                                     | -         | +          |            | -         |
| Buprenorfina                                | -         | -          | +          | -         |
| Fentanilo                                   | -         | -          | -          | -         |
| <i>Anestésicos intravenosos no opiáceos</i> |           |            |            |           |
| Tiopental                                   | -         | +/-        | -          | -         |
| Tiamilal                                    |           | +          |            |           |
| Pentobarbital                               |           | -          |            |           |
| Metohexital                                 |           | -          |            |           |
| Propofol                                    | -         | -          | +          | -         |
| Ketamina                                    | -         |            | +          | -         |
| Etomidato                                   | -         | -          |            |           |
| Diacepam                                    | -         | +          | +          |           |
| Flunitracepam                               | -         | +          | +          |           |
| Midazolam                                   | -         | -          | +          | -         |

La tabla se ha confeccionado con los diferentes trabajos que estudian el efecto liberador de histamina de los fármacos mediante pruebas intradérmicas o con células aisladas a partir de tejidos humanos.

Signos: +, tiene efecto liberador de histamina; -, no tiene efecto liberador de histamina; +/-, hay datos discrepantes entre unos autores y otros; la ausencia de cualquiera de los signos precedentes indica que no existen estudios al respecto.

liberador y su magnitud fue muy similar en todos los pacientes.

A partir de los trabajos que emplearon las pruebas intradérmicas para medir el efecto liberador de histamina de los relajantes musculares sobre los mastocitos cutáneos, es posible extraer información respecto a cuál sería la concentración máxima a la que no aparecen respuestas de pápula y eritema. El vecuronio, el menos potente como liberador de histamina en mastocitos cutáneos, no produjo ninguna pápula a la dilución 1:50 (0,04 mg/mL); el pancuronio y la succinilcolina a la dilución 1:100 (0,02 mg/mL y 0,5 mg/mL, respectivamente); el atracurio, en cambio produjo pápula y eritema a la dilución de 1:100 en más del 50 % de los pacientes, por lo que debe probarse en prueba intradérmica al menos al 1:1000. Por lo tanto, aunque en general se recomienda preparar los relajantes musculares a una concentración 1:100 en la prueba intradérmica<sup>48, 49</sup>, el vecuronio podría probarse al 1:50 y el atracurio debería probarse por lo menos al 1:1000.

### Analgésicos opiáceos

Se utilizan para obtener analgesia intraoperatoria y en algunas técnicas anestésicas también para inducir amnesia, aunque este último efecto es discutido.

El representante clásico de este grupo es la morfina, de la que se ha estudiado ampliamente su capacidad de liberar histamina. Se conoce bien su poder liberador en los mastocitos pero no en los basófilos<sup>50, 51</sup> y su capacidad de aumentar la histaminemia al administrarlo a seres humanos<sup>22, 23, 52</sup>. Se le considera en general más potente a nivel clínico que a la d-tubocurarina<sup>53</sup>.

Dentro de este grupo, el más utilizado actualmente es el fentanilo por su elevada potencia analgésica y por su seguridad. Los diferentes estudios realizados consideran que el fentanilo no libera histamina en los mastocitos ni en los basófilos<sup>45, 46, 54</sup>. Los estudios *in vivo* realizados no encuentran aumentos de la histaminemia al administrarlo a voluntarios<sup>23, 52</sup>, salvo uno solo que encontró un aumento de la histaminemia en 1 de 11 pacientes a los que se administró fentanilo a las dosis habituales<sup>55</sup>.

Otros opiáceos menos utilizados como la

buprenorfina, estructuralmente similar a la morfina, parecen ejercer cierta acción liberadora de histamina sobre los mastocitos pulmonares exclusivamente<sup>54, 56</sup>, pero carecemos de estudios *in vivo*. El sulfentanilo no parece provocar aumentos de la histaminemia en voluntarios<sup>23</sup>. La meperidina y la diamorfina, en cambio, sí aumentaron la histaminemia en el 20-30 % de los sujetos a los que se administró por vía IV<sup>23, 57</sup>; aunque no sabemos sobre qué células ejercen su efecto, todo apunta a los mastocitos (véase la Tabla I).

En función de todos estos trabajos, parece que la morfina, la diamorfina y la meperidina poseen un elevado poder liberador de histamina, y algo menos la buprenorfina; el fentanilo y el sulfentanilo carecerían de este efecto. La acción de los liberadores de histamina parece tener lugar sólo a nivel de los mastocitos.

### Anestésicos intravenosos no opiáceos

Se utilizan para inducir un estado de amnesia en el paciente. Entre ellos se encuentran los barbitúricos, las benzodiacepinas, el etomidato, la ketamina, el propofol y el droperidol.

Respecto al tiopental (o tiopentona), que es el más utilizado, en la literatura médica se encuentran resultados dispares. Inicialmente no se consideró al tiopental liberador de histamina<sup>58-60</sup>; después, Moss tampoco encontró variaciones en la histaminemia al administrarlo a voluntarios<sup>33</sup>, pero sí Lorenz<sup>17</sup>. Este último trabajo, junto a la información de varias reacciones adversas atribuidas al tiopental, llevaron a Hirshman y col. en 1985<sup>18</sup> a estudiar la acción de este fármaco y de otros barbitúricos sobre los mastocitos cutáneos humanos. Ellos observaron una liberación máxima de histamina en torno a un 12 % del total con una concentración  $10^{-3}$  M (que equivale aproximadamente a una dilución 1:100 del fármaco), lo que aunque se debería considerar en el límite de positividad, dio pie posteriormente a considerar al tiopental como liberador de histamina. Otro estudio posterior que utilizó el test de liberación de histamina en basófilos encontró también una liberación positiva en un 24 % de los pacientes con una dilución 1:2 de la concentración comercial<sup>61</sup>. Finalmente, ni el grupo de Stellato<sup>62</sup> ni el nuestro<sup>45, 47</sup> observamos que este fármaco tuviera ningún efecto sobre

los basófilos ni los mastocitos cutáneos; sólo en los mastocitos pulmonares la prueba fue débilmente positiva (véase la Tabla I).

A todo esto hay que añadir un hecho observado por muchos anesthesiólogos con relativa frecuencia en su práctica habitual que consiste en la aparición de una erupción urticariforme limitada a la parte superior del tórax, el cuello y la cara de unos pocos minutos de duración coincidiendo con la administración del tiopental<sup>63</sup>. Su origen se desconoce, aunque Lorenz observó casualmente uno de estos cuadros mientras medía secuencialmente la histamina plasmática en un paciente y no observó que coincidiera con ninguna variación en su concentración<sup>64</sup>.

Por lo tanto, no podemos extraer conclusiones firmes sobre el poder liberador de histamina del tiopental, aunque una valoración global de los trabajos existentes sugiere que si posee tal propiedad, probablemente es de escasa entidad.

Respecto a otros tiobarbitúricos existe menos información. En la clínica, la metohexitona, la pentobarbitona y el tiamilal parecen tener un buen comportamiento en este sentido, aunque en el trabajo de Hirshman<sup>18</sup> se atribuía al tiamilal un mayor poder liberador de histamina sobre los mastocitos cutáneos que al pentotal; de hecho, no existen apenas informes de reacciones pseudoalérgicas atribuidas a ninguno de ellos.

Otro anestésico intravenoso interesante desde el punto de vista alergológico es el etomidato, paradójicamente porque siempre se le ha considerado como un inductor seguro desde el punto de vista de su escaso poder liberador de histamina. Tal característica tuvimos ocasión de observarla en nuestro estudio, tanto sobre los mastocitos cutáneos como sobre los basófilos<sup>45, 47</sup>. Lo cierto es que salvo un mismo grupo de trabajo que ha observado aumentos de la histaminemia leves sin repercusión clínica en voluntarios tras su administración junto a relajantes musculares<sup>16</sup> o benzodiazepinas<sup>65</sup>, el resto de los trabajos han negado este efecto<sup>66-68</sup>, por lo que se recomienda generalmente en pacientes «de alto riesgo» para reacciones alérgicas/pseudoalérgicas<sup>69</sup>.

Las benzodiazepinas se utilizan para la inducción de la anestesia, la sedación y como premedicación. Diversos estudios *in vivo* han demostrado su seguridad<sup>16, 70, 71</sup> aunque existen otros que han observado pequeños aumentos de la histaminemia

tras la administración de midazolam, lormetacepam y algo menos con diacepam<sup>16, 21</sup>. El grupo de Stellato estudió *in vitro* el poder liberador de histamina de este grupo de fármacos y sólo encontró liberaciones en torno al 5 % del total en mastocitos cutáneos y pulmonares con el diacepam y el flunitracepam, y en torno al 10 % en basófilos y mastocitos cutáneos y pulmonares con el midazolam<sup>72</sup> (véase la Tabla I). De todo ello se puede deducir fácilmente que las benzodiazepinas son fármacos con escaso poder liberador de histamina en los seres humanos.

Finalmente, existen otros fármacos que se utilizan con frecuencia como anestésicos que son el droperidol, la ketamina y el propofol, con los que no existen apenas informes de reacciones pseudoalérgicas y que se consideran en general seguros desde el punto de vista de la liberación de histamina. No obstante el grupo de Stellato encontró una pequeña actividad liberadora en la ketamina y el propofol sobre los mastocitos pulmonares<sup>62</sup>, que probablemente no tenga ninguna consecuencia clínica, como prueban los estudios realizados *in vivo*<sup>19, 73</sup>. Incluso, se sabe que la ketamina puede antagonizar directamente el estímulo espasmogénico de la histamina sobre el músculo liso bronquial<sup>74</sup>, comportándose como un potente relajante a este nivel.

### Otras sustancias

Entre las muchas sustancias que se pueden emplear durante la anestesia, una de las que posee esta propiedad liberadora de histamina es el expansor del plasma poligelina, más conocido por su nombre comercial registrado Hemocce. Como ya se ha comentado antes, inicialmente tenía un gran poder liberador de histamina, provocando aumentos de hasta 0,7 a 4 ng/mL de la histaminemia en el 30 % de los pacientes<sup>75</sup>. Después se volvió a formular consiguiéndose un compuesto mucho más seguro, aunque persisten un 18 % de liberaciones leves de histamina que provocan como mucho síntomas cutáneos leves.

Otro fármaco interesante es el parasimpaticolítico atropina, al que se atribuye entre sus efectos colaterales el de ser liberador de histamina<sup>60, 76</sup>. Un estudio en voluntarios<sup>16</sup> mostró sólo un leve aumento de la histaminemia de 1,5 ng/mL en sólo

el 17 % de los pacientes a los que se les administró.

A los gases anestésicos no se les considera liberadores de histamina. Sí se ha especulado, en cambio, sobre su posible papel protector frente a la anafilaxia desde que en 1907 se le atribuyera este papel al dietil éter<sup>77</sup>. Los estudios posteriores realizados en animales de experimentación han tenido resultados dispares en este sentido, aunque en conjunto parece que su efecto protector no es muy acusado<sup>78</sup>; no obstante, se han descrito muchas reacciones anafilácticas graves a diversos fármacos en el seno de anestésicos generales en las que se utilizaban gases anestésicos.

No existen datos del poder liberador de histamina de otras sustancias que se utilizan durante la anestesia general, a las que en general se consideran seguras desde este punto de vista.

### MECANISMO DE LIBERACION, DE HISTAMINA DE LOS ANESTESICOS EN AUSENCIA DE IGE ESPECIFICA

De todo lo expuesto, parece deducirse que aquellos fármacos utilizados en la anestesia capaces de provocar una liberación de histamina lo hacen por una acción directa sobre los mastocitos, los basófilos o ambos, aunque desconocemos la vía exacta de actuación.

En primer lugar es necesario puntualizar que hay una serie de trabajos *in vitro*<sup>62, 72</sup> sobre mastocitos procedentes de diferentes localizaciones anatómicas que observan que estos fármacos son capaces de estimular también la liberación de otro mediador preformado, la triptasa, y de otros de nueva síntesis, la PGD<sub>2</sub> y el LTC<sub>4</sub>, aunque esta propiedad varía según el fármaco y el tipo de mastocito; curiosamente, los relajantes musculares sólo liberaron histamina y triptasa de los mastocitos, pero no indujeron la síntesis de eicosanoides. Esto tiene un especial interés si consideramos que la administración intravenosa de la PGD<sub>2</sub> y el LTC<sub>4</sub> produce efectos hemodinámicos y metabólicos similares a los que se observan en las reacciones anafilácticas/anafilactoides<sup>79</sup>.

La liberación de histamina, o en su caso de los otros mediadores, se realiza por medio de un mecanismo que no necesita calcio y que no se anula por una reducción de la temperatura del

medio<sup>72</sup>. Finalmente, y como era de esperar, la combinación de 2-deoxil- D-glucosa y antimicina A, que suprime totalmente la liberación de histamina mediada por anticuerpos IgE, no afecta a la liberación producida por los anestésicos<sup>72</sup>.

Aunque desconozcamos el mecanismo, los fármacos anestésicos con la propiedad de liberar histamina poseen en sus moléculas las características generales que proporcionan esta acción a otras sustancias liberadoras clásicas como el compuesto 48/80 o la codeína, esto es, un gran tamaño, varios grupos básicos separados o uno solo unido a anillos aromáticos<sup>60</sup>.

Aparte de esta acción directa de los anestésicos sobre los mastocitos o basófilos, durante mucho tiempo se especuló sobre la posibilidad de que hubiera otro mecanismo de liberación de histamina a través del complemento: el fármaco lo activaría y entre sus productos de hidrólisis se producirían C3a y C5a con gran poder de degranular a los basófilos y los mastocitos. Parece que algunas de las reacciones anafilactoides mediadas por el Cremophor, un disolvente ya retirado de fármacos como el diacepam, altesina y el propanidid, eran debidas a este mecanismo<sup>80, 81</sup>. Sin embargo, no existen pruebas claras de que los fármacos y disolventes empleados actualmente posean tal propiedad, por lo que hoy se le atribuye poca importancia.

Finalmente, existe un estudio que comprobó que el atracurio y en menor medida la succinilcolina eran capaces a muy bajas concentraciones de desplazar la histamina y la PGF<sub>2</sub> a unida a las proteínas séricas<sup>82</sup>, aunque probablemente esto contribuya poco al efecto liberador total de estos fármacos.

### CONSECUENCIAS CLINICAS DE ESTE EFECTO LIBERADOR DE HISTAMINA

Un paso previo que debemos conocer antes de analizar el tema es qué se considera un valor alto de histamina en el plasma y qué consecuencias tiene en el ser humano. Lorenz y col. han estudiado con gran profundidad este tema<sup>75, 80, 83</sup> y han considerado que una concentración de histamina en plasma en torno a 1 ng/mL comienza a provocar sintomatología clínica, aunque valores inferiores



**Tabla II.** Clasificación de las respuestas a la liberación de histamina según Lorenz<sup>25</sup>

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

**Tabla III.** Variación de diversos parámetros hemodinámicos tras la administración de morfina (1 mg/kg) y su relación con la concentración plasmática de histamina

| Período                              | Histaminemia (pg/mL) | TA diastólica (mm Hg) | TA media (mm Hg) | Resistencia vascular sistémica (mm Hg 1.min <sup>-1</sup> ) | Frecuencia cardíaca (lat/min) |
|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------|---|-------------------------------|
| Basal                                | 880±163              | 71±3                  | 88±4             | 15,5±1  | 57±2                          |
| Durante la administración de morfina | 2467±1208            | 61±4                  | 79±5             | 12,2±1  | 58±2                          |
| 2 min después                        | 7437±2684            | 45±4                  | 61±4             | 9,0±1   | 59±3                          |
| 5 min después                        | 4980±1681            | 59±7                  | 73±8             | 11,5±1  | 64±4                          |
| 10 min después                       | 3037±1090            | 57±5                  | 74±5             | 12,7±1  | 69±4                          |

Tabla realizada a partir de los datos obtenidos de la referencia 22. Se muestran los valores como media ± error estándar de la media. Se observa una gran relación entre las variaciones de la histaminemia y de los parámetros hemodinámicos, salvo en el caso de la frecuencia cardíaca; esto último puede deberse a que todos los pacientes estaban en tratamiento con betabloqueantes adrenérgicos.

pueden dar lugar en algunos pacientes a eritema, urticaria o prurito. Por encima de esta cifra podemos encontrar, además de los síntomas cutáneos referidos, otros muchos que se reflejan en la Tabla II; su duración es de 1 a 5 minutos. Diversos autores han confirmado esta relación entre la concentración plasmática de histamina y la aparición de estos síntomas<sup>14, 23, 33, 84</sup> aunque la expresión de unos u otros es muy variable en cada paciente.

Todos estos efectos del aumento de la histaminemia se han observado en los numerosos estudios *in vivo* que se mencionan en este artículo, especialmente con los liberadores más potentes. 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 y 5 ng/mL en aproximadamente un 50 % de los casos<sup>16, 22, 29, 35, 36, 64;</sup>

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 5-10 mm Hg y un aumento o disminución media del pulso en  $\pm 10$  pulsaciones/min.; estas manifestaciones varían entre unos y otros estudios, probablemente debido a la gran variabilidad de respuestas individuales. La d-tubocurarina, ya casi abandonada, parece más potente *in vivo* que el atracurio, con aumentos de la histamina de 2 a 8 ng/mL de plasma en casi todos los pacientes a las dosis habituales y con cambios hemodinámicos más acentuados que con el atracurio<sup>22, 34</sup>. Con la succinilcolina, en dos estudios se ha observado un aumento significativo de la histaminemia con síntomas y signos similares a los descritos previamente en un 40 % de los pacientes<sup>85, 86</sup>. Generalmente, no se observan aumentos de la histaminemia en animales de experimentación ni en seres humanos tras la administración de pancuronio y vecuronio<sup>87, 88</sup>; no obstante, con el vecuronio hay un estudio que encontró en seres humanos la aparición de enrojecimiento generalizado en 1 de 20 pacientes<sup>42</sup>; y con el pancuronio, otro estudio observó un aumento medio de la histaminemia de 2,7 ng/mL sin ningún tipo de manifestación clínica en 10 pacientes<sup>89</sup> y hay informes puntuales de aumentos de la histaminemia con broncoespasmo al administrar pancuronio a pacientes asmáticos<sup>90, 91</sup>. La morfina, a las dosis habituales, produjo en otro estudio<sup>22</sup> aumentos muy elevados de la histamina plasmática (7,5 ng/mL de media) con una repercusión hemodinámica muy pronunciada (véase la Tabla III); todos los pacientes respondieron con aumentos de la histaminemia y en muchos casos el anestesiólogo decidió administrar adrenalina para tratar estas respuestas cardiovasculares. Con el pentotal, no suelen observarse aumentos de la histaminemia al administrarlo a voluntarios, como ya se ha comentado previamente.

Salvo en el caso de la morfina y de la d-tubocurarina, se trata de síntomas y signos a los que muchas veces el anestesiólogo no da importancia y que no trata o lo hace de forma sintomática sin relacionarlo con una reacción pseudoalérgica. No obstante, algunas de estas manifestaciones (hipotensión, bradicardia) pueden llegar a preocupar al anestesiólogo en momentos puntuales y a mante-

nerlo en actitud expectante durante todo el acto anestésico, como se refleja en un estudio<sup>64</sup>.

Además, existen estudios en animales de experimentación e *in vitro* que observan que la histamina puede producir otros efectos potencialmente más graves sobre el corazón como una depresión de la conducción AV, un aumento del automatismo cardíaco y otras arritmias graves, además de vasospasmo coronario<sup>92-95</sup>. A esto hay que unir el que, al menos *in vitro*, el atracurio<sup>72</sup> es capaz de estimular la liberación de histamina en los mastocitos residentes en el propio tejido cardíaco. En seres humanos, un estudio reciente demostró también un acusado descenso del pH gástrico producido por la administración de morfina y d-tubocurarina, que parecía secundario a la acción de la histamina<sup>96</sup>. Serían necesarias series más amplias de pacientes para demostrar la importancia o no de todos estos efectos de la histamina sobre la morbimortalidad perioperatoria.

Además de los potenciales efectos sobre el corazón y el aparato digestivo de las elevaciones de la histamina, podría haber otros efectos desconocidos sobre otros sistemas. A modo orientativo, hemos encontrado un estudio epidemiológico que analizaba las consecuencias de 116 casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides<sup>97</sup>. Además de los fallecimientos tardíos y secuelas cerebrales permanentes se observaron: 6 pacientes con trombosis venosa profunda, 7 con hematoma de la herida, 2 con cefaleas persistentes durante 12 semanas y 1 con dolores cólicos abdominales durante 7 días. Aunque no existía un grupo control, todas estas complicaciones tuvieron una incidencia superior a la normal. Y es que realmente desconocemos los efectos a largo plazo de la exposición del organismo a concentraciones moderadas o elevadas de histamina. A ello habría que unir las consecuencias de otros mediadores que coexisten con la histamina en los gránulos de los mastocitos y los basófilos (heparina, serinproteasas, arilsulfatasa, serotonina, etc.) y que es muy posible que se vean arrastrados con ella en su liberación.

Por otra parte, como hemos visto antes, casi todos los estudios *in vivo* e *in vitro* revisados encuentran que el efecto liberador de histamina de los anestésicos es dosis-dependiente, lo que incluso nos permite en el caso de los relajantes musculares construir fórmulas matemáticas sencillas que con una razonable exactitud nos ofrecen la res-

puesta cutánea obtenida a partir sólo de la concentración de fármaco inyectada (véase la Fig. 1).

Esta relación dosis-dependiente tiene una consideración interesante. Los relajantes musculares, la morfina y el pentotal una vez inyectados por vía intravenosa, se distribuyen rápidamente por todo el torrente circulatorio y su concentración se reduce en varios segundos a valores de décimas o unidades de  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de plasma<sup>53, 63, 98</sup>; a esta concentración, que equivale a una dilución aproximada de 1:10000 a 1:100000 de las concentraciones a las que se administran estos fármacos, ninguno de los revisados tiene ningún poder liberador de histamina. Luego, al menos en sujetos con una sensibilidad normal al efecto liberador de histamina de estos fármacos, el único peligro se encuentra en los primeros instantes de administración del fármaco, momento en el que la concentración en los vasos próximos al lugar de inyección puede ser suficiente para provocar la liberación de histamina; recordemos que precisamente dentro de los vasos se encuentran los basófilos y que alrededor de ellos tienden a concentrarse los mastocitos<sup>99</sup>, además de junto al tejido de conducción intracardíaco, entre otros. A este respecto, resultan llamativos varios informes que al administrar el atracurio observaron lesiones cutáneas sólo en la zona en que se inyectaba el fármaco o a lo largo de la vena en que se administró<sup>100, 101</sup>; esto ocurría en un 10-20 % de los casos.

En todos los estudios *in vivo* e *in vitro* comentados hasta aquí se ha observado que el efecto liberador de histamina depende no sólo de la dosis del fármaco sino de la susceptibilidad de cada sujeto a este efecto. Así observamos que a dosis elevadas los fármacos liberadores provocan aumentos de la histaminemia en casi todos los controles, a dosis bajas en ninguno y a dosis intermedias encontramos respuestas muy diferentes, de manera que se suele hablar de sujetos «respondedores» y de sujetos «no respondedores». Incluso entre los «respondedores» encontramos amplias variaciones individuales en cuanto al grado de liberación de histamina y a los síntomas que ésta determina. Si se han observado grandes diferencias entre unos y otros sujetos en series pequeñas de 10 a 20 pacientes, es muy posible que en series más amplias se encontraran individuos muy sensibles a ese efecto de los fármacos anestésicos, ya sea de forma transitoria o permanente, suscepti-

bles a su vez de sufrir reacciones anafilactoides intraoperatorias.

### PREVENCIÓN DE LAS REACCIONES SEUDOALÉRGICAS

Inicialmente, la situación ideal sería 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<sup>6, 42, 43, 102, 103</sup> 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<sup>102-105</sup>. Tampoco la prueba de liberación de histamina ha demostrado de momento ser capaz de descubrir a los individuos «susceptibles» a pesar de su defensa por parte de algunos autores<sup>106</sup>. Esta situación contrasta claramente con el valor de todas estas pruebas para identificar de forma retrospectiva a pacientes que han sufrido verdaderas reacciones alérgicas a fármacos anestésicos.

Debido a 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. Si esto no es posible, se ha demostrado que es eficaz administrar los fármacos lentamente y no en bolo<sup>107, 108</sup>, lo que está claramente relacionado con la relación dosis-dependiente del efecto liberador de histamina de estos fármacos. Otra medida interesante es la producción de fármacos cada vez menos liberadores; a este respecto, se ha visto por ejemplo que uno de los esteroisómeros del atracurio tiene un gran poder relajante del músculo estriado y un mínimo efecto sobre la histaminemia<sup>109</sup>, por lo que está a punto de comercializarse y es posible que en un futuro sustituya al atracurio que hoy se comercializa. Otra posibilidad es el uso de antihistamínicos ( $-H_1$  y  $-H_2$  combinados) como premedicación anestésica, lo que se ha visto que es capaz de reducir de forma significativa la taquicardia/bradicardia, la hipotensión, las respuestas cutáneas e

incluso la reducción del pH gástrico inducidas por la liberación de histamina<sup>22, 24, 64, 77, 96, 110</sup>, aunque no sabemos si serán capaces de atenuar las reacciones anafilactoides suficientemente para disminuir su morbimortalidad.

Aunque todas las medidas expuestas son eficaces en la atenuación de las reacciones pseudoalérgicas, por el momento no existe una clara indicación de cuándo se deben instaurar. Muchos anestesiólogos las rechazan debido a la baja incidencia de reacciones anafilácticas/anafilactoides y a que no relacionan algunas incidencias cardiovasculares ocurridas en el quirófano con la liberación de histamina. Ya hemos dicho antes que desconocemos las consecuencias de las reacciones pseudoalérgicas leves. Lorenz<sup>64</sup> se plantea en uno de sus artículos que si se acepta la profilaxis de la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y las lesiones de la mucosa gástrica en muchos tipos de cirugía, a pesar de su baja incidencia (0,1-10 %), ¿por qué no prevenir las reacciones pseudoalérgicas, que sabemos que pueden dar lugar en algunos casos a reacciones graves con una incidencia similar y cuya importancia real en la morbimortalidad perioperatoria desconocemos?

Tomando en cuenta estas consideraciones, quizás sería prudente emplear algunas o parte de estas medidas profilácticas en casos que se prevean de especial riesgo, como cuando existen antecedentes de reacciones anafilactoides perioperatorias en las que no se llegó a un diagnóstico claro, en los pacientes con antecedentes de arritmias, en casos de historia de reacciones adversas graves a contrastes radiológicos, etc.<sup>104, 110</sup>. Esta recomendación podría incluso extenderse a pacientes ancianos y a portadores de neoplasias malignas, ya que dos estudios han observado una mayor sensibilidad de estos tipos de pacientes a la acción liberadora de histamina de los relajantes<sup>111, 112</sup>. También los pacientes con mastocitosis deberían beneficiarse de estas medidas profilácticas, al presumir que su susceptibilidad a liberar histamina será mayor que la de un sujeto normal<sup>113</sup>.

## CONCLUSIONES

Las reacciones pseudoalérgicas a los fármacos empleados en la anestesia general son responsables de algo menos del 50 % de las reacciones gra-

ves intraoperatorias. Se deben al efecto liberador de histamina que sólo un grupo muy concreto, aunque muy utilizado, de estos fármacos posee, y que son de mayor a menor potencia la morfina, la d-tubocurarina, el atracurio, la succinilcolina, el pancuronio y el vecuronio. Este efecto histamino-liberador se ejerce sólo a concentraciones elevadas de estos fármacos que sólo se alcanzan en el organismo en los primeros segundos de su administración. Aunque la susceptibilidad individual a esta acción es muy variable, se detectan liberaciones de histamina al plasma con expresión clínica en aproximadamente el 50 % de los pacientes que reciben los fármacos antes mencionados. Las consecuencias clínicas inmediatas suelen ser leves e incluso pasar desapercibidas, y sólo en individuos muy sensibles se producen cuadros anafilactoides; sin embargo, desconocemos sus consecuencias a largo plazo. La utilización de fármacos con menor efecto liberador de histamina, la administración IV lenta de los mismos y la premedicación con antihistamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> reducen la liberación de histamina y su expresión clínica. No obstante, no hay acuerdo respecto a sus indicaciones, aunque quizás sea prudente tenerlas en cuenta en casos de especial riesgo. No existe ningún medio de predecir qué pacientes serán más sensibles a la acción liberadora de histamina de estos fármacos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Clare, R. S. J.: Hypersensitivity reactions. In: Dundee, J. W. (Ed.). *Intravenous anaesthetic agents*. London: Arnold, 1979: 87-118.
2. Fisher, M. M.; Baldo, B. A.: The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 97-104.
3. Galletly, D. C.; Treuren, B. C.: Anaphylactoid reactions during anaesthesia. Seven years' experience of intradermal testing. *Anaesthesia* 1985; 40: 329-33.
4. Laxenaire, M. C.: Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A french multicenter epidemiological inquiry. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 91-6.
5. Didier, A.; Caldor, 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.

6. Moneret-Vautrin, D. A.; Mouton, C.; Widmers: Anaphylaxie aux myorelaxants. Valeur prédictive des intradermoréactions et recherche de l'anaphylaxie croisée. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 186-91.
7. 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.
8. Didier, A.; Benzarti, M.; Alazia, M., et al.: Accidents anaphylactiques au suxaméthonium. *Ann Fr Anesth Réanim* 1986; 5: 361-6.
9. Moneret-Vautrin, D. A.; Laxenaire, M. C.; Moeller, R.: Anaphylaxis due to succinylcholine. *Clin Allergy* 1981; 11: 175-83.
10. Fishers, M. M.: Reaginic antibodies to drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* 1980; 52: 318-20.
11. Vervloet, D.; Arnaud, A.; Senft, M., et al.: Anaphylactic reactions to suxamethonium. Prevention of mediator release by choline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 222-5.
12. Alam, M.; Anrep, G. V.; Barsoum, G. S.; Talaat, M.; Wieninger, E.: Liberation of histamine from the skeletal muscle by curare. *J Physiol* 1939; 95: 148-58.
13. Thompson, W. L.; Walton, R. P.: Elevation of plasma histamine levels in dog following administration of muscle relaxant, opiates and macromolecular polymers. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 143: 131-43.
14. Moss, J.; Rosow, C. E.: Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 1983; 59: 330-9.
15. Giffon, E.; Jean, P. H.; Vervloet, D.: Allergie au cremophor, E. L. *Rev Fr Allergol* 1988; 28: 19-20.
16. Lorenz, W.; Doenicke, A.; Messmer, K., et al.: Histamine release in human subjects by modified gelatine (Haemoccel) and dextran: an explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions? *Br J Anaesth* 1976; 48: 151-60.
17. Lorenz, W.; Doenicke, A.; Meyer, R., et al.: Histamine release in man by propanidid and thiopentone: Pharmacological effects and clinical consequences. *Br J Anesth* 1972; 44: 355-68.
18. Hirshman, C. A.; Edelstein, R. A.; Ebertz, J. M.; Hanifin, J. M.: Thiobarbiturate- induced histamine release in human skin mast cells. *Anesthesiology* 1985; 63: 353-6.
19. Doenicke, A.; Lorenz, W.; Stanworth, D.; Duka, T.; Glen, J. B.: Effects of propofol Diprivan on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61(Suppl 3): 15-20.
20. Laxenaire, M. C.; Borgo, J.; Menu, N.; Holzen, J.; Roger, R.: Evolution de l'histamine plasmatique après midazolam chez les sujets à risque d'histaminolibération. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 238-40.
21. Samuelson, P. N.; Reves, J. G.; Koucjoukosnt; Smith, L. R.; Dole, K. M.: Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg* 1981; 60: 802-9.
22. Philbin, D. M.; Moss, J.; Akins, C. W., et al.: The use of H1 and H2 histamine antagonists with morphine anesthesia: a double-blind study. *Anesthesiology* 1981; 55: 292-6.
23. Flacke, J. W.; Flacke, W. E.; Bloor, B. C.; Van Etten, A. P. V.; Kripke, B. J.: Histamine release by four narcotics: a double-blind study in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 723-30.
24. Moss, J.; Philbin, D. M.; Rosow, C. E.; Basta, S. J.; Gelb, C.; Savarese, J. J.: Histamine release by neuromuscular blocking agents in man. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 891-5.
25. Gallo, J. A.; Cork, R. C.; Puchi, P.: Comparison of effects of atracurium and vecuronium in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1988; 41: 821-4.
26. Baldo, B. A.; Fisher, M. M.: Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross-reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmunoassay. *Mol Immunol* 1983; 20: 1393-400.
27. Schöning, B.; Lorenz, W.; Doenicke, A.: Prophylaxis of anaphylactoid reactions to a polypeptidol plasma substitute by H1-plus H2-receptor antagonists: synopsis of three randomized controlled trials. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 1048-55.
28. Lorenz, W.; Dick, W.; Junginger, T., et al.: Induction of anaesthesia and perioperative risk: influence of antihistamine H1+H2 prophylaxis and volume substitution with Haemoccel-35 on cardiovascular and respiratory disturbances and histamine release-Protocol of a controlled trial. *Theor Surg* 1988; 3: 55-77.
29. Tryba, M.; Triene, M.; Wruck, G.; Zenz, M.: Kardiovaskuläre Reaktionen und Histaminfreisetzung nach Atracurium - ein Problem der Dosis? *Anesthesist* 1988; 37: 483-8.
30. Röher, H. D.; Lorenz, W.; Lennartz, H., et al.: Plasma histamine levels in patients in the course of several standard operations: influence of anesthesia, surgical trauma and blood transfusion. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 926-34.
31. Withington, D. E.; Man, W. K.; Elliott, M. J.: Histamine release during paediatric cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993; 40: 334-9.
32. Comroe, J. H.; Dripps, R. D.: The histamine-like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intraarterially in man. *Anesthesiology* 1946; 7: 260-2.

33. Moss, J.; Rosow, C. E.; Savarese, J. J.; Philbin, D. M.; Kniffen, K. J.: Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology* 1981; 55: 19-25.
34. Lavery, G. G.; Clarke, R. S. J.; Watkins, J.: Histaminoid responses to atracurium, vecuronium and tubocurarine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 180-3.
35. Barnes, P. K.; Reny-Martin, N.; Thomas, V. J. E.; Watkins, J.: Plasma histamine levels following atracurium. *Anaesthesia* 1986; 41: 821-4.
36. Hughes, R.; Chapple, J. J.: The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 1981; 53: 31-42.
37. Hosking, M. P.; Lennon, R. C.; Gronest, G. A.: Combined H1 and H2 receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Anal* 1988; 67: 1089-95.
38. Sniper, W.: The estimation and comparison of histamine release by muscle relaxant in man. *Br J Anaesth* 1952; 24: 232-7.
39. Moneret-Vautrin, D. A.; Laxenaire, M. C.; Mouton, C.; Widmer, S.; Pupil, P.: Modification de la réactivité cutanée dans l'anaphylaxie aux myorelaxants et hypnotiques après administration d'anti H1, d'anti H2 et de tritoqualine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 225-30.
40. Booij L. H. D. J.; Krieg, N.; Crul, J. F.: Intradermal histamine releasing effect caused by Org-NC 45. *Acta Anaesth Scand* 1980; 24: 393-4.
41. Robertson, E. N.; Booij, L. H. D. J.; Fragen, R. J.; Crul, F. J.: Intradermal histamine release by 3 muscle relaxants. *Acta Anaesth Scand* 1983; 27: 203-5.
42. Lavery, G. G.; Clarke, R. S. J.; Watkins, J.: Histaminoid responses to atracurium, vecuronium and tubocurarine. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 180-3.
43. Wood, M.; Watkins, J.; Wild, G.; Levy, C. J.; 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.
44. Levy, J. H.; Adelson, D.; Walker, B.: Wheal and flare responses to muscle relaxants in humans. *Agents Actions* 1991; 34: 302-8.
45. Igea, J. M.; Fernández, M.; Lázaro, M.; Cuevas, M.: Efecto liberador de histamina de los fármacos utilizados en la anestesia general. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1996; 11: 117-26.
46. Stellato, C.; De Paulis, A.; Cirillo, R.; Mstronardi, P.; Mazzarella, B.; Marone, G.: Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991; 74: 1078-86.
47. Igea, J. M.; Cuevas, M.; Fernández, M.; Lázaro, M.: Anestésicos generales: poder liberador de histamina sobre los leucocitos. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1995; 10: 79-86.
48. Cerdá, M. T.: Alergia a los relajantes musculares. *Allergol et Immunopathol* 1994; 22: 98-103.
49. Moscicki, R. A.; Sockin, S. M.; Corsello, B. F.; Ostro, M. G.; Bloch, K. J.: Anaphylaxis during induction of general anesthesia: subsequent evaluation and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 325-32.
50. Ellis, H. V.; Johnson, A. R.; Moran, N. C.: Selective release of histamine from rat mast cells by several drugs. *J Pharm Exp Ther* 1970; 175: 627-31.
51. Ebertz, J. M.; Hermens, J. M.; McMillan, J. C.; Uno, H.; Hirshman, C.; Hanifin, J. M.: Functional differences between human cutaneous mast cells and basophils: a comparison of morphine-induced histamine release. *Agents Actions* 1986; 18: 455-62.
52. Rosow, C. E.; Moss, J.; Philbin, D. M.; Savarese, J. J.: Histamine release during morphine and fentanyl anaesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 93-6.
53. Miller, R. D.; Savarese, J. J.: Farmacología de los relajantes musculares y de sus antagonistas. In: Miller, R. D. (Ed.). *Anestesia* (Vol. 1). Barcelona: Ediciones Doyma, 1993: 351-92.
54. Stellato, C.; Cirillo, R.; De Paulis, A., et al.: Human basophil/mast cell releasability. IX. Heterogeneity of the effects of opioids on mediator release. *Anesthesiology* 1992; 77: 932-40.
55. Dick, W.; Lorenz, W.; Heintz, D.; Sitter, H.; Doenicke, A.: Histamine release during induction of combination anesthesia using nalbuphine or fentanyl. Modulation of the reaction by premedication with promethazine/pethidine. *Anaesthesist* 1992; 41: 239-47.
56. Girotra, S.; Atray, R.; Mittal, M.: No cutaneous histamine release with buprenorphine? *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 301-3.
57. Withington, D. E.; Patrick, J. A.; Reynolds, F.: Histamine release by morphine and diamorphine in man. *Anaesthesia* 1993; 48: 26-9.
58. Laugunoff, D.; Martín, T. W.: Agents that release histamine from mast cells. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 331-51.
59. Murphy, P.: Histamine in anaesthesia: a short survey. *Br J Anaesth* 1962; 34: 397-409.
60. Paton, W. D. M.: Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmacol Rev* 1957; 9: 269-31.
61. Laxenaire, M. C.; Mata, E.; Guéant, J. L.; Moneret-Vautrin, D. A.; Haberer, J. P.: Basophil histamine release in atopic patients after *in vitro* provocation with thiopental, Diprivan and chlor-

- methiazole. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 706-10.
62. Stellato, C.; Casolaro, V.; Ciccarelli, A.; Mastro-nardi, P.; Mazzarella, B.; Marone, G.: General anaesthetics induce only histamine release selectively from human mast cells. *Br J Anaesth* 1991; 67: 751-8.
  63. Fragen, R. J.; Avram, M. R.: Barbitúricos. In: Miller, R. D. (Ed.). *Anestesia* (Vol. 1). Barcelona: Ediciones Doyma, 1993: 203-18.
  64. Lorenz, W.; Sitter, H.; Stinner, B., et al.: Controlled clinical trials and cross-sectional studies with plasma histamine measurements and histamine receptor antagonists: solving the problem of preoperative H1- + H2-prophylaxis by asking new questions? *Agents Actions* 1991; 33(Suppl): 197-230.
  65. Doenicke, A.; Lorenz, W.; Hoenecke, R.; Nebauer, A. E.; Mayer: Histamine release after injection of benzodiazepines and etomidate. A problem associated with the solvent propylene glycol. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 166-8.
  66. Doenicke, A.; Lorenz, W.; Beigl, R., et al.: Histamine release after i.v. application of short-acting hypnotics. A comparison of etomidate, althesin, CT 134 and propanidid. *Br J Anaesth* 1973; 45: 1097-103.
  67. Doenicke, A.; Lorenz, W.: Histamine release in anaesthesia and surgery. Premedication with H1- and H2-receptor antagonists: indications, benefits and possible problems. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 1039-45.
  68. Guldager, H.; Sodergaard, I.; Jensen, F. M.; Gold, G.: Basophil histamine release in asthma patients after in vitro provocation with althesin and etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 352-8.
  69. Watkins, J.: Adverse anesthetic reactions. Un update from a proposed national reporting and advisory service. *Anaesthesia* 1985; 40: 797-800.
  70. Laxenaire, M. C.; Borgo, J.; Menu, U. N.; Holzer, J.; Royer, R.: Evolution de l'histamine plasmatique après midazolam chez les sujets à risque d'histaminolibération. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 6: 238-40.
  71. Reves, J. G.; Corssen, G.; Holcomb, C.: Comparison of two benzodiazepines for anaesthesia induction: midazolam and diazepam. *Can Anaesth Soc* 1978; 26: 402-9.
  72. Marone, G.; Stellato, C.; Mastro-nardi, P.; Mazzarella, B.: Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993; 12: 116-25.
  73. Laxenaire, M. C.; Kamel, L.; Hereavi, Z.; Manel, J.; Bois, J. P.: Histaminolibération non spécifique et propofol. *Ann Fr Anesth Réanim* 1987; 6: 230-2.
  74. Hirshman, C. A.: Ketamine block of bronchospam in experimental canine asthma. *Br J Anaesthesiol* 1979; 51: 713-7.
  75. 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.
  76. Schachter, M.: The release of histamine by pethidine, atropine, quinine and other drugs. *Brit J Pharmacol* 1952; 7: 646-54.
  77. Besredka, A.: Comment épêcher l'anaphylaxie. *Comptes-rendus. Hebdomadaire des Séances de la Societe de Biologie*, 1907: 87-118.
  78. Walton, B.: Anaesthesia, surgery and immunology. *Anaesthesia* 1978; 33: 322-48.
  79. Marone, G.; Giordano, A.; Cirilli, R.; Triggiani, M.; Vligorito, C.: Cardiovascular and metabolic effects of peptide leukotrienes in man. *Ann NY Acad Sci* 1988; 524: 321-33.
  80. Watkins, J.; Thornton, J. A.: Immunological and nonimmunological mechanisms involved in adverse reactions to drugs. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 958-64.
  81. Hüttel, M. S.; Olesen, A. S.; Stoffersen, E.: Complement-mediated reactions to diazepam with cremophor As solvent (Stesolid MR). *Br J Anaesth* 1980; 52: 77-9.
  82. Williams, W. R.; Shale, D. J.: In vitro displacement of vasoactive mediators from plasma proteins: a possible mechanism for pseudoallergic reactions to neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 1992; 69: 508-10.
  83. Beaven, M. A.; Robinson-White, A.; Roderick, N. B.; Kauffman, G. L.: The demonstration of histamine release in clinical conditions: a review of past and present assay procedures. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 873-81.
  84. Basta, S. J.; Moss, J.; Saverese, J. J., et al.: Cardiovascular effects of BW444V: correlation with plasma histamine levels. *Anesthesiology* 1981; 55: A198.
  85. Lorenz, W.; Doenicke, A.: Anaphylactoid reactions and histamine release by intravenous drugs used in surgery and anaesthesia. In: Watkins, J.; Ward, A. M. (Eds.). *Adverse response to intravenous drugs*. London: Academic Press, 1978: 83-112.
  86. Tryba, M.; Zevounou, F.; Zenz, M.: Prevention of histamine-induced cardiovascular reactions during the induction of anaesthesia following premedication with H1- + H2-antagonists I.M. *Br J Anaesth* 1986; 58: 478-82.
  87. Booij, L. H. D. J.; Edwards, R. P.; Sohn, Y. J.; Miller, R. D.: Cardiovascular and neuromuscular effects of Org-NC 45, pancuronium, metocurine

- and d-tubocurarine in the dog. *Anesth Analg* 1980; 59: 26-30.
88. Mirakhur, R. K.; Ferres, C. J.; Clarke, R. S. J.; Bali, C. M.; Dundee, J. W.: Clinical evaluation of Org NC 45. *Br J Anaesth* 1983; 55: 119-24.
  89. Asuero, M. S.; Larradea, L.; Molins, M.; Rubial, M.; Dávila, P.: Plasma histamine levels after the administration of atracurium or pancuronium in patients undergoing general anesthesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1992; 39: 341-4.
  90. Buckland, R. W.; Avery, A. F.: Histamine release following pancuronium. *Brit J Anaesth* 1973; 45: 518-23.
  91. Brauer, F. S.; Ananthanarayan, C. R.: Histamine release by pancuronium. *Anesthesiology* 1978; 49: 434-9.
  92. Levi, R.: Effects of exogenous and immunologically released histamine on the isolated heart: a quantitative comparison. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 182: 227-45.
  93. Levy, R.; Chenouda, A. A.; Luskind, R. D., et al.: Dysrhythmias caused by histamine release in guinea pig and human hearts. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 965-71.
  94. Levi, R.; Zavec, J. H.: Acceleration of idioventricular rhythms by histamine in guinea pig and human hearts. *Klin Wochenschr* 1982; 61: 301-3.
  95. Bristow, M. R.; Ginsberg, R.; Harrison, D. C.: Histamine and the human heart: the receptor system. *Am J Cardiol* 1982; 49: 249-51.
  96. Treuren, B. C.; Galletly, D. C.; Robinson, B. J.; Short, T. G.; Ure, R. W.: 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.
  97. Fischer, M. M.; More, D. G.: The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia. *Anaesth Intens Care* 1981; 9: 226-34.
  98. Bailey, P. C.; Stanley, T. H.: Anestésicos intravenosos opiáceos. In: Miller, R. D. (Ed.). *Anestesia* (Vol. 1). Barcelona: Ediciones Doyma, 1993: 253-329.
  99. Riley, J. F.: The relationship of the tissue mast cells to the blood vessels in the rat. *J Path Bact* 1953; 65: 461-9.
  100. Nithingale, D. A.; Bush, G. H.: Atracurium in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 55: 115S.
  101. Rowlands, D. E.: Harmless cutaneous reactions associated with the use of atracurium. *Br J Anaesth* 1987; 59: 693-6.
  102. Fisher, M. M.; Oothred, A.; Bowey, C. J.: Can clinical anaphylaxis to anaesthetic drugs be predicted from allergic history? *Br J Anaesth* 1987; 59: 690-2.
  103. Fisher, M. M.: Skin testing in the preoperative diagnosis of anaesthetic allergy. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 192-4.
  104. Moneret-Vautrin, D. A.; Laxenaire, M. C.; Boileau, S.; Grilliat, J. P.; Widmer, S.; Croizier, A.: Facteurs de risque des réactions anaphylactoides aux myorelaxants. Etude rétrospective à partir de 103 chocs. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 152-7.
  105. Vuitton, D.; Neidhardt-Audiot, 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.
  106. Laxenaire, M. C.; Gueant, J. L.; Moneret-Vautrin, D. A.: Histamine release *in vivo* and *in vitro* induced by hypnotics in normal and atopic patients. *Agents Actions* 1992; 36: 172-6.
  107. Powell, J. R.; Brody, M. J.: Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 196: 1-14.
  108. Rosow, C. E.; Basta, S. J.; Savarese, J. J., et al.: BW785V: correlation of cardiovascular effects with increases in plasma histamine. *Anesthesiology* 1980; 53: S270.
  109. Lien, C. A.; Belmont, M. R.; 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.
  110. Doenicke, A.; Lorenz, W.: Anti H1- and anti H2-premedication. *Ann Fr Anesth Réanim* 1985; 4: 214-20.
  111. Shorten, G. D.; Goudsouzian, N. G.; Alil, N. H.: Histamine release following atracurium in the elderly. *Anaesthesia* 1993; 48: 568-71.
  112. Dudor, D.; Lorenz, W.; Menke, H., et al.: Histamine release during induction of anaesthesia and preparation for operation in patients undergoing general surgery: incidence and clinically severe cases. *Agents Actions* 1992; 36: 149-54.
  113. Lerno, G.; Slaats, G.; Coenen, E.; Herregods, L.; Rolly, G.: Anaesthetic management of systemic mastocytosis. *Br J Anaesth* 1990; 65: 254-7.

Juan Manuel Igea Aznar  
 Clínica Alergoasma  
 Toro, 21 - 4.º A  
 37002 Salamanca