

Caso clínico: reacción anafiláctica a la inyección intravenosa de propofol.

Case report: anaphylactic reaction to intravenous injection of propofol.

Juan Díaz¹ MV Dip MPA, Sergio Cofre¹ MV Dip CV, Alejandro González¹ MV Dip MPA, Aurelio Salazar¹ MV Dip MPA.

Recibido: 02 Diciembre 2011
Aceptado: 20 Febrero 2012

Resumen

La mayoría de los fármacos administrados durante el período anestésico tienen el potencial de causar reacciones adversas. Una de estas reacciones es la anafilaxia, la cual durante los procedimientos quirúrgicos es difícil de diagnosticar y que tiende a manifestarse en su forma más agresiva, a través de un colapso cardio-vascular y bronco-espasmo. Por esto, es necesario estar familiarizado tanto con los efectos esperados así como con las reacciones adversas a las drogas utilizadas durante el protocolo anestésico. En este artículo se describe un caso de anafilaxia por el uso de propofol, el tratamiento instaurado y la discusión del manejo ideal de estos eventos según lo descrito en la literatura.

Palabras claves: anafilaxia, propofol, canino.

Summary

Most drugs administered during the anesthetic period have the potential to cause adverse reactions. One such reaction is anaphylaxis, which during surgical procedures is difficult to diagnose, and tend to manifest in its most aggressive by a cardiovascular collapse and broncho-spasm. As you must be familiar with both the expected effects and adverse reactions to drugs used during the anesthetic protocol. This article describes a case of anaphylaxis by the use of propofol, treatment, and discussion of the ideal management of these conditions as described in the literature.

Keywords: anaphylaxis, propofol, canine.

Introducción

La anafilaxia es una situación clínica grave y subdiagnosticada, por consiguiente, el tratamiento inmediato correcto con epinefrina no se realiza con la frecuencia deseada.¹

La palabra anafilaxia es de origen griego a partir de *-ana*: contrario de; *phylaxis*: protección⁻² y ha sido usada por más de 100 años, haciendo referencia a una situación clínica grave producto de una reacción por hipersensibilidad sistémica o generalizada^{3,4,5,6}, caracterizada por ser de presentación aguda y potencialmente mortal al producir obstrucción de las vías respiratorias e hipotensión^{5,7,8}. La mayoría de los episodios son fáciles de diagnosticar clínicamente; sin embargo, la definición ha sido problemática para los investigadores y médicos por igual. Por otro lado, el tratamiento en casos agudos se basa en gran medida en la extrapolación y las anécdotas.⁷

El cuadro clínico de anafilaxia se produce como resultado de la acción de los mediadores químicos liberados de forma súbita por mastocitos o basófilos. Esta liberación puede producirse como consecuencia de un mecanismo inmunológico mediado por la inmunoglobulina E (IgE)^{1,3,8}, y se caracteriza por la liberación de histamina⁹, considerada como uno de los más importantes mediadores en este proceso ya que aumenta la permeabilidad vascular, provoca la contracción del músculo liso, tiene acción quimiotáctica para los eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas (PG), además de estimular al sistema parasimpático y fomentar la secreción de moco, por lo que se ha establecido que los niveles plasmáticos de histamina se correlacionan con la gravedad del evento¹. Otro mediador de importancia en la anafilaxia corresponde a la enzima triptasa, cuyos niveles plasmáticos son

¹Hospital Clínico Veterinario, Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Campus Chillán.

un indicador de la actividad de los mastocitos y, de igual forma que la histamina, también sus valores se correlacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia.¹

Existe mucha variabilidad en la presentación del proceso de acuerdo a la patogénesis, magnitud y gravedad de la reacción^{7,8}. Respecto a la signología, se ha establecido, en estudios realizados en personas, que entre un 80 a 90% de los casos de anafilaxia manifiestan signología clínica principalmente en piel y mucosas y en el 70% de los casos signología relacionada con el tracto respiratorio.^{3,9,10,11}. En forma decreciente, se presenta signología que afecta al tracto gastrointestinal (30-45% de los casos), el sistema cardiovascular (10-45% de los casos) y sistema nervioso central (10-15% de los casos)^{3,9,10,11}. La principal signología manifestada en los casos de anafilaxia acaecida en los procedimientos quirúrgicos son las que afectan al sistema cardiovascular.^{2,10}

La reacción anafiláctica se desarrolla habitualmente en algunos segundos o minutos, pero puede durar más de una hora, siendo consecuencia de los efectos fisiopatológicos de la liberación de los mediadores. La velocidad de aparición y las características clínicas varían en función de la sensibilización del paciente y la concentración y vía de entrada del alérgeno. La rapidez con que se inicia se correlaciona con la gravedad del cuadro de tal manera que, a menor período de latencia entre el contacto del paciente con el alérgeno y el desencadenamiento de la reacción, mayor es la gravedad de ésta.¹

En un estudio retrospectivo realizado en humanos que presentaron reacciones anafilácticas durante procedimientos anestésicos, se informó que las causas más comunes de estas reacciones son producidas principalmente por bloqueantes neuromusculares (58%), látex (17%), antimicrobianos (15%), soluciones coloidales (4%), hipnóticos (3%) y opioides (1%).^{9,12}

La mayoría de los fármacos administrados durante la anestesia y cuidados intensivos tienen el potencial de causar este tipo de reacciones adversas; y como tal, es una necesidad estar familiarizado tanto con los efectos esperados, así como las reacciones adversas de las drogas utilizadas.⁷

Caso clínico:

Antecedentes: Paciente canino de nombre "Atlas", macho, 38 Kg, raza ovejero alemán de 10 años de edad, el cual ingresa al Hospital Clínico Veterinario (HCV) de la Universidad de Concepción, Campus Chillán.

Motivo de consulta: Ingresa para someterse a un procedimiento quirúrgico de sutura de una herida traumática de piel, de cuatro cm de longitud, sin compromiso de tejido muscular.

Anamnesis: Tres días previos al ingreso, el paciente llegó a su casa presentando una herida y dolor del miembro anterior derecho.

Examen clínico: Previo al procedimiento anestésico se efectuó el examen clínico general, el cual destaca la presencia de una herida de 4 cm de largo en la cara lateral de la escápula que no compromete tejido muscular, además de presentar secreción serosanguinolenta en la zona de la herida. Por esto, se programa un procedimiento anestésico para realizar sutura de la piel. Previo a estos procedimientos se solicitan exámenes complementarios: hemograma y perfil bioquímico

Tabla 1. Valores obtenidos de la muestra sanguínea para el análisis de hemograma y bioquímica sanguínea.

HEMOGRAMA			
	VALOR	REFERENCIA	
Eritrocitos (x 10 ⁶ /μl)	8,0	5,5 - 8,5	
Hematocrito (%)	50	37 - 50	
Hemoglobina (g/dl)	15,3	12,0 - 18,0	
Reticulocitos (%)		1	
Leucocitos Totales (μl)	11240	%	8000 - 14000
Basiliformes (μl)	0		0 - 300
Basífilos (μl)	0		0 - 200
Eosinófilos (μl)	0		100 - 1500
Linfocitos (μl)	1124	10	1000 - 4500
Monocitos (μl)	450	4	100 - 700
Neutrófilos (μl)	9666	86	3.300 - 10000
Plaquetas (x 10 ³ /μl)	346		200 - 500
Proteínas (g/l)	75		55 - 75

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA		
	VALOR	REFERENCIA
Urea (mmol/l)	6,2	2,6 - 6,6
Creatinina (μmol/l)	57	35 - 115
ALT (U/l)	80	6 - 90
FA (U/l)	30	20 - 160
Proteína Total (g/l)	75	55 - 75

Dr. Armando Islas. Laboratorio clínico, Departamento de Ciencias clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, U de C., Campus Chillán).

(Tabla 1), cuyos resultados se encuentran dentro de los rangos normales para la especie.

Antes del procedimiento anestésico y producto del carácter dócil del paciente, se canuló y se instauró una terapia de fluido de mantención anestésica (10 ml/kg/hr).

Este paciente, al ser un individuo geriátrico y clínicamente sano, se asume que posee un riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiologists (ASA) de II.

Dentro del protocolo anestésico se determinó no realizar la premedicación, ya que correspondía a un procedimiento ambulatorio, con mínimo estímulo doloroso; a esto se suma que el paciente posee un carácter dócil que permite manipularlo sin ningún problema.

La inducción y mantención anestésica se planificó con anestesia intravenosa a través de bolos de propofol (6 mg/Kg). Dos minutos posteriores a la administración del primer bolo de inducción de la anestesia, el paciente comenzó a manifestar gemidos, pedaleo, taquipnea y taquicardia. Se decide realizar una nueva administración del anestésico, asumiendo que el paciente se encuentra en la fase excitatoria del plano anestésico. La segunda administración del

bolo de propofol no logra los efectos anestésicos esperados para este fármaco; por tercera vez se le administra otro bolo de propofol logrando la inconsciencia del paciente, pero el paciente presenta taquicardia, taquipnea y comienza con cambios de coloración de las mucosas de congestivas a cianóticas. Luego de lograr la inconsciencia del paciente, se realizó la maniobra de intubación oro-traqueal y posterior conexión a la máquina anestésica y a un monitor de electrocardiografía y de presión arterial por oscilometría. A pesar de la administración reiterada y de una elevada dosis de propofol, el paciente no consigue lograr un plano anestésico quirúrgico, lo cual, adicionado a la marcada taquicardia, taquipnea, hipotensión y cianosis, permitió establecer la sospecha que el paciente presentó una reacción adversa a la administración del propofol, lo cual concuerda con la signología clínica descrita frente a casos de shock anafiláctico (Figura 1).

De acuerdo a estas características clínicas se instauró una terapia con dexametasona (0,5 mg/Kg), oxígeno al 100% (100 ml/kg/min.) y ventilación mecánica. Cinco minutos posteriores a la administración de la dexametasona, el paciente comenzó a normalizar sus parámetros fisiológicos y, a las dos horas de iniciado el evento clínico, el paciente ya se encontraba incorporado totalmente.

Signología clínica de la anafilaxia.
General
Ansiedad, malestar, debilidad, parestesia.
Piel y mucosa
Congestión nasal, rinorrea, eritema conjuntival, lagrimeo.
Prurito, eritema comunmente en cara y cuello, edema periorbital.
Angioedema (lengua, oreja, labios, u otras partes del cuerpo).
Gastrointestinal/abdominal
Vómito, dolor abdominal, diarrea.
Respiratorio
Edema de vías aereas superiores.
Dolor, disnea, taquipnea, broncospasmos.
hipoxemia, cianosis central.
Cardio-vascular
Taquicardia o bradicardia asociada con vasodilatación, reducción de la presión sanguínea
Arritmias, shock cardiogénico
Arresto cardíaco.
Neurológico
Presíncope, pérdida de visión, pérdida de consciencia, incontinencia.

Figura 1. Signología clínica de anafilaxia según sistema afectado¹³.

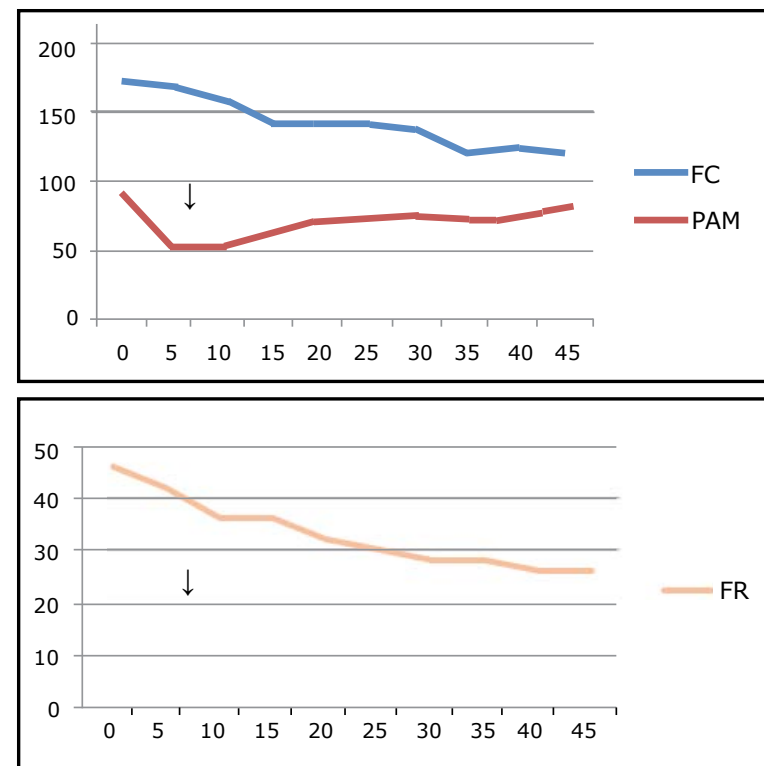


Figura 2. Evolución de las variables fisiológicas (frecuencia cardíaca (FC), Presión Arterial Media (PAM), frecuencia respiratoria (FR)) durante el episodio del cuadro clínico. Al minuto cinco se realiza la inyección de dexametasona (↓).

Discusión

El propofol corresponde a un agente anestésico ligeramente soluble en agua y se comercializa en forma de emulsión acuosa que contiene 10 mg de propofol (2,6-diisopropilfenol), 100 mg de aceite de soja, 22,5 mg de glicerol y 12 mg de lecitina de huevo /mL^{2,14}. Además, se le añade hidróxido de sodio para ajustar el pH. Esta emulsión está disponible en ampollas de vidrio estéril y no contiene conservantes. Producto de su alta liposolubilidad, el sistema nervioso central (SNC) lo capta rápidamente permitiendo un rápido inicio de acción, además de poseer una redistribución desde el cerebro hacia otros tejidos y una eficiente eliminación desde el plasma, producto de su metabolismo principalmente hepático y de vías extra-hepáticas, con una excreción de los metabolitos en un 70% vía renal, presentes en la orina, y un 23% por eliminación biliar a través de las fecas¹⁴. Este tipo de metabolismo permite una rápida recuperación a los pacientes.¹⁴

En general, luego de una inyección en bolo, el propofol induce una rápida y suave inducción seguida de un corto período de inconsciencia. El propofol es un anestésico hipnótico. La dosis de inducción en pacientes caninos sin pre-medicación

es de 6 a 8 mg/Kg. endovenoso y, si los pacientes son previamente sedados, la dosis es de dos a cuatro mg/Kg. endovenoso. La recuperación total en los pacientes caninos es de aproximadamente 20 minutos. El propofol induce la depresión del SNC al aumentar los efectos de la inhibición del neurotransmisor GABA y la disminución de la actividad metabólica del cerebro.¹⁴

La presencia de efectos adversos por la administración de propofol es muy poco frecuente. Dentro de los efectos adversos, el más encontrado es la apnea transitoria, siendo reportada entre el 2% al 85% de los perros¹⁵. Otros efectos adversos reportados en pacientes caninos, en menor frecuencia, incluyen el vómito al momento de la recuperación, hipotensión durante la inducción, dolor por la inyección, complejos ventriculares prematuros en la inducción, movimientos excitatorios caracterizados por vocalización, temblor, espasmos musculares, pedaleo, rigidez de miembros y opistotono que han sido reportado entre un 7,5% a 20% de los pacientes anestesiados con propofol¹⁵. Respecto a las reacciones alérgicas o anafilaxia frente a la administración de este fármaco al momento de la inducción, es considerada como infrecuente y pobremente reportada en la literatura⁴. El efecto alérgico ha sido atribuido en la bibliografía consultada a dos moléculas potencialmente alergénicas, una corresponde a la cadena lateral di-isopropilo y la otra molécula es el fenol.^{4,6,16,17}

La incidencia de anafilaxia durante la anestesia en pacientes humanos se ha reportado en un rango de 1 de cada 4.000 a 1 en 25.000 pacientes sometidos a una anestesia⁴. La anafilaxia durante la anestesia se puede presentar como un colapso cardiovascular, obstrucción de las vías respiratorias y/o manifestación cutánea.^{4,8}

El intervalo entre la exposición y la vía de administración suelen ser importante para el desarrollo y expresión de una reacción alérgica. La anafilaxia se puede desarrollar con mayor facilidad posterior a una inyección intravenosa respecto a la inyección intramuscular.^{17,18}

El reconocimiento de la anafilaxia durante la anestesia suele retrasarse debido a sus principales características, como hipotensión y broncoespasmo, los cuales se pueden originar por diferentes causas.⁶

Una vez ya determinada la reacción de anafilaxia, es de máxima importancia actuar con rapidez, ya que de ello depende, en los cuadros severos, que el desenlace no sea fatal.¹ El manejo inicial de la anafilaxia debe seguir el enfoque algorítmico del ABC (vía aérea, respiración, circulación)^{6,7}, manejo que se llevó a cabo con el paciente, el cual fue intubado, lo que permitió mantener una vía aérea permeable junto con la posibilidad de administrar oxígeno al 100%, hecho fundamental ya que en estos pacientes hay un aumento del consumo de oxígeno^{2,3}. Además, la maniobra permite apoyar la respiración del paciente a través de ventilación por presión positiva.⁶

Tras una valoración rápida del compromiso cardiorrespiratorio, como se realiza en toda situación de máxima urgencia, ante la mínima sospecha de un cuadro de anafilaxia siempre ha de administrarse de forma precoz epinefrina y, a continuación, determinar las medidas posteriores a adoptar.^{1,6}

De acuerdo a este enfoque, el tratamiento que se instauró en ese momento no es el de primera elección, ya que junto a la suspensión de la aplicación del fármaco se debe administrar epinefrina (0,2 µg/Kg en caso de hipotensión; 0,1 a 0,5 µg/Kg en caso de colapso cardiovascular) en primera instancia antes de la administración de dexametasona (0,5 mg/Kg), ya que en estos cuadros el gasto cardíaco disminuye como consecuencia de la reducción de la presión de perfusión de las arterias coronarias, así como el retorno venoso, por lo que el uso de epinefrina modificará la presión arterial al producir vasoconstricción producto de sus efectos sobre los receptores adrenérgicos alfa 1 y también efectos sobre los receptores adrenérgicos beta 2, los cuales permiten la relajación de la musculatura lisa bronquial, ayudando así a controlar el broncoespasmo^{2,6}, además de inhibir la liberación de mediadores mastocitarios.¹

Junto con la administración de epinefrina, el tratamiento inicial de la anafilaxia se dirige al mantenimiento de la vía aérea, la presión arterial y la perfusión tisular. Los fármacos como los antihistamínicos, hidrocortisona, aminofilina, salbutamol y expansores del plasma son los más frecuentemente utilizados en estas situaciones. Las indicaciones de uso de dichos fármacos, así como las dosis y vías de administración, no difieren de las utilizadas en otras situaciones de urgencia médica¹. Una infusión de epinefrina (0.05–0.10 µg/kg/min) puede ser necesaria para mantener la presión arterial, al igual que el uso de broncodilatadores (aminofilina 5 mg/kg) si se mantiene el bronco-espasmo^{2,9,19}. Si

la presión arterial no se recupera a pesar del uso de epinefrina por infusión, se debe considerar la administración de un vasopresor alternativo por vía intravenosa, ya que se ha evidenciado en una pequeña serie de casos de pacientes con shock anafiláctico, con o sin paro cardíaco, que los pacientes no respondieron a la terapia estándar, por lo que se podrían beneficiar los pacientes con la aplicación de vasopresina^{3,6,20,21,22}.

El uso de cortico-esteroides está descrito para disminuir la inflamación y prevenir las recurrencia de los síntomas de las vías respiratorias, como se ha evidenciado en la anafilaxia bifásica o prolongada. La hidrocortisona es el cortico-esteroide de elección, ya que tiene un inicio de acción rápido.² Esta terapia debe ser apoyada con la aplicación de solución cristaloides (solución salina al 0,9% o solución de Ringer lactato) para compensar la vasodilatación periférica.^{2,6,22,23}

Otro manejo de importancia durante este evento corresponde a retirar todos los posibles agentes causales y mantener al paciente en un plano anestésico si es necesario, idealmente con un agente inhalatorio^{2, 6, 22}, ya que para estos fármacos no existen reportes de anafilaxia.^{2, 7}

Como manejo secundario, se puede administrar algún antihistamínico. Sin embargo, hay poca evidencia para apoyar su eficacia en las reacciones más severas.^{3, 7, 22, 23}

Conclusión

La anafilaxia peri-operatoria es una condición clínica grave y aguda que puede ser letal, incluso en pacientes previamente sanos. El diagnóstico de la anafilaxia peri-operatoria podría pasar por alto debido a que la presentación clínica de esta alteración poco frecuente y con signos clínicos muy variables. Estas reacciones pueden ocurrir con la administración de cualquier medicamento, se pueden producir a dosis terapéuticas y en la primera exposición a los fármacos utilizados durante la anestesia.

Aunque la anafilaxia es muy poco frecuente que se presente intra-operatoriamente, la mayoría de los fármacos utilizados en el peri-operatorio puede producir este tipo de reacción. Por desgracia, la documentación de la anafilaxia es a menudo insuficiente debido a que la causa y el efecto es a menudo difícil de probar y porque el diagnóstico no es fácil de realizar con el paciente bajo anestesia, por este motivo, la incidencia de reacciones anafilácticas durante la anestesia es muy difícil de estimar. Según nuestra experiencia, hemos presenciado un caso frente a 1500 pacientes sometidos a protocolos anestésicos,

esto es equivalente al 0,066%.

La prevención es el componente más importante para disminuir la incidencia de la anafilaxia, por lo que una adecuada documentación de este cuadro durante la anestesia y la identificación de la droga causante, es esencial para prevenir futuros episodios. Las directrices para el tratamiento de emergencia de las reacciones anafilácticas se basan en el enfoque del ABC.

Referencias Bibliográficas

- Rubio, C., Lasa, E., Arroabarren, E., Garrido, S., García, B., Tabar, A. Anaphylaxis. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26 Suppl 2:103-10.
- Hepner D. and Castells, M. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg.* 2003; 97: 1381-95.
- Dewachter, P., Mouton-Faivre, C., Emala C. Anaphylaxis and Anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology.* 2009; 111: 1141-50.
- Carle, C., Harper, N. Anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2010; 11 (10): 391-393
- Younker, J. and Soar, J. Recognition and treatment of anaphylaxis. *Nurs Crit Care* 2010; 15 (2): 94-8.
- Harper NJ, Dixon T, Dugué P, Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 2009; 64 (2): 199-21.
- Armitage-Chan, E. Anaphylaxis and anaesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2010; 37 (4): 306-310.
- Lieberman P, Nicklas, R., Oppenheimer, J., Kemp, S., Lang, D., Bernstein, D., Bernstein, J., Burks, A., Feldweg, A., Fink, J., Greenberger, P., Golden, D., James, J., Ledford, D., Sheffer, A., Blessing-Moore, J., Cox, L., Khan, D., Portnoy, J., Randolph, C., Schuller, D., Spector, S., Tilles, S., Wallace, D. The diagnosis and management of anaphylaxis: practice parameter 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (6): 1104.
- English, W., Brown, J. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2007; 8 (9): 358-360.
- Ben-Shoshan, M., Clarke, A. Anaphylaxis past, present and future. *Allergy.* 2011; 66 (1):1-14.
- Lieberman, P., Kemp, S., Oppenheimer, J., Lang D., Bernstein, L. and Nicklas, R. The diagnosis and management of anaphylaxis an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S483-523.
- Belso, N., Kui, R., Szegedi, I., Kakuja, M., Kapitány, K.,

Kemény, L., Bata-Csörge, Z. Propofol and fentanyl induced anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2011; 106 (2): 283-4.

13. Brown, S. Anaphylaxis: Clinical concepts and research priorities. *Emerg Med Australas.* 2006; 18 (2): 155-169.

14. Branson, K. Injectable and alternative anesthetic techniques. En: Tranquilli, W., Thurmon, J. and Grimm, K. *Veterinary anesthesia and analgesia.* 4º edición. Blackwell Publishing. USA, 2007: 291-2.

15. Smedile, L., Duke, T., Taylor, S. Excitatory movements in a dog following propofol anesthesia. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996; 32: 365-8.

16. Kirkwood, E., McSharry, C. Anaphylactic reactions during anaesthesia. *Anaesthesia.* 2008; 40 (4): 329-333.

17. De Leon-casola, O., Weiss, A., Lema, M. Anaphylaxis due to propofol. *Anesthesiology.* 1992; 77 (2): 384-385.

18. Demoly, P. Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. *Toxicology.* 2005; 15; 209 (2): 221-3.

19. Mink, S., Simons, F., Simons, K., Becker, A., Duke, K. Constant infusion of epinephrine, but not bolus treatment, improves haemodynamic recovery in anaphylactic shock in dogs. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 1776-83.

20. Deakin, C., Morrison, L., Morley, T., Callaway, C., Kerber, R., Kronick, S., Lavonas, E., Link, M., Neumar, R., Otto, C., Parr, M., Shuster, M., Sunde, K., Peberdy, M., Tang, W., Hoek, T., Böttiger, B., Drajer, S., Lim, S., Nolan, J. Part 8: Advanced life support 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation.* 2010; 81 (1):e93-e174.

21. Kill, C., Wranze, E., Wulf, H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. Two case reports. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 134: 260-1.

22. Soar, J., Pumphrey, R., Cant, A., Clarke, S., Corbett, A., Dawson, P., Ewan, P., Foëx, B., Gabbott, D., Griffiths, M., Hall J., Harper, N., Jewkes, F., Maconochie, I., Mitchell, S., Nasser, S., Nolan, J., Rylance, G., Sheikh, A., Unsworth, D., Warrell, D. Emergency treatment of anaphylactic reactions-Guidelines for healthcare providers. *Resuscitation.* 2008; 77 (2): 157-169.

23. Mair, A., Woolley, J., Martinez, M. Cardiovascular effects of intravenous gadolinium administration to anaesthetized dogs undergoing magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg.* 2010; 37 (4): 337-41.