UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

"DERMORREACCION A DISTINTOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES Y SU MODIFICACION POR ANTIHISTAMINICOS"

Trabajo presentado por D. JUAN RAMON GALDO ABADIN,

para optar al grado de Doctor en Medicina.

Granada 28 de abril de 1992

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 19 91 a 19 92 Folio 134 Número

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Juan Ramón Valdés Blanco, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: Desprendimiento de retina traumático y su tratamiento en anticoagulados

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto cum laude por unanimidad

Granada 23 de Junio de 19 92

EL PRESIDENTE,

Fdo.: Fco Javier Castañeda Conde

El Secretario del Tribunal,

Fdo.:

EL VOCAL,

Fdo.: Fco. Ignacio Tamarit

EL VOCAL,

Fdo.: M. Luisa Ruiz

EL VOCAL,

Fdo.: M. Pasco

FIRMA DEL GRADUANDO,

J. M. Valdés

D. RAIMUNDO CARLOS GARCIA, CATEDRATICO DE ANESTESIOLOGIA-REANIMACION Y TERAPEUTICA DEL DOLOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA.

CERTIFICA: Que el trabajo de investigación titulado: "DERMORREACCIÓN A DISTINTOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES Y SU MODIFICACIÓN POR ANTIHISTAMINICOS" ha sido realizado bajo mi dirección por D. JUAN RAMON GALDO ABADIN, para optar al grado de Doctor.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Granada, a veintiocho de abril de mil novecientos noventa y dos.

Fdo.: Raimundo Carlos García.

Maria José

Patricia

Alvaro

AGRADECIMIENTOS

La realización de la presente Tesis de Doctorado ha sido posible gracias a la inestimable colaboración desinteresada de un amplio grupo de personas a las que deseo manifestar mi gratitud.

En primer lugar, mi sincero agradecimiento al Pf. Dr. D. Raimundo Carlos García, Catedrático de Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor de la Facultad de Medicina de Granada, Director de ésta Tesis, por la dedicación, interés, paciencia e inestimable ayuda que me prestó en la realización de la misma.

Asimismo mi agradecimiento al Pf. Dr. D. Roberto Saucedo Sánchez, que de forma desinteresada y eficiente me ha brindado su ayuda en todo momento.

Igualmente resaltar el constante estímulo recibido del Dr. Miguel Angel Palacio Rodríguez, expresión de su amistad y compañerismo.

También quiero agradecer a la Dra. María José García Sánchez que me animó y aconsejó, a pesar de sus muchas ocupaciones, comentó y revisó el desarrollo y redacción de ésta Tesis.

Al Dr. José Luis Costela Villodres, compañero de trabajo por su constante ofrecimiento en ayudar y colaborar.

A todos mis compañeros y amigos del Departamento que de alguna manera me apoyaron durante la realización de éste trabajo.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento.

INDICE

INTRODUCCION 1

A.- INTRODUCCION. 2

B.- REACCIONES ALERGICAS A LOS FARMACOS. 6

1.- MECANISMOS DE PRODUCCION. 8

1.1.- ANAFILAXIS VERDADERA. 8

1.2.- ACTIVACION DE LA VIA CLASICA DEL COMPLEMENTO. 9

1.3.- ACTIVACION DE LA VIA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO. 10

1.4.- REACCION ANAFILACTOIDE. 11

1.4.1.- HISTAMINA. 12

1.4.2.- OTRAS SUSTANCIAS MEDIADORAS. 32

2.- DIAGNOSTICO. 35

2.1.- CLINICA. 35

2.2.- PRUEBAS "IN VIVO". 36

2.3.- PRUEBAS "IN VITRO". 39

3.- TRATAMIENTO. 40

3.1.- FARMACOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE HISTAMINA. 43

3.2.- FARMACOS INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE HISTAMINA. 45

3.3.- FARMACOS ANTHISTAMINICOS. 47

3.3.1.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_1. 49

3.3.2.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2. 55

C.- REACCIONES ALERGICAS EN ANESTESIOLOGIA. 58

1.- ETIOLOGIA. 60

1.1.- ANESTESICOS INTRAVENOSOS. 60

1.2.- ANESTESICOS LOCALES. 63

1.3.- ANESTESICOS INHALATORIOS. 63

1.4.- ANALGESICOS. 64

1.5.- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES. 65

1.6.- OTROS FARMACOS UTILIZADOS FRECUENTEMENTE EN ANESTESIOLOGIA. 69

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS 71

MATERIAL Y METODO 76

RESULTADOS 88

1.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE d-TUBOCURARINA. 89

2.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE ATRACURIO. 90

3.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE PANCURONIO. 91

4.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE HISTAMINA. 92

5.- EFECTOS COMPARATIVOS DE d-TUBOCURARINA, ATRACURIO Y PANCURONIO TRAS LA INYECCION INTRADERMICA DE LOS MISMOS. 93

6.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE d-TUBOCURARINA, ATRACURIO, PANCURONIO E HISTAMINA TRAS LA ADMINISTRACION DE ASTEMIZOL. 94

7.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE d-TUBOCURARINA, ATRACURIO, PANCURONIO E HISTAMINA TRAS LA ADMINISTRACION DE CIMETIDINA. 100

TABLAS 105

FIGURAS 145

DISCUSION 212

CONCLUSIONES 230

BIBLIOGRAFIA 235

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Un hecho diferencial para la mayor parte de los fármacos utilizados en anestesia es la falta de especificidad de sus acciones lo que conlleva que éstas substancias produzcan, con mayor frecuencia, efectos indeseables asociados. El riesgo de presentación de éstos efectos adversos es indudablemente mayor que en otros actos terapéuticos y ello también es consecuencia del escaso margen de seguridad de la mayor parte de los anestésicos. La participación de éstos efectos adversos en el conjunto de la morbimortalidad anestésica no se conoce con exactitud, aunque la opinión generalizada es que los fármacos representan una causa muy importante de complicaciones en la práctica anestesiológica. No obstante, es preciso reconocer que la frecuencia relativa de alteraciones graves es muy pequeña y ello obedece, en gran parte, a la forma de utilización de éstos fármacos; efectivamente, la monitorización de sus efectos, de forma clínica o instrumental, permite ajustar la dosis administrada a cada paciente, en cada momento y en cada situación concreta. De cualquier modo, hemos de aceptar que con mayor o menor frecuencia y gravedad se producen efectos indeseables durante la anestesia. Su conocimiento desde el punto de vista etiopatogénico, el adecuado diagnóstico, asi

como su prevención y tratamiento, son aspectos de interés para reducir las complicaciones perioperatorias.

En un intento de sistematización Beaven et al. (1968), clasifican las reacciones adversas a los fármacos en dos grupos: reacciones tipo A, en donde se incluyen aquéllas que resultan de una acción exagerada del fármaco y son, generalmente, consecuencia de una dosis inadecuada, produciendio una alta morbilidad y escasa mortalidad; y, reacciones tipo B, que son aberrantes en su presentación y conllevan una mayor mortalidad y menor morbilidad. Otra forma de contemplar el conjunto de reacciones adversas, desde una perspectiva anestésica, es atendiendo a sus repercusiones clínicas y de esta manera podemos distinguir reacciones intranscendentes, que no causan malestar al paciente ni requieren intervención terapéutica alguna (por ejemplo el rash histamínico). Otras, menores, que producen ligero disconfort y requieren a veces tratamiento (vómitos y náuseas, dolores musculares tras succinilcolina). Un tercer tipo de reacciones que no ponen en peligro la vida del enfermo pero requieren una intervención terapéutica precisa (bloqueo neuromuscular prolongado). En otras ocasiones si que suponen peligro vital y requieren una intervención rápida tal como administración de inotrópicos, ventilación artificial (shock anafiláctico) o un cuidado prolongado (necrosis hepática). Estas últimas en algunos casos, a pesar del

tratamiento precoz y adecuado, conducen a la muerte del paciente.

La motivación de éstas reacciones adversas es en muchos casos difícil de dilucidar, porque es frecuente en la práctica anestesiológica, la administración casi simultánea de diversos fármacos. Pero haciendo abstracción a éste hecho, es indudable que influyen, de forma importante, las características del paciente; la respuesta individual a una fármaco determinado depende, en gran medida, de factores tales como la edad, peso, tamaño corporal, sexo, enfermedades subyacentes adquiradas o genéticas y terapéutica concomitante. Si no se tienen en cuenta éstas circunstancias, puede cometerse errores en la dosificación y ello ser la causa de efectos no deseados. Otras veces, y aún haciendo una utilización correcta atendiendo a los factores anteriores, se produce una respuesta exagerada, calificándose la situación de "hipersensibilidad". Estas últimas reacciones se caracterizan, logicamente, por ser impredicibles en su presentación y por su gravedad; la mejor manera de reducirla es, sin duda, haciendo un diagnóstico preciso e informando convenientemente al enfermo para evitar contactos posteriores con el fármaco causante o con aquellas otras substancias que pueden ocasionar una sensibilización cruzada.

El planteamiento de un trabajo de investigación referente a posibles reacciones de tipo alérgico a medicamentos exige una amplio conocimiento de su farmacología

haciendo especial hincapié en el capítulo de efectos adversos en sus diversos aspectos de causalidad, diagnóstico, prevención y tratamiento.

Es importante, por otra parte, una buena comprensión de las propias reacciones alérgicas y su trascendencia en Anestesiología y Reanimación.

REACCIONES ALERGICAS A LOS FARMACOS.

En la actualidad se conoce razonablemente bien la forma en que pequeñas moleculas activas, de fármacos o sus metabolitos (haptenos), pueden fijarse a las proteinas y células circulantes en el organismo para generar respuesta de anticuerpos a estos mismos (Sage, 1981).

Es bien conocido el esquema sencillo de clasificacion desarrollado por Roitt en 1987 para describir los mecanismos patológicos de defensa y la intensificación adversa de estos mecanismos que dan origen a la hiperactividad inmunológica (o hipersensibilidad) y lesión histica. Las clasificaciones originales en tipos I al IV tambien definen la velocidad de respuesta (inmediata o retardada), así como el efector inmune predominante de la lesión, humoral o celular. De hecho, la evaluación es cuantitativa porque la producción de anticuerpos en las reacciones humorales requiere la cooperación de diversas células inmunocompetentes (Watkins, 1982).

Algunos autores parecen no tener claro que las manifestaciones clínicas mismas se producen por la liberación de pequeñas moléculas químicas efectoras, como las de histamina, serotonina, prostaglandinas y cininas, cuyo

objetivo biológico es ayudar a la rapida fagocitosis de la sustancia dañina identificada (antigénica) (Sage, 1981).

El mastocito y el basófilo circulante desempeñan un papel central en la liberación de estos productos químicos efectores; los no liberados directamente por la degranulación del mastocito son estimulados por las sustancias liberadas, de las cuales la histamina es la mejor caracterizada. El estimulo fisiológico inmune para la liberación de histamina por el mastocito está dado por la combinación del antigeno especifico (para el cual se ha llegado a sensibilizar el individuo) con el anticuerpo reagínico (tipo IgE) fijado a la superficie celular (Fisher y Roffe, 1984; Fisher y Baldo, 1985). Desgraciadamente, la secreción de histamina tambien se puede hacer por muchos mecanismos no inmunitarios, incluyendo en ellos diversos fármacos de uso cotidiano en anestesia.

Las manifestaciones clínicas generadas de esta manera son absolutamente idénticas a las observadas en una descarga inmunitaria. Por esta razón, todas las reacciones inmediatas de tipo hipersensibilidad deben describirse como histaminoides o anafilactoides (preferentemente) hasta que la investigación de laboratorio revele la naturaleza de la reacción, inmunitaria o no inmunitaria (Gowland, 1985; Hauptman et al., 1985).

En las recciones adversas a los distintos fármacos, la incidencia y los factores predisponentes están intimamente

ligados a los mecanismos de la reacción (Sage, 1981; Watkins, 1982).

1.- MECANISMOS DE PRODUCCION.

La liberación de los mediadores químicos desde las células cebadas y basófilos puede ser debida a cuatro tipos de mecanismos fisiopatológicos según Stoelting (1983): a) anafilaxis verdadera; b) reacción inmune con activación de la vía clásica del complemento; c) activación de la vía alternativa del complemento, y d) por acción directa de los fármacos o reacción anafilactoide propiamente dicha.

1.1.- ANAFILAXIS VERDADERA.

La anafilaxia requiere una exposición previa con el fármaco o substancia con una estructura química similar capaz de producir anticuerpos específicos. En un primer contacto, el fármaco estimula los linfocitos B del paciente, liberando posteriormente las células plasmáticas IgE específicas, anticuerpos que se fijan sobre la superficie de las células cebadas y basófilos. Cuando el mismo antigeno es introducido en el organismo, después de un período mínimo de siete a diez días, se produce un fenómeno de puente con las IgE específicas y, posteriormente, una degranulación masiva de las células mencionadas, mastocitos basófilos, con liberación

de los mediadores químicos histamina y otros, responsables a su vez del cuadro clínico (Stoelting, 1983).

La anafilaxia verdadera puede ser causada también por anticuerpos IgG (los denominados anticuerpos de sensibilización a corto plazo o STS), resistentes al calor (Fisher y Baldo, 1985), con formación de complejos circulantes, antígeno-IgG-STS específico, que lesionarían la membrana de las células citadas anteriormente con liberación de los mediadores (Galletly y Treuren, 1985). Tales IgG-STS han sido descritos para la alfaxalona y los bloqueantes neuromusculares (Fisher y Baldo, 1985).

Muchos de los fármacos son antígenos incompletos, que actúan como haptenos, sin capacidad inmunogénica para estimular la producción de anticuerpos específicos. Esta capacidad la adquieren al combinarse con una proteina o carrier, formándose el conjugado hapteno proteína. Incluso existen fármacos en los cuales esta funión hapteno la adquieren los productos activos de degradación de los mismos en el organismo, como puede ser el caso de la penicilina (Pauly y Landry, 1985).

1.2.- ACTIVACION DE LA VIA CLASICA DEL COMPLEMENTO.

Se produce una interacción del fármaco con anticuerpos del tipo IgG o IgM, iniciándose la activación en cascada del complemento a partir de C_1, apareciendo en ese proceso C_{3a} y

C_{5a}, substancias con función de anafilotoxinas, capaces de inducir la degranulación y liberación de los mediadores, así como la agregación de las plaquetas dentro del sistema de la coagulación (Soelting, 1983). En esta reacción, el antígeno se encuentra en la superficie celular y con él reacciona el anticuerpo con la intervención del complemento. Un ejemplo de este tipo es la reacción hemolítica transfusional aguda. Los anticuerpos IgG se han visto implicados tras la administración de tiopental alfaxalona, habiéndose probado la presencia de IgG, IgM e IgA contra los dextranos (Watkins, 1979).

1.3.- ACTIVACION DE LA VIA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO.

En este caso existe una activación directa de C_3, en ausencia de una reacción antígeno-anticuerpo, con liberación de anafilotoxinas, degranulación y salida de mediadores. Se ha observado con la alfaxalona, matohexital, tiopental y propanidida. Esta liberación de mediadores puede aparecer tras la primera administración del fármaco (Hauptmann et al., 1985).

1.4.- REACCION ANAFILACTOIDE.

Existe una acción directa del fármaco sobre los mastocitos y basófilos, con liberación inespecífica de los mediadores. Como en el mecanismo anterior, puede presentarse con la primera administración del fármaco, dependiendo, su gravedad, de la dosis y rapidez de administración (Stoelting, 1983; Galletly y Treuren, 1985; Galletly, 1986).

Todo fármaco administrado a una dosis suficiente y teniendo dos o mas grupos básicos separados por una cadena alifática o aromática, tiene propiedades histaminoliberadoras directas sobre los mastocitos y basófilos. Así, se ha demostrado que la mayoría de los fármacos utilizados en anestesia intravenosa, en especial el tiopental, la propanidida, la alfaxalona y los bloqueantes neuromusculares, son capaces, a dosis suficientes, de liberar histamina (Occelli et al., 1983). Al parecer, existen dos mecanismos principales: a) por difusión, como sucede con substancias de bajo peso molecular, que desplazarían a la histamina a nivel del complejo histamina-heparina de los gránulos mastocitarios difundiendo ésta al medio extracelular, y b) por un fenómeno enzimatico, como aparecen en substacias macromoleculares que neutralizarían al antagonista de la enzima lítica situada en la superficie de los mastocitos, fenómeno éste que se presenta en la mayoria de los fármacos anestésicos, capaz

de originar una histaminoliberación inespecifica (Stoelting, 1983; Occelli et al., 1983; Galletly y Treuren, 1985).

1.4.1.- HISTAMINA.

La histamina tiene un gran interés fisiofármacologico debido a su potente actividad y a su amplia distribución en los tejidos. Cuando se libera de sus lugares de fijación, la histamina puede desencadenar reacciones, cuya intensidad puede variar desde el simple prurito al shock y la muerte. (Beaven, 1976).

La histamina fue sintetizada por primera vez en 1907 por Windaus. Pocos años mas tarde en 1910 se encontró también en estado natural en el cornezuelo de centeno como resultado de una contaminación bacteriana . Las propiedades farmacológicas de la histamina fueron extensamente estudiadas por Sir Henry Dale, quien quedó impresionado por la similitud de las acciones de la histamina con las manifestaciones de la anafilaxis en diversas especies animales (cobaya, conejo y perro) (Copenhaver et al., 1953).

La producción y distribución de histamina en tejidos animales ha sido estudiada por centenares de investigadores, pero en tiempos recientes se ha prestado atención a la dinámica de su formación e inactivación, y esto ha aclarado mucho sus posibles papeles fisiológicos.

La histamina interviene como mediador humoral en muchos procesos patológicos, y las drogas antihistamínicas pueden mejorar diversas acciones de la histamina en tales procesos. (Hanson et al., 1982).

Estructura quimica.- La histamina es la 5-(2-aminoetil) imidazol o la ß-imidazoletilamida (Beaven, 1976). Posee un anillo imidazol con una cadena lateral etilaminica amida. El grupo amino de la cadena lateral tiene un pKa de 9.80; por lo tanto, al pH usual del plasma está ionizado en el 99.6%. El pKa de la porción imidazol es de 5.74; por lo tanto, en el plasma sólo está ionizado aproximadamente en el 2%. Los dos nitrógenos del imidazol son tautoméricos (Beaven, 1976).

Biosintesis.- La histamina se forma a partir del aminoácido histidina por descarboxilación.

Hay dos enzimas que pueden catalizar la reacción: "la descarboxilasa de L-histidina", muy específica y activa, y la menos específica y menos activa "descarboxilasa de aminoácidos aromáticos". Esta última es idéntica a la "descarboxilasa de dopa", y es mucho más activa con dopa como substrato que con histidina. Ambas enzimas utilizan como coenzimas el fosfato de piridoxal. (Levine et al., 1965)

La enzima "decarboxilasa de histidina" está ampliamente distribuida en los tejidos; existe en las células cebadas que almacenan histamina, en las células de la mucosa gástrica y

en las células de tejidos en crecimiento activo, como los embriones y algunos tumores. (Paton, 1957)

La actividad de descarboxilasa de histidina en algunos tejidos aumenta en situaciones de alarma y en estados infecciosos. Las catecolaminas adrenalina y noradrenalina incrementan la concentración de enzimas y pueden mediar el efecto de la situación de alarma (stress). Tambien aumenta en la mucosa gástrica por la acción de la gastrina. El aumento de la actividad depende de la inducción de la síntesis enzimática, ya que es evitada por inhibidores de la síntesis proteínica (Levine et al., 1965).

Diversos microorganismos poseen enzimas que decarboxilan la histidina y que son la causa del contenido de histamina en muchos alimentos.

Bacterias normalmente presentes en la flora intestinal tienen intensa actividad descarboxilante de la histidina, y convierten la histidina libre en histamina, que puede ser absorbida y eliminada como tal en la orina. Por lo tanto los antibióticos pueden disminuir la eliminación urinaria de histamina y de sus metabolitos (Ghys y Rihoux, 1989).

Como una dieta de carne suele ser más rica en histidina que una dieta de vegetales, en el cuerpo se forma más histamina por descarboxilación bacteriana en los carnívoros que en los herbívoros. Sin embargo el contenido de histamina en los tejidos, incluyendo la pared intestinal, no proviene de la histamina absorbida. (Lau et al., 1989)

La descarboxilasa de histidina es inhibida por los análogos α-metilo y α-hidracino de la histidina; estos inhibidores son relativamente específicos, y poseen poca actividad sobre la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (dopa). Como ocurre con los inhibidores aminoacidos α-metilados de la descarboxilasa de dopa, la α-metilhistidina es un inhibidor competitivo, que es desaminada por la acción de la descarboxilasa: el producto, α-metilhistamina, prácticamente carece de acción farmacológica. Los inhibidores de la descarboxilasa de dopa son relativamente inactivos para la descarboxilasa de histidina (Levine et al., 1965).

Almacenamiento y Distribución.- La histamina se encuentra prácticamente en todos los tejidos corporales. En el hombre las concentraciones máximas se descubren en pulmón y piel (en particular en la cara); el estómago y el intestino contienen cantidades algo menores (Copenhaver et al., 1953).

Prácticamente toda la histamina en cada órgano y tejido es sintetizada localmente y luego almacenada en órganos subcelulares.

Hay tres tipos conocidos de almacenamiento de histamina (Dvorak et al., 1983). El primero y quizás principal, son los gránulos de las células cebadas (fagocitos tisulares). Los basófilos, es decir la representación sanguínea de las células cebadas, también contienen histamina. En ambos tipos celulares la histamina es sintetizada y luego se une, en

presencia de heparina, constituyendo un complejo almacenado en gránulos subcelulares (Lagunoff et al., 1983). Un segundo fondo de almacenamiento de histamina está en la capa mucosa del tubo digestivo. Este es un fondo común con recambio mucho más rápido que el que tiene lugar en las células cebadas (Lo y Fan, 1987).

La tercera localización de almacenamiento de histamina está en las regiones hipotalámica y área postrema del SNC. Está comprobado (Cooper et al., 1978) que una cantidad importante de histamina en el cerebro se localiza en las terminaciones nerviosas. Es interesante un hecho: la exposición a estímulos que causan situaciones alarmantes, y que probablemente activan neuronas centrales, tienen por consecuencia un recambio más rápido de histamina (Lo y Fan, 1987).

La histamina se halla ampliamente distribuida en el cuerpo; existe en casi todos los órganos y humores, pero la cantidad varía según el órgano y la especie.

Las reservas tisulares de histamina en hígado, pulmón, piel y otros tejidos están contenidas en células cebadas. Los tumores de células cebadas contienen grandes cantidades de histamina,(casi 1mg/gr de tejido). Dentro de las células cebadas la histamina está fijada en voluminosos gránulos citoplasmáticos, junto con heparina y ATP. Los gránulos captan los colorantes básicos (son basófilos) debido a los grupos sulfato aniónicos de la heparina.

La histamina existe en troncos nerviosos periféricos. Se ha sugerido que puede haber algunas fibras nerviosas histaminérgicas, pero el hecho no está demostrado. La mayor parte, quizás toda la histamina de los troncos nerviosos está en las células cebadas del tejido conectivo asociado: células cebadas u otras muy similares son particularmente abundantes en troncos nerviosos simpáticos. Hay histamina en el sistema nervioso central y parte de la misma puede ser intraneuronal y ejercer función de transmisor (Goth, 1973).

El contenido de histamina en sangre de la mayor parte de las especies es menor de 0.1 µg/ml, casi toda intracelular dentro de los basófilos (en el hombre) o eosinófilos (en el perro), pero en el conejo el contenido es de 2 µg/ml o mayor y se halla dentro de las plaquetas y leucocitos (Copenhaver et al., 1953).

Las reservas de histamina en los tejidos se forman "de novo" a partir de la histidina; la histamina exógena procedente de los alimentos no contribuye a ello en proporción importante.

El recambio de la histamina endógena en el hombre es de unos 2 mg al día; el término histamina endógena implica que se forma en las células. Puede estar almacenada intracelularmente y empleada más tarde, o puede utilizarse a medida que se sintetiza; esta última es la que se denomina histamina "naciente" (Schachter, 1952; Kahlson y Rosengren, 1971).

Liberación.- Para que la histamina pueda ser liberada debe cruzar la membrana granular y la celular.

La liberación puede ser "citotóxica" (Lau et al., 1989) y entonces la histamina saldrá cuando ambas membranas se rompan; pero si la liberación es de carácter secretor o "exocitótico", habrá una fusión previa de ambas membranas de manera que el contenido granular saldrá sin que la célula sufra deterioro alguno.

La histamina es liberada en el curso de procesos fisiológicos, como puede ser la secreción de jugo gástrico. Pero se conoce mucho mejor su participación en procesos patológicos en los que la histamina es liberada de forma más o menos explosiva, como sucede en las reacciones inflamatorias y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (Siraganian, 1983).

Con frecuencia en tales casos la histamina es uno más de los mediadores que son liberados simultáneamente.

Son múltiples los agentes físicos y químicos que provocan la liberación de histamina. Entre los primeros se encuentran el calor, la radiaciones, el frío y los traumatismos. Los segundos, cuyo número y variedad son extraordinarios, han de encontrar a nivel de la membrana molecular receptores, con las que interactúen; dependiendo del tipo de interacción, se desencadenan secuencias de pasos diferentes que terminarán invariablemente por elevar la

concentración intracelular de Ca^{++}, que es el mensajero común necesario para provocar el fenómeno de exocitosis. Al actuar por receptores y mecanismos distintos, los liberadores inducen liberación de histamina con una cinética diferente, pudiendo originarse fenómenos de sumación o potenciación entre dos o más liberadores.

Los diversos agentes que canalizan el Ca^{++} hacia el proceso de liberación de histamina en el mastocito lo hacen a través de dos mecanismos fundamentales: a) facilitando su penetración desde el espacio extracelular y b) promoviendo su movilización de los depósitos intracelulares. En el primer caso la concentración de Ca^{++} extracelular es determinante de la intensidad de la respuesta liberadora, y el papel del agente liberador consiste en modificar la membrana para hacerla permeable al ion, es decir, en abrir la compuerta de los correspondientes canales de Ca^{++}. Prototipo de este mecanismo es la liberación inducida por antígenos cuando se asocian a los anticuerpos dispuestos sobre la membrana celular, o por las fracciones del complemento. En el segundo caso la liberación se realiza con independencia del calcio extracelular.

Por amplia repercusión patológica, conviene analizar el mecanismo de liberación de histamina provocada en mastocitos y basófilos en el curso de la respuesta inmunitaria inmediata.

El antígeno interactúa con las IgE situadas sobre sus receptores específicos de membrana, siendo condición indispensable que el antígeno sea bivalente o polivalente de manera que queden afectados simultáneamente dos receptores (Ishizaka, 1982; Levo et al., 1986).

Esta interacción desencadena un complejo fenómeno que, aunque se inicia en la membrana, se expande después e implica no sólo a la histamina almacenada sino a otros mediadores, alguno de los cuales se van a formar en el curso mismo de la cadena de activación.

La unión de receptores IgE de membrana induce la activación de proteasas capaces de activar simultáneamente a fosfolípido-metiltransferasas y a la adenilato ciclasa (Levo et al., 1986)

La metilación sucesiva de fosfolípidos supone la transferencia de grupos metilo desde la s-adenosilmetionina a la fosfatidiletanolamina, hasta formar fosfatidilcolina.

Paralelamente la activación de la adenilato ciclasa produce un aumento de AMPc (Pinet et al., 1986). La modificación fisicoquímica de la membrana inducida por el enriquecimiento en fosfatidilcolina puede ser uno de los agentes que induzcan la apertura de los canales de Ca^{++}. La entrada de Ca^{++} es la señal imprescindible que inicia el proceso de exocitosis; se desconoce la naturaleza de los mecanismos implicados, pero es posible que actúe regulando procesos de fosforilación proteica que determinen la

movilización de los gránulos y la modificación de su membrana hasta conseguir la ulterior apertura y expulsión de su contenido (Cochrane y Douglas, 1976; Hughes et al., 1983).

El Ca^{++}, al mismo tiempo, activa la fosfolipasa A_2 que hidroliza a la fosfatidilcolina originando ácido araquidónico y sus correspondientes prostanoides, y lisofosfatidilcolina que puede tener una acción facilitadora sobre la fusión de la membrana granular con la celular.

En algunas células se observa también, tras la activación del receptor IgE, la hidrólisis de fosfatidilinositol por parte de una fosfolipasa C para dar diacilglicerol y ácido fosfatídico; como se ha indicado en otras ocasiones, la activación de esta vía metabólica por parte de estímulos muy variados va siempre acompañada de un proceso de entrada o de movilización del Ca^{++} intracelular (Ishizaka, 1982).

El papel del AMPc en el proceso de secreción de mediadores es todavía confuso. Ciertamente, el estímulo antigénico u otros de naturaleza diferente provocan aumento de AMPc, pero el período de latencia, la intensidad de su producción, la duración y, en definitiva, la relación con la propia secreción de histamina es muy variable y objeto de discusión (Verma y Mcneil, 1976)

Esto hace pensar que, dependiendo del tipo de estímulo, puedan activarse fracciones o sectores diferentes del AMPc intracelular, y que, en función de su localización y

asociación a determinadas estructuras subcelulares, la protein-kinasa AMPc-dependiente fosforile unas proteinas u otras y, en consecuencia, influya de manera diferente sobre el proceso de liberación.

En el caso de la activación por antígeno, el AMPc puede intervenir en la facilitación de la desgranulación sin que sea un factor esencial; pero también puede inhibir el proceso de transmetilación de fosfolípidos en la membrana, lo que supondría una forma de controlar la velocidad de liberación (Hughes et al., 1983).

Es bien conocido, por otra parte, que otras señales inductoras de AMPc son capaces de inhibir la secreción de histamina, y que el aumento de AMPc por inhibidores de la fosfodiesterasa inhiben la metilación de fosfolípidos.

El AMPc juega un complejo papel modulador de la liberación de histamina variable según el tipo de estímulo y según la convergencia temporal con otros factores que intervienen en el proceso de la secreción (Verma y Mcneil, 1976; Hughes et.al., 1983).

Metabolismo.- El metabolismo de la histamina se produce siguiendo dos vías. Las principales reacciones de desintegración incluyen una metilación inicial en posición 1 del anillo imidazólico, formándose 1-metilhistamina, seguida de una oxidación enzimática (monoaminooxidasa) para formar ácido 1-metilimidazolacético.

Una vía metabólica menor utiliza diaminooxidasa para formar ácido 5-imidazolacético, con la ulterior conjugación con ribosa en posición N-1 del anillo para producir ribosido de ácido 1-imidazolacetico. Puede producirse un producto adicional, la N-acetilhistamina (conjugado de ácido acético e histamina) si la histamina se toma por la boca. Este metabolito quizás sea el resultado de la biodegradación por bacterias gastrointestinales. Debido a su rápida desintegración después de administración bucal, la histamina produce pocos efectos generales cuando se administra así (Levine et al., 1965).

Se ha estimado que alrededor del 1% de la histamina inyectada lentamente por vía intravenosa aparece en orina en forma libre, mientras que la mayor parte de la histamina ingerida por vía oral aparecen forma conjugada en la orina (Hanson et al., 1982).

Papel fisiológico de la histamina.- Se ha señalado como muy probable que la histamina desempeña diversos papeles una vez liberada en el interior del cuerpo. Puede intervenir en la regulación de la microcirculación, especialmente en zonas corporales donde se ha producido una lesión (Becker, 1983). También está comprobado que la histamina interviene en el crecimiento y la reparación de tejidos, quizás por su capacidad para estimular procesos anabólicos (Moss, 1985). Evidentemente, estimula la secreción gástrica en el estómago,

y este es un aspecto importante de su acción tanto para el control fisiológico normal de la secreción como para la producción de úlceras pépticas (Moss, 1985). La histamina posiblemente desempeñe cierto papel como neurotransmisor en el SNC (Hanson et al., 1982). Su síntesis y desintegración en el encéfalo, así como su distribución selectiva en las terminaciones nerviosas centrales, sugieren que tiene un papel como transmisor o regulador (Hanson et al., 1982). El cerebro tiene receptores para la histamina y también posee enzimas para su síntesis e inactivación mediante metilación (Paton y Webster, 1985). Se ha demostrado un efecto estimulante ganglionar de la histamina (Paton y Webster, 1985).

La histamina libera catecolaminas en el feocromocitoma y en las experiencias con animales. Los fármacos usados para el parkinsonismo y los antidepresivos tricíclicos son antihistamínicos potentes.

Se ha sugerido, así mismo, que ciertos tipos de cefaleas vasculares pueden ser causadas por la histamina. Las pruebas en apoyo de la etiología histamínica de la cefalea son indirectas. Se basan en que la histamina es capaz de reproducir los síntomas en cuestión y que la administración repetida causa "desensibilización" y mejoría sintomática (Moss, 1985).

Kahlson y Rosengren, 1971 en Suecia, presentáron datos indicando que la histamina naciente puede guardar relación

con la maquinaria metabólica en procesos anabólicos de crecimiento y desarrollo. Por ejemplo, algunos tumores son activos descarboxilando la histidina durante sus períodos de crecimiento activo, y la histamina puede estimular su crecimiento.

Los fetos de ciertas especies son capaces de producir grandes cantidades de histamina durante el período de crecimiento activo, y la histamina puede aumentar el desarrollo (Kahlson y Rosengren, 1971). El incremento de valores de histamina en el plasma materno puede proteger contra la histamina liberada por el feto. Durante la regeneración tisular y la curación de heridas, por ejemplo, después de hepatectomía parcial y durante la curación de incisiones cutáneas, la histamina es capaz de estimular procesos anabólicos.

Antagonistas de la histamina no parecen influir en los procesos en los cuales interviene la histamina naciente. No se sabe si es así porque tales procesos tienen lugar intracelularmente, o si los receptores a través de los cuales actúa la histamina naciente son diferentes de los antagonizados por los antihistamínicos usuales (antagonistas del receptor H_1).

Mecanismo de acción.- La histamina produce una variedad enorme de acciones en distintas células y órganos.

Al igual que ha ocurrido con otros compuestos endógenos, la aparición de substancias análogas de histamina que mostraban preferencia por unos u otros efectos han permitido reconocer la existencia de dos tipos de receptores histamínicos, H_1 y H_2. Igualmente se han desarrollado productos que bloquean selectivamente a cada tipo de receptor (Powell y Brody, 1976).

Los receptores H_1 se encuentran situados en la membrana de células musculares lisas de los vasos, bronquios y tracto gastrointestinal, en el tejido de conducción del corazón, algunas células secretoras, y en terminaciones de nervios sensitivos. Los receptores H_2 se encuentran principalmente en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica, en células musculares lisas de vasos, en células miocárdicas y del nódulo sinusal, en diversos leucocitos y en los propios mastocitos y células basófilas en donde se comportan como autoreceptores (Paton y Webster, 1985). En el sistema nervioso central se encuentran receptores de ambos tipos (Paton y Webster 1985; Pinet et al., 1986).

La estimulación de receptores H_2 está íntimamente relacionada con la activación de la adenilato ciclasa y formación de AMPc (Pinet et al., 1986). Las consecuencias de dicha acción dependerán del papel especializado que el AMPc juegue en una determinada célula. La estimulación de

receptores H_1, por el contrario, induce cambios de permeabilidad ionica en la membrana, particularmente para el Na^+ y el Ca^{++} o la movilización del Ca^{++} intracelular, sin necesidad de modificar el potencial de membrana. Esta acción suele ir acompañada de la fosfolipasa C e hidrólisis de los fosfoinositoles de membrana (Pinet et al., 1986). En otras células incrementa la formación de GMPc.

Efectos organicos.- A nivel de las arteriolas, la histamina es un poderoso dilatador de arteriolas terminales; por lo tanto, produce caída de la resistencia periférica y repleción intensa de capilares (Parcells, 1988).

La magnitud de la respuesta a la histamina depende del grado precedente del tono vasomotor, pues las arteriolas parcialmente constriñidas pueden responder más intensamente que las previamente dilatadas (Moudgil, 1986).

Las arterias se constriñen por la histamina pero, en general, esto tiene poca consecuencia para la función cardiovascular en proporción a lo que ocurre con la dilatación arteriolar (Moss, 1985; Vigorito et al., 1987).

En cuanto a las venas, también son constreñidas por la histamina. El retorno venoso disminuye y la presión en las vénulas tiende a aumentar. Este efecto contribuye a aumentar el llenado de los capilares.

Preparados de corazón aislado responden a la histamina aumentando la frecuencia y la fuerza de contracción, lo cual

depende en pequeño grado de la liberación de noradrenalina por nervios adrenérgicos, pero en gran parte de una acción directa. Las respuestas del corazón in situ dependen sobre todo de reflejos autónomos desencadenados por cambios en la presión arterial (Verma y Mcneil, 1976; Ginsburg et al., 1980; Parcells, 1988).

Con pequeñas dosis de histamina la caída de la resistencia periférica disminuye la presión arterial. El efecto depresor de breve duración suele ir seguido de un incremento secundario de la presión al liberarse catecolaminas por la médula suprarrenal actuando directamente la histamina sobre las células cromafines.

La histamina también estimula células ganglionares autónomas. La actividad simpaticoadrenal desencadenada en forma refleja contribuye al efecto presor secundario. Cuando la presión arterial constante es baja, el aumento secundario puede ser la característica predominante de la respuesta (Moss, 1985; Parcells, 1988).

Grandes dosis de histamina producen una intensa caída de la presión arterial, y la sangre se acumula en los capilares, la permeabilidad capilar aumenta y se pierde líquido de la circulación pasando a los tejidos; en consecuencia, el volumen de sangre circulante disminuye. La vasodilatación y la pérdida de volumen circulatorio pueden ser causa de colapso circulatorio (Becker, 1983; Moudgil, 1986).

En el hombre, la inyección intravenosa de histamina tiene como consecuencia clìnica inmediata el enrrojecimiento de la piel, primero de la cara, luego de cuello, tronco y, finalmente, de extremidades. La frecuencia cardíaca aumenta en forma refleja y el incremento de gasto cardíaco compensa la caída de resistencia periférica, de manera que hay muy poca disminución de la presión arterial. La liberación de catecolaminas por parte del tejido cromafín de las suprarrenales normalmente desempeña poco papel, pero si hay un tumor de células cromafines, se produce una liberación masiva de catecolaminas, con incremento muy notable de la presión arterial. Este efecto se ha empleado como método diagnóstico, pero es molesto para el paciente, en ocasiones incluso catastrófico.

Los vasos sanguíneos del cerebro son particularmente sensibles a la acción dilatadora de la histamina. Se produce incremento de la presión intracraneal y la del pulso en el cerebro, acompañado de la característica cefalea pulsátil atribuida a impulsos nacidos en nervios sensitivos de las paredes de los vasos cerebrales (Moudgil, 1986; Parcells, 1988).

La histamina aumenta la permeabilidad de los capilares lo que da lugar, a una pérdida neta de líquidos y solutos desde el plasma hacia el líquido extracelular. Sin embargo, algunos autores consideran que existe un efecto adicional directo sobre el endotelio capilar, de manera que moléculas

voluminosas que normalmente son retenidas en el plasma pueden escapar (Powell y Brody, 1976). Este efecto no ha sido demostrado en forma directa; el fenómeno puede explicarse fácilmente por la tracción que sufren las paredes capilares al aumentar la presión en su interior, lo cual supera los contactos entre células endoteliales (Moss, 1985).

La inyección intradérmica de histamina provoca una serie de acontecimientos denominados la "triple respuesta de Lewis" (Becker, 1983). Los vasos sanguíneos inmediatamente afectados por la histamina se dilatan y producen "enrojecimiento". Posteriormente se produce una vasodilatación de los territorios vecinos provocando un eritema. Este depende de un reflejo axónico; los nervios sensitivos estimulados por la histamina mandan impulsos ortodrómicos y luego antidrómicos hacia otras ramas del propio nervio sensitivo. Los impulsos ortodrómicos originan sensaciones de prurito, dolor o sensación de quemadura, según las dosis de histamina. Los impulsos antidrómicos producen una dilatación secundaria, que puede estar mediada por una substancia química liberada por las terminaciones nerviosas sensitivas que inervan los vasos sanguíneos: está comprobado que las substancias vasodilatadoras liberadas pueden ser ATP o substancia P (Pernow, 1953). La permeabilidad aumentada de los vasos sanguíneos ampliamente dilatados en la zona de eritema produce acumulación de líquido tisular; el edema local así originado se llama "pápula" o "roncha".

Por lo tanto, los tres componentes de la respuesta triple son enrojecimiento, inflamación y pápula (Pipkorn y Andersson, 1987; Almind et al., 1988).

En el músculo liso no vascular, como el de los bronquios, existen receptores H_1 cuya activación induce broncoconstricción, pero su participación en la patología broncoespástica es muy variada, de ahí el nulo o pequeño efecto broncodilatador que consiguen los antihistamínicos H_1. Si la luz bronquial es ya pequeña por acción de otros factores brococonstrictores, el aumento o la disminución de la actividad H_1 puede tener una mayor repercusión; de ahí que los enfermos asmáticos sean muy sensibles a la acción de la histamina (Weissman, 1983; Parcells, 1988).

La histamina aumenta la contracción de la fibra lisa intestinal (Hofman et al., 1989). En el útero y vejiga, su acción es prácticamente nula (Moss, 1985; Moudgil, 1986).

La histamina aumenta las secreciones de las mucosas, quizás por vasodilatación de los vasos sanguíneos correspondientes; así estimula las secreciones lagrimales, salivares, pépticas y pancreáticas. Estos efectos son bloqueados por las drogas antihistamínicas y muy diferentes de la estimulación de la secreción del estómago por la histamina (Moudgil, 1986).

La histamina es un poderoso estimulante de la secreción de ión hidrógeno por las células parietales de la mucosa gástrica. Este efecto es muy diferente de casi todas las

demás acciones de la histamina ya mencionadas, pues no se modifica por los antihistamínicos, lo cual sugiere que pueda intervenir un tipo diferente de receptor (Moss, 1985).

El papel de la histamina como mediador fisiológico de la secreción ácida del estómago no está completamente aclarado.

También a través de receptores H_1 la histamina estimula intensamente terminaciones sensoriales provocando sensaciones de picor y de dolor (Matthews, 1985). Se aprecia este efecto en las reacciones de urticaria y de picadura de insectos, pero la histamina puede ser uno de los mediadores químicos naturales que participen en la respuesta dolorosa a estímulos nocivos tisulares.

En la descripción de la triple respuesta se ha expuesto la capacidad de la histamina de iniciar reflejos axónicos (Parcells, 1988).

1.4.2.- OTRAS SUSTANCIAS MEDIADORAS.

Prostaglandinas, Tromboxanos, Leucotrienos.- El ácido araquidónico, desempeña un papel central en el control biológico de las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos (Altman, 1987). Derivado del ácido linoleico, el ácido araquidónico, una vez liberado a partir de los fosfolípidos de las membranas por acción de la fosfolipasa A_2, se metaboliza rápidamente, dando lugar a productos oxigenados, a través de dos vías enzimáticas diferentes: a)

la vía de la ciclooxigenasa, con síntesis de las prostaglandinas y tromboxanos, y b) la vía de la lipooxigenasa, con síntesis de los leucotrienos, así como el ácido 12-hidroperoxiaraquidónico y su producto de degradación, el ácido 12-hidroxiaraquidónico. En contraste con la ciclooxigenasa de los ácidos grasos que tiene una amplia distribución, la lipooxigenasa sólo se ha hallado en pulmón, plaquetas y globulos blancos (Fruth, 1980; Samuelsson, 1983; Barach et al., 1984).

Tres de los leucotrienos, el LTD_4, LTC_4 y LTE_4 constituyen la denominada SRS-A (substancia de reacción lenta de la anafilaxis) cuya acción biológica es dosis-dependiente, produciendo una contracción mantenida del músculo liso de las vías aéreas, preferentemente periféricas pulmonares, no siendo bloqueada por los antihistaminicos y con una potencia hasta seis mil veces superior a la histamina (Barach, 1984).

Las acciones de las prostaglandinas son numerosas y diversas, actuando sobre el sistema cardiovascular, el músculo liso, las plaquetas, etc. Son liberadas por múltiples causas, como lesiones mecánicas, térmicas, químicas, bacterianas, etc, contribuyendo a la génesis de los signos y los sintomas inflamatorios (Samuelsson, 1983). Las PGD_2, PGF_2 y el tromboxano A_2, en el modelo animal se cree que contribuyen al espasmo pulmonar. La PGD_2, PGI_2 y PGE_2 incrementan los efectos sobre la permeabilidad de la

histamina y la PGD_2 y la PGF_2 aumentan las secreciones pulmonares (Fruth, 1980).

Factor quimiotactico de los eosinofilos (ECF-A).- Es una substancia cuya función parace residir en la presencia de dos ácidos tetrapépticos, con capacidad selectiva de atracción de los eosinófilos. Actualmente se conocen otras substancias, como son un metabolito de la histamina, y derivados del ácido araquidónico como el HETE y el HHT, con una capacidad similar. Este factor quimiotáctico, que se encuentra en el interior de los mastocitos, atrae eosinófilos al lugar de la reacción antigeno-anticuerpo. Los eosinófilos contienen enzimas capaces de degradar a los mediadores liberados en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, modulando y atenuando ésta. Contienen, histaminasa que inactiva a la histamina, arilsulfatasa B que inactiva al SRS-A y fosfolipasa que inactiva al factor activador de las plaquetas (Stoelting, 1983; Gletly y Treuren, 1985).

Serotonina.- Es un factor importante en la reacción anafiláctica en otras especies, como la rata, no existe en los mastocitos y basófilos humanos (Stoelting, 1983), aunque sí se encuentra en el SNC, en las células enterocromafines del intestino y en las plaquetas, actuando como mediador del cuadro clínico que se produce en el sindrome carciniode.

2.- DIAGNOSTICO.

Las reacciones tipo alérgico tienen trascendencia por dos motivos: por un lado, la severidad de la clínica y el riesgo que puede suponer para el paciente y, en segundo lugar, el caracter impredecible de las mismas.

Siempre que se presente una reacción tipo alérgica, ésta debe ser sometida a un amplio estudio. El cuadro clínico junto a las pruebas de laboratorio y, posteriormente, los test in vivo e in vitro, nos van a permitir diagnosticar una reacción tipo alérgica, identificar el agente causal y el mecanismo fisiopatológico (Fisher y Roffe, 1984).

2.1.- CLINICA.

Las manifestaciones clínicas, son fiel reflejo de los mediadores químicos liberados. Su gravedad dependerá, entre otros factores, de la cantidad y rapidez del fármaco administrado, reactividad de los mastocitos y basófilos, reactividad del músculo liso bronquial y vasular así como de la actividad del sistema nervioso autónomo (Stoelting, 1983).

Las manifestaciones típicas incluyen, fundamentalmente, eritema, exantema cutáneo, urticaria, edema, hipotensión, taquicardia, broncopasmo, vomitos, dolor abdominal (reflejo de hiperperistaltismo) y la parada cardiaca brusca (Stoelting, 1983; Gallety y Treuren, 1985).

En orden a su frecuencia de presentación, aparecen primero los cambios cutáneos, seguidos de hipotensión con taquicardia y el broncospasmo.

Fisher y More en 1981, de acuerdo a la intensidad de los cuidados que precisarón los pacientes, clasifican las manifestaciones clínicas en triviales, mayores y graves, muy similar a la clasificación que hace Luengo en 1979. Ebbli et al., en 1982, al igual que Sage en 1981, clasifican las reacciones en cuatro grados de gravedad de acuerdo con la escala de Ring y Mesmer en 1977; estos son: Grado I. Signos cutáneos (eritema y/o urticaria) y sintomas subjetivos (prurito, angustia, sensación de calor, diarrea, nauseas, dolor abdominal o lumbar) con o sin febricula; Grado II. Datos precedentes acompañados de taquicardia, hipotensión arterial y broncospasmo; Grado III. Datos anteriores y shock circulatorio y Grado IV. Parada cardiaca y/o repiratoria.

2.2.- PRUEBAS "IN VIVO".

Tests de intradermorreaccion.- Consisten en esencia en la inyección de 0,1 ml de una dilución de los distintos fármacos en el antebrazo del paciente, considerandose un resultado positivo la aparición de una pápula de díametro superior a 1 cm que se presenta en 5-10 min y que persiste al menos 30 min, estando ausente en los controles. Aunque en los individuos normales puede aparecer también la pápula, ésta es

inmediata y rara vez persiste más de 20 min (Fruth, 1980; Galletly y Treuren,1985; Gowland, 1985)). Para los fármacos más utilizados en anestesia Fisher suguiere las siguientes diluciones en suero salino normal: 1/100 para los agentes de inducción; 1/1000 para los bloqueantes neuromusculares, salvo 1/10000 para la d-tubocurarina; 1/10000 para los narcóticos, excepto 1/1000 para el fentanil (Moss y Rosow, 1983). Cuando más de un fármaco resultó positivo, se usaron varias diluciones, considerándose positivas aquellas pápulas mayores de 1 cm con diluciones al 1/100000. Aunque pueden dar falsos negativos o falsos positivas, sobre todo con los bloqueantes neuromusculares (por histaminoliberación directa o sensibilización cruzada), a pesar, también, de que exigen una técnica rigurosa y pueden ocasionar, rara vez, una reacción tipo alérgica, su bajo coste, fácil técnica, realización e intrpretación, ofrecen evidentes ventajas frente a otras pruebas (Gowland, 1985).

Test de transferencia pasiva o test de Prausnitz-Kustner.- Las IgE especificas se unen a nivel de los receptores IgE, de los mastocitos y basófilos, en la membrana celular; se trata de una unión temperatura-dependiente y muy alta afinidad, lo que explicaría el porqué persiste la sensibilización en la piel durante semanas, después de la transferencia pasiva de IgE (Fisher y Roffe, 1984; Fisher y Baldo, 1985).

Existen dos métodos: uno el clásico test de Prausnitz-Kustner, el cual evidencia IgE específicos y, un segundo método o variante de Parish, que reconoce IgG-STS, anticuerpos resistentes al calor. Para ello se toman 0,1 ml previamente incubados durante 2,5-3 horas a 56 ºC para inactivar los anticuerpos IgE, inyectando posteriormente ambas muestras intradérmicamente al receptor. Después, y en estos mismos lugares, se inyecta el antígeno sospechoso, bien a las 48 horas (método clásico que pone en evidencia IgE) o bien a las 12 horas (variante de Parish que reconoce IgG-STS). La positividad de estos tests, cuando los tests cutáneos de intradermorreacción son positivos, demuestran que la reacción tipo alérgica es una anafilaxia verdadera, descartando que la positividad de los tests cutáneos no se debe a una idiosincrasia, si bien hay que comprobar, también que el receptor sea reactivo trás un test de Prausnitz-Kustner de referencia al polen.

Ambos tests de transferencia pasiva, aunque más específicos, presentan una mayor dificultad técnica, existiendo el riesgo de transmisión de hepatitis.

2.3.- PRUEBAS "IN VITRO".

Tests que exploran la sensibilidad de los linfocitos: de inhibición migración leucocitos, test de transformación linfoblástica y test de rosetas; cuando son positivos, sólo indican que el individuo ha estado en contacto con el antígeno estudiado y no permiten prejuzgar que el fármaco valorado fuese el responsable del accidente (Ennis y Lorenz, 1985). Además, la negatividad del test de inhibición migración leucocitos tampoco excluye la responsabilidad del fármaco, ya que éste ha podido liberar histamina directamente.

Dosificación de IgE específica: nos indica una anafilaxia verdadera al alergeno estudiado, sin que exista una correlación clara entre su incremento y la gravedad de la reacción (Fisher y Baldo, 1985).

Los tests de degranulación de los basófilos y el test de Shelley en presencia del antígeno estudiado: su resultado se presenta como índice de degranulación en función del porcentaje de basófilos desaparecidos. Este índice debe ser superior a un 30% para afirmar el origen inmunológico y precisar el antigeno causal. El test de degranulación de los basófilos explora la degranulaión, por anafilaxis verdadera, de los basófilos en sus tres fases: producción de IgE, fijación de IgE sobre los receptores de la membrana de los

basófilos y la capacidad para degranularse (Baldo et al., 1985).

Test de liberación de histamina por los leucocitos: no es fácil de realizar, es tedioso, requiere grandes cantidades de sangre y sus resultados son comparables a los test cutáneos de intradermorreacción (Ennis y Lorenz, 1985; Baldo et al., 1985).

3.- TRATAMIENTO.

La terapéutica, debe enfocarse en su doble aspecto: por una parte preventiva y en segundo lugar curativa, de urgencia, del cuadro establecido. Así como el tratamiento de urgencia no ha variado básicamente, es en el preventivo donde los distintos autores no están totalmente de acuerdo, siendo aún objeto de muchos trabajos de investigación (Stoelting, 1983; Occelli et al., 1983; Galletly y Treuren, 1985).

Existe unanimidad en un punto fundamental: la contraindicación absoluta del fármaco tras ser confirmado como agente causal después de un estudio inmunoalérgico. En el estado actual de los conocimientos, ninguna premedicación evitará el desencadenamiento de un shock anafiláctico verdadero si el paciente presenta anticuerpos específicos. La premedicación está particularmente justificada en la prevención de las reacciones debidas a una histaminoliberación inespecífica (Stoelting, 1983). Por

tanto, teniendo en cuenta ambos aspectos, se deben enfocar las pautas a seguir:

1. Pacientes con factores de riesgo: se debera evitar los fármacos con mayor poder histaminoliberador y utilizar fármacos de menor riesgo como diazepam, neurolépticos, fentanil, anestesicos halogenados, barbituricos muy diluidos y administrados lentamente, así como el vecuronio (Le Cam et al., 1982).

2. Siempre que sea posible, se escogerá una técnica anestesica local o locorregional (bloqueo, anestesia peridural, raquianestesia) o bien una anestesia inhalatoria (Moneret-Vautrin et al., 1985).

3. Algunos autores aconsejan investigar la sensibilidad del paciente practicando test intradérmicos con la substancia anestesica. Otros incluso prefieren realizar, justo antes de la inducción, un test de provocación, inyectando por vía intravenosa una dosis test 10-20 veces menor que la dosis anestesica, sin embargo, no todos los autores admiten este proceder, siendo especialmente peligrosos para los medios de contraste yodados, alfaxalona, antibioticos (Sokoll y Gergis, 1981) y los dextranos (Galletly y Treuren, 1985; Galletly, 1986). Por ello, es preferible administrar los fármacos en perfusión, más que en inyección directa, y efectuar una anestesia en calma, sin precipitación y en un clima de confianza para el enfermo (Moneret-Vautrin et al., 1985).

4. En el caso de anestesias repetidas en un plazo de tiempo corto, se impone el conocimiento exhaustivo de los fármacos administrados previamente, para diversificar la técnica (Moss, 1985).

5. Medicación profiláctica con objeto de disminuir el riesgo de una mayor histaminoliberación, que se pueda producir por el uso de los fármacos en anestesia; así, en los seres humanos, tanto los receptores H_1 como los H_2 son mediadores de la vasodilatación. La vasodilatación periférica inicial por la histamina es mediada predominantemente por los receptores H_1 (Doenike y Lorenz, 1985), mientras que la respuesta secundaria mantenida, que requiere una dosis de histamina mucho mayor es mediada preferentemente por los receptores H_2 (Doenike y Lorenz, 1985). Por este motivo, se recomienda la administración precoz de antagonistas de los receptores H_1 y H_2, con la esperanza de que al menos se reducirán la urticaria, el prurito y la acidez gástrica subsiguientes (Doenike y Lorenz, 1985; Moneret-Vautrin et al., 1985; Moss, 1985).

Distintos autores recomiendan que a los pacientes con riesgo (o sea, historia de reacciones adversas o atopia, segunda exposición al fármaco dentro de unos pocos días, alto riesgo de liberación de histamina, edad mayor o igual de 70 años) se les debe administrar una premedicación compuesta de antagonistas de los receptores H_1 (hidroxicina, dimetindeno, astemizol, etc.) y H_2 (cimetidina, ranitidina, famotidina,

etc.), esta medicación debe ser ingerida, al menos durante tres dias consecutivos antes del acto anestésico, para así lograr una mayor ocupación de los receptores, antes de la liberación de histamina, y con esto se ha podido comprobar como se ha reducido enormemente el número y la gravedad de las reacciones (Doenike y Lorenz, 1985; Moneret-Vautrin et al., 1985).

Baldo et al. en 1985, refieren en su estudio que pacientes que han mostrado anafilaxis a un bloqueante neuromuscular u otro fármaco anestesico han sufrido una reacción cutánea dependiente de IgE mucho más reducida después de administrarles antagonistas de los receptores H_1 con antagonistas de los H_2.

3.1.- FARMACOS INHIBIDORES DE LA SINTESIS DE HISTAMINA.

La descarboxilasa L-histidina, es la enzima responsable de la descarboxilación del aminoácido histidina para formar histamina, tambien interviene, otra enzima menos especifica y menos activa, la descarboxilasa de dopa, y es mucho mas activa con dopa como substrato que con histidina. Ambas enzimas utilizan como coenzimas el fosfato de piridoxal.

La descarboxilasa de histidina está ampliamente distribuida en los tejidos; existe en las células cebadas que almacenan histamina, en las células de la mucosa gástrica, y

en las células de los tejidos de crecimiento activo, como los embrionarios y algunos tumores (Bowman, 1984).

La descarboxilasa de histidina es inhibida por los análogos α-metilo y α-hidracino de la histidina; estos inhibidores son relativamente especificos, y poseen poca actividad sobre la descarboxilasa de aminoacidos aromaticos (dopa) (Bowman, 1984).

Como ocurre con los inhibidores aminoácidos α-metilados de la descarboxilasa de dopa, la α-metilhistidina es un inhibidor competitivo de la hitidin-descarboxilasa.

Los inhibidores de la descarboxilasa de dopa estudiados, son relativamente inactivos para la descarboxilasa de histidina.

La brocresina es el fármaco que esta siendo ensayado para tratar trastornos mediados por la histamina, en los casos de prurito, urticaria cronica (Ellis et al., 1980) y parkinsonismo (Kaliher et al., 1983). Pero su acción inhibitoria sólo se consigue a dosis tóxicas para el organismo, de ahí que todavia no se haya conseguido un fármaco de eficaz para inhibir la sintesis de histamina.

3.2.- FARMACOS INHIBIDORES DE LA LIBERACION DE HISTAMINA: CROMOGLICATO SODICO.

Concepto, estructura y mecanismo de acción.- La estructura de la cromolina sódica, es una bis-cromona, derivado sintetico de una cromona presente en la khellina, principio activo de la planta Ammi visnaga que posee propiedades broncodilatadoras. Esta droga inhibe la degranulación y, en consecuencia, impide la liberación de histamina por las células cebadas sensibilizadas con IgE. tal efecto, previene la liberación de histamina y otros autacoides de sus zonas de almacenamiento en los gránulos de las células cebadas (Holgate et al., 1985).

El cromoglicato disódico no posee acciones broncodilatadoras por si mismo, ni antagoniza la broncoconstricción producida por la histamina u otros mediadores (Holgate et al., 1985). No obstante, de forma profilactica impide el broncoespasmo inducido por agentes alergénicos; para ello es necesario que el fármaco actúe antes de que lo haga el alergeno. Impide la degranulación y liberación de los mediadores formados en los mastocitos, provocadas por los antígenos y otros estímulos liberadores; así se impide la liberación de histamina, leucotrienos, 5-HT.

Esta acción protectora, sin embargo, no es común a todos los tejidos ni a todas las especies. En la humana, muestra buena actividad en el tejido pulmonar pero no en la piel.

Aunque el cromoglicato disódico aumenta el AMPc mastocítico por inhibición de la fosfodiesterasa, la concentración necesaria para ello es muy superior a la que consigue prevenir la liberación de histamina en el mastocito pulmonar humano. Esta propiedad parece depender de su capacidad de interferir con el papel decisivo del Ca^{++} en este proceso. Se ha comprobado que el cromoglicato puede formar complejos con los iones calcio en solventes con baja polaridad; podría formarse uno de estos complejos en la superficie externa de la membrana y fijarse en sitios específicos del canal del Ca^{++}, impidiendo así la entrada del ion (Pinet et al., 1986).

Farmacocinetica.- El cromoglicato apenas se absorbe por vía oral; como es muy poco soluble, es preciso aplicarlo por inhalación para que actúe a nivel bronquial. Su penetración a lo largo del árbol traqueo-bronquial mejora si previamente se administra un broncodilatador. La vida media del producto en el pulmón es de 35-50 minutos.

Lo que pasa a la circulación sistémica a partir de lo depositado en el epitelio bronquial y de lo deglutido (el 50 a 80% de lo inhalado puede quedarse en boca y faringe) se elimina por orina y bilis sin metabolizar.

Reacciones adversas.- Una dosis alta puede resultar irritante y producir ella misma broncoconstricción. Se han descrito

algunas reacciones alérgicas. Puede producir sequedad de garganta y tos irritativa.

3.3.- FARMACOS ANTIHISTAMINICOS.

El desarrollo de los antihistamínicos empezó en 1947, cuando Bovet, descubrió que un antagonista de la adrenalina, la timoxietildietilamina, también antagonizaba las acciones de la histamina. Luego se han sintetizado una serie muy amplia de compuestos buscando una mayor potencia y especificidad, con menor toxicidad.

Otro dato más que sirvió como impulso en la investigación de los antihistamínicos fue el desarrollo de dos grupos importantes de drogas psicotrópicas; las fenotiacinas neurolépticas y los antidepresivos tricíclicos.

Los fármacos que bloquean los efectos de la histamina competitivamente en las varias localizaciones de los receptores reciben la denominación de antihistamínicos.

Los antihistamínicos pueden clasificarse en antagonistas de los receptores H_1 y antagonistas de los receptores H_2. La difenhidramina y la tripelenamina fueron los primeros antihistamínicos H_1 intruducidos; con el desarrollo de la investigación se introdujeron otros compuestos como es el caso del astemizol (Gendreau-Reid et al., 1986; Ghys y Rihoux, 1989).

La cimetidina, ranitidina y famotidina, congéneres de la burimamida y la metiamida son los antagonistas de los receptores H_2 (Fairris y Fairris, 1985).

Los fármacos antihistamínicos H_1 son útiles no sólo en las enfermedades alérgicas, en la prevención del mareo causado por el movimiento y en el tratamiento del parkinsonismo. Su efecto sedativo puede ser también beneficioso.

Los antihistamínicos H_2, como la cimetidina, ranitidina y famotidina, son útiles en el tratamiento de la úlcera péptica (Hast et al., 1989).

Los métodos estándar usuales para medir la actividad antihistamínica H_1 son los siguientes: 1) protección del cobaya contra los efectos mortales de inyecciones intravenosas de histamina; 2) protección del cobaya contra los efectos tóxicos de un aerosol de histamina; 3) antagonismo de las contracciones provocadas con histamina en ileon aislado de cobaya; 4) antagonismo del efecto vasopresor de la histamina en gatos y perros; 5) capacidad de suprimir la pápula producida por inyección intradérmica de histamina en el hombre.

3.3.1.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_1.

Concepto, estructura y mecanismo de acción.- Son substancias que antagonizan los efectos de la histamina por inhibir competitivamente los receptores H_1. Su mecanismo de acción no es selectivo, porque inhiben también con frecuencia receptores colinérgicos periféricos y centrales, receptores serotoninérgicos y otros, y ejercen otras acciones farmacológicas con utilización terapéutica o con consecuencias adversas (Lo y Fan, 1987).

En su mayoría poseen un grupo etilamino ($X-CH_2-CH_2-N$) de la cadena lateral de la histamina, asociado a diversos radicales cíclicos, en donde X puede ser; O:etanolaminas, N:etilendiaminas, C:alquilaminas (Lau et al., 1989).

Acciones farmacológicas.- Los antihistamínicos nacieron a la terapéutica como respuesta al descubrimiento de la participación de la histamina en algunos cuadros patológicos. Pero inicialmente se relacionó la histamina con más patología de la real, a pesar de lo cual siguen siendo incorporados con poco fundamento a familias antigripales y anticatarrales. Simultáneamente se fueron descubriendo nuevas acciones farmacológicas no relacionables con la acción antihistamínica, con evidente aplicabilidad terapéutica (Hazama et al., 1985).

Las acciones relacionadas con estos antihistaminicos, es que antagonizan bien el aumento de la permeabilidad capilar, el prurito, la broncoconstricción y la contracción intestinal cuando son producidas estríctamente por la histamina, la liberación de adrenalina en la célula cromafín y médula suprarrenal, y el reflejo axónico de la triple respuesta. Sólo parcialmente antagonizan la hipotensión y el edema secundarios a la vasodilatación, ya que en esta existe también un componente H_2.

En cuanto a la no relación con la acción antihistamínica, destaca la acción sobre el sistema nervioso central. Predomina la acción sedante e hipnótica, que varía según el grupo de fármacos (es más marcada para las etanolaminas) y las personas; este efecto puede ser molesto para el trabajo diario y beneficioso para el sueño nocturno, hasta el punto que en ocasiones se utilizan como hipnóticos. No se conoce con precisión la relación que pueda haber entre el frecuente efecto sedante y la actividad antihistamínica o anticolinérgica a nivel del SNC. Pero es significativo el hecho de que no ejercen efectos sedantes los modernos antihistamínicos como la terfenadina o el astemizol, que pasan mal la barrera hematoencefálica, poseen escasa actividad anticolinérgica y mayor actividad antagonista H_1 a nivel periférico que central (Doenicke y Lorenz, 1985).

En niños y, a veces, en adultos dosis incluso terapéuticas pueden producir un cuadro de excitación y

agitación. A dosis tóxicas producen habitualmente marcada estimulación que puede llegar a convulsiones y activación de los focos epilépticos.

Es importante por su eficacia y utilidad su acción antiemética y anticinetósica (Doenicke y Lorenz, 1985).

Destaca la actividad anticolinérgica que varía de unos productos a otros; origina sequedad de boca y mucosas, dificultades de micción y otros efectos según la dosis.

También se ha observado un débil antagonismo de los α-adrenoreceptores, sobre todo en los derivados fenotiacínicos.

Tienen acción anestésico local porque bloquean los canales de Na^+ en las membranas excitables al modo que lo hacen los anestésicos locales. Por esta razón pueden actuar a nivel cardíaco aumentando el período refractario y reduciendo la velocidad de conducción (Holgate et al., 1985).

Algunos antihistamínicos H_1 como el ketotifeno y la azatadina, poseen además la propiedad de inhibir la actividad histaminopéxica de ciertos agentes liberadores de histamina, al menos parcialmente. Su mecanismo no es idéntico al del cromoglicato sódico, pero parece depender de su capacidad de proteger la membrana de la célula frente al estímulo desencadenante de la liberación. Por esta razón estos productos pueden ser también útiles en el tratamiento del asma bronquial y rinitis alérgica con una eficacia superior a la de los demás antihistamínicos. Se ha descrito para la

difenhidramina y la alimernazina una acción antitusígena moderada (Rafferty et al., 1985).

El elevado número de productos antihistamínicos obliga a señalar aquellas características que son peculiares de algunos grupos o de algunos productos singulares.

Dada la similitud entre ellos en cuanto a eficacia antihistamínica, la actual tendencia es a encontrar fármacos que produzcan una menor afectación del SNC; en este sentido destacan los modernos preparados, astemizol y terfenadina, que pasan mal la barrera hematoencefálica, poseen escasa actividad anticolinérgica y una mayor actividad antagonista H_1 a nivel periférico que central. El astemizol, como antagonista de los receptores H_1 de la histamina, tiene una acción duradera que permite una administración única al día (Richards et al., 1984).

En voluntarios sanos, dosis únicas de éste fármaco inhiben de forma significativa las pápulas y eritemas en respuesta a histamina administrada intradérmicamente (Bateman et al., 1983).

En pacientes asmáticos, dosis múltiples, aumenta el umbral de respuesta bronquial a la histamina inhalada (Marcelle y Lecomte, 1983).

Resultados de estudios en animales y en el hombre, sugieren un grado de actividad similar en reacciones mediadas por alergenos (Van Cauwenberge, 1984).

El astemizol sólo en determinadas y excepcionales condiciones de experimentación, tiene alguna influencia sobre la liberación o almacenaje de mediadores en los mastocitos (Awouters et al., 1983).

Aunque no conviene generalizar, las etanolaminas tienden a producir abundante sedación y poseen bastante actividad anticolinérgica; las etilendiaminas suelen producir algo menos de sedación, aunque también la producen, y presentan molestias gastrointestinales; las alquilaminas producen aún menos sedación, pero las personas suceptibles la notarán, y provocan con mayor frecuencia efectos estimulantes centrales.

Farmacocinetica.- Todos se absorben bien por vía oral, pero la biodisponibilidad suele ser inferior al 50% porque están sometidos a un elevado fenómeno de primer paso.

El efecto terapéutico durará unas cuatro horas, a menos que el fármaco se administre como preparado de liberación prolongada; éste último premite una actividad de unas 10 a 12 horas (Holgate et al., 1985).

Los antihistamínicos H_1 suelen ser metabolizados por el hígado por hidroxilación. La disminución de la eficacia terapéutica, que frecuentemente se observa cuando se administran determinadas drogas por largo tiempo, probablemente guarde relación con una inducción de enzimas microsómicas hepáticas que metabolizan dichos productos. El

compuesto original y sus metabolitos son eliminados con la orina.

Reacciones adversas.- Son abundantes y relativamente frecuentes, si bien dependen en parte del grupo al que cada antihistamínico pertenece y de la sensibilidad individual. Las más frecuentes comprenden a la acción en el SNC y al bloqueo colinérgico, si bien con el uso continuado se desarrolla un cierto grado de tolerancia a la acción sedante.

En el sistema nervioso se aprecian entre los numerosos sintomas los siguientes: somnolencia, cansancio, ataxia, hiporeflexia, vertigo, diplopia, insomnio, cefalea, etc.. En el aparato cardiovascular: taquicardia, hipertensión, anomalías en el ECG. En el aparato digestivo: nauseas, molestias epigástricas (en especial las alquilaminas) vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea.

La acción anticolinérgica provoca sequedad de boca, nariz y garganta, disuria, polaquiuria, retención urinaria. En ocasiones muy infrecuentes han aparecido leucopenia, agranulocitosis y anemia hemolítica (Havas et al., 1986).

En aplicación tópica con frecuencia producen reacciones de hipersensibilidad y de fotosensibilidad dérmica (Koro et al., 1986).

3.3.2.- ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H_2.

Concepto, estructura y mecanismo de acción.- Son fármacos que antagonizan competitivamente la acción de la histamina a nivel de los receptores H_2. Los primeros mantenían el anillo imidazólico de la histamina, por pensar que era esencial para mantener la afinidad por el receptor H_2; a este grupo pertenece, el que inicialmente fue utilizado de forma generalizada, la "cimetidina" y la "oxmetidina". Posteriormente han aparecido nuevos fármacos en los que el anillo es de tipo furano, como la ranitidina, o imidazólico como la famotidina (Flowers et al., 1986).

Por su capacidad para bloquear específicamente los receptores H_2 a nivel de la mucosa gástrica, su principal acción es la de controlar la secreción gástrica (Fairris y Fairris, 1985; Hast et al., 1989).

Todos ellos mantienen igual eficacia, si bien la ranitidina y oxmetidina son 4 a 10 veces más potentes que la cimetidina para inhibir la secreción gástrica en la especie humana y la famotidina es 7.5 veces más potente que la ranitidina.

Estas sustancias inhiben la secreción de jugo gástrico, tanto la estimulada por histamina como por gastrina y pentagastrina, y por estimulación colinérgica de carácter endógeno o exógeno.

Este bloqueo de tan amplia gama de estímulos indica que o bien la histamina es la vía final común por la que diversas influencias químicas o neurógenas estimulan la célula parietal para que segregue hidrogeniones, o bien existe una influencia sinérgica mutua entre receptores histamínicos, colinérgicos y gastrínicos, de forma que la inhibición sobre uno de ellos repercuta en una reducción de la actividad derivada de la activación de las demás.

Acciones farmacológicas.- Los antihistamínicos H_2 reducen la actividad secretora gástrica, tanto en condiciones basales como la estimulada durante las fases neurógena, mecánica y química de la digestión. Inhiben igualmente la secreción estimulada durante situaciones de shock, períodos de stress, o por administración de insulina, cafeína y antiinflamatorios no esteroideos. Esta inhibición se manifiesta en una reducción del volumen y de la concentración de hidrogeniones, y una reducción correlativa de la pepsina. La disminución de la concentración de hidrogeniones puede provocar aumento de la secreción y concentración de gastrina, lo que explicaría los fenómenos de rebote que a veces se observan al suspender la administración del antihistamínico H_2.

Inhiben también los demás efectos debidos a estimulación de receptores H_2: la parte de vasodilatación e hipotensión

que corresponde al componente H_2 así como la estimulación ionotrópica y cronotrópica del corazón.

REACCIONES ALERGICAS EN ANESTESIOLOGIA.

Todo paciente puede presentar una reacción tipo alérgica de manera imprevista, tras la administración de un fármaco, utilizado durante la anestesia.

Sin embargo, existen unos factores de riesgo que deberemos tener en cuenta siempre que se practique un acto anestésico: a) antecedentes de atopia; b) anestesias repetidas con los mismos fármacos y vías de administración; c) reacciones alérgicas previas; d) presencia de una patologia autoinmune y e) estrés.

Se diagnostica atopia cuando existen dos de los tres puntos siguientes: a) historia de asma bronquial, fiebre del heno, eccema atópico, hipersensibilidad a alimentos o fármacos (Watkins et al., 1981; Ebbli et al., 1982; Hovi-Viander y Viander, 1983; Stoelting, 1983); b) IgE séricas elevadas superiores a 300 U/ml; y c) pruebas de intradermoreacción positivas a los neumoalérgenos corrientes (Moneret-Vautrin et al., 1982). La frecuencia atópica en la población general se estima en un 15%, oscilando entre 11% y 41%, según los autores, la incidencia de atopia en pacientes que han sufrido una reacción tipo alérgica durante la anestesia, de tal manera que mientras para algunos la incidencia de complicaciones anestésicas no varia en atópicos

respecto a la población general (Laforest et al., 1980; Hovi-Viander y Viander, 1983), para otros el terreno atópico no sólo incrementaria la incidencia, sino tambien la gravedad de las reacciones tipo alérgico (Stoelting, 1983; Galletly, 1986).

Las anestesias repetidas en un mismo paciente, utilizando un protocolo de rutina idéntico, equivaldría a reproducir, en la practica, un modelo experimental de la anafilax . (Laxenaire, 1982). No obstante, en los pacientes con terreno atópico, las anestesias repetidas incrementarian el riesgo de una reacción tipo alérgico (Stoelting, 1983).

Tampoco se puede olvidar que la exposici previa a un fármaco sin complicación alguna no excluye la posibilidad, incluso de una reacción severa, en una exposición ulterior (Stoelting, 1983).

Para Watkins en 1979, la presencia de una patología autoinmune (LES, artritis reumatoidea, etc.) predispone a anomalías del sistema del complemento con probable activación del C_3. Otros factores serían las anomalias primitivas del complemento o del inhibidor de la C_1 esterasa, así como la inestabilidad de C_3, que se puede presentar en las infecciones cronicas (Stoelting, 1983; Gallety y Treuren, 1985).

En una persona normal, la activación de los receptores adrénergicos alfa incrementa el GMPc, el cual se compensa con un aumento del AMPc. En el estrés, los cambios emocionales

pueden modificar los sintomas, ya que la actividad del sistema nervioso autónomo estaria alterada por el sistema nervioso centra (Occelli et al., 1983), desequilibrio posible tambien en los pacientes con historia de alergias.

En relación con el caracter histaminoliberador inspecifico de los fármacos, es preciso tener en cuenta dos aspectos que precisarán exámenes paraclínicos; por un lado la hiperreactividad a la histamina, y por otro, la liberación anormalmente fácil de histamina (Stoelting, 1983; Occelli et al., 1983; Gallety y Treuren, 1985).

Revisaremos la capacidad de los distintos grupos de substancias, más frecuentemente utilizadas en la práctica anestesica para desencadenar reacciones de tipo alérgico.

1.- ETIOLOGIA.

1.1.- ANESTESICOS INTRAVENOSOS.

Tanto la propanidida como la alfaxalona, fuerón los primeros agentes hipnóticos que se retiraron del mercado, debido a que ambos producian gran liberación de histamina. La documentación clínica de dicha liberación en seres humanos, por medio de estos fármacos fué demostrada en 1969.

Todas las experiencias realizadas, con voluntarios tratados con propanidida, respondieron con una marcada elevación de los niveles plasmáticos de histamina (máximo,

cinco minutos despúes de la inyección, aproximadamente 3 ng/ml.), valores que volvían a los basales al cabo de 30 minutos (Lorenz et al., 1982a; Doenike et al., 1983).

En otros estudios con voluntarios, la administración de alfaxalona, elevó de igual modo los niveles plasmáticos de histamina por encima del patológico de 1 ng/ml (Wood et al., 1985). En estudios clínicos, las reacciones adversas publicadas despúes de administrar alfaxalona osciláron entre 1 en 11000 y 1 en 540; las incidencias en estudios en voluntarios fueron más altas, oscilando entre 30 y 50% (Doenike et al., 1983).

En lo que respecta al tiopental, hay pocos informes publicados respecto a reacciones de hipersensibilidad, aunque en los últimos tiempos han aumentado el número de ellos.

A pesar que son especialmente difíciles las estimaciones de la incidencia de tales reacciones, la recogida prospectiva de registros anestesicos da cifras de aproximadamente 1 en 30000. La frecuencia de determinados síntomas no parece variar con el fármaco, aunque hay una duración de las reacciones notoriamente más larga, así como mayor mortalidad (Moneret-Vautrin et al., 1990). La razón de ello bien puede ser que la mayoria de las reacciones por tiopental sean mediadas por anticuerpos, o farmacológicas, y que la prolongada permanencia de ese fármaco en el interior del organismo extienda el periodo de peligro (Moneret-Vautrin et al., 1990).

Investigando la respuesta histamínica a la administración de tiopental, el barbitúrico mas ampliamente utilizado en el mundo, y metohexital (Moneret-Vautrin et al., 1990), se comprobó que ambos fármacos produjeron un rápido aumento de los niveles plasmáticos de histamina, que a los 30 minutos volvieron a los valores basales. La incidencia de liberación de histamina fué del 90% para el tiopental y del 75% para el metohexital (Lorenz et al., 1984a; Lorenz et al., 1984b).

En cuanto a la ketamina, ha sido implicada solamente en una erupcion macular intensa, probablemente causada por liberación directa de histamina (Tsai y Lee, 1989). Beamish y Brown, en 1981 han informado de algunos episodios colaterales cutáneos y gastrointestinales atribuibles a la liberación de histamina por parte de la ketamina, pero este mecanismo, parece ser de naturaleza no inmunológica.

El etomidato junto con el propofol, parecen ser los agentes de inducción más seguros disponibles en la actualidad (con respecto a reacciones adversas alérgicas o seudoalérgicas) (Briggs et al., 1982; Doenike et al., 1982).

1.2.- ANESTESICOS LOCALES.

Las reacciones tipo alérgia con estos fármacos de uso tan frecuente son raras, estimandose en menos del 1% del total de reacciones adversas causadas por ellos. Los anestesicos locales con función éster (procaína, dibucaína, tetracaína) provocan mas reacciones que los de función amida (lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína), aunque se ha descrito un caso de reacción grave coincidiendo con un test intradérmico, tras la administración de tan sólo 0.2 ml de bupivacaína al 5% (Stoelting, 1983).

Ciertamente, son raras y excepcionales las reacciones tipo alérgico a los anestesicos locales, pero, además, se debe descartar en caso de accidente la implicación que puedan tener los preservativos de los mismos, metilparaben y similares, que tambien los pueden llevar la succinilcolina (Stoelting, 1983).

1.3.- ANESTESICOS INHALATORIOS.

Es rara la vez que se producen accidentes alérgicos con el uso de anestesicos inhalatorios en una intervención quirurgica. Sin embargo, la mayoria de las situaciones que llevan a una reacción tipo alérgica en anestesia con fármacos inhalatorios, se debe fundamentalmente a la combinación de éstos con los antibioticos (Taylor, 1985). Se han publicado

varios casos de paro cardiaco debido a la asociación de lincomicina y halotano (producto de una reacción anafilactoide), (Singh et al., 1979; Sokol y Gergis, 1981).

1.4.- ANALGESICOS.

Hay descritas reacciones tipo alérgico a la meperidina, morfina, fentanil y alfentanil.

El que los narcoticos podían provocar reacciones adversas fué descrito hace 180 años por Serturner, quien observó que los pacientes presentaban rubor y formación de ronchas después de administrarles morfina. En un estudio de Philbin et al. en 1982, demostraron que la morfina (1 mg/Kg), no solamente producia liberación de histamina (desde 0.88 a 7.44 ng/ml), sino que disminuia la presión arterial media y aumentaban el indice cardiaco y la resistencia vascular sistémica. Estas alteraciones no se observaron después de administrar fentanil (Moss y Rosow, 1983). No obstante otros estudios hechos con fentanil y alfentanil, revelaron que con el primer fármaco se producia un cuadro clínico con prurito, eritema, sensación de presión en la cabeza y blefaredema, sintomas todos ellos tipicos de la liberación de histamina; en lo que respecta al alfentanil, éste no estuvo libre de sintomas, pero estos duraron menos tiempo que cuando administró el fentanil. De todos estos hechos se puede deducir que la histamina podria desempeñar un papel

importante en las reacciones alérgicas o seudoalergicas durante el uso de estos narcoticos (Moss y Rosow, 1983).

1.5.- BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES.

Los bloqueantes neuromusculares dan lugar a un elevado número de incidentes anestésicos por su gran poder histaminoliberador, que varia según el tipo de curare con independencia de la dosis administrada, estos fármacos provocan liberación de histamina en la circulación a partir de las células cebadas de los tejidos, y se reconoce desde hace mas de cuarenta años que la d-tubocurarina es particularmente potente a éste respecto (Boileau el al., 1985; Facon et al., 1985; Lavery et al., 1985; Leynaider et al., 1989). Junto con los agentes de inducción, representan los fármacos más frecuentemente implicados en este tipo de reacciones adversas, habiéndose descrito tanto para la succinlicolina, como para la d-tubocurarina, gallamina, alcuronio, pancuronio, atracurio y mas recientemente, anafilaxia cruzada con el vecuronio (Cork et al., 1987).

Es conocido el carácter histamino-liberador inespecífico de todos estos fármacos; sin embargo, un aspecto fundamental, respecto a todos los relajantes musculares, es la sensibilidad cruzada que existe entre todos ellos. En este sentido, Baldo y Fisher, en 1985, así como Vervolet et al., en 1985, ponen en evidencia la presencia de IgE específicas

a varios bloqueantes neuromusculares, en el suero de pacientes que habían sufrido una reacción tipo alérgico. Parece ser que el radical amonio cuaternario, que existe en todos los bloqueantes neuromusculares y en substancias como desinfectantes, cosméticos, etc., constituye la base molecular de este fenomeno. De esta manera, algunos pacientes podrían ser portadores de anticuerpos a varios curares sin haber tenido, previamente, contacto alguno con cualquiera de ellos.

En la practica clínica las reacciones alérgicas a los bloqueantes neuromusculares se pueden investigar, midiendo la formación de habones en la piel (Wood et al., 1985; Gowland, 1985) cuando se inyectan de forma intradérmica diferentes bloqueantes asi como los niveles de histamina plasmática trás la inyección intraarterial de d-tubocurarina (Robertson et al., 1983; Moss, 1985; Moudgil et al., 1986; Withington et al., 1988; Leynadier et al., 1989). Trás la administración intravenosa de éste fármaco, durante la anestesia clínica no es rara la aparición de vasodilatación local y formación de habones, asi como un leve aumento de la resistencia de la via aérea y de un cierto grado de hipotensión (Baldo et al., 1985; Vervolet, 1985). Rara vez se pueden producir respuestas anafilactoides graves. La liberación de histamina es menos comun con otros fármacos bloqueantes; se observa ocasionalmente con la gallamina (Harrison et al., 1986), y se han comunicado casos aislados de broncoconstricción con

alcuronio y pancuronio (Robertson et al., 1983; Mishima y Yamamura, 1984; Vervolet, 1985).

Un incremento de los niveles de histamina en el plasma del 200-300% sobre los valores basales causa una breve disminución de la presión arterial (1-5 minutos), un aumento de la frecuencia cardiaca y un eritema cutaneo en el cuello y en la cara. Se ha demostrado (Hunter, 1987), que las sustancias bencilisoquinoleinas, d-tubocurarina, metocurina y atracurio, a dosis de 0.5 a 0.6 mg./Kg., liberan cantidades apreciables de histamina. Estas dosis representan, respectivamente, una, dos y tres veces la dosis DE95 de bloqueo neuromuscular de cada uno de estos fármacos (Johansen et al., 1964). Así pues, el margen de seguridad para este efecto colateral es aproximadamente 3 veces mayor para el atracurio y 2 veces mayor para la metocurina que para la d-tubocurarina. El efecto colateral se produce dentro del rango de dosis clinicas de la d-tubocurarina y, por lo tanto, es comun durante su uso. Es menos frecuente con la metocurina y raro con el atracurio. Como en el caso de la d-tubocurarina (Moss et al., 1981) cualquier disminución de la presión arterial durante la utilización de estos fármacos se debe probablemente a la elevación de los niveles plasmaticos de histamina. La cantidad de histamina liberada por estos fármacos se relacciona con la dosis (Miller et al., 1975; Moss et al., 1981; Basta et al., 1983) y tambien con la velocidad de inyección (Ali et al., 1975). Por consiguiente,

la respuesta cardiovascular histaminodependiente con dosis muy grandes de atracurio (0.6 mg./Kg.) puede prevenirse inyectandolo lentamente o mediante profilaxis con antihistaminicos (Scott et al., 1984; Cork et al., 1987; Hunter, 1987).

Las primeras publicaciones acerca de la utilización del pancuronio, comentaron la ausencia de hipotensión (McDowall y Clarke, 1969; Norman et al., 1970). La única alteración cardiovascular observada era una discreta taquicardia. No obstante, pronto resultó evidente de que cuando en el transcurso de una anestesia se administraba pancuronio a dosis comprendidas entre 0.07 a 0.12 mg/Kg, se producía un aumento de la frecuencia cardíaca, tensión arterial, y gasto cardiaco (Loh, 1970; Stoelting, 1972) lo cual resultaba bastante diferente a la hipotensión, taquicardia y disminución del gasto cardiaco observados con la d-tubocurarina.

A dosis clínicas, el pancuronio, in vitro, (Duke et al., 1975) no tiene efecto sobre la contractibilidad del miocardio, pero a dosis más elevadas aumenta la fuerza de la contracción del miocardio, y el plazo de aparición de la contracción máxima se reduce (Iwatsuki et al., 1980). Normalmente, el pancuronio no conlleva un aumento en los niveles de histamina circulante aunque se ha evidenciado aumento de la concentración en un paciente con asma bronquial (Buckland y Avery, 1973).

En lo que respecta al vecuronio, uno de los factores decisivos que motivaron su desarrollo fue la carencia de acciones cardiovasculares en una amplia variedad de animales incluso a dosis elevadas (Saxena et al., 1983; Fitzal et al., 1983). Esta carencia de actividad cardiovascular se ha confirmado en el hombre. No existe evidencia alguna de actividad a nivel de los ganglios vegetativos o del sistema nervioso simpático (Barnes et al., 1982) y las concentraciones de histamina plasmática no se aumentan hasta dosis superiores a 0.2 mg/Kg (Basta et al., 1983). La descripción de reacciones anafilactoides a éste fármaco son raras y escasas (Fisher y Munro, 1983).

1.6.- OTROS FARMACOS UTILIZADOS FRECUENTEMENTE EN ANESTESIOLOGIA.

En este grupo se han incluido los distintos fármacos que en principio prsentan una incidencia baja o poco conocida o bien tienen el interés de llamar la atención por las circunstancias de presentación en la clínica.

Están descritas reacciones tipo alérgico a la atropina, meprobamato, nalorfina, diazepam, droperidol.

En estudios realizados con las benzodiazepinas, se ha podido observar una discreta elevación de los niveles plasmáticos de histamina, no llegando a ocasionar trastonos cardiovasculares. En ocasiones estas pequeñas elevaciones en

la histamina plasmática pueden ser factores contribuyentes cuando las reacciones se producen despúes que se ha administrado un cóctel de fármacos (Beamish y Brown, 1981).

Moneret-Vautrin et al. en 1982, describen un caso de reacción la benzoato sódico, substancia que puede estar contenida en preparados de fentanil, fenoperidina, diazepam, etc., cuyo mecanismo de acción puede ser a través de una disminuciónde la síntesis de PGE_2 así como un incremento de la SRS-A (10% de los asmáticos presentan la tríada de intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos, asma y poliposis nasal, de éstos un 3-6% muestran intolerancia al benzoato).

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Los bloqueantes neuromusculares causan en mayor o menor proporcion liberación de histamina (Robertson et al., 1983; Salem et al., 1988). Este fenomeno ha sido implicado como parte de un mecanismo productor de reacciones cutáneas (Fisher, 1985; Wood et al., 1985), broncospasmo (Sniper, 1982; Robertson et al., 1983) y cambios cardiovasculares después de la administración de dichos bloqueantes neuromusculares (Mccullough et al., 1987; Hunter, 1987), de tal forma la d-tubocurarina incrementa los niveles de histamina sanguinea cuando se inyecta de forma intravenosa (Robertson et al., 1983; Salem et al., 1988) llegando en ocasiones a producir, broncospasmo (Sniper, 1982) y cambios cardiovasculares traducidos generalmente en hipotensión (Mccullough et al., 1987). Tambien se ha visto que produce una importante reacción cutánea local cuando se inyecta intradérmicamente (Comroe y Dripps, 1946; Salem et al., 1988).

En lo que respecta a atracurio, diversos estudios (Scott et al., 1985; Lavery et al., 1985; Basta et al., 1986) han demostrado, que cuando se utiliza intravenosamente a dosis grandes y de forma rapida puede dar lugar a cambios sobre la presion arterial y frecuencia cardiaca, así como elevar la concentración plasmática de histamina (Scott et al., 1985; Lavery et al., 1985). Igualmente produce eritema local con formación de pápula cuando se administra de forma

intradérmica (Scott et al.,1985; Lavery et al., 1985; Lavery et al., 1987).

EL pancuronio parece ser el fármaco que menos efectos cardiovasculares, respiratorios y cutáneos provoca trás su administración tanto intravenosa como intradérmica (Mishima y Yamamura, 1984; Conil et al., 1985).

Resulta evidente que las manifestaciones clínicas, no deseables producidas por los bloqueantes neuromusculares, se deben, fundamentalmente a la liberación de histamina, cuyos efectos orgánicos se explican, a su vez, por la interacción con los receptores de tipo H_1 y H_2 (Herrera, 1984).

Se han propuesto diversos métodos para investigar la capacidad histaminoliberatriz de los bloqueantes neuromusculares (Morel y Delaage, 1988). La determinación de histamina en plasma pudiera, en principio, ser lo mas objetivo. Sin embargo, es preciso tener en cuenta no sólo la dificultad de la técnica analítica sino también el hecho de que la histamina desaparece rapidamente de la sangre, lo cual probablemente haya sido la causa de que no se hayan efectuado estudios cuantitativos trás la administración sistémica de bloqueantes neuromusculares. Algunos autores han propuesto la utilización de pruebas cutáneas "in vivo" para conocer la sensibilidad de éstos fármacos así, en el año 1946, Comroe y Dripps, fuerón los primeros que utilizarón los test intradérmicos para mostrar la liberación de histamina por los bloqueantes neuromusculares en el hombre.

Robertson et al. (1983) pone de manifiesto que la d-tubocurarina incrementa los niveles de histamina sanguinea cuando se inyecta por via intravenosa y produce una marcada reacción cutánea local cuando es inyectada de forma intradérmica, comparada con el atracurio, el cual también provoca fenómenos locales aunque dichos fenómenos no son tan marcados como en el caso de la d-tubocurarina.

Con estos antecedentes, nos propusimos valorar conjuntamente la capacidad para liberar histamina de los dos bloqueantes neuromusculares más empleados en los últimos años, comparandola con la ya bien conocida de la d-tubocurarina, fármaco de referencia, intentando establecer en el hombre, una relación dosis-respuesta cutánea en todos los casos, después de su administración intradérmica como forma de analizar los parametros que definen la potencia relativa, el efecto máximo y la dosis eficaz 50 de cada uno de los bloqueantes neuromusculares ensayados, la comparación con los efectos derivados de la histamina administrada de la misma forma podría ser una referencia importante para valorar la capacidad histaminoliberatriz relativa de los mismos.

Por otra parte quisimos evaluar la participación de los receptores histaminicos H_1 y H_2 en la reacción cutánea a la histamina y a los propios bloqueantes neuromusculares. En efecto, se sabe bien que una de las medidas para atenuar los efectos adversos inducidos por la liberación de histamina con los bloqueantes neuromusculares es la administración de

antihistaminicos; existen datos abundantes en la literatura que demuestran que el uso profiláctico de antagonistas de los receptores H_1 y H_2 pueden disminuir la respuesta cardiovascular y respiratoria causada por los bloqueantes neuromusculares (Mercer, 1984; Mishima y Yamamura, 1984; Park y MacNamara, 1987; Madden, 1988).

Sin embargo existen pocos trabajos que investiguen las posibles modificaciones de la reacción cutánea por antihistaminicos trás la inyección de bloqueantes neuromusculares (Galletiy y Treuren, 1985; North et al., 1987).

Desde el punto de vista teórico, el astemizol se considera un antihistamínico puro, que tiene la capacidad de antagonizar a la histamina a nivel de los receptores H_1 (Doenicke y Lorenz, 1985; Moss, 1985; Moneret-Vautrin et al., 1985), mientras que a la cimetidina es un antagonista competitivo reversible de las acciones de la histamina que se ejercen sobre los receptores H_2 (Doenicke y Lorenz, 1985; Moss, 1985).

Por todo ello otro de los objetivos de éste estudio fué intentar responder a la cuestión de la acción antihistaminica del astemizol y cimetidina a nivel de la piel, investigando la importancia relativa de la misma, después de administrar por via intradérmica la propia histamina, d-tubocurarina, atracurio y pancuronio.

MATERIAL Y METODO

Participaron, en la primera fase del estudio, 30 sujetos voluntarios, sanos, varones, de edad comprendida entre 17 y 34 años, con una media de edad de 25 años, no fumadores, sin historia anterior de patología alérgica de cualquier tipo o de hipersensibilidad a medicamentos y en ausencia de todo tratamiento medicamentoso en el momento de la prueba, siendo además analizada de forma individual toda posible ingesta de fármacos en el mes anterior a la experiencia. Así mismo, todos ellos dieron su consentimiento por escrito tras haber sido informados de las características y riesgos del estudio. El conjunto de individuos se repartió al azar en tres grupos de diez sujetos, a cada uno de los cuales se les administró uno de los tres bloqueantes neuromusculares ensayados.

La experiencia se realizó en tres días consecutivos, un día para cada grupo de voluntarios, comenzando a las nueve de la mañana en ayunas, en un recinto con temperatura controlada (20 °C ± 1 °C), en el cual los voluntarios ya se encontraban una hora antes del comienzo de la misma.

Se utilizáron soluciones estériles en suero fisiológico de d-tubocurarina a partir de una solución comercial de 5 mg/ml (Tubocurarina®), de atracurio a partir de otra de 10 mg/ml (Tracrium®) y de pancuronio, partiendo de la solución comercial de 2 mg/ml (Pavulon®).

Para establecer valores y utilizarlos como referencia de control se utilizaron, soluciones estériles de diclorhidrato de histamina a distintas concentraciones,

obtenidas de una solución original de 1 mg/ml (Histamina®), tal como refieren Hunther et al., 1977.

Las distintas soluciones a emplear cada uno de los dias fueron preparadas y envasadas en viales adecuados, por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Granada, durante la hora previa al inicio de la experiencia, siguiendo en todo momento las normas de asepsia y antisepsia habitualmente en uso para estas preparaciones galénicas.

Los viales conteniendo las diferentes concentraciones de cada uno de los bloqueantes neuromusculares ensayados así como de la histamina y de suero fisiológico eran indistinguibles entre sí y fueron codificados por el Servicio de Farmacia, de forma que el investigador, no conocía el fármaco y la dosis administrada en cada inyección.

Para su administración, se utilizaron jeringuillas comerciales tipo insulina, de un ml, un solo uso y envase individual, estéril y cerrado herméticamente, con un calibre y longitud de aguja de 0.5 mm x 16 mm.

Como superficie anatómica receptora de los fármacos inyectados, se utilizó la cara flexora del antebrazo, previa aplicación antiséptica de alcohol etílico de 96° y su posterior evaporación. Cada inyección estuvo separada por un mínimo de tres cm, en todos los casos (Fig. 65 y 66).

En cada voluntario, de cada grupo y siempre con una duración inferior a los cinco minutos, fué realizada la primera serie de inyecciones intradérmicas, de cada uno de

los bloqueantes neuromusculares empleados. Con objeto de obtener la curva dosis-respuesta para cada uno de los bloqueantes neuromusculares, se administó a cada sujeto, inyecciones intradérmicas sobre la cara flexora del antebrazo, conteniendo 0.05, 0.1, 0.2 y 0.4 µg. de d-tubocurarina, atracurio o pancuronio en un volumen de 0.1 ml en cada una de las experiencias realizadas.

Como control, a cada sujeto se le administró de la misma forma histamina a dosis de 0.5, 1 y 2 µg. en 0.1 ml, siguiendo la misma metódica anteriormente expuesta.

El control negativo de los efectos de los bloqueantes neuromusculares se efectuó con en el mismo suero fisiológico utilizado como vehículo de las soluciones anteriormente referidas, inyectando el mismo volumen (0.1 ml).

La evaluación del área de las pápulas se hizo a los diez minutos de cada inyección empleandose para ello laminas de plastico transparente sobre las cuales se dibujó su contorno, obteniendo con posterioridad los valores de las áreas correspondientes mediante un analizador de imagenes marca KONTRON modelo IBAS II.

El dibujo del contorno de las pápulas sobre la piel del antebrazo fué realizado, a lo largo de toda la experiencia, por un mismo individuo previamente entrenado pero ajeno por completo a la naturaleza del estudio.

En total a cada individuo de cada grupo, se le inyectáron cuatro dosis de uno de los bloqueantes

neuromusculares, más tres dosis de histamina, más una de suero fisiológico.

El análisis de la relacción dosis-respuesta se llevó a cabo asumiendo que existe una relación matemática entre la concentración del fármaco administrado (dosis) y el efecto observado, de acuerdo con la ecuación:

$$E = \frac{Emax \cdot A}{A + K}$$

donde E representa el efecto, A es la concentración o dosis administrada y K es la constante aparente de disociación del complejo fármaco-receptor.

Gráficamente esta ecuación da lugar a una hipérbola, pero si sustituimos A por log A obtendriamos una curva sigmoide.

En forma similar, si en el eje de abcisas se valora el cociente E / A se puede obtener una recta que responde a ésta ecuación:

$$Emax = \frac{E(A+K)}{A}$$

o lo que es igual:

$$E = Emax - K \cdot \frac{E}{A}$$

donde la ordenada en el origen corresponde al Emax, mientras que la pendiente se corresponde directamente con K la cual es numéricamente igual a la DE50 (Tallarida y Jacob, 1979; Saucedo y Erill, 1985).

Una ventaja más de este último tipo de ajuste matemático es que se consigue un mejor reparto de puntos a todo lo largo de la gráfica (Dixon y Webb, 1979; Saucedo y Erill, 1985).

Para hallar la potencia relativa de los bloqueantes neuromusculares, se analizó la relación dosis-respuesta, de cada uno de ellos.

La distancia horizontal L entre las líneas paralelas de las curvas dosis-respuesta es $\log d_1 - \log d_2 = \log(d_1/d_2)$, y $d_1/d_2 = 10^L$, es la potencia relativa.

El análisis y cálculo matemático de esta potencia relativa se simplifica considerablemente si se emplean los mismos incrementos de log de la dosis para cada fármaco, así como si el número de observaciones coincide para cada dosis de cada fármaco. Para cada línea de regresión el número total de puntos será llamado N.

El primer paso en el análisis es la determinación de la pendiente común, m_c. Luego, a partir de las medias de las rectas X e Y para cada línea, la distancia, L, puede ser calculada de la siguiente forma:

$$L = X_2 - X_1 = (\overline{Y_1} - \overline{Y_2}) / m_c + (\overline{X_2} - \overline{X_1})$$

y

$$L-(\overline{X_2}-\overline{X_1})=\frac{\overline{Y_1}-\overline{Y_2}}{m_c}$$

los límites de confianza son necesarios para el cálculo de la relación

$$Q=(\overline{Y_1}-\overline{Y_2})/m_c$$

estos son calculados como la raiz cuadrada de la ecuación

$$\frac{\overline{Y_1}-\overline{Y_2}-Qm_c}{s_p\left[\frac{2}{N}+\frac{Q^2}{2\sum(X_1-\overline{X})^2}\right]^{1/2}}=t \qquad (7)$$

donde t es el valor de la t de Student para 2N-3 grados de libertad y s^2_p es el error estándar conjunto de la estimación a partir de cada línea que, para igual número de puntos N, es

$$s_p^2=\frac{1}{2}(s_2^1+s_2^2)$$

entonces, lo siguiente es necesario para cada línea de regresión: m, s, media de X, media de Y, error estándar de m y $\Sigma(X-X)^2=SSx$.

Los valores son insertados en la ecuación (7) que es una cuadrática, $AQ^2+BQ+C=0$, donde

$$A=m_2^C-\frac{t^2 s_2^p}{2\sum (X_1-\overline{X})^2}$$

$$B=2m_C(\overline{Y_2}-\overline{Y_1})$$

y

$$C=(\overline{Y_1}-\overline{Y_2})^2-2t^2 s_2^p/N$$

de donde,

$$Q=-B/2A\pm(B^2-4AC)^{1/2}/2A$$

y se obtienen los valores superiores e inferiores, Q_u y Q_l. Los límites de confianza superiores e inferiores para L son

$$L_u=(\overline{X_2}-\overline{X_1})+Q_u$$

y

$$L_l=(\overline{X_2}-\overline{X_1})+Q_l$$

los correspondientes valores de la potencia relativa son

$$(d_1/d_2) = 10^{L_u}$$

y

$$(d_1/d_2) = 10^{L_l}$$

Para el estudio de la posible influencia del astemizol y cimetidina en el desarrollo de la reacción intradérmica producida por los distintos bloqueantes neuromusculares, hicimos dos grupos de trabajo: El primero constituido por 15 sujetos voluntarios, sanos, varones, de edad comprendida entre 21 y 36 años, con una media de 28 años, sin historia anterior de patología alergica de cualquier tipo o de hipersensibilidad a medicamentos y en ausencia de todo tratamiento medicamentoso en el momento de la prueba y en el mes anterior a la experiencia. El conjunto del grupo se repartió al azar en tres subgrupos de cinco individuos cada uno, estudiando en cada uno de estos subgrupos la reacción intradérmica a cada uno de los bloqueantes neuromusculares así como la histamina y el suero fisiológico, empleandose las mismas dosis y metódica descrita anteriormente.

Trás la última medición de la superficie del área de las pápulas, se administró 10 mg de astemizol por via oral, en un comprimido incluido en sello de oblea e ingerido con 100 ml de agua, de acuerdo con los datos cinéticos y de efectividad clínica de éste antihistaminico, (Flowers et al., 1986;

Gendreau-Reid et al., 1986; Stokes et al., 1988; White et al., 1988; Tyoelahti et al., 1989). Transcurridos 45 minutos, trás la administración de astemizol se procedió en cada sujeto, a la segunda serie de inyecciones intradérmicas de cada bloqueante neuromuscular, histamina y suero fisiológico, en el antebrazo contralateral, de igual forma y dosis a como se hizo en el otro antebrazo, cuantificandose de nuevo los efectos a los diez minutos de cada inyección. El método de medida del área de las pápulas fué el mismo empleado en el apartado anterior.

El segundo grupo estaba formado por 15 sujetos voluntarios, sanos, varones, de edad comprendida entre 20 y 33 años, con una media de 26 años, no fumadores, sin historia anterior de patología alérgica en el momento de la prueba, ningun individuo tomó medicación alguna en el mes anterior a la experiencia. Tambien se distribuyéron al azar en tres subgrupos de cinco individuos, que recibiéron cada uno de los bloqueantes neuromusculares, histamina y suero fisiológico.

Se siguió la misma metódica que en el grupo primero, salvo que una vez concluida la serie de inyecciones intradérmicas de los distintos bloqueantes neuromusculares y sus respectivos controles de histamina se les administró 200 mg de cimetidina por via oral, en un comprimido incluido en sello de oblea e ingerido con 100 ml de agua, ya que según los datos de que disponemos, con esta dosificación se obtienen los niveles más altos del fármaco a las dos horas de

su administración, (Hellstrand et al., 1986; Elfenbein et al. 1987; Crook et al., 1989; Hast et al., 1989; Lau et al., 1989; Hofman et al., 1989). A este tiempo, se procedió a la segunda serie de inyecciones intradérmicas, en el antebrazo contralateral de cada voluntario, en forma y dosis iguales a las del otro antebrazo, y nuevamente fueron cuantificados los efectos a los diez minutos de cada inyección. El método de medida del área de las pápulas fué el mismo descrito anteriormente.

Para realizar el cálculo del Emax y la DE50 de cada uno de los bloqueantes neuromusculares ensayados así como sus respectivos controles de histamina, antes y despues de la administración oral del antihistaminico (astemizol o cimetidina) se siguió la misma metódica descrita con anterioridad.

Para estudiar la relación entre dosis y efecto, en cada caso, se efectuaron, los análisis de correlación y regresión lineal, asi como los test de significación estadística de Student y Wilcoxon, ambos para contraste de medias en muestras apareadas y de variables normales o de variables cualesquiera, fueron realizados con un programa informatico estadistico, de Saucedo y Bolaños, 1983.

Los cálculos matemáticos anteriormente descritos para hallar la potencia relativa fueron realizados mediante la utilización del paquete informático PCS Pharm.

Todos estos programas fueron ejecutados en un microordenador AMSTRAD PC 1640 HD 20.

RESULTADOS

1.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE d-TUBOCURARINA:

La inyección intradérmica de d-tubocurarina en el antebrazo de sujetos sanos reproduce la llamada "triple respuesta de Lewis" de manera dosis relacionada, cumpliendose que a mayor dosis de d-tubocurarina mayor es el área de la pápula obtenida.

Los valores de las áreas de las pápulas producidas tras la inyección intradérmica de las diferentes dosis de d-tubocurarina en cada sujeto aparecen reflejados en la Tabla I. La media aritmética de dichas áreas inducidas por d-tubocurarina a dosis de 0.4 μg., es de 1.6902 ± 0.1412 cm^2; con 0.2 μg., es de 1.5751 ± 0.1111 cm^2; a dosis de 0.1 μg., es de 1.4896 ± 0.1025 cm^2 y con 0.05 μg., es de 1.3678 ± 0.0835 cm^2.

El análisis de correlación, pone de manifiesto una buena relación lineal, expresada en términos de coeficiente de correlación ($r = 0.998$), entre las superficies de las pápulas y el logaritmo de las dosis de d-tubocurarina, siendo dicha relación lineal, estadisticamente significativa (p menor 0.001); (Fig. 1). La transformación de estos últimos datos experimentales, según el modelo de representación X (área / dosis) - Y (área), referidos igualmente al valor del área de la pápula y el correspondiente de la dosis empleada, nos permitió obtener el Emax y la DE50, en cada voluntario; (Tablas II y III).

Utilizando esta misma representación, con los valores medios de X (área / dosis) y de Y (área) se halló una relación lineal (r = -0.971; p menor 0.05);(Fig. 2). El valor medio del Emax es de 1.7103 ± 0.1561 cm^2. La media aritmética de la DE50 estimada, es de 0.0158 ± 0.0052 μg.

2.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE ATRACURIO:

El atracurio inyectado intradérmicamente en el antebrazo de los voluntarios sanos reproduce también la "triple respuesta de Lewis" de manera dosis dependiente.

La media aritmética de las áreas de las pápulas inducidas de esta manera por atracurio a dosis de 0.4 μg., es de 1.5532 ± 0.1792 cm^2; con 0.2 μg., es de 1.4662 ± 0.1918 cm^2; a dosis de 0.1 μg., es de 1.2833 ± 0.1324 cm^2 y con 0.05 μg., es de 1.1960 ± 0.1138 cm^2; (Tabla IV).

El coeficiente de correlación hallado, entre los valores medios de las superficies de las pápulas y el logarítmo de las dosis de atracurio, comprendido entre 0.4 y 0.05 μg, fué de (r = 0.988), siendo dicha relación lineal estadísticamente significativa (p menor 0.01); (Fig. 3).

Para la obtención de los valores teóricos estimados de la DE50 y el Emax, se procedió al análisis de correlación y regresión de los datos experimentales transformados, según el modélo X (área / dosis) - Y (área). Los valores hallados del Emax y la DE50 para cada voluntario, quedan recogidos en las

Tablas V y VI. El Emax así obtenido fué de 1.5867 ± 0.2000 cm^2; y la DE50 estimada, fué de 0.0175 ± 0.0048 μg.

Utilizando los valores medios de ambos datos se aprecia una buena correlación lineal entre ambos valores del eje de coordenadas; (r = -0.948), teniendo una significación de (p menor 0.05); (Fig. 4).

3.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE PANCURONIO:

El pancuronio, al igual que ocurre con los otros bloqueantes neuromusculares antes descritos, provoca una pápula al ser inyectado en la dérmis del antebrazo de los sujetos experimentales, observandose, de igual forma, una relación entre la dosis administrada y el área de la pápula obtenida.

Los valores de dichas áreas producidas por las diferentes dosis de pancuronio en cada uno de los individuos se describen en la Tabla VII.

Las medias aritméticas de las áreas de las pápulas inducidas por pancuronio son de 1.4163 ± 0.0186 cm^2, 1.2749 ± 0.0354 cm^2, 1.1734 ± 0.0197 cm^2 y 1.0892 ± 0.0192 cm^2, para las dosis respectivas de 0.4, 0.2, 0.1 y 0.05 μg.

Existe una buena relación lineal entre la superficie media de las pápulas y el logarítmo de estas dosis de pancuronio, (r = 0.992 ; p menor 0.001); (Fig. 5).

El cálculo de los valores teóricos correspondientes al Emax y la DE50 se hizo utilizando el mismo método que en los apartados anteriores, encontrandose una relación lineal entre los valores medios del cociente área / dosis y los del área de la pápula producida por pancuronio ($r = -0.928$; $0.1 > p > 0.05$); (Fig. 6). Los valores del Emax y la DE50 para cada voluntario se registran en las Tablas VIII y IX. EL valor medio del Emax para el pancuronio es de 1.4150 ± 0.0298 cm^2. Y la media estimada de la DE50, es de 0.0162 ± 0.0019 μg.

4.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE HISTAMINA:

Los valores de las áreas de las pápulas inducidas tras la administración intradérmica de 0.5, 1 y 2 μg. de histamina, en los 30 individuos que interviniéron en ésta parte del trabajo, se expresan en la Tabla X.

La media aritmética de los valores de las áreas de las pápulas inducidas por histamina a dosis de 0.5 μg., es de 1.1774 ± 0.1097 cm^2; con 1 μg., es de 1.2910 ± 0.1162 cm^2 y con 2 μg. el área de la pápula es de 1.3661 ± 0.1125 cm^2. Se cumple, por tanto, que a mayor dosis de histamina mayor es el área de la pápula obtenida, resultando una relación lineal entre dosis y efecto, teniendo un coeficiente de correlación ($r = 0.993$); (p menor 0.05); (Fig. 7).

Con objeto de hacer el cálculo del Emax y la DE50, procedimos al análisis de correlación y regresión de los datos experimentales transformados, según el modelo X (área / dosis) - Y (área), hallando un coeficiente de correlación de ($r = -0.999$), con una significación de (p menor 0.001); (Fig. 8). Los valores del Emax y la DE50, en cada voluntario, quedan referidos en las Tablas XI y XII. Obtenido el valor medio del área de la pápula para cada dosis y utilizando este mismo modelo matemático, obtuvimos un Emax de 1.4493 ± 0.1273 cm² y una DE50 estimada de 0.1125 ± 0.0362 µg.

5.- EFECTOS COMPARATIVOS DE d-TUBOCURARINA, ATRACURIO Y PANCURONIO TRAS LA INYECCION INTRADERMICA DE LOS MISMOS.

De la comparación de la reacción dérmica tras la administración de los tres bloqueantes neuromusculares se deduce que, la d-tubocurarina produce el efecto mayor, y el pancuronio el menor, ocupando el atracurio un lugar intermedio (Fig. 9).

Comparando los valores del Emax, comprobamos el maximo efecto para la d-tubocurarina: 1.7103 cm²; para el atracurio este valor es de 1.5867 cm², siendo el pancuronio el que produce un Emax menor: 1.4150 cm²;(Figuras 10 y 11).

Expresando dicha acción agonista en terminos de relación de potencia, con respecto a la reación cutánea, observamos

como la d-tubocurarina es 1.489 veces más potente que el atracurio y 2.128 veces más potente que el pancuronio; de igual forma el atracurio es 1.416 veces más potente que el pancuronio (Fig. 58).

6.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE d-TUBOCURARINA, ATRACURIO, PANCURONIO E HISTAMINA TRAS LA ADMINISTRACION DE ASTEMIZOL.

6.1.- **d-Tubocurarina.-** Los valores de las áreas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de d-tubocurarina, en sujetos tratados previamente con astemizol quedan recogidos en la Tabla XIII.

El astemizol disminuyó el área de las pápulas producidas por las diferentes dosis de d-tubocurarina; con la dosis de 0.4 μg, de d-tubocurarina, el área de la pápula disminuyó desde un valor de 1.736 cm^2 a 1.534 cm^2 (p menor 0.001), presentando un porcentaje de inhibición de 11%; con dosis de 0.2 μg, el área de la pápula decreció de 1.619 cm^2 a 1.421 cm^2 (12%); (p menor 0.001); para la dosis de 0.1 μg, de d-tubocurarina el valor del área de la pápula decreció significativamente de 1.516 cm^2 como valor control a 1.316 cm^2 (13%); (p menor 0.001); a la dosis de 0.05 μg, la disminución de los valores del área de la pápula fué de un 14%: de 1.392 cm^2 como valor previo a 1.188 cm^2 después de la administración del antihistaminico (p menor 0.001).

La representación de estos cambios en los distintos individuos quedan recogidos en las Figuras 12 a 15.

La relación entre los valores del logarítmo de la dosis y los correspondientes del área de la pápula, producida la d-tubocurarina intradérmica, pone de manifiesto una buena correlación en ambos casos, tanto para los valores en situación control, como para los obtenidos despues de la administración del antihistaminico (astemizol). No obstante, en este último caso constatamos un desplazamiento hacia abajo y a la derecha de la recta dosis - respuesta. La disminución en dicha respuesta oscila, según la dosis, entre el 11% y el 14% (Fig. 16).

El valor teórico del Emax y la DE50, para la d-tubocurarina, en cada individuo, antes y después de la administración oral de astemizol, se expresa en las Tablas XIV y XV.

Al hacer este mismo cálculo, en cada individuo, usando los valores medios de las áreas y de las dosis respectivas se comprobó como el Emax medio descendió desde un valor control de 1.7567 cm^2 a 1.5628 cm^2 cuando se administró el astemizol, teniendo una significación (p menor 0.001). Y la DE50 media se incrementó desde 0.013 μg. a 0.016 μg. (p menor 0.01); (Fig. 17).

Al comparar la acción antagonista del astemizol, en términos de relación de potencia, la d-tubocurarina resulta

ser 1.66 veces mas potente, antes que después de administrar astemizol (Figura 59).

6.2.- Atracurio.- El astemizol determinó discretos porcentajes de inhibición del área de las pápulas producidas por las diferentes dosis de atracurio, de tal manera que a dosis de 0.4 μg, el área de la pápula disminuyó de un valor de 1.561 cm^2 a 1.498 cm^2: (4%), (n.s.); con dosis de 0.2 μg, descendió desde un valor control de 1.487 cm^2 a 1.403 cm^2: (5%), (n.s.); para la dosis de 0.1 μg, de atracurio, decreció no significativamente desde un valor control de 1.287 cm^2 a 1.226 cm^2 (4%) y a la dosis de 0.05 μg, la disminución de los valores del área de la pápula fué de un 6%: de 1.232 cm^2 a 1.153 cm^2 (p menor 0.02);(Tabla XVI).

Los cambios en el área de las pápulas en los distintos individuos, trás la administración de astemizol, para cada una de las dosis de atracurio, se representan en las Figuras 18 a 21.

Se encontró una buena relación lineal entre la dosis de atracurio y efecto dérmico, tanto antes como después de administrar por via oral astemizol, comprobandose un desplazamiento a la derecha y hacia abajo de la recta dosis - respuesta, (Fig. 22).

Los valores medios teóricos, del Emax y la DE50, del atracurio, en cada individuo, antes y despues de la administración por via oral del astemizol se expresan en las

Tablas XVII y XVIII. Se produjo un descenso del valor medio del Emax de 1.5838 cm^2 a 1.5210 cm^2, no siendo dicha disminución estadisticamente significativa; mientras que la DE50 aumentó desde 0.015 μg. a 0.017 μg. (n.s.); (Fig. 23).

Al expresar la acción antagonista del astemizol en terminos de relación de potencia el atracurio resulta ser 1.18 veces mas potente sólo que cuando se inyecta tras el astemizol (Figura 60).

6.3.- **Pancuronio.-** Los valores de las áreas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de pancuronio, antes y despues de la administración oral de astemizol, en los individuos de esta serie experimental, quedan recogidos en la Tabla XIX.

El astemizol produjo una disminución discreta del área de las pápulas producidas por pancuronio; con dosis de 0.4 μg, el área de la pápula disminuyó desde un valor de 1.400 cm^2 a 1.337 cm^2 (4%), (p menor 0.01); con dosis de 0.2 μg, la disminución fué de 1.233 cm^2 como valor control a 1.226 cm^2 después del astemizol (1%),(n.s.); para la dosis de 0.1 μg, el descenso fué de 1.142 cm^2 a 1.111 cm^2 (2%),(n.s.) y con la dosis de 0.05 μg, el valor del área de la pápula decreció significativamente de 1.080 cm^2 a 1.011 cm^2 (6%), (p menor 0.01).

En las Figuras 24 a 27 se representan los cambios inducidos en el área de las pápulas producidos por las diferentes dosis de pancuronio, en cada uno de los sujetos.

En la representación en donde se relaciona el logarítmo de la dosis de pancuronio con el área de la pápula producida se observa una relación lineal tanto antes como después de la administración oral de astemizol; no obstante en la segunda situación, nos permite comprobar que existe un desplazamiento a la derecha y hacia abajo de la recta dosis - respuesta (Fig. 28).

Tomando los valores medios de las áreas de las pápulas, producidas por el pancuronio y de las dosis respectivas se determinó un descenso del Emax desde 1.3776 cm^2 a 1.3582 cm^2 (n.s.). Y la DE50 ascendió de 0.0153 μg, a 0.0179 μg, (n.s.); (Tablas XX y XXI); (Fig. 29).

Cuando se ccmpara, los efectos del pancuronio, respecto al área de la pápula tras su administración intradérmica anterior y posteriormente a la ingestión de astemizol, en terminos de relación de potencia, resulta que dicha actividad disminuye un 10% tras el antihistaminico (relación de potencia 1.10); (Figura 61).

6.4.- Histamina.- Los valores de las áreas de las pápulas producidas por cada una de las dosis de histamina también disminuyen de forma significativa después de la administracion oral de astemizol, de tal manera que a dosis

de 0.5 μg, el área de la pápula decreció de un valor control de 1.178 cm^2 a 0.979 cm^2 (16%), (p menor 0.001); con dosis de 1 μg, la disminución fué de 1.308 cm^2 a 1.141 cm^2 (12%), (p menor 0.001) y para la dosis de 2 μg, la inhibición fué del 11%, pasando de un valor control de 1.379 cm^2 a 1.222 cm^2 después del tratamiento antihistaminico (p menor 0.001), (Tabla XXII).

La representación de los cambios individuales quedan reflejados en las Figuras 30 a 32.

Observamos, por otra parte, una buena correlación entre los valores del logarítmo de la dosis de histamina y los correspondientes del área de la pápula producida, tanto en situación control, como para los obtenidos después de la administración del astemizol. Así mismo, en este último caso, se produce un desplazamiento hacia abajo y la derecha de la recta dosis-respuesta (Fig. 33).

En lo que respecta a la histamina, el cálculo del Emax, usando los valores medios de las áreas con respecto a cada una de las dosis nos permitió determinar un descenso desde un valor control de 1.4793 cm^2 a 1.3429 cm^2 (p menor 0.01). La DE50, por el contrario, ascendió de 0.1194 μg, a 0.1939 μg, (p menor 0.02); (Tablas XXIII y XXIV); (Fig. 34).

7.- EFECTOS DE LA INYECCION INTRADERMICA DE d-TUBOCURARINA, ATRACURIO, PANCURONIO E HISTAMINA TRAS LA ADMINISTRACION DE CIMETIDINA.

7.1.- d-Tubocurarina.- La administración previa de cimetidina disminuyó los valores medios de las áreas de las pápulas producidas por cada una de las dosis de d-tubocurarina, aunque esta disminución no fué, en ningún caso, estadisticamente significativa; dichos valores quedan reflejados en la Tabla XXV. Así, resulta que a dosis de 0.4 μg de d-tubocurarina el valor del área de la pápula disminuye de 1.645 cm^2 a 1.581 cm^2, un 4%, no siendo esta diferencia estadisticamente significativa; con dosis de 0.2 μg, el área de la pápula decreció un 5% pasando de 1.532 cm^2 a 1.453 cm^2 (n.s.); para la dosis de 0.1 μg, el valor del área de la pápula descendió un 8%, de 1.463 cm^2 como valor control a 1.339 cm^2 despues de la administración de cimetidina (n.s.); a la dosis de 0.05 μg, la disminución del valor del área de la pápula fué de 8%, de 1.342 cm^2 a 1.225 cm^2 no siendo estadisticamente significativo.

Las modificaciones halladas tras la administración de cimetidina en los distintos individuos se expresan en las Figuras 35 a 38.

La representación gráfica, relacionando el logarítmo de la dosis de d-tubocurarina y los valores de las áreas, antes y después del tratamiento con cimetidina, permite deducir una

buena relación lineal en ambas situaciones, advirtiendose un desplazamiento a la derecha y abajo de la recta dosis - respuesta, siendo la disminución mas evidente a dosis mas bajas de d-tubocurarina (8%), mientras que a dosis altas la disminución osciló entre 4 y 5% (Fig. 39).

El valor medio del Emax, de la d-tubocurarina disminuyó, cuando se administró previamente el antihistaminico, desde 1.6640 cm^2 a 1.5990 cm^2 (n.s.). El valor de la DE50 de la d-tubocurarina, después de la administración de la cimetidina se incrementó ligeramente de 0.0125 μg a 0.0162 μg, (n.s.); (Tablas XXVI y XXVII); (Fig. 40).

La representación en términos de relación de potencia, indica que la d-tubocurarina es 1.26 veces mas potente cuando se administra antes de la cimetidina (Figura 62).

7.2.- Atracurio.- La cimetidina disminuyó el área de las pápulas producida por las diferentes dosis de atracurio, de tal forma que a dosis de 0.4 μg el área de la pápula decreció desde 1.546 cm^2 a 1.416 cm^2, un 8% (p menor 0.01); con dosis de 0.2 μg el área de la pápula disminuyó de un valor control de 1.445 cm^2 a 1.324 cm^2: (8%),(p menor 0.01); a la dosis 0.1 μg la disminución fué de 1.280 cm^2 como valor control a 1.174 cm^2 despues de la administración del antihistaminico: (8%), (p menor 0.01) y con 0.05 μg, la disminución fué de un 4% pasando de un valor control de 1.160 cm^2 a 1.109 cm^2 (p menor 0.05),(Tabla XXVIII).

Estos cambios, para cada una de las dosis quedan reflejados en las Figuras 41 a 44.

Se comprueba una buena correlación lineal entre las dosis de atracurio y efecto intradérmico, tanto antes como después de la administración oral de cimetidina. En este último caso se evidencia un desplazamiento hacia la derecha y hacia abajo de la recta dosis - respuesta (Fig. 45).

Los valores teóricos del Emax y la DE50, de atracurio en cada individuo, antes y después de la administración oral de cimetidina, se expresan en las Tablas XXIX y XXX. El valor medio del Emax descendió desde un valor control de 1.5896 cm^2 a 1.4529 cm^2 cuando se administró la cimetidina (p menor 0.001); mientras que la DE50 se incrementó de 0.0194 μg a 0.0207 μg no siendo estadisticamente significativo (Fig. 46).

Expresando la acción antagonista de la cimetidina en terminos de relación de potencia, observamos como el atracurio es 1.28 veces mas potente solo que cuando se usa asociado a la cimetidina (Figura 63).

7.3.- Pancuronio.- La cimetidina, determinó claros porcentajes de inhibición del área de las pápulas producidas por el pancuronio, con dosis de 0.4 μg, el valor del área de la pápula disminuyó de 1.432 cm^2 a 1.341 cm^2 (p menor 0.001), presentando un porcentaje de inhibición del 6%; con dosis de 0.2 μg, la disminución fué de 1.3.6 cm^2 a 1.213 cm^2; 8%,

(p menor 0.001); a la dosis de 0.1 μg, de pancuronio el valor del área de la pápula decreció de 1.204 cm^2 a 1.115 cm^2, presentando una inhibición del 7% (p menor 0.01) y con dosis de 0.05 μg, la disminución de los valores del área de la pápula fué de un 7%: de 1.098 cm^2 como valor control a 1.020 cm^2 despues de la administración de cimetidina (p menor 0.01), (Tabla XXXI).

Estos cambios tras la administración de cimetidina, en cada uno de los sujetos, quedan también reflejados en las Figuras 47 a 50.

Existe una buena relación entre el logarítmo de la dosis de pancuronio y el área de la pápula producida, tanto antes como después de la ingestión oral de cimetidina; en esta última situación se puede constatar la existencia de un desplazamiento hacia abajo y a la derecha de la recta dosis - respuesta (Fig. 51).

Usando los valores medios de las áreas de las pápulas y de las dosis respectivas de pancuronio se comprobó como el Emax descendió desde un valor control de 1.4525 cm^2 a 1.3503 cm^2 cuando se administró la cimetidina (n.s.); mientras que la DE50 ascendió de 0.0172 μg a 0.0173 μg (n.s.); (Tablas XXXII y XXXIII); (Fig. 52).

Al comparar la acción antagonista de la cimetidina en terminos de relación de potencia el pancuronio resulta ser 1.26 veces mas potente solo que cuando se usa asociado a la cimetidina (Figura 64).

7.4.- Histamina.- Al igual que ocurrió con el astemizol, la cimetidina, tambien disminuyó los valores de las áreas de las pápulas producidas por la histamina, así ocurre, que a dosis de 0.5 μg, el área de la pápula decreció de un valor control de 1.176 cm^2 a 1.033 cm^2 (12%), (p menor 0.001); para la dosis de 1 μg, la disminución fué de 1.275 cm^2 a 1.162 cm^2 (9%), (p menor 0.001) y con la dosis de 2 μg, el descenso fué de un 7% (1.353 cm^2 a 1.249 cm^2), (p menor 0.001); (Tabla XXXIV). Los cambios individuales quedan representados en las Figuras 53 a 55.

Se puede comprobar que existe una buena correlación entre los valores del logarítmo de la dosis de histamina y los correspondientes del área de la pápula, tanto en situación control, como para los obtenidos despues de la administración oral de cimetidina; en este último caso se puede observar que existe un desplazamiento hacia abajo y a la derecha de la recta dosis-respuesta (Fig. 56).

Teniendo en cuenta los valores medios de las áreas de las pápulas producidas y de las dosis respectivas de histamina se comprobó como el Emax decreció desde un valor control de 1.4193 cm^2 a 1.3451 cm^2 (p menor 0.01); mientras que la DE50 se incrementó de 0.1057 μg. a 0.2255 μg. (p menor 0.05); (Tablas XXXV y XXXVI); (Fig. 57).

TABLAS

DOSIS (µg)	0.4	0.2	0.1	0.05
SUJETOS	AREA DE LA PAPULA (cm^2)			
1	1.8081	1.6813	1.5403	1.4291
2	1.6752	1.5411	1.4991	1.4010
3	1.7463	1.6215	1.5006	1.3912
4	1.8240	1.7002	1.6094	1.4407
5	1.6257	1.5542	1.4313	1.3002
6	1.6803	1.4962	1.6080	1.5241
7	1.9351	1.7693	1.5742	1.3461
8	1.4022	1.3569	1.3048	1.2217
9	1.6573	1.5592	1.4984	1.3311
10	1.5503	1.4809	1.3307	1.2891
MEDIA	1.6902	1.5751	1.4896	1.3678
D.E.	0.1412	0.1111	0.1025	0.0835

TABLA I Areas de las pápulas inducidas por la administración intradérmica de diferentes dosis de d-Tubocurarina.

SUJETOS	EFECTO MAXIMO (cm^2)
1	1.8277
2	1.6667
3	1.7601
4	1.8597
5	1.6695
6	1.6227
7	2.0219
8	1.4212
9	1.6941
10	1.5601
MEDIA	1.7103
D.E.	0.1561

TABLA II Area de la pápula: Efecto Máximo estimado en cada individuo después de la administración intradérmica de d-Tubocurarina.

SUJETOS	DOSIS EFICAZ 50 (µg)
1	0.0149
2	0.0099
3	0.0141
4	0.0149
5	0.0147
6	0.0312
7	0.0259
8	0.0083
9	0.0136
10	0.0116
MEDIA	0.0158
D.E.	0.0052

TABLA III Dosis eficaz 50 de la d-Tubocurarina, en relación al área de la pápula trás administración intradérmica.

DOSIS (µg)	0.4	0.2	0.1	0.05
SUJETOS	AREA DE LA PAPULA (cm^2)			
1	1.6042	1.4871	1.2203	1.1992
2	1.3779	1.2820	1.2409	1.1095
3	1.3890	1.3237	1.0906	1.0891
4	1.8523	1.8742	1.5038	1.4911
5	1.5822	1.4716	1.3814	1.2807
6	1.7419	1.6012	1.4719	1.2510
7	1.3814	1.3025	1.2509	1.1199
8	1.6522	1.5616	1.2210	1.1318
9	1.5915	1.4864	1.2314	1.2011
10	1.3670	1.2763	1.2309	1.1008
MEDIA	1.5532	1.4662	1.2833	1.1960
D.E.	0.1792	0.1918	0.1324	0.1138

TABLA IV Areas de las pápulas inducidas por la administración intradérmica de las diferentes dosis de Atracurio.

SUJETOS	EFECTO MAXIMO (cm^2)
1	1.6173
2	1.3985
3	1.3968
4	1.9135
5	1.5931
6	1.8133
7	1.4099
8	1.7304
9	1.6045
10	1.3899
MEDIA	1.5867
D.E.	0.2000

TABLA V Area de la pápula: Efecto Máximo estimado en cada individuo después de la administración intradérmica de Atracurio

SUJETOS	DOSIS EFICAZ 50 (µg)
1	0.0203
2	0.0131
3	0.0162
4	0.0158
5	0.0129
6	0.0227
7	0.0130
8	0.0289
9	0.0190
10	0.0132
MEDIA	0.0175
D.E.	0.0048

TABLA VI Dosis eficaz 50 del Atracurio, en relación al área de la pápula trás administración intradérmica.

DOSIS (µg)	0.4	0.2	0.1	0.05
SUJETOS	AREA DE LA PAPULA (cm^2)			
1	1.4213	1.3011	1.1709	1.0673
2	1.3992	1.2824	1.1507	1.1099
3	1.4081	1.2216	1.1302	1.0879
4	1.4119	1.1610	1.1098	1.0571
5	1.3612	1.2014	1.1489	1.0796
6	1.4337	1.3011	1.1895	1.0788
7	1.4516	1.3217	1.1961	1.0918
8	1.4372	1.3341	1.2018	1.0893
9	1.4166	1.3018	1.2011	1.0990
10	1.4240	1.3215	1.2316	1.1301
MEDIA	1.4163	1.2749	1.1734	1.0892
D.E.	0.0186	0.0354	0.0197	0.0192

TABLA VII Areas de las pápulas inducidas por la administración intradérmica de las diferentes dosis de Pancuronio.

SUJETOS	EFECTO MAXIMO (cm^2)
1	1.4438
2	1.3913
3	1.3694
4	1.3466
5	1.3369
6	1.4510
7	1.4698
8	1.4698
9	1.4314
10	1.4405
MEDIA	1.4150
D.E.	0.0298

TABLA VIII Area de la pápula: Efecto Máximo estimado en cada individuo después de la administración intradérmica de Pancuronio.

SUJETOS	DOSIS EFICAZ 50 (µg)
1	0.0189
2	0.0142
3	0.0147
4	0.0155
5	0.0131
6	0.0183
7	0.0185
8	0.0185
9	0.0160
10	0.0144
MEDIA	0.0162
D.E.	0.0019

TABLA IX Dosis eficaz 50 del Pancuronio, en relación al área de la pápula trás administración intradérmica.

DOSIS (µg)	0.5	1	2
SUJETOS	AREA DE LA PAPULA (cm^2)		
1	1.3420	1.5192	1.5843
2	1.3931	1.4320	1.5546
3	1.2059	1.2733	1.3119
4	1.0084	1.2463	1.1759
5	1.0744	1.5622	1.4708
6	1.2247	1.3314	1.4218
7	1.3429	1.5098	1.5913
8	1.3933	1.4415	1.5510
9	1.0089	1.1754	1.2422
10	1.0745	1.1519	1.2314
11	1.1271	1.2014	1.3119
12	1.1370	1.2293	1.3541
13	1.1079	1.1974	1.3014
14	1.1261	1.1710	1.2911
15	1.1169	1.1840	1.3014
16	1.4803	1.5022	1.5512
17	1.3007	1.3914	1.4618

TABLA X (a) Areas de las pápulas inducidas por la administración intradérmica de las diferentes dosis de Histamina.../...

DOSIS (µg)	0.5	1	2
SUJETOS	AREA DE LA PAPULA (cm^2)		
18	1.2711	1.3814	1.4770
19	1.1173	1.2241	1.3317
20	1.1716	1.2810	1.3418
21	1.2014	1.3199	1.4403
22	1.1592	1.2290	1.3102
23	1.1715	1.1922	1.2510
24	1.1079	1.2458	1.2711
25	1.1319	1.2704	1.3072
26	1.1209	1.2092	1.2099
27	1.1079	1.2244	1.3168
28	1.1114	1.2218	1.3189
29	1.1240	1.2159	1.3392
30	1.1398	1.2297	1.3003
MEDIA	1.1774	1.2910	1.3661
D.E.	0.1097	0.1162	0.1125

TABLA X (b) Areas de las pápulas inducidas por la administración intradérmica de las diferentes dosis de Histamina.

SUJETOS	EFECTO MAXIMO (cm^2)
1	1.6988
2	1.5806
3	1.3512
4	1.3010
5	1.7459
6	1.4924
7	1.7020
8	1.5826
9	1.3595
10	1.2815
11	1.3626
12	1.4207
13	1.3643
14	1.3237
15	1.3235
16	1.6117
17	1.5172

TABLA XI (a) Area de la pápula: Efecto Máximo estimado en cada individuo después de la administración intradérmica de Histamina../..

SUJETOS	EFECTO MAXIMO (cm^2)
18	1.5498
19	1.4064
20	1.4109
21	1.5245
22	1.3552
23	1.2641
24	1.3546
25	1.3926
26	1.3489
27	1.3965
28	1.3947
29	1.4052
30	1.3576
MEDIA	1.4493
D.E.	0.1273

TABLA XI (b) Area de la pápula: Efecto Máximo estimado en cada individuo después de la administración intradérmica de Histamina.

SUJETOS	DOSIS EFICAZ 50 (µg)
1	0.1300
2	0.0722
3	0.0606
4	0.1227
5	0.2541
6	0.1112
7	0.1327
8	0.0724
9	0.1709
10	0.0990
11	0.1087
12	0.1292
13	0.1199
14	0.0938
15	0.1139
16	0.0748
17	0.0843

TABLA XII (a) Dosis eficaz 50 de la Histamina, en relación al área de la pápula trás administración intradérmica.../...

SUJETOS	DOSIS EFICAZ 50 (µg)
18	0.1115
19	0.1327
20	0.1022
21	0.1378
22	0.0874
23	0.0425
24	0.1074
25	0.1120
26	0.1042
27	0.1321
28	0.1300
29	0.1297
30	0.0969
MEDIA	0.1125
D.E.	0.0362

TABLA XII (b) Dosis eficaz 50 de la Histamina, en relación al área de la pápula trás administración intradérmica.

DOSIS (µg)	0.4		0.2		0.1		0.05	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)							
SUJETOS	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**
1	1.808	1.604	1.681	1.488	1.540	1.359	1.429	1.210
2	1.675	1.471	1.541	1.340	1.499	1.290	1.401	1.190
3	1.746	1.549	1.621	1.430	1.500	1.310	1.391	1.201
4	1.824	1.624	1.700	1.500	1.609	1.393	1.440	1.220
5	1.625	1.421	1.554	1.351	1.431	1.230	1.300	1.119
MEDIA	1.736	1.534	1.619	1.421	1.516	1.316	1.392	1.188
D.E.	0.085	0.086	0.071	0.074	0.065	0.063	0.055	0.039
	t=134.41 G.L.=4 p < 0.001		t=87.74 G.L.=4 p < 0.001		t=32.04 G.L.=4 p < 0.001		t=25.21 G.L.=4 p < 0.001	
% INHIBICION	-11%		-12%		-13%		-14%	

* Control** Tratamiento previo con Astemizol

TABLA XIII Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de d-Tubocurarina antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.8277	1.6474
2	1.6667	1.4680
3	1.7601	1.5694
4	1.8597	1.6704
5	1.6695	1.4591
MEDIA	1.7567	1.5628
D.E.	0.0885	0.0981
	t = 38.33 G.L. = 4 p < 0.001	
% INHIBICION	-11%	

TABLA XIV Area de la pápula: Efecto Máximo estimado de la d-Tubocurarina antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.0149	0.0188
2	0.0099	0.0123
3	0.0141	0.0163
4	0.0149	0.0188
5	0.0147	0.0158
MEDIA	0.0137	0.0164
D.E.	0.0021	0.0026
	t = 4.95 G.L. = 4 p < 0.01	
% INHIBICION	+19%	

TABLA XV Dosis eficaz 50 de la d-Tubocurarina antes y después de la administración de Astemizol.

DOSIS (µg)	0.4		0.2		0.1		0.05	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)							
SUJETOS	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**
1	1.604	1.500	1.487	1.381	1.220	1.120	1.190	1.091
2	1.377	1.490	1.282	1.371	1.240	1.221	1.109	1.101
3	1.389	1.371	1.323	1.221	1.090	1.101	1.089	1.012
4	1.852	1.221	1.874	1.681	1.503	1.401	1.491	1.390
5	1.582	1.101	1.471	1.361	1.381	1.289	1.280	1.171
MEDIA	1.561	1.337	1.487	1.403	1.287	1.226	1.232	1.153
D.E.	0.193	0.173	0.234	0.168	0.158	0.123	0.163	0.144
	t=1.5807 G.L.=4 n.s.		t=1.8174 G.L.=4 n.s.		t=2.5854 G.L.=4 n.s.		t=4.2434 G.L.=4 $p < 0.02$	
% INHIBICION	-4%		-5%		-4%		-6%	

* Control** Tratamiento previo con Astemizol

TABLA XVI Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de Atracurio antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.6173	1.5126
2	1.3985	1.5259
3	1.3968	1.3135
4	1.9135	1.7666
5	1.5931	1.4866
MEDIA	1.5838	1.5210
D.E.	0.2116	0.1617
	t = 1.29 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	-4%	

TABLA XVII Area de la pápula: Efecto Máximo estimado del Atracurio antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.0203	0.0218
2	0.0131	0.0205
3	0.0162	0.0157
4	0.0158	0.0154
5	0.0129	0.0139
MEDIA	0.0157	0.0175
D.E.	0.0029	0.0034
	t = 1.25 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	+11%	

TABLA XVIII Dosis eficaz 50 del Atracurio antes y después de la administración de Astemizol.

DOSIS (µg)	0.4		0.2		0.1		0.05	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)							
SUJETOS	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**
1	1.421	1.331	1.301	1.219	1.170	1.114	1.067	1.024
2	1.399	1.351	1.282	1.238	1.150	1.124	1.109	1.013
3	1.408	1.361	1.221	1.231	1.130	1.134	1.087	1.022
4	1.411	1.319	1.161	1.221	1.109	1.109	1.057	1.004
5	1.361	1.321	1.201	1.220	1.148	1.112	1.079	1.011
MEDIA	1.400	1.337	1.233	1.226	1.142	1.111	1.080	1.011
D.E.	0.023	0.018	0.057	0.008	0.022	0.010	0.020	0.008
	t = 5.62 G.L.= 4 p < 0.01		t = 0.28 G.L.= 4 n.s.		t = 2.05 G.L.= 4 n.s.		t = 7.22 G.L.= 4 p < 0.01	
% INHIBICION	-4%		-1%		-2%		-6%	

* Control** Tratamiento previo con Astemizol

TABLA XIX Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de Pancuronio antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.4438	1.3447
2	1.3913	1.3773
3	1.3694	1.3782
4	1.3466	1.3466
5	1.3369	1.3442
MEDIA	1.3776	1.3582
D.E.	0.0425	0.0178
	t = 0.95 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	-1%	

TABLA XX Area de la pápula: Efecto Máximo estimado del Pancuronio antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.0189	0.0167
2	0.0142	0.0190
3	0.0147	0.0184
4	0.0155	0.018
5	0.0131	0.0174
MEDIA	0.0153	0.0179
D.E.	0.0021	0.0008
	t = 2.08 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	+17%	

TABLA XXI Dosis eficaz 50 del Pancuronio antes y después de la administración de Astemizol.

DOSIS (µg)	0.5		1		2	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)					
SUJETOS	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**	CTRL*	AST**
1	1.342	0.852	1.519	1.095	1.584	1.165
2	1.393	0.991	1.432	1.117	1.554	1.212
3	1.205	0.884	1.273	1.169	1.311	1.191
4	1.008	0.697	1.246	1.034	1.175	1.015
5	1.074	0.920	1.562	1.063	1.470	1.224
6	1.224	1.124	1.331	1.231	1.421	1.321
7	1.342	1.242	1.509	1.400	1.591	1.480
8	1.393	1.281	1.441	1.333	1.551	1.431
9	1.008	0.843	1.175	1.061	1.242	1.142
10	1.074	0.749	1.151	1.057	1.231	1.139
11	1.127	1.021	1.201	1.109	1.311	1.211
12	1.137	1.046	1.229	1.124	1.354	1.221
13	1.107	1.019	1.197	1.118	1.301	1.204
14	1.126	1.009	1.171	1.098	1.291	1.184
15	1.116	1.014	1.184	1.108	1.301	1.194
MEDIA	1.178	0.979	1.308	1.141	1.379	1.222
D.E.	0.132	0.162	0.145	0.103	0.138	0.114
	t = 5.78 G.L. = 14 p < 0.001		t = 4.76 G.L. = 14 p < 0.001		t = 6.11 G.L. = 14 p < 0.001	
% INHIBICION	-16%		-12%		-11%	

* Control** Tratamiento previo con Astemizol

TABLA XXII Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de Histamina antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.6988	1.3569
2	1.5806	1.3031
3	1.3512	1.3923
4	1.3010	1.2380
5	1.7459	1.3519
6	1.4924	1.3933
7	1.7020	1.5866
8	1.5826	1.4651
9	1.3595	1.3163
10	1.2815	1.4153
11	1.3626	1.2741
12	1.4207	1.2753
13	1.3643	1.2725
14	1.3237	1.2450
15	1.3532	1.2592
MEDIA	1.4793	1.3429
D.E.	0.1629	0.0959
	t = 3.40 G.L. = 14 p < 0.01	
% INHIBICION	-9%	

TABLA XXIII Area de la pápula: Efecto Máximo estimado de la Histamina antes y después de la administración de Astemizol.

SUJETOS	CONTROL	ASTEMIZOL
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.1300	0.2830
2	0.0722	0.1585
3	0.0606	0.2639
4	0.1227	0.3301
5	0.2541	0.2411
6	0.1112	0.1214
7	0.1327	0.1377
8	0.0724	0.0758
9	0.1709	0.2718
10	0.0990	0.4157
11	0.1087	0.1276
12	0.1292	0.1133
13	0.1199	0.1262
14	0.0938	0.1192
15	0.1139	0.1232
MEDIA	0.1194	0.1939
D.E.	0.0465	0.0994
	t = 2.84 G.L. = 14 p < 0.02	
% INHIBICION	+62%	

TABLA XXIV Dosis eficaz 50 de la Histamina antes y después de la administración de Astemizol.

DOSIS (µg)	0.4		0.2		0.1		0.05	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)							
SUJETOS	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**
1	1.680	1.514	1.496	1.401	1.608	1.311	1.524	1.221
2	1.935	1.579	1.769	1.441	1.574	1.331	1.346	1.211
3	1.402	1.601	1.356	1.471	1.304	1.331	1.221	1.201
4	1.657	1.570	1.559	1.450	1.498	1.300	1.331	1.221
5	1.550	1.640	1.480	1.502	1.330	1.420	1.289	1.271
MEDIA	1.645	1.581	1.532	1.453	1.463	1.339	1.342	1.225
D.E.	0.195	0.045	0.151	0.037	0.139	0.047	0.112	0.027
	t=0.6603 G.L.=4 n.s.		t=1.0593 G.L.=4 n.s.		t=1.6166 G.L.=4 n.s.		t=2.2531 G.L.=4 n.s.	
% INHIBICION	-4%		-5%		-8%		-8%	

* Control** Tratamiento previo con Cimetidina

TABLA XXV Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de d-Tubocurarina antes y después de la administración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.6227	1.5206
2	2.0219	1.5965
3	1.4212	1.6335
4	1.6941	1.5817
5	1.5601	1.6630
MEDIA	1.6640	1.5990
D.E.	0.2238	0.0541
	t = 0.594 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	-4%	

TABLA XXVI Area de la pápula: Efecto Máximo estimado de la d-Tubocurarina antes y después de la administración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.0312	0.0131
2	0.0259	0.0168
3	0.0083	0.0190
4	0.0136	0.0161
5	0.0116	0.0159
MEDIA	0.0125	0.0162
D.E.	0.0084	0.0021
	t = 1.03 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	+29%	

TABLA XXVII Dosis eficaz 50 de la d-Tubocurarina antes y después de la administración de Cimetidina.

DOSIS (µg)	0.4		0.2		0.1		0.05	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)							
SUJETOS	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**
1	1.741	1.531	1.601	1.481	1.471	1.331	1.251	1.224
2	1.381	1.221	1.302	1.174	1.250	1.129	1.119	1.038
3	1.652	1.548	1.561	1.445	1.221	1.121	1.131	1.099
4	1.591	1.500	1.486	1.351	1.231	1.172	1.201	1.102
5	1.367	1.280	1.276	1.171	1.230	1.120	1.100	1.079
MEDIA	1.546	1.416	1.445	1.324	1.280	1.174	1.160	1.109
D.E.	0.166	0.153	0.148	0.146	0.107	0.089	0.063	0.069
	t=5.4519 G.L.=4 p < 0.01		t=23.498 G.L.=4 p < 0.001		t=7.8136 G.L.=4 p < 0.01		t=3.2959 G.L.=4 p < 0.05	
% INHIBICION	-8%		-8%		-8%		-4%	

* Control** Tratamiento previo con Cimetidina

TABLA XXVIII Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de Atracurio antes y después de la adminstración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.8133	1.6794
2	1.4099	1.2425
3	1.7304	1.5748
4	1.6045	1.5072
5	1.3899	1.2607
MEDIA	1.5896	1.4529
D.E.	0.1885	0.1938
	t = 11.31 G.L. = 4 p < 0.001	
% INHIBICION	-8%	

TABLA XXIX Area de la pápula: Efecto Máximo estimado del Atracurio antes y después de la administración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.0227	0.0294
2	0.0130	0.0119
3	0.0289	0.0245
4	0.0190	0.0203
5	0.0132	0.0093
MEDIA	0.0194	0.0207
D.E.	0.0067	0.0089
	t = 0.33 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	+3%	

TABLA XXX Dosis eficaz 50 del Atracurio antes y después de la administración de Cimetidina.

DOSIS (µg)	0.4		0.2		0.1		0.05	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)							
SUJETOS	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**
1	1.433	1.334	1.301	1.231	1.189	1.129	1.078	1.024
2	1.451	1.341	1.321	1.221	1.196	1.119	1.091	1.014
3	1.437	1.356	1.334	1.201	1.201	1.109	1.089	1.034
4	1.416	1.354	1.301	1.211	1.201	1.116	1.099	1.019
5	1.424	1.320	1.321	1.201	1.231	1.101	1.130	1.009
MEDIA	1.432	1.341	1.316	1.213	1.204	1.115	1.098	1.020
D.E.	0.013	0.014	0.014	0.013	0.016	0.010	0.019	0.003
	t=10.447 G.L.=4 p < 0.001		t=9.231 G.L.=4 p < 0.001		t=7.625 G.L.=4 p < 0.01		t=6.410 G.L.=4 p < 0.01	
% INHIBICION	-6%		-8%		-7%		-7%	

* Control** Tratamiento previo con Cimetidina

TABLA XXXI Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de Pancuronio antes y después de la administración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.4510	1.3572
2	1.4698	1.3590
3	1.4698	1.3455
4	1.4314	1.3586
5	1.4405	1.3313
MEDIA	1.4525	1.3503
D.E.	0.0172	0.0199
	t = 11.62 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	-7%	

TABLA XXXII Area de la pápula: Efecto Máximo estimado del Pancuronio antes y después de la administración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.0183	0.0171
2	0.0185	0.0180
3	0.0185	0.0164
4	0.0160	0.0178
5	0.0144	0.0170
MEDIA	0.0172	0.0173
D.E.	0.0018	0.0006
	t = 0.13 G.L. = 4 n.s.	
% INHIBICION	+1%	

TABLA XXXIII Dosis eficaz 50 del Pancuronio antes y después de la administración de Cimetidina.

DOSIS (µg)	0.5		1		2	
	AREA DE LA PAPULA (cm^2)					
SUJETOS	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**	CTRL*	CIM**
1	1.480	1.210	1.502	1.302	1.551	1.388
2	1.300	1.100	1.391	1.191	1.461	1.261
3	1.271	1.071	1.381	1.180	1.477	1.279
4	1.117	0.741	1.224	1.047	1.331	1.139
5	1.171	0.841	1.281	1.081	1.341	1.149
6	1.201	1.102	1.319	1.229	1.440	1.308
7	1.159	1.113	1.229	1.258	1.310	1.285
8	1.171	1.096	1.192	1.217	1.251	1.250
9	1.107	1.129	1.245	1.201	1.271	1.300
10	1.131	0.979	1.270	1.172	1.307	1.293
11	1.120	1.014	1.209	1.108	1.290	1.207
12	1.107	1.034	1.224	1.116	1.316	1.227
13	1.111	1.041	1.221	1.123	1.318	1.224
14	1.124	1.021	1.215	1.102	1.339	1.211
15	1.139	1.009	1.229	1.107	1.300	1.218
MEDIA	1.176	1.033	1.275	1.162	1.353	1.249
D.E.	0.086	0.115	0.087	0.071	0.086	0.063
	t = 5.22 G.L. = 14 p < 0.001		t = 5.79 G.L. = 14 p < 0.001		t = 5.25 G.L. = 14 p < 0.001	
% INHIBICION	-12%		-9%		-7%	

* Control** Tratamiento previo con Cimetidina

TABLA XXXIV Areas de las pápulas inducidas por las diferentes dosis de Histamina antes y después de la administración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	EFECTO MAXIMO (cm^2)	
1	1.6117	1.4482
2	1.5172	1.3197
3	1.5498	1.3565
4	1.4064	1.4225
5	1.4109	1.3372
6	1.5245	1.3948
7	1.3552	1.3736
8	1.2641	1.3239
9	1.3546	1.3490
10	1.3926	1.4501
11	1.3489	1.2747
12	1.3965	1.2859
13	1.3947	1.2820
14	1.4052	1.2692
15	1.3576	1.2902
MEDIA	1.4193	1.3451
D.E.	0.0918	0.0617
	$t = 3.33$ $G.L. = 14$ $p < 0.01$	
% INHIBICION	-5%	

TABLA XXXV Area de la pápula: Efecto Máximo estimado de la Histamina antes y después de la administración de Cimetidina.

SUJETOS	CONTROL	CIMETIDINA
	DOSIS EFICAZ 50 (µg)	
1	0.0748	0.1003
2	0.0843	0.1009
3	0.1115	0.1358
4	0.1327	0.4323
5	0.1022	0.2813
6	0.1378	0.1328
7	0.0874	0.1121
8	0.0425	0.1010
9	0.1074	0.1009
10	0.1120	0.2394
11	0.1042	0.1319
12	0.1321	0.1262
13	0.1300	0.1195
14	0.1297	0.1259
15	0.0969	0.1431
MEDIA	0.1057	0.2255
D.E.	0.0260	0.2942
	t = 2.38 G.L. = 14 p < 0.05	
% INHIBICION	+113%	

TABLA XXXVI Dosis eficaz 50 de la Histamina antes y después de la administración de Cimetidina.

FIGURAS

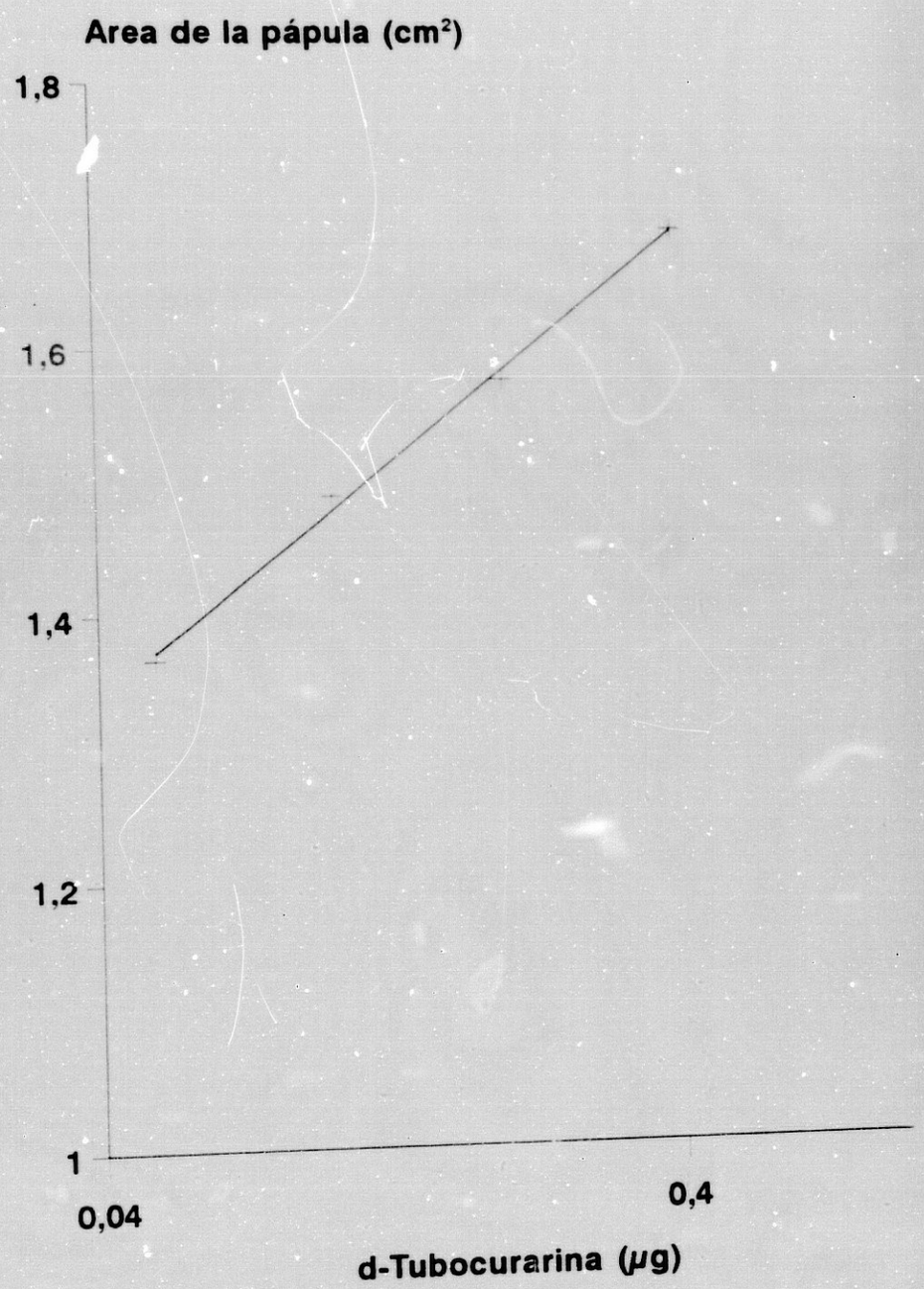


Fig.1:Relación dosis-efecto tras la administración intradérmica de d-tubocurarina.($r=0,998, p<0,001$)

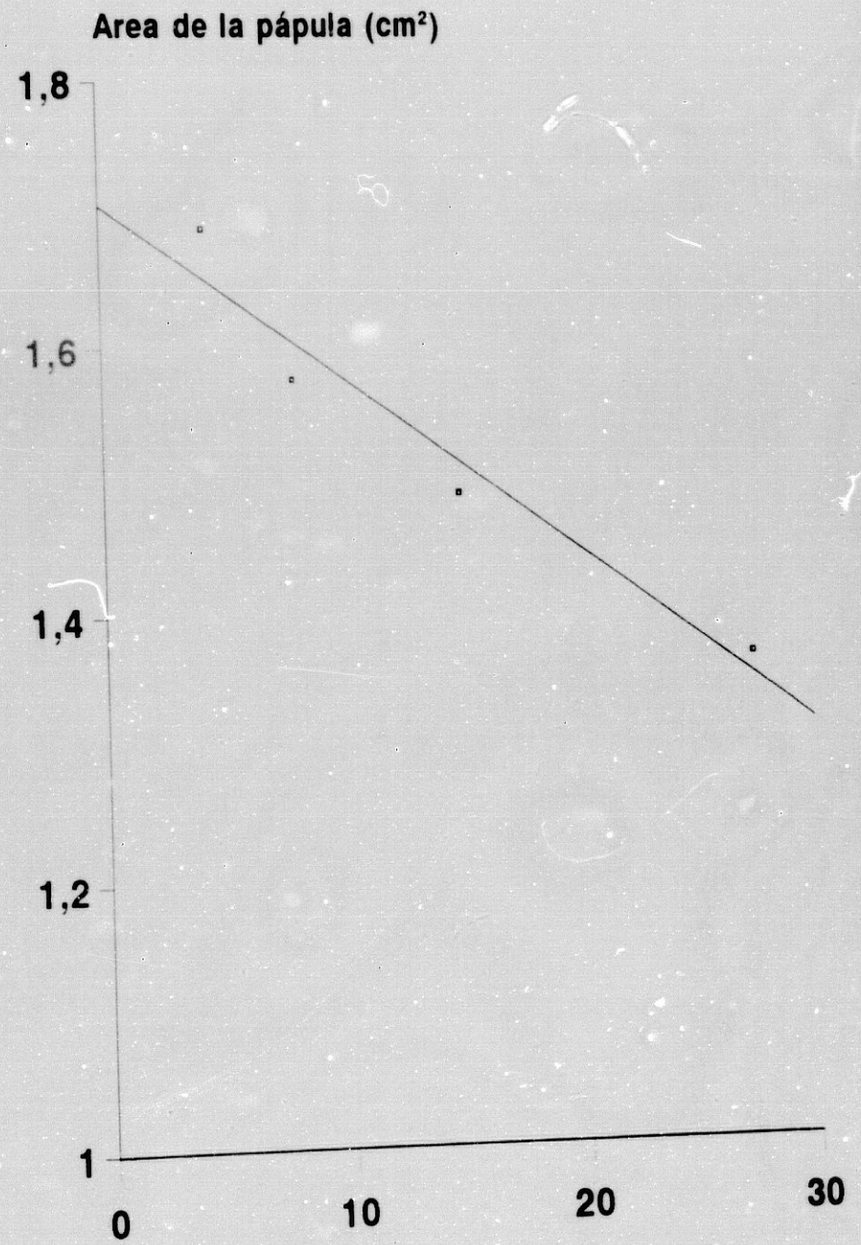


Fig.2:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de d-tubocurarina.(r=-0,971;p<0,005);(y=1,707-0,013*x).

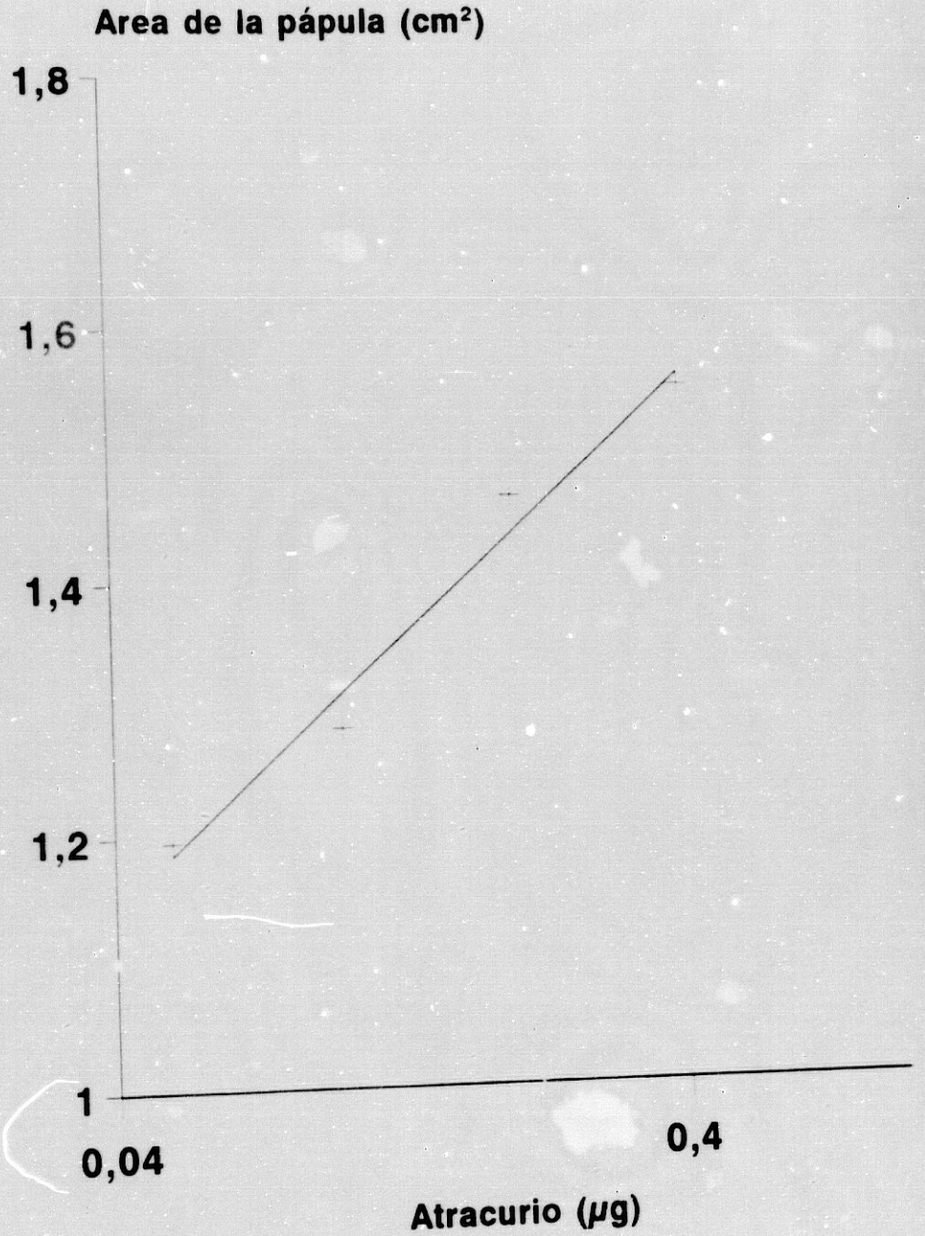


Fig.3:Relación dosis-efecto tras la administración intradérmica de atracurio.(r=0,988;p<0,01).

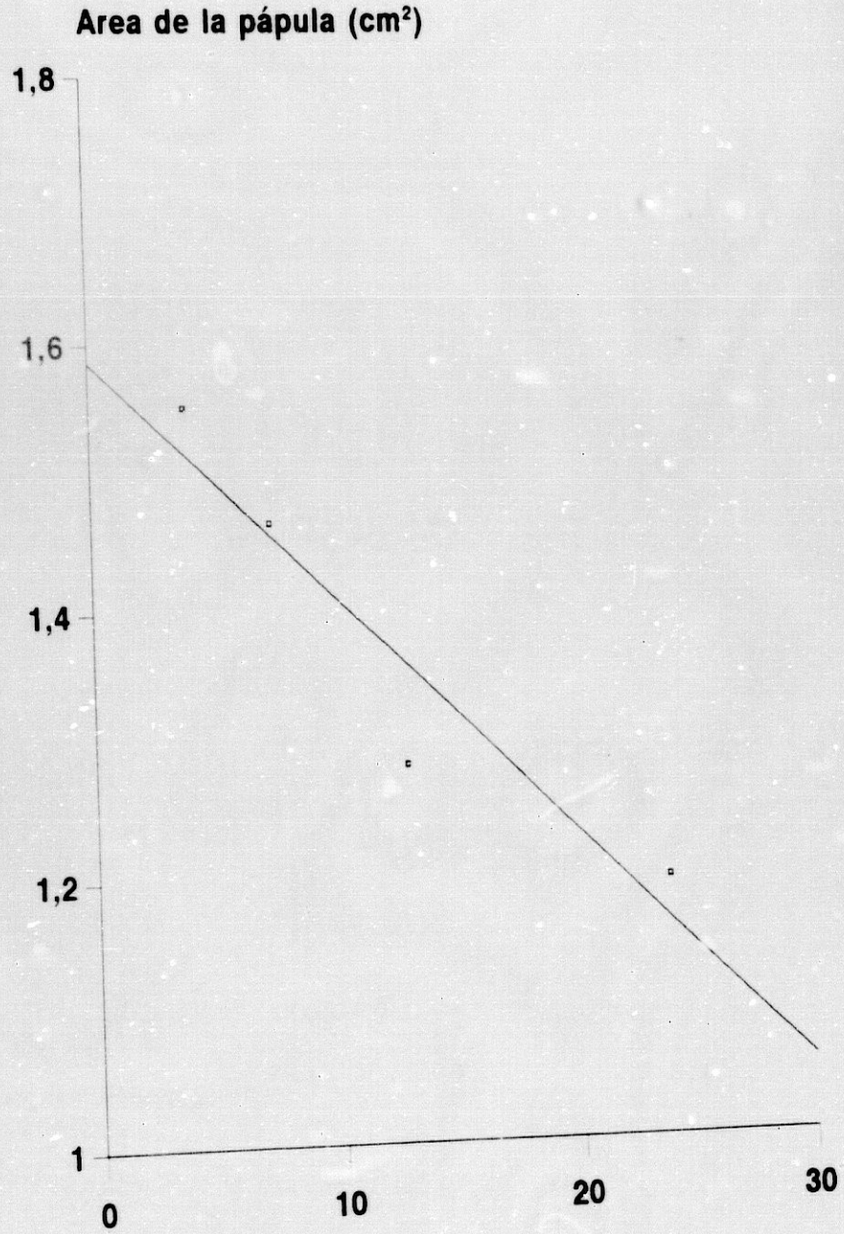


Fig.4:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de atracurio. (r=-0,948;p<0,05);(y=1,587-0,077*x).

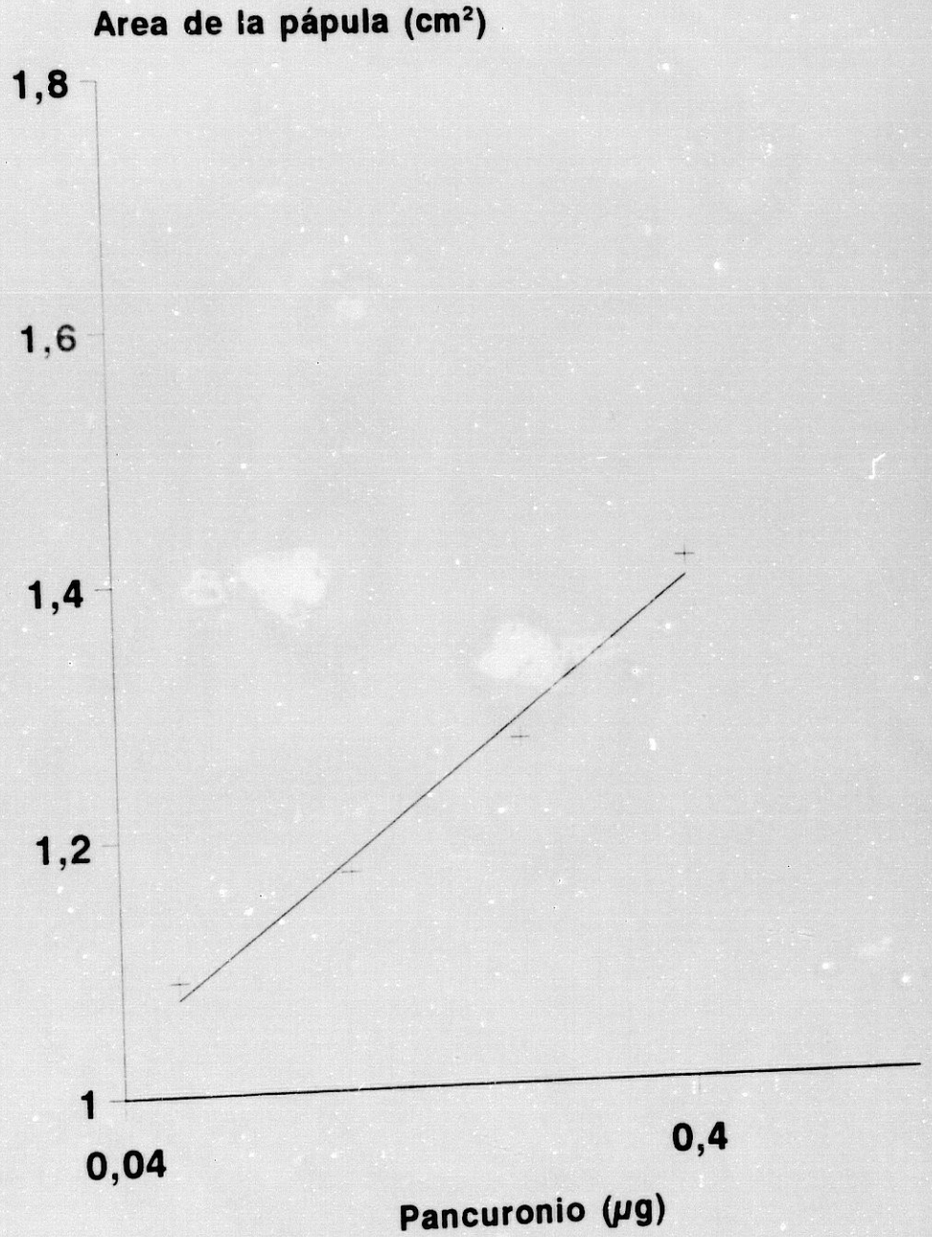


Fig.5:Relación dosis-efecto tras la administración intradérmica de pancuronio.($r=0,992;p<0,001$).

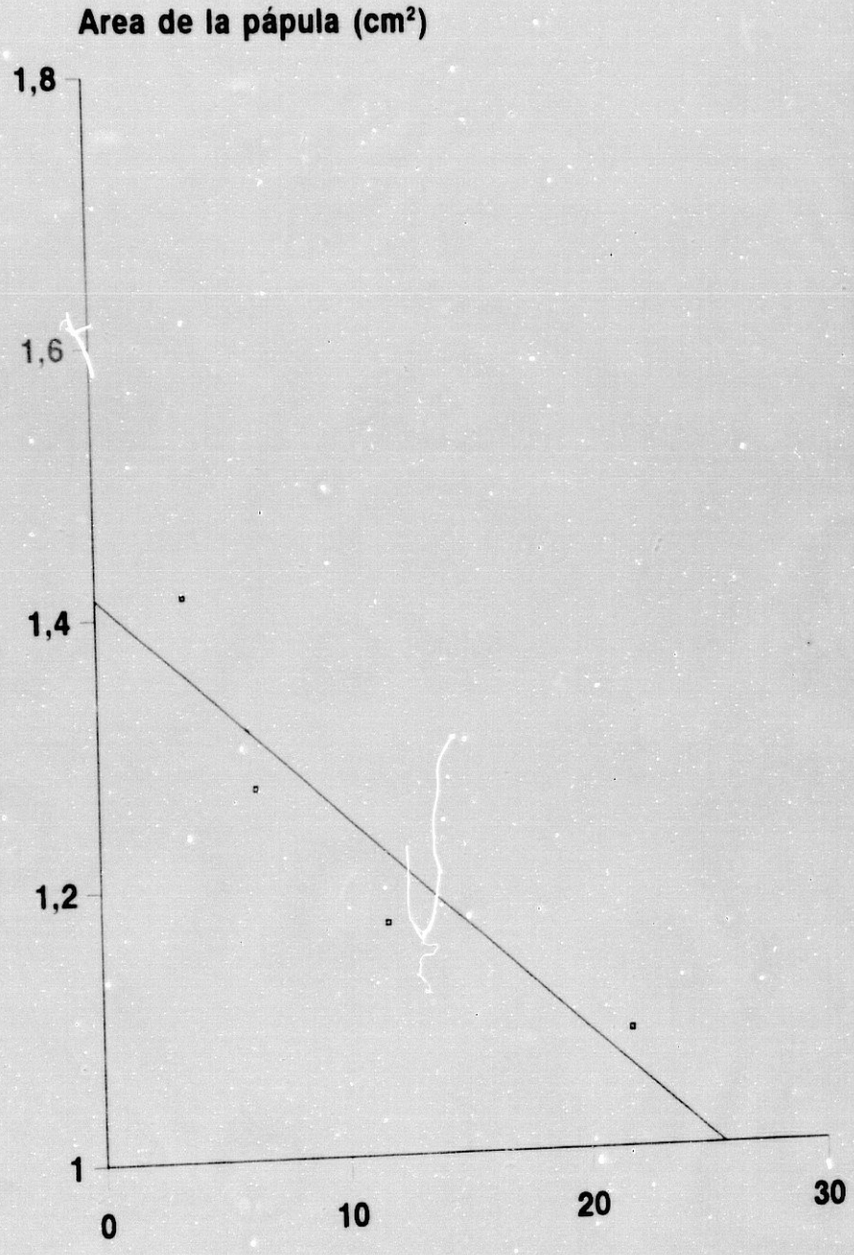


Fig.6:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de pancuronio. (r=-0,928;0,1>p>0,05);y=1,415-0,0162*x).

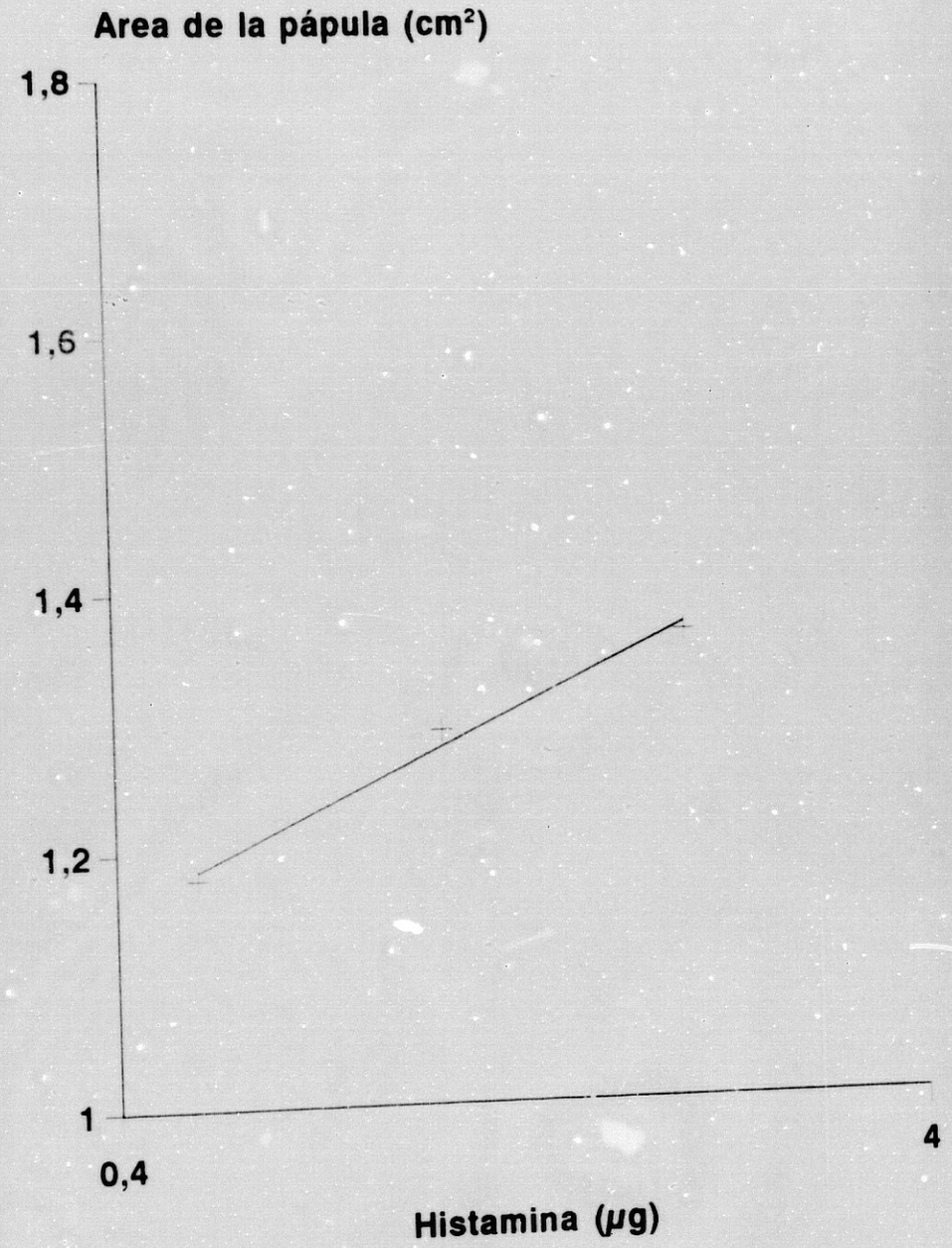


Fig.7:Relación dosis-efecto tras la administración intradérmica de histamina.($r=0,993;p<0,05$).

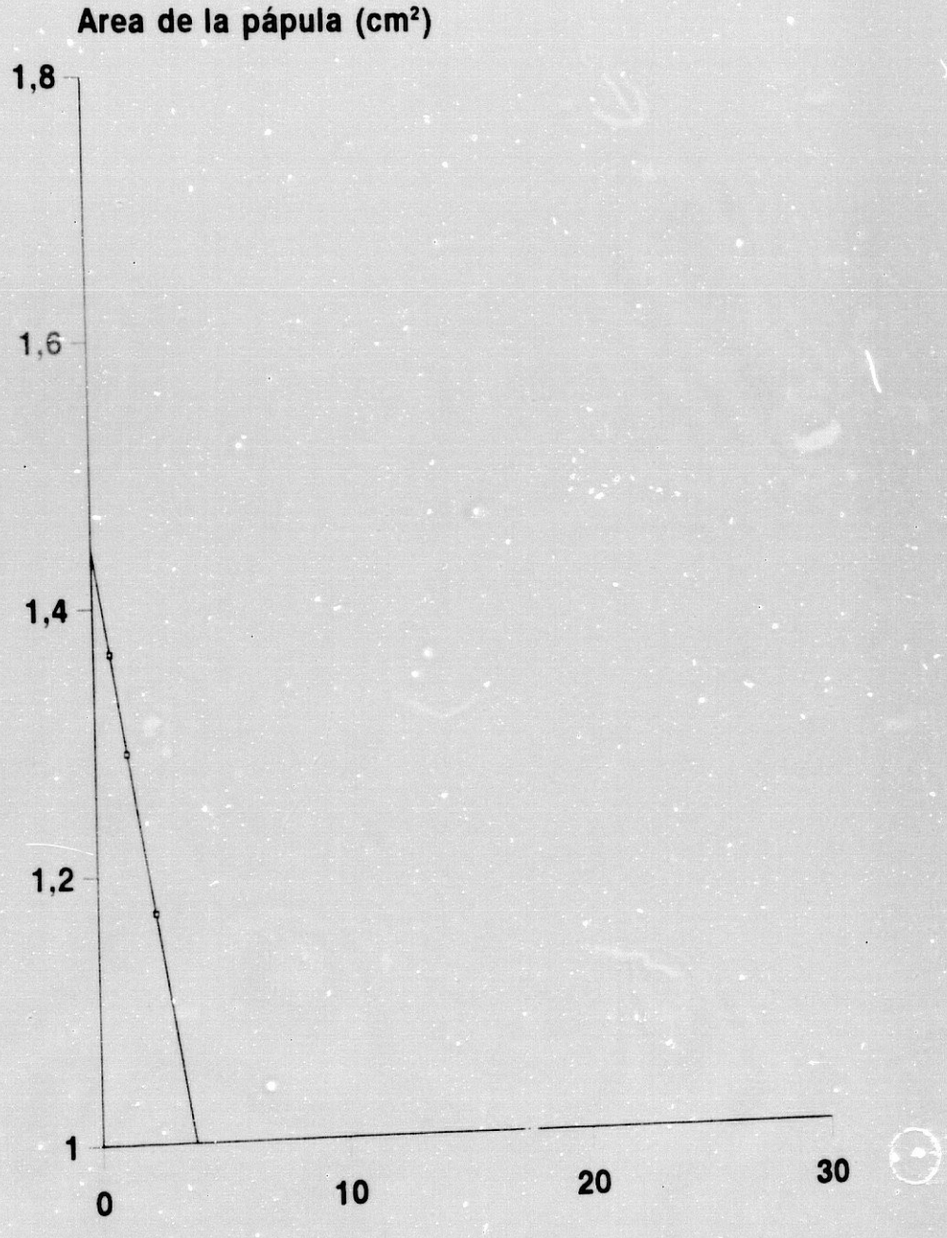


Fig.8:Relación entre área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de histamina.(r=-0,999;p<0,001);(y=1,445-0,117*x)

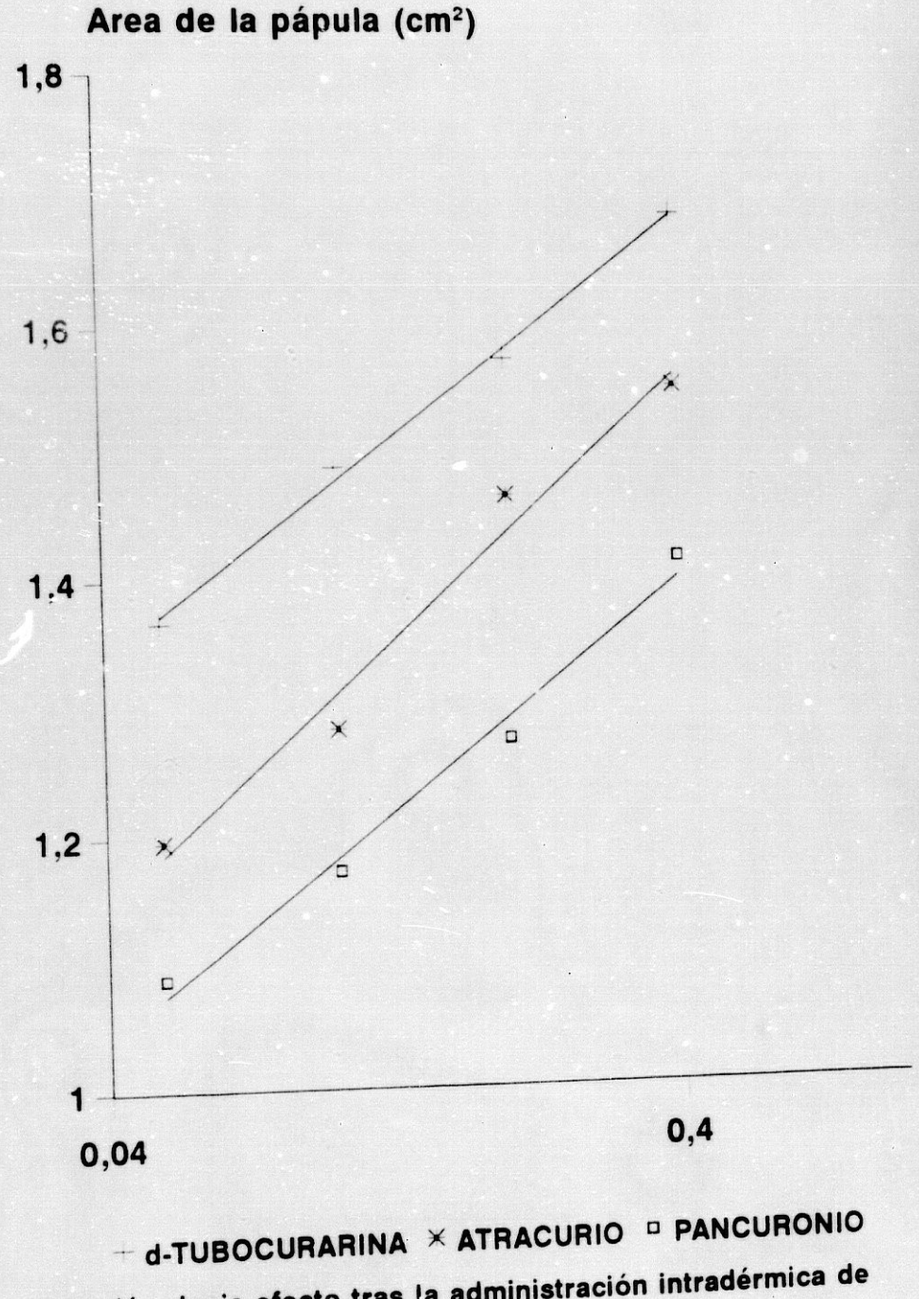


Fig.9:Relación dosis-efecto tras la administración intradérmica de d-tubocurarina, atracurio y pancuronio.

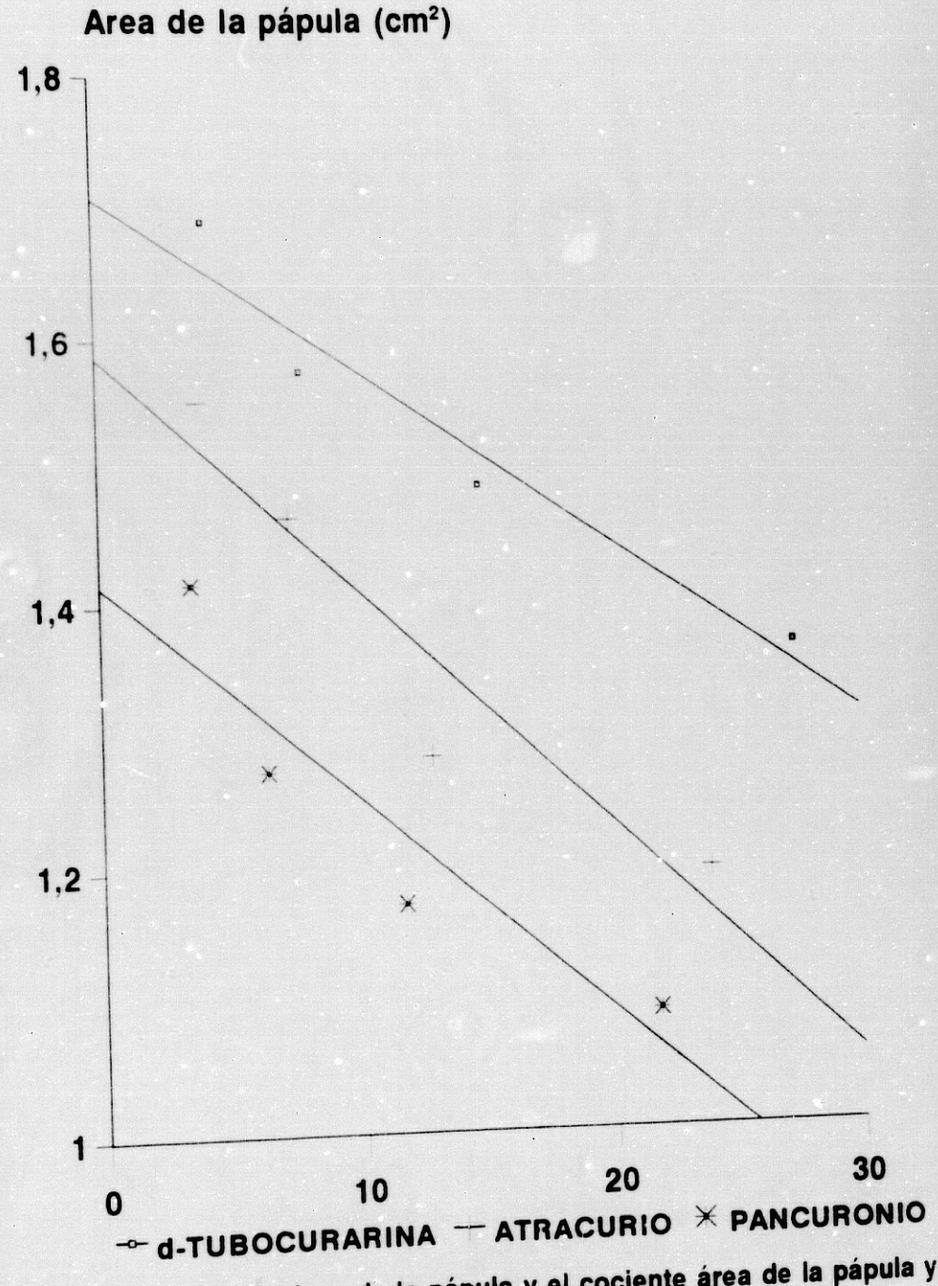


Fig.10:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de d-tubocurarina, atracurio y pancuronio.

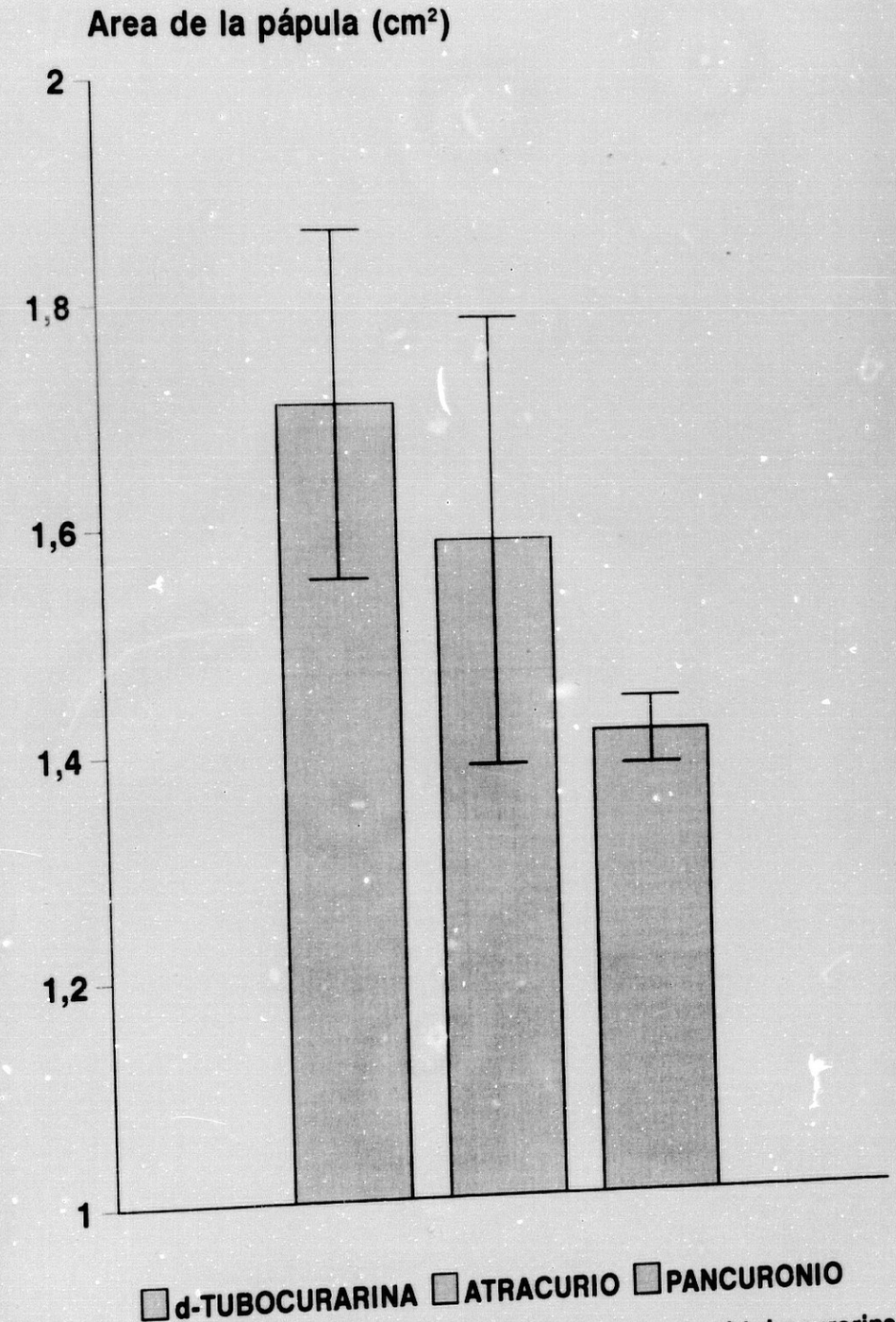


Fig.11:Area de la pápula: efecto máximo producido por d-tubocurarina, atracurio y pancuronio.

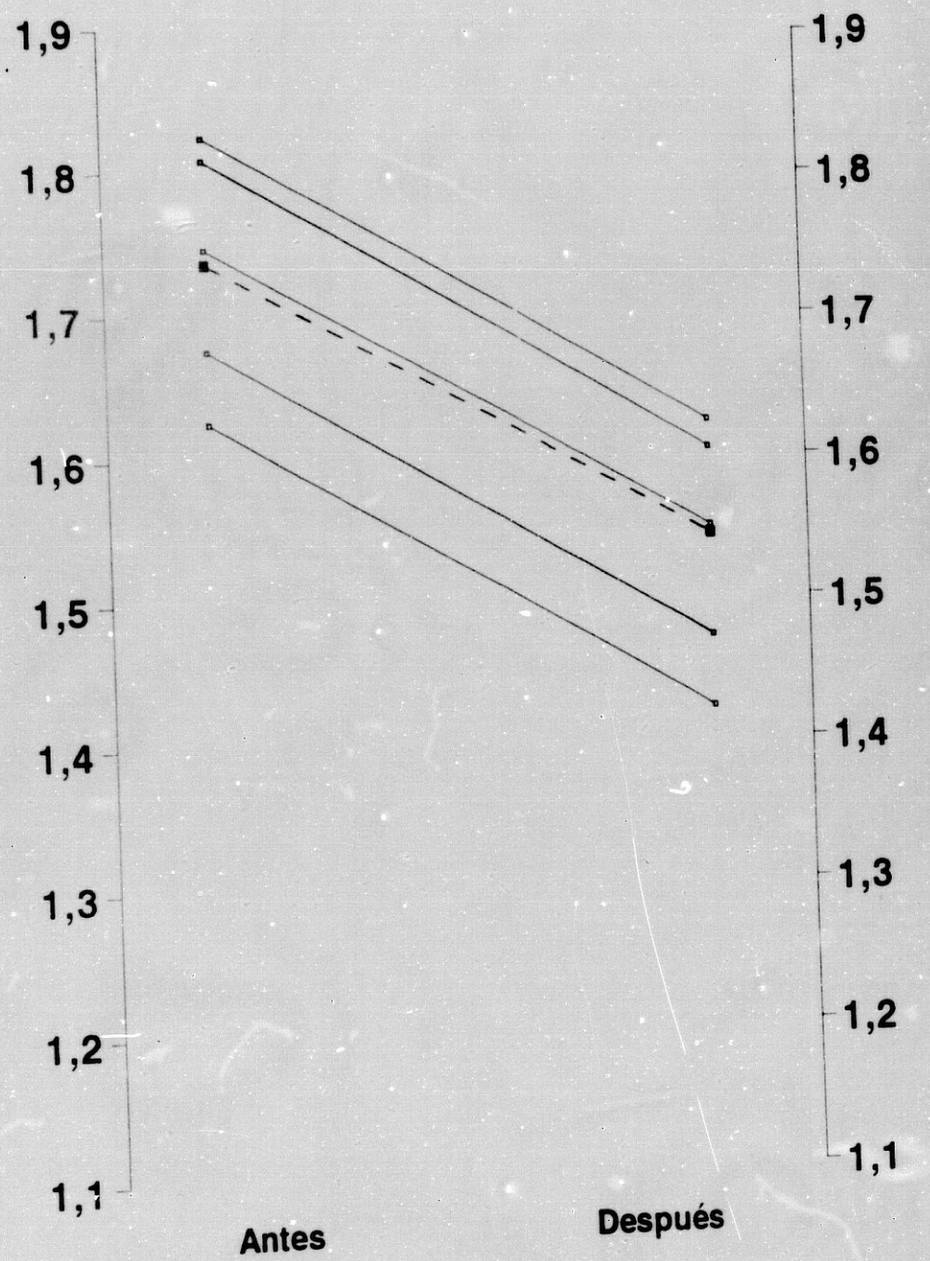


Fig.12:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,4 μg) antes y después de la administración de astemizol

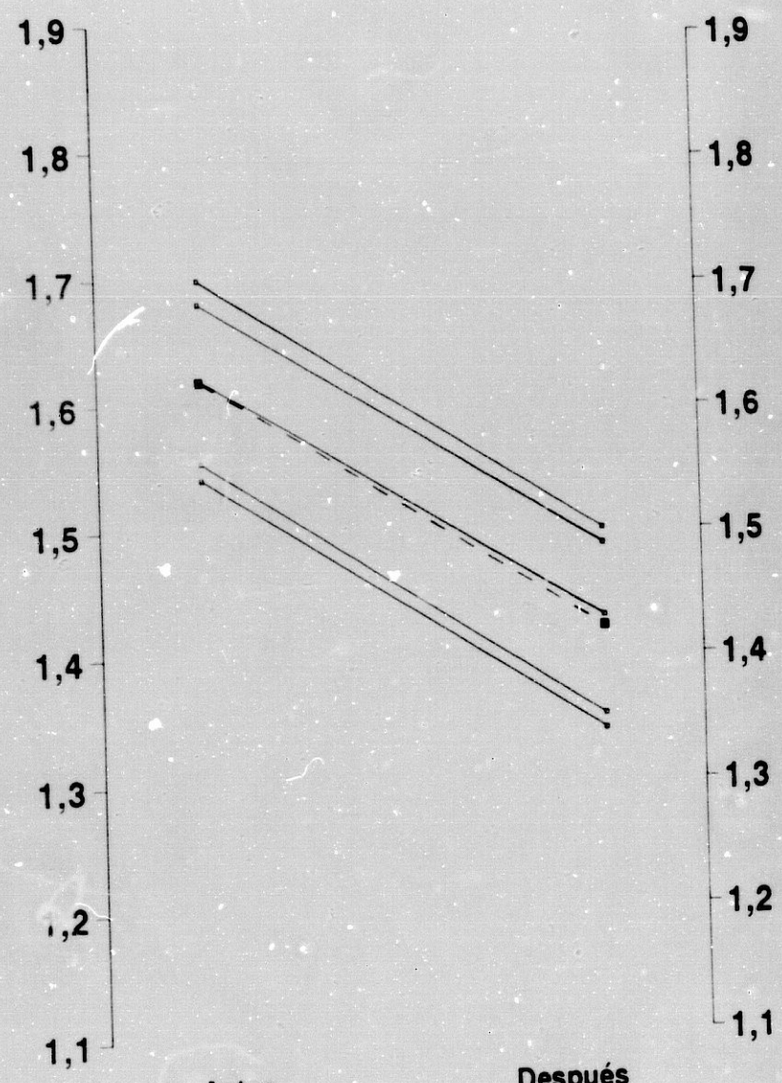


Fig.13:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,2 μg) antes y después de la administración de astemizol.

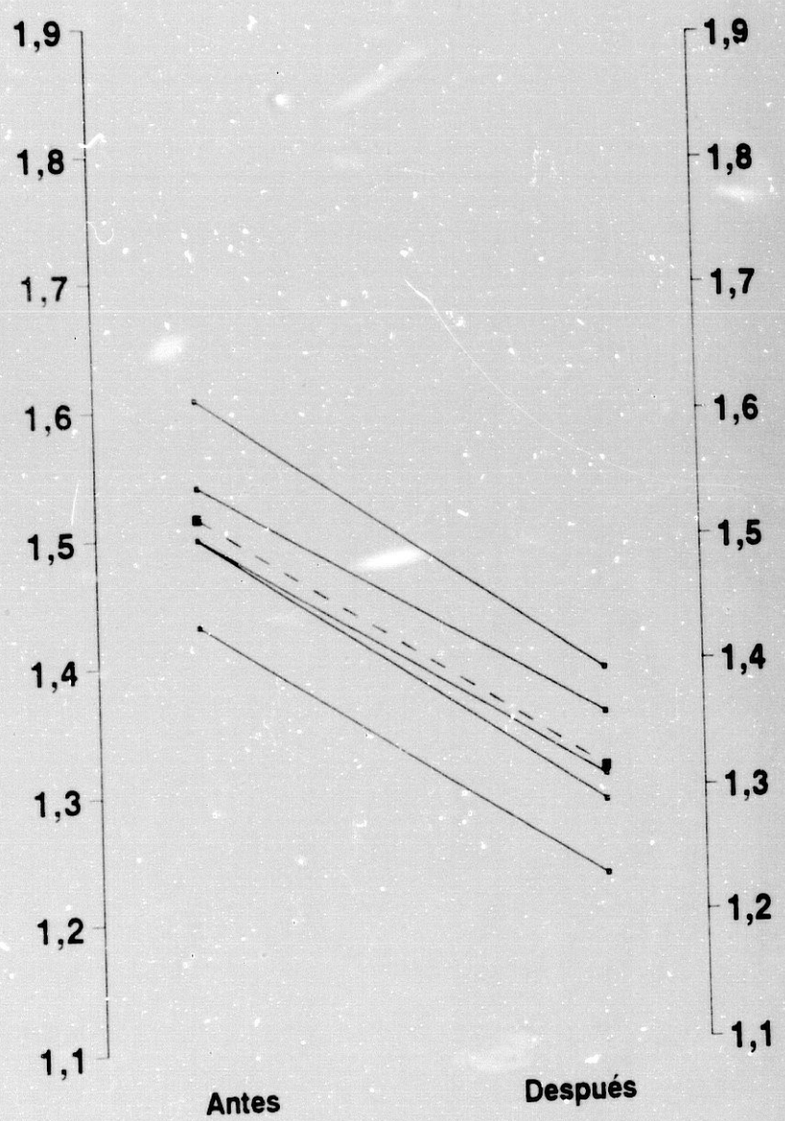


Fig.14:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,1 μg) antes y después de la administración de astemizol.

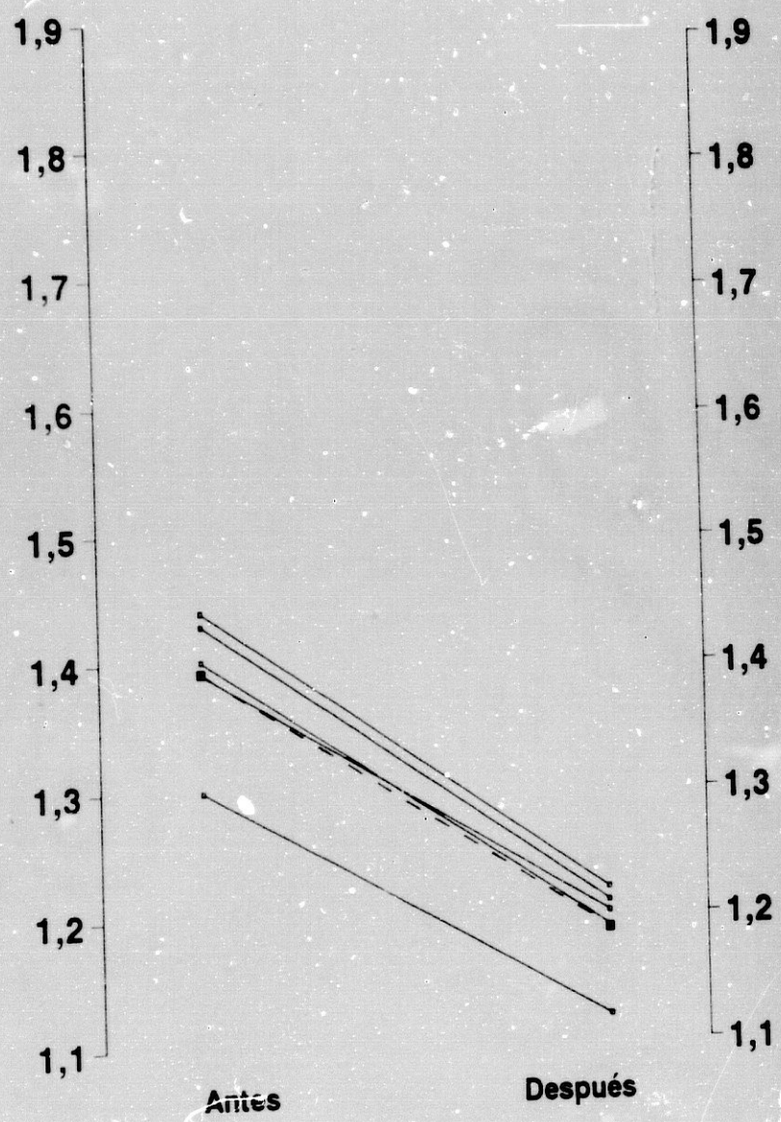


Fig.15:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,05 μg) antes y después de la administración de astemizol.

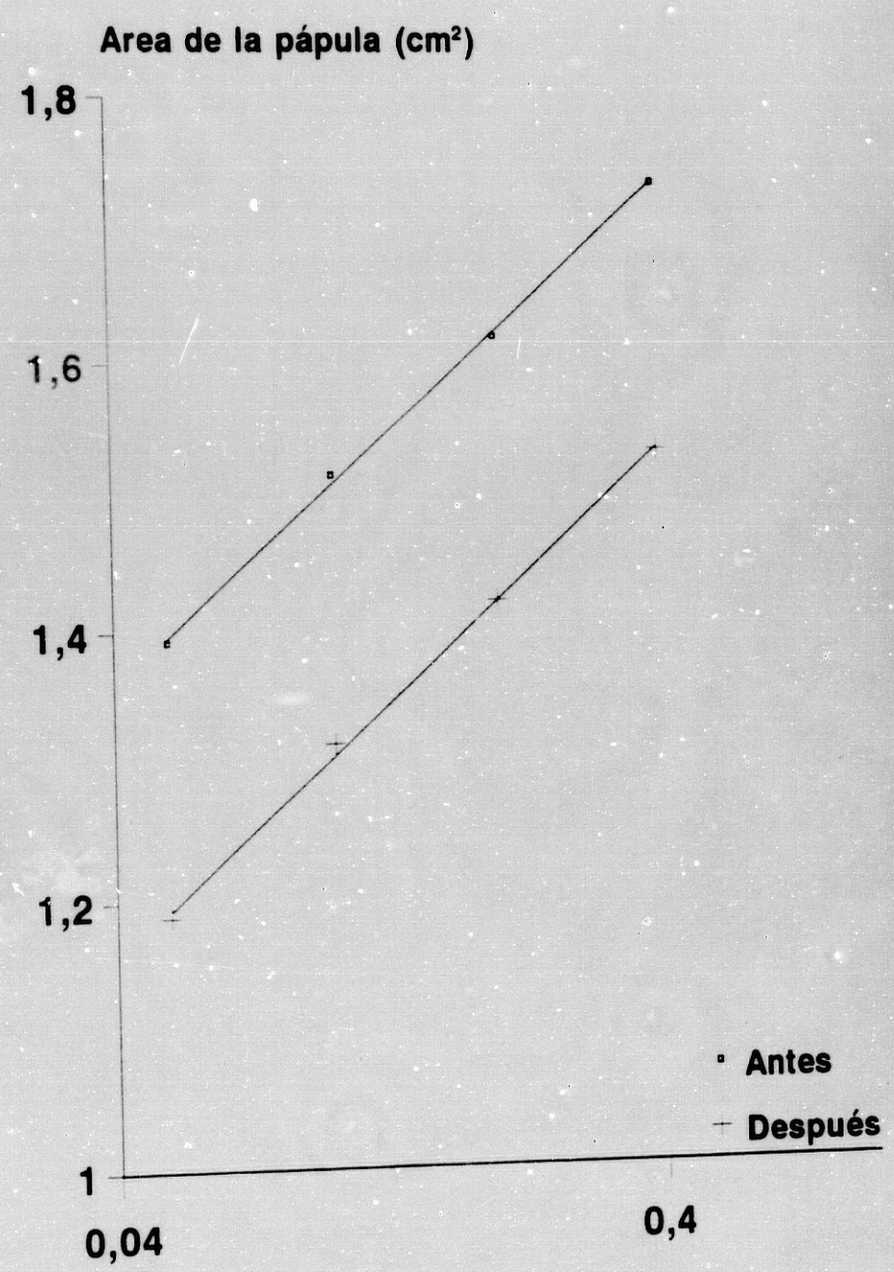


Fig.16:Relación dosis-efecto tras la administración de d-tubocurarina antes y después del tratamiento con astemizol.

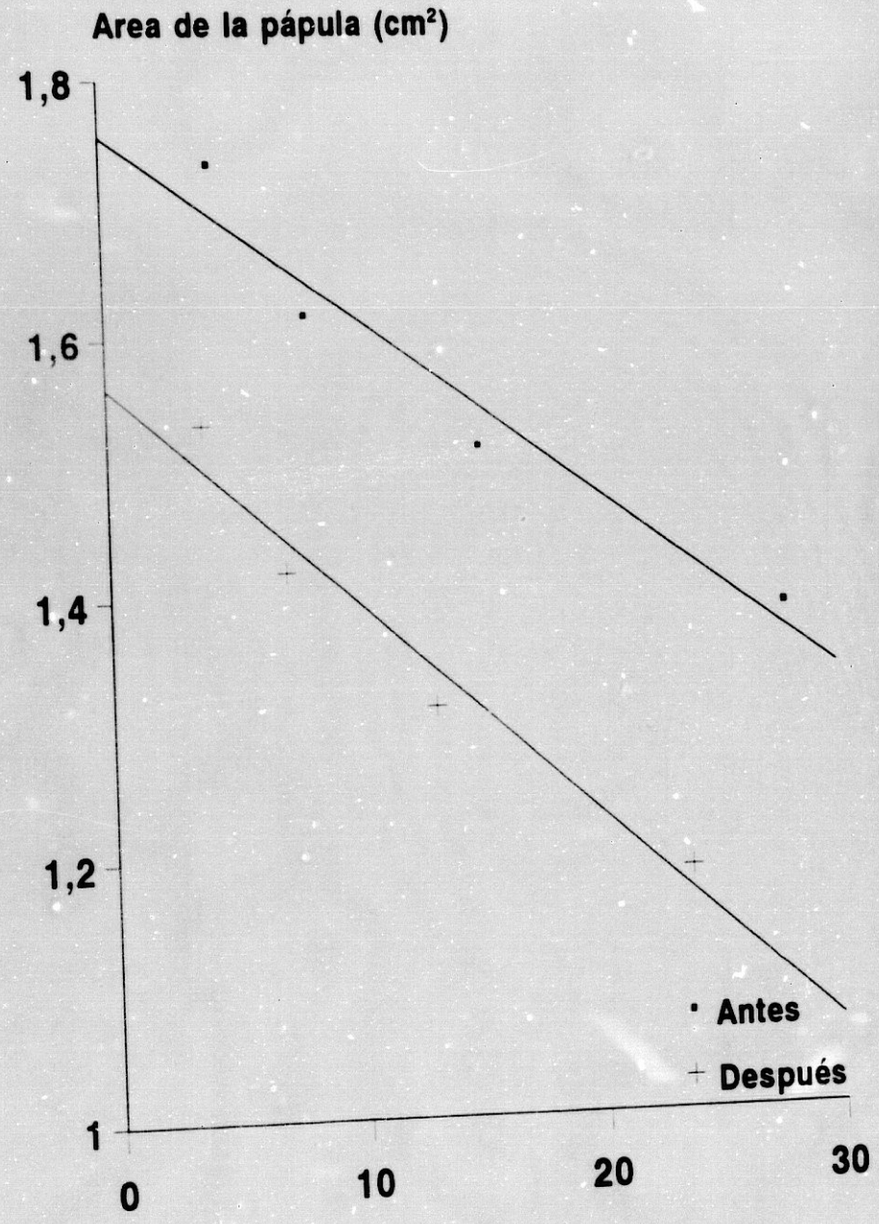


Fig.17:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de d-tubocurarina antes y después de la administración de astemizol.

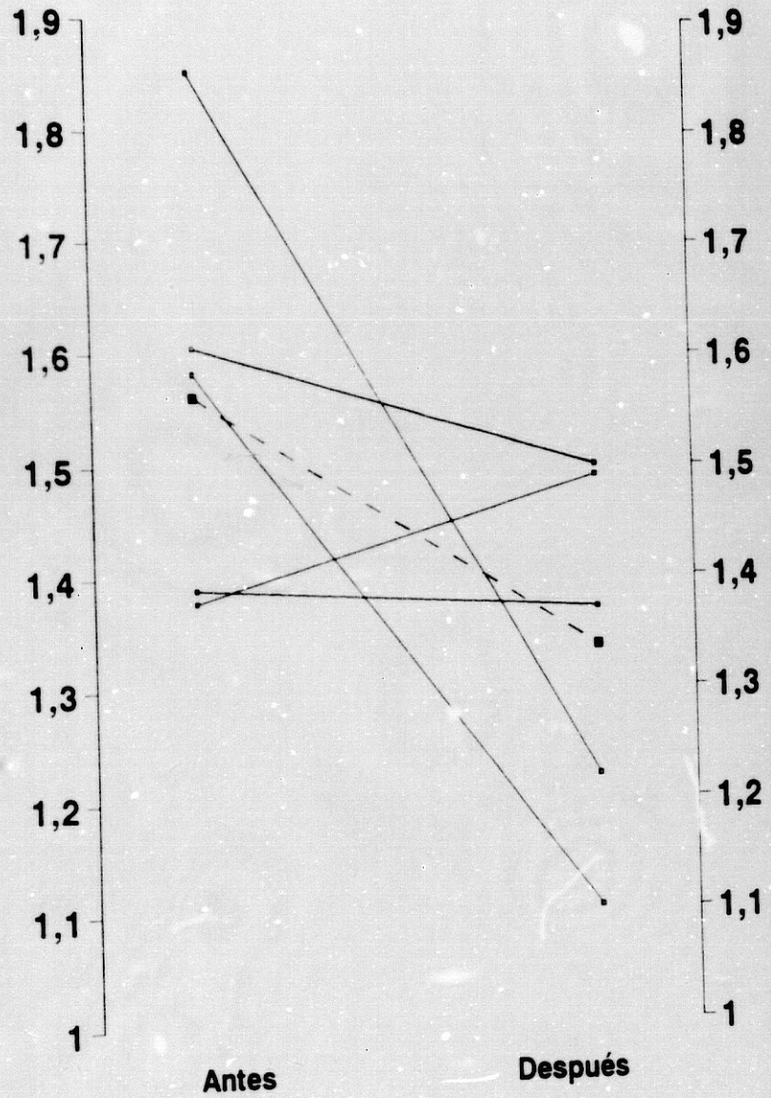


Fig.18:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,4 μg) antes y después de la administración de astemizol.

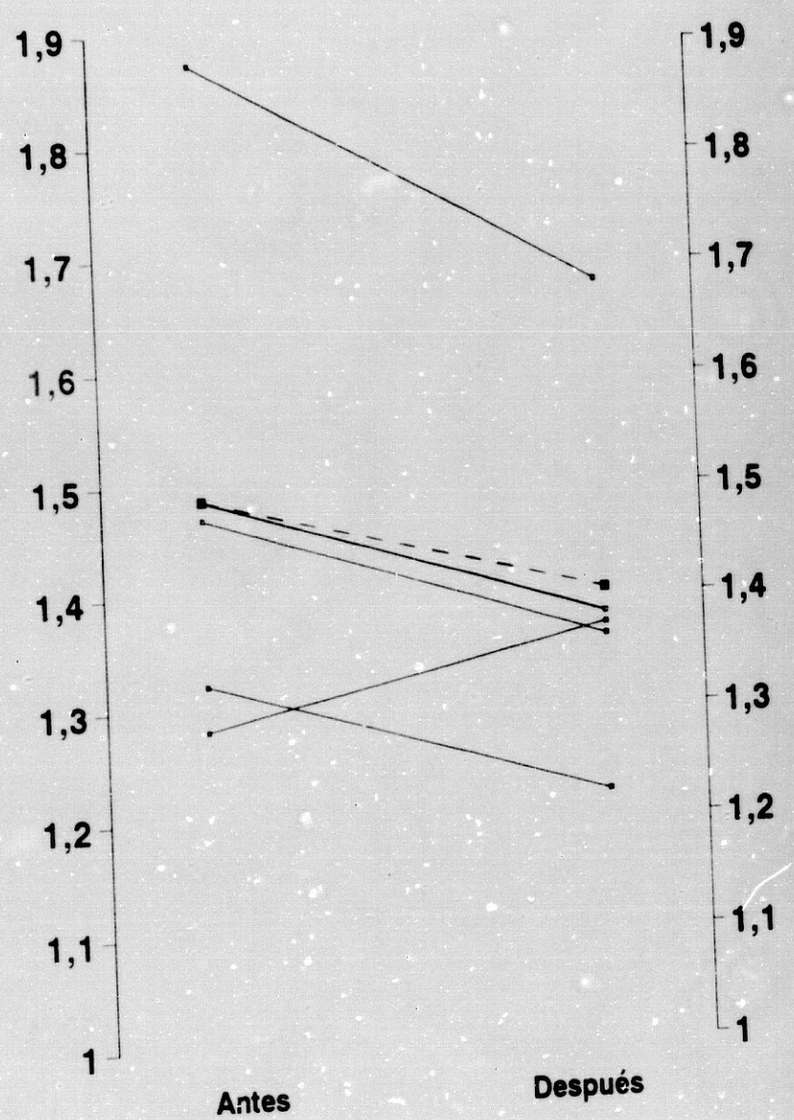


Fig.19:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,2 μg) antes y después de la administración de astemizol.

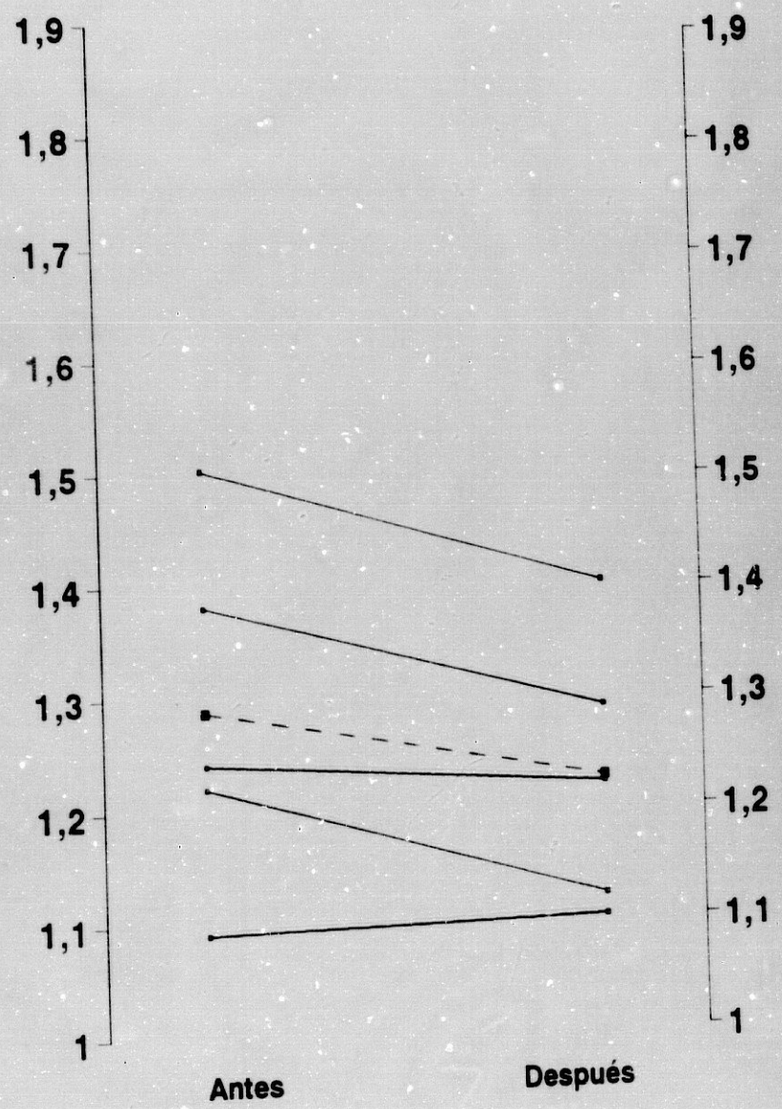


Fig.20:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,1 μg) antes y después de la administración de astemizol.

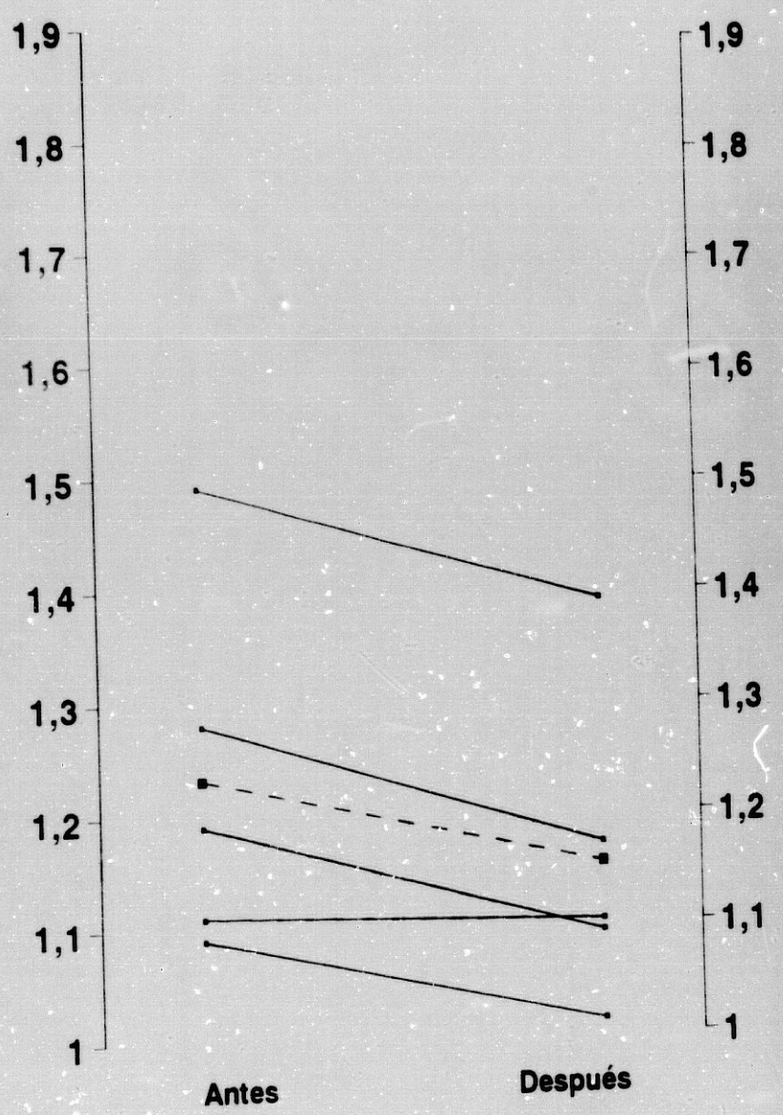


Fig.21:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,05 μg) antes y después de la administración de astemizol.

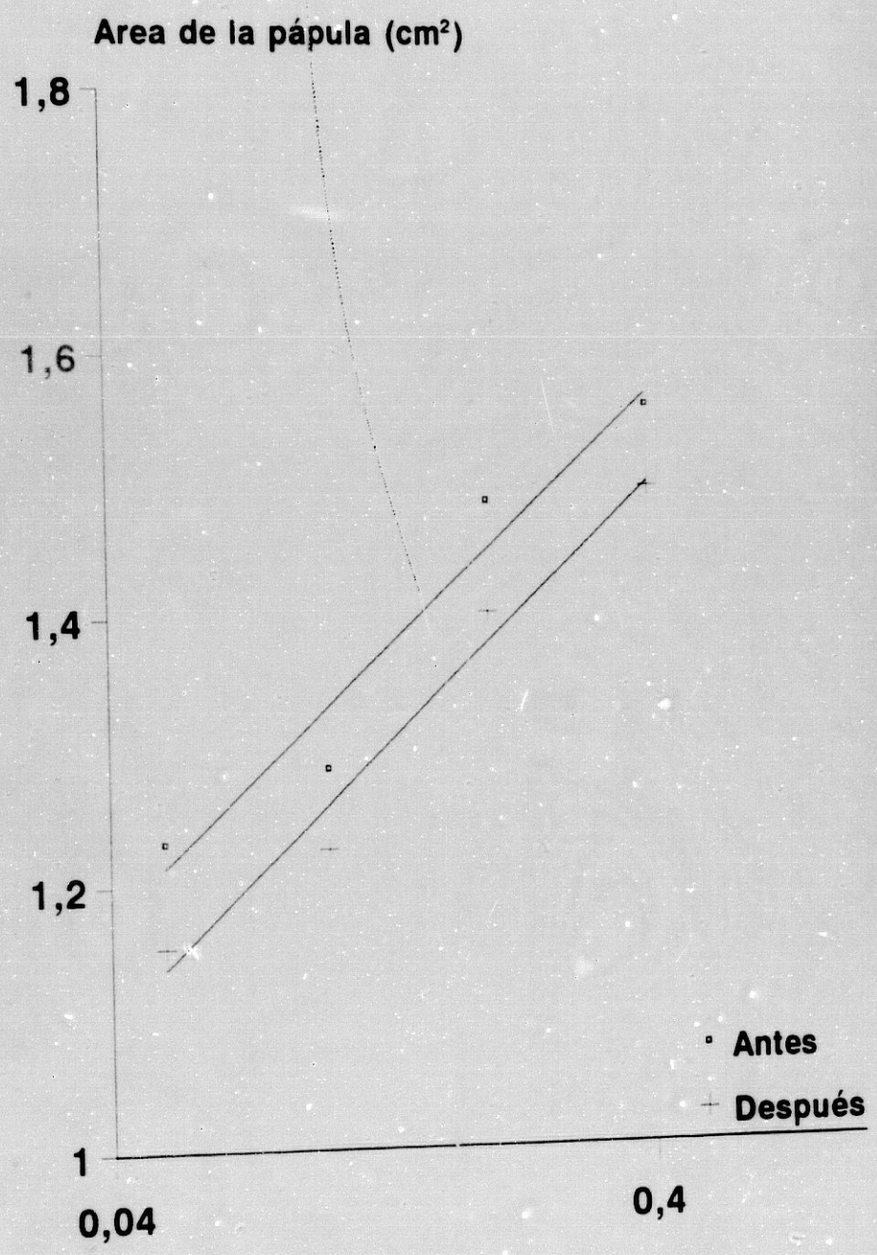


Fig.22:Relación dosis-efecto tras la administración de atracurio antes y después del tratamiento con astemizol.

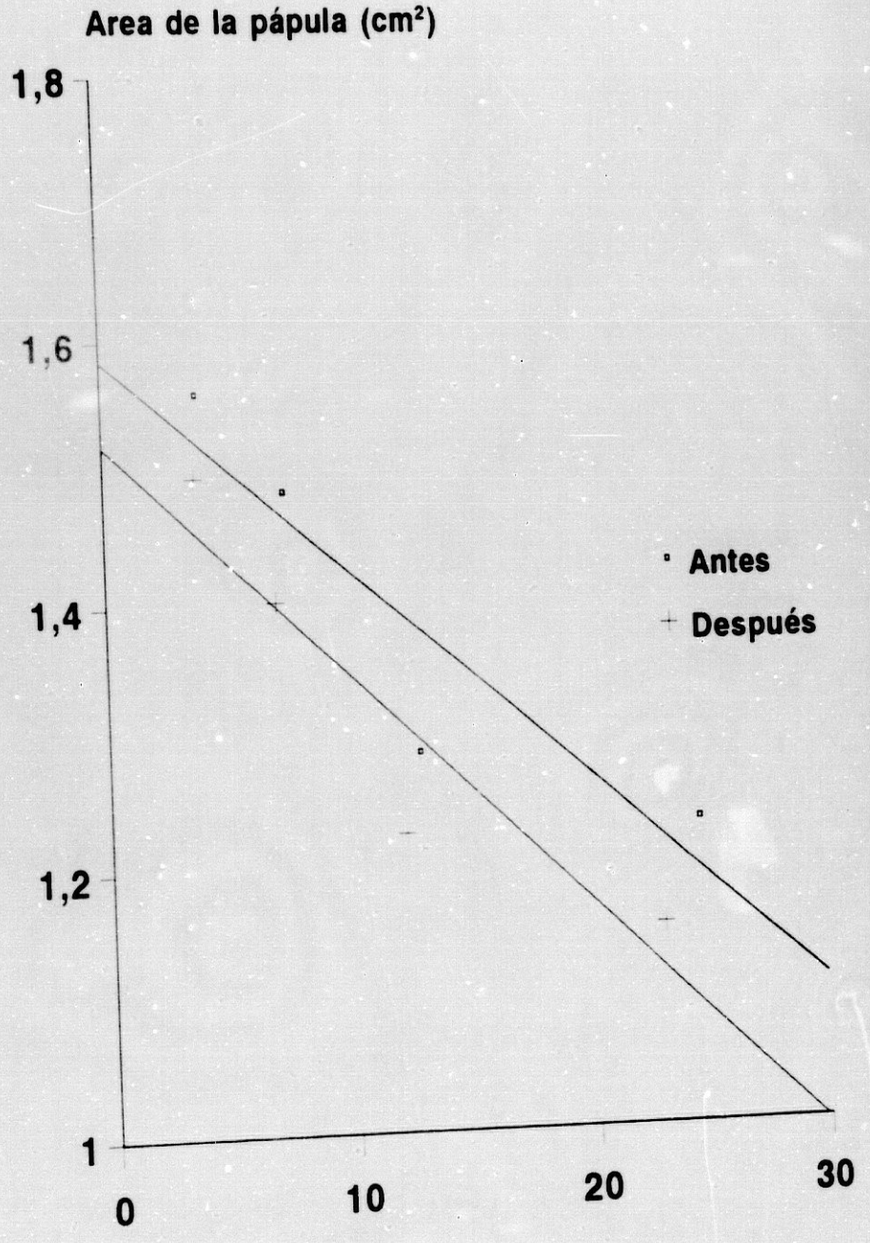


Fig.23:Relación entre el área de la pápuia y el cociente área de la pápula y dosis de atracurio antes y después de la administración de astemizol.

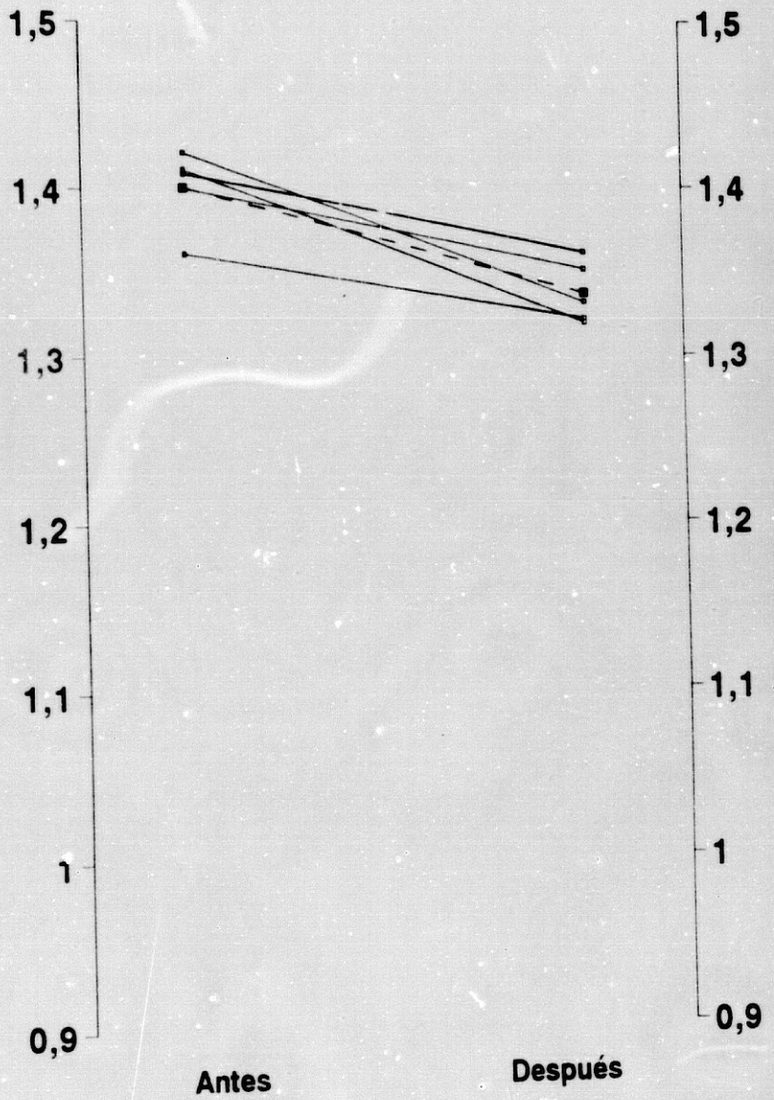


Fig.24:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,4 μg) antes y después de la administración de astemizol.

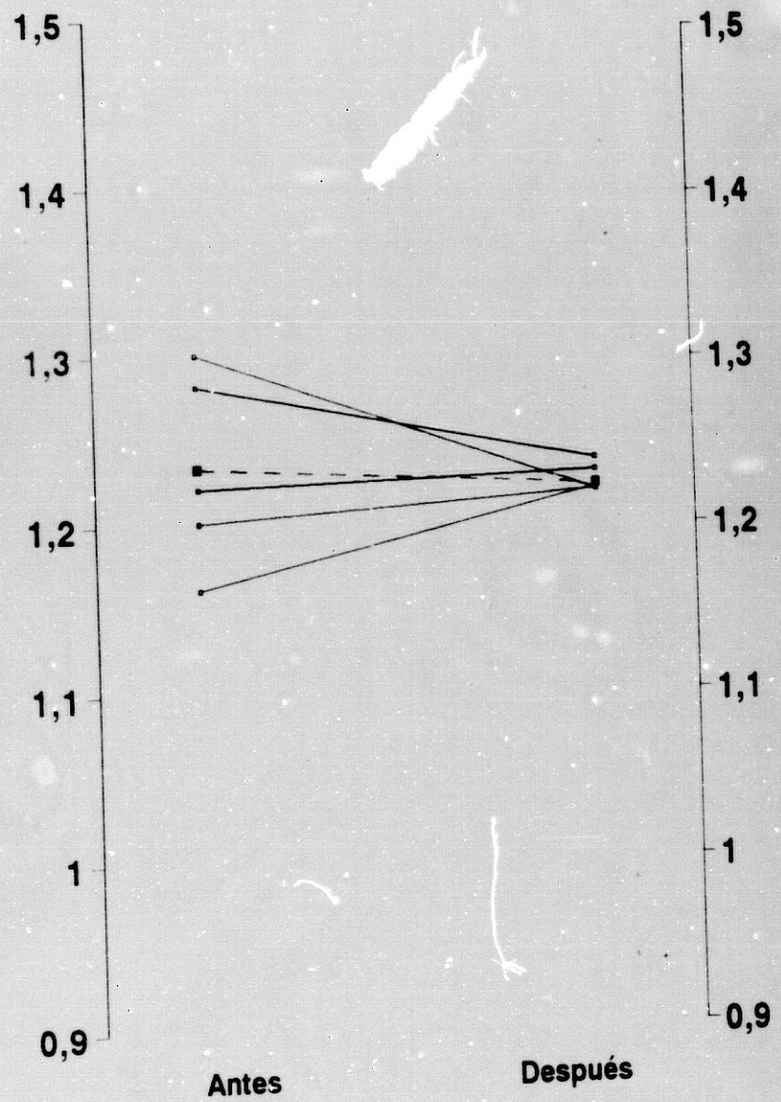


Fig.25:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,2 μg) antes y después de la administración de astemizol.

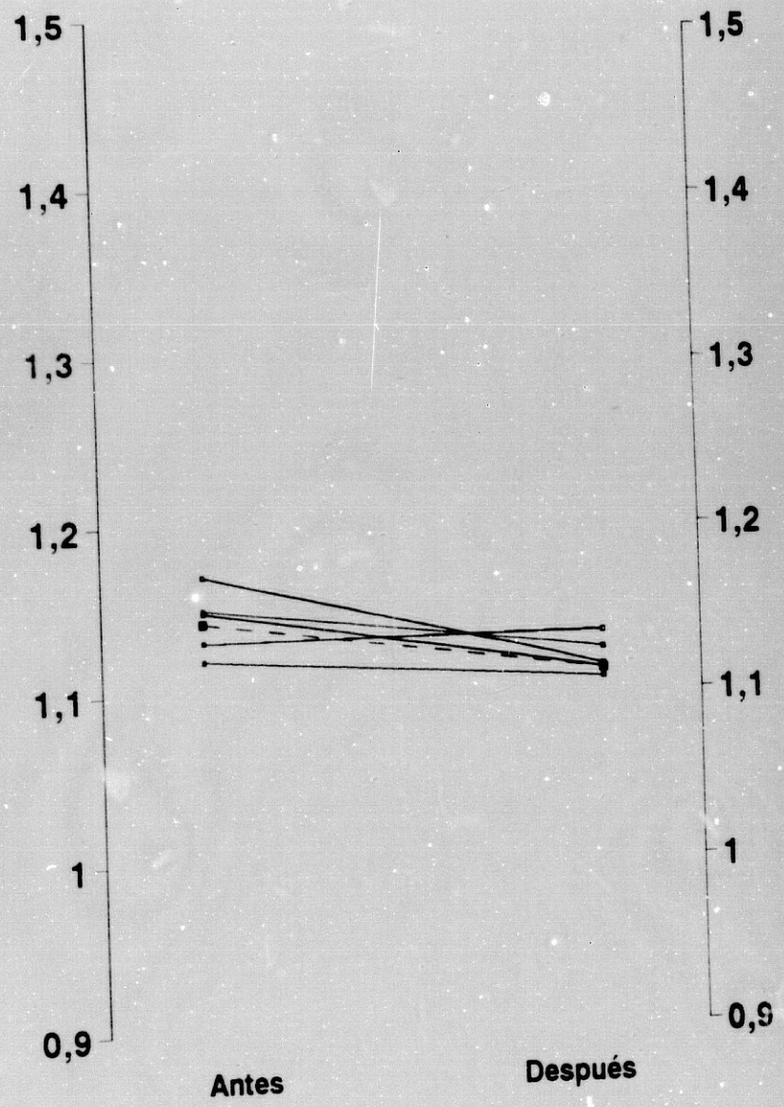


Fig.26:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,1 μg) antes y después de la administración de astemizol.

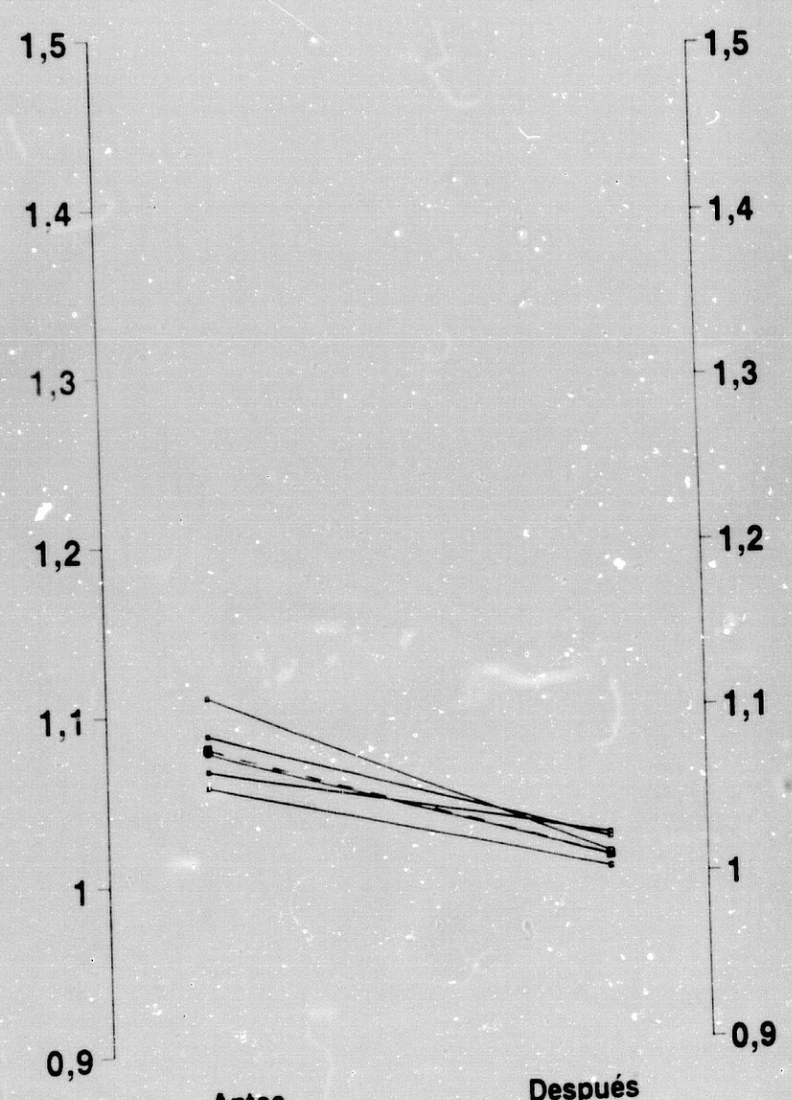


Fig.27:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,05 μg) antes y después de la administración de astemizol.

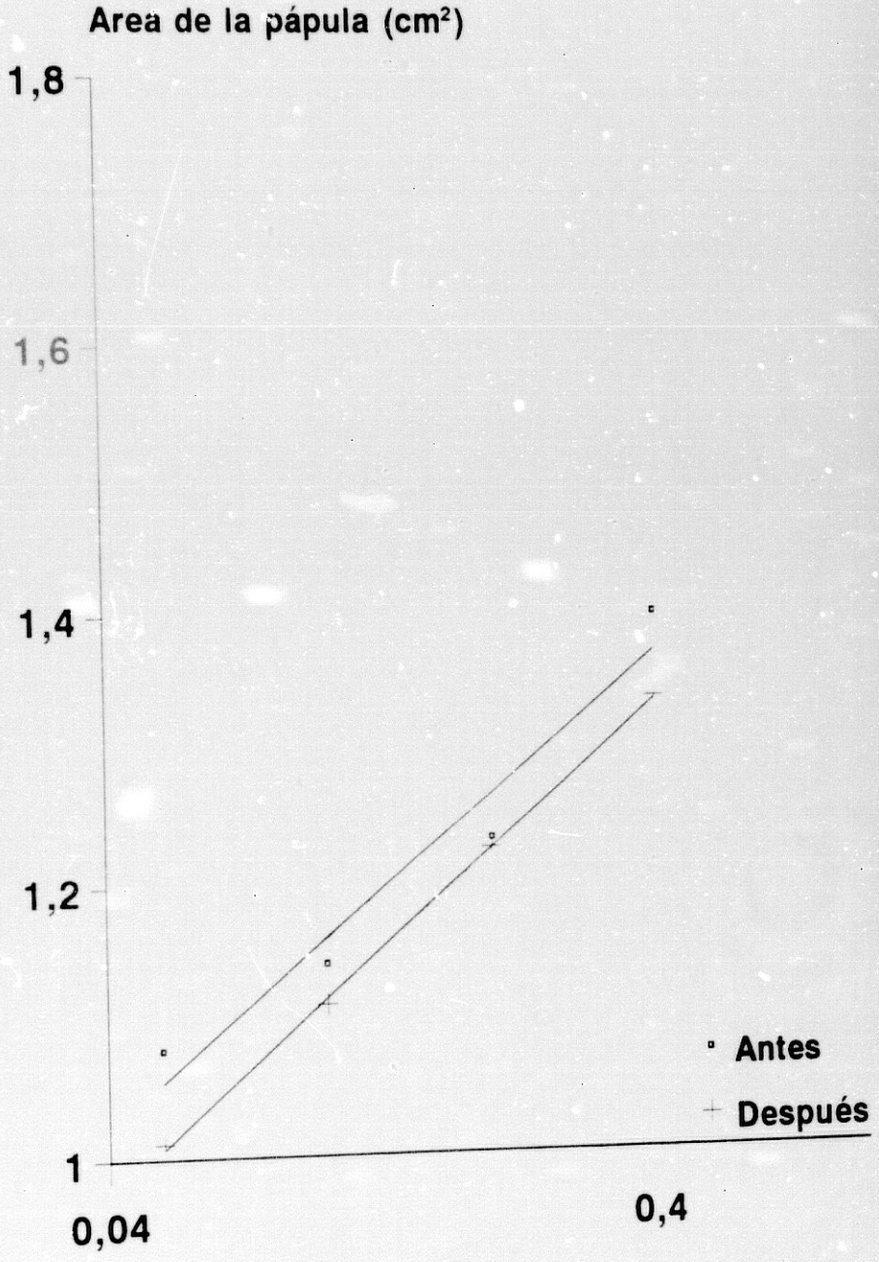


Fig.28:Relación dosis-efecto tras la administración de pancuronio antes y después del tratamiento con astemizol.

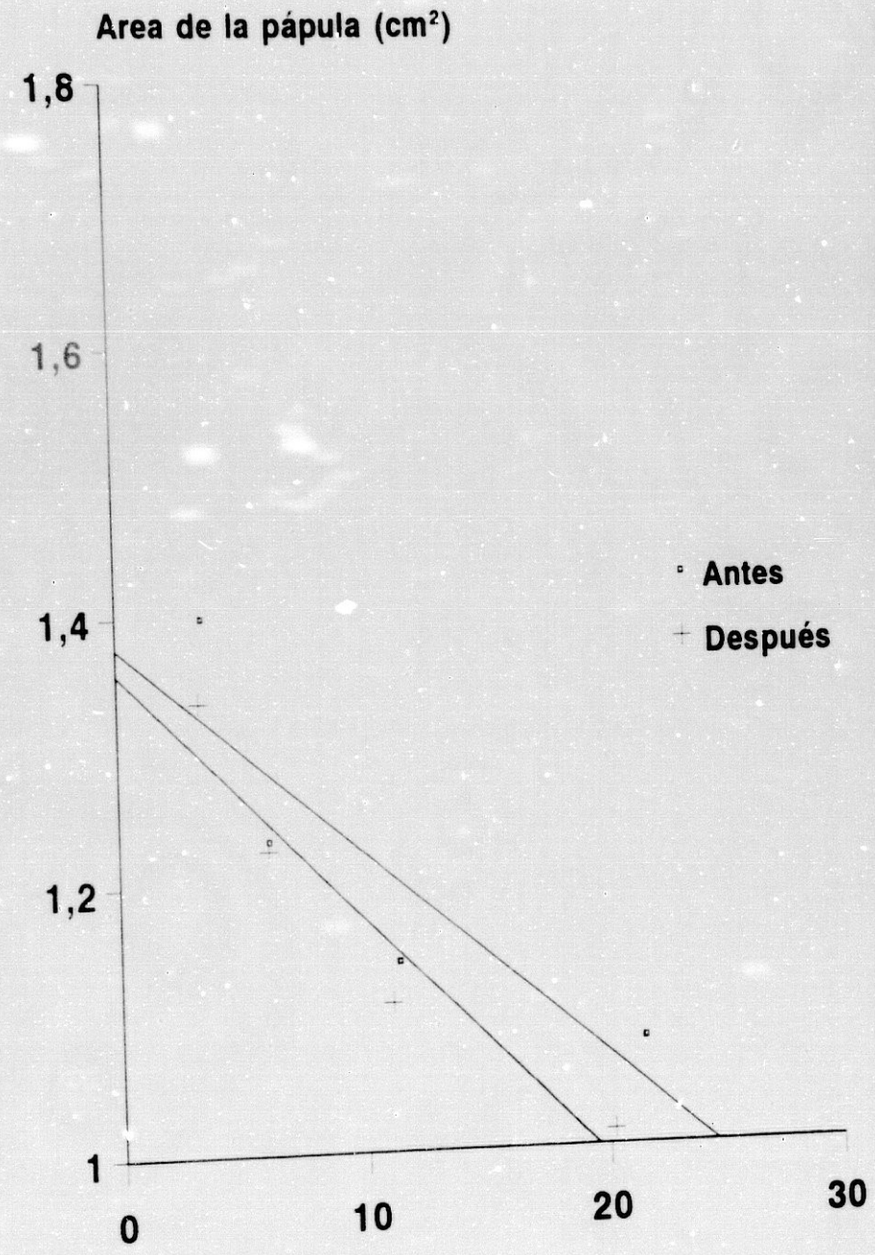


Fig.29:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de pancuronio antes y después de la administración de astemizol.

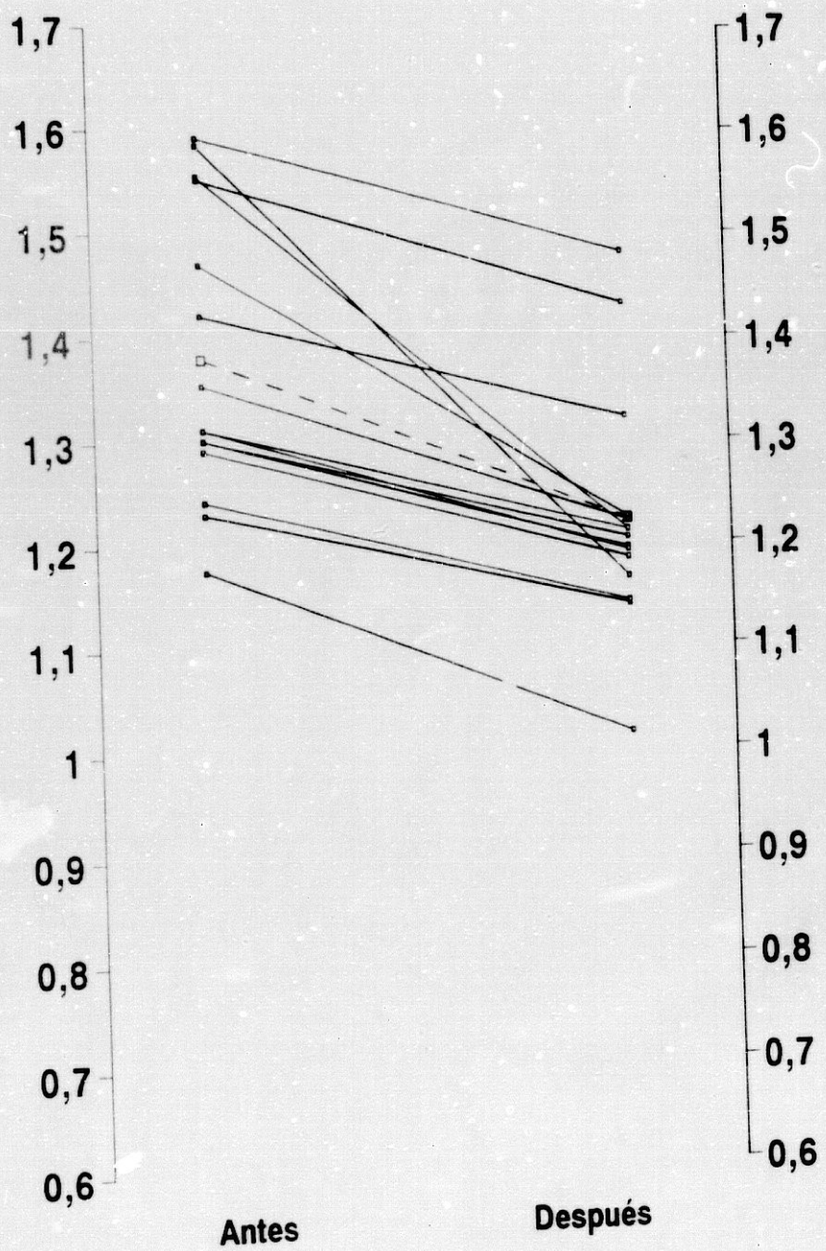


Fig.30:Area de la pápula (cm^2) producida por histamina (2 μg) antes y después de la administración de astemizol.

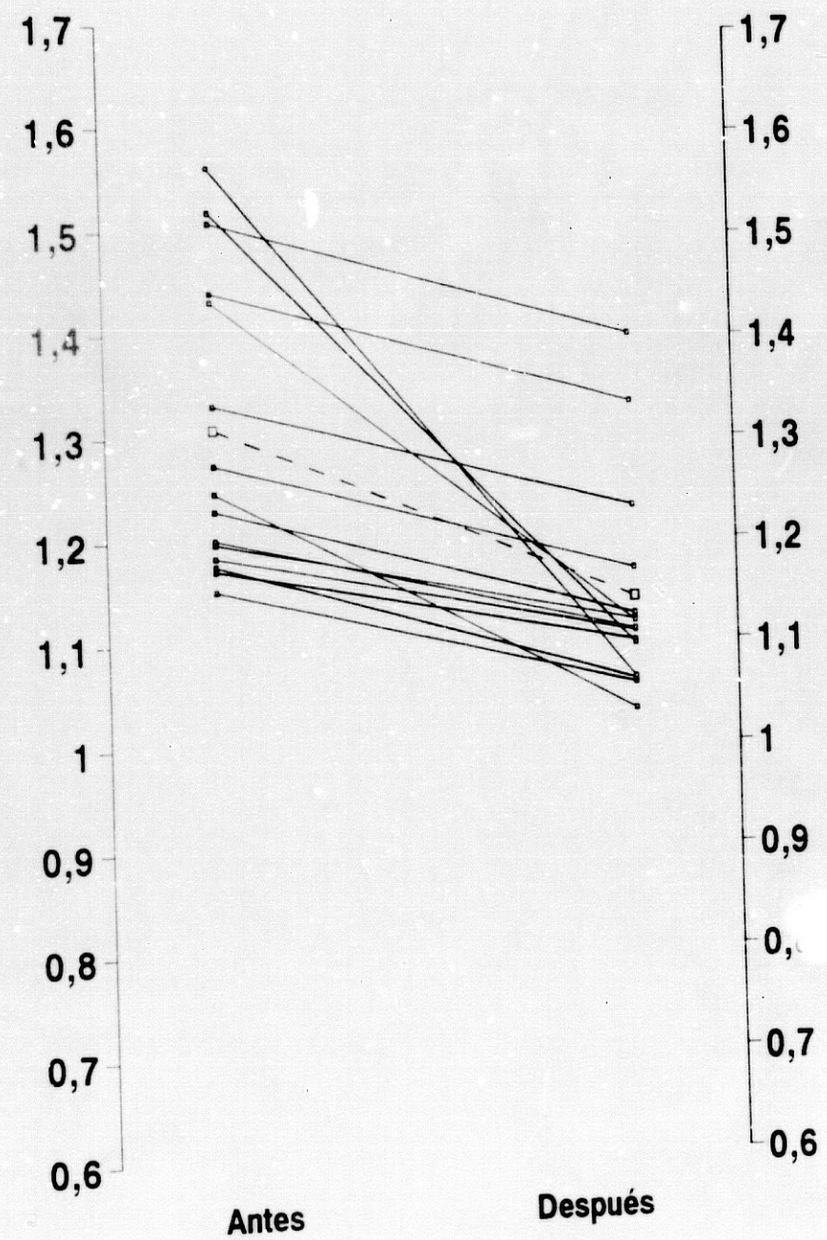


Fig.31:Area de la pápula (cm^2) producida por histamina (1 μg) antes y después de la administración de astemizol.

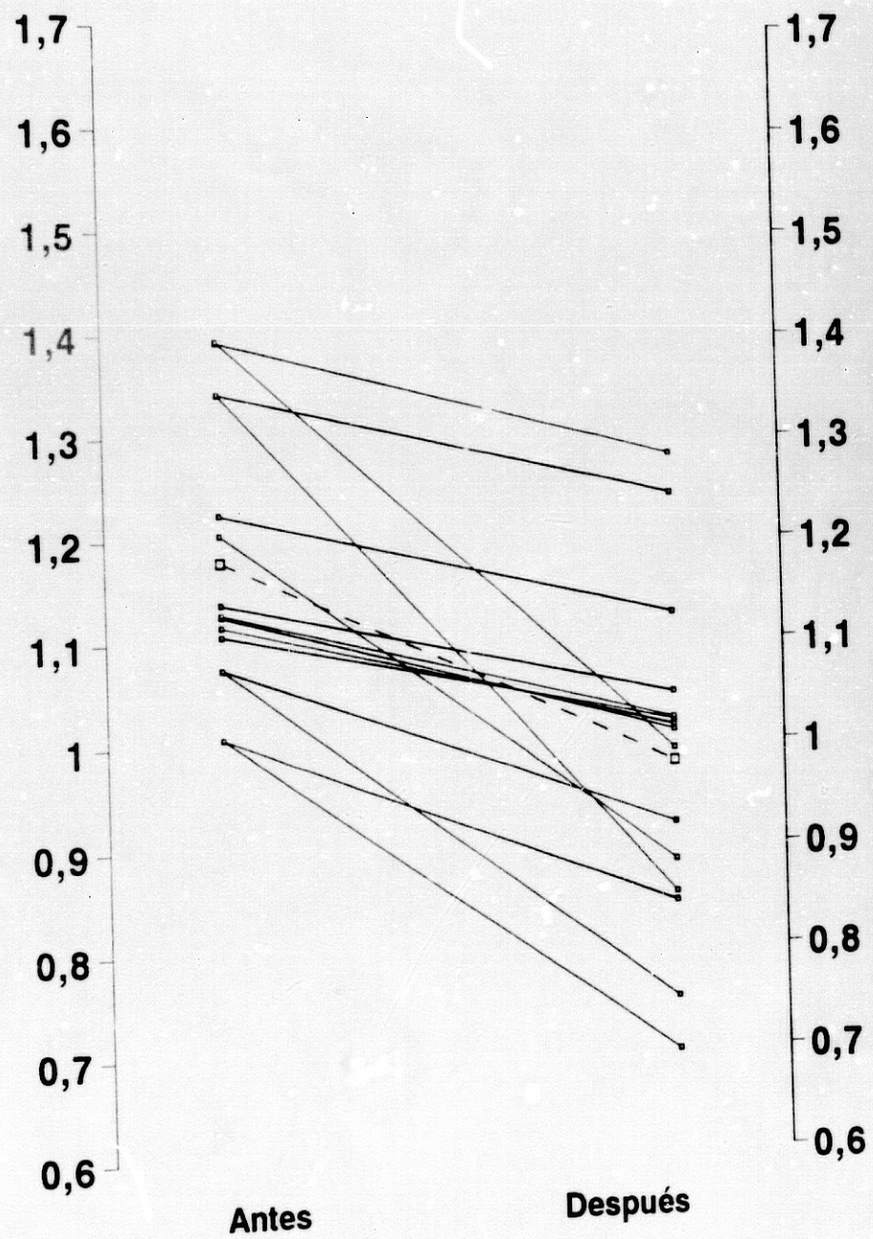


Fig.32:Area de la pápula (cm^2) producida por histamina (0,5 μg) antes y después de la administración de astemizol.

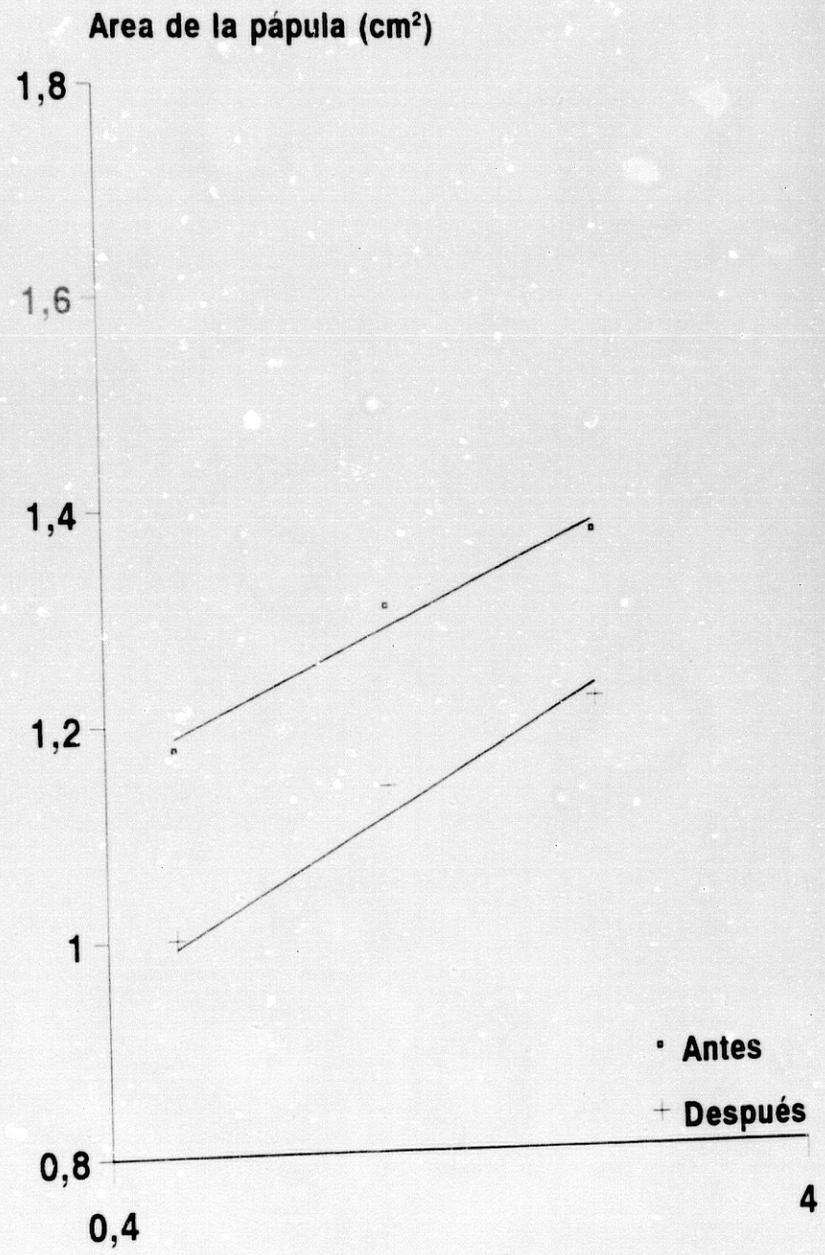


Fig.33:Relación dosis-efecto tras la administración de histamina antes y después del tratamiento con astemizol.

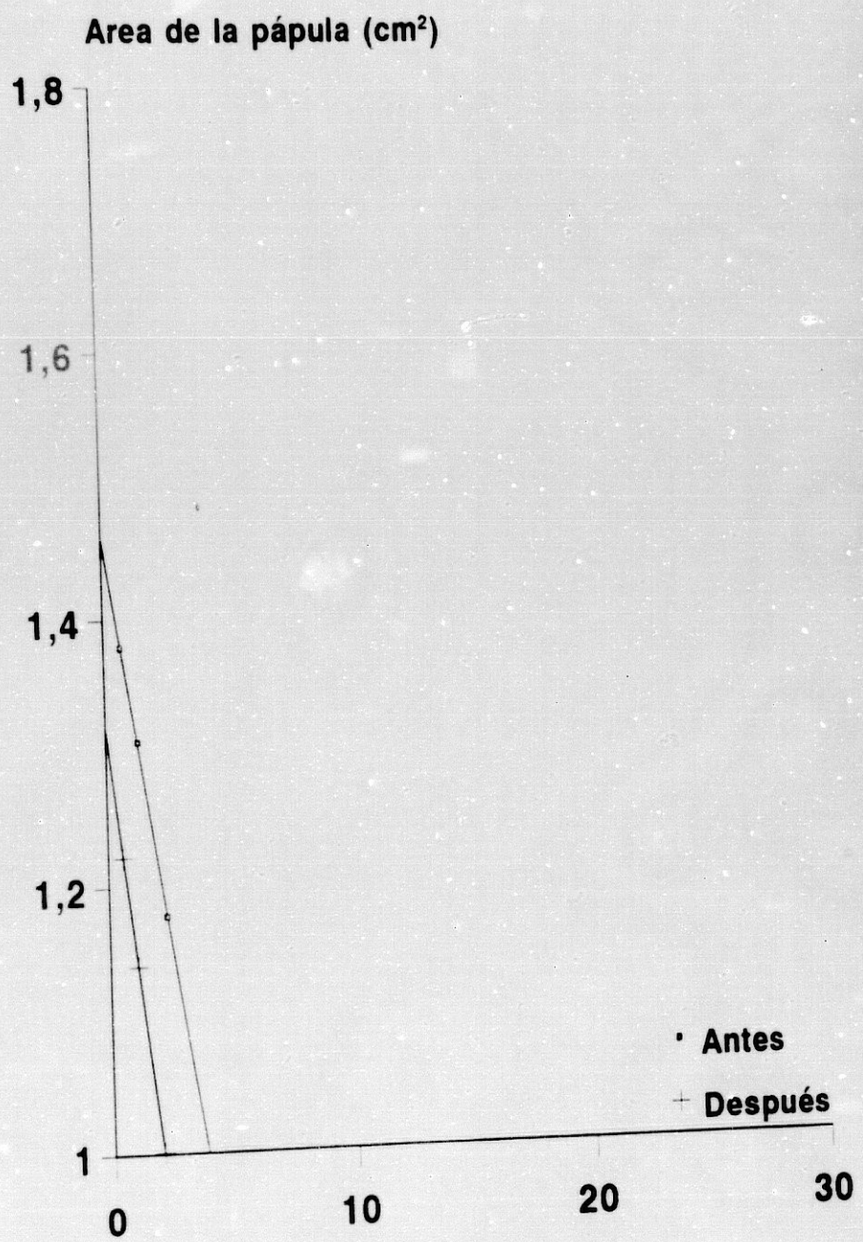


Fig.34:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de histamina antes y después de la administración de astemizol.

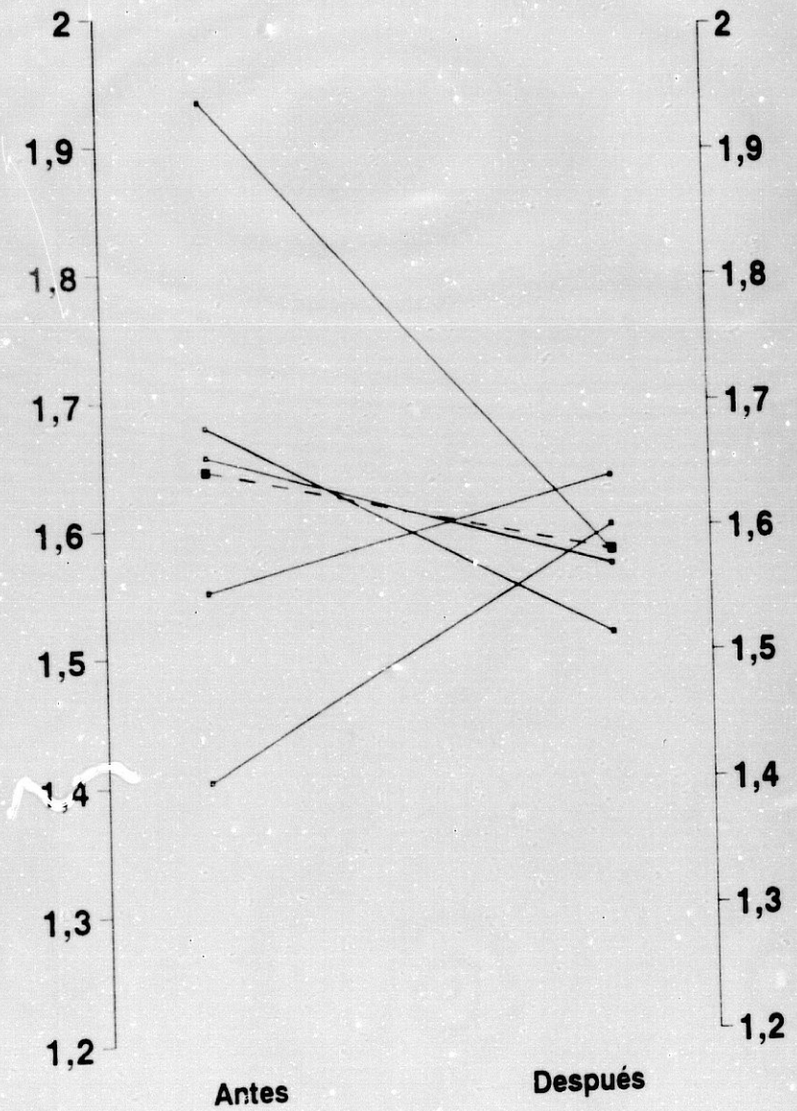


Fig.35:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,4 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

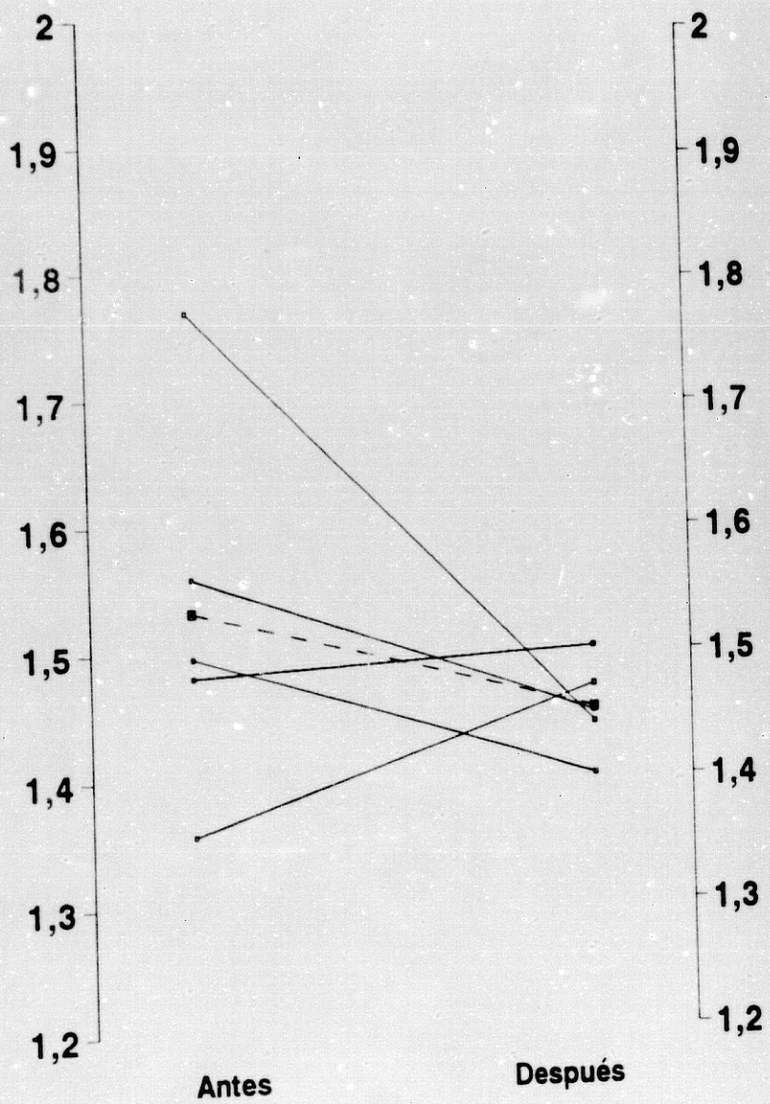


Fig.36:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,2 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

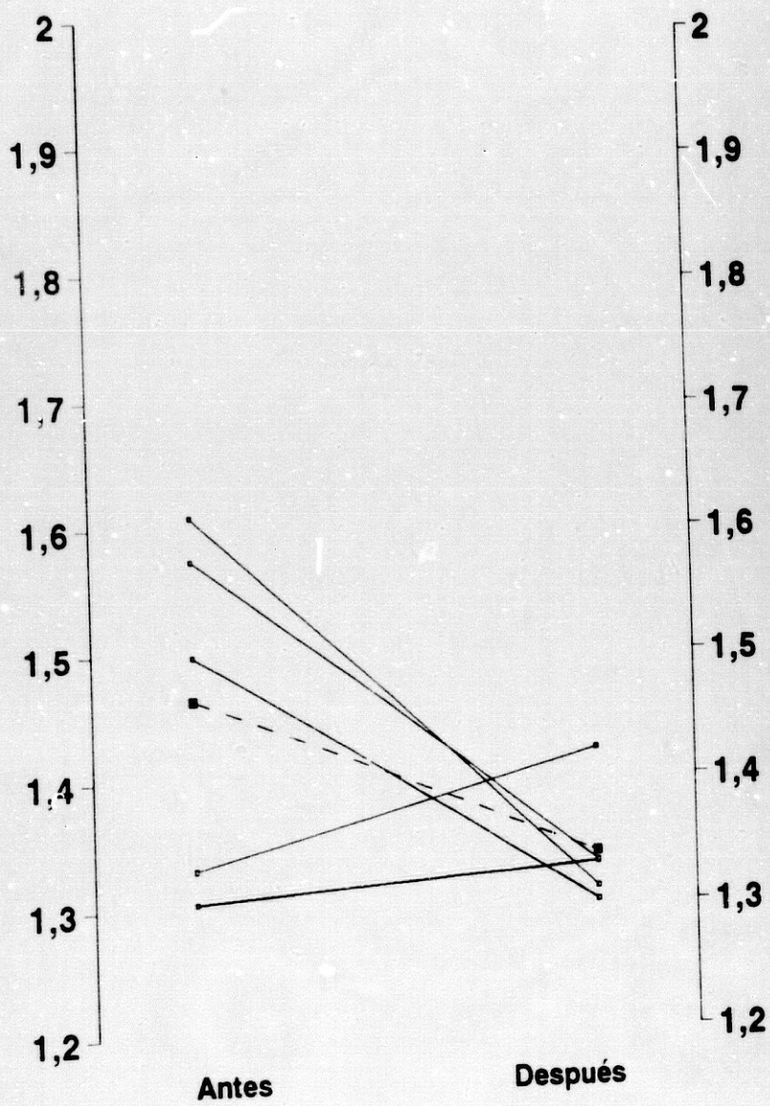


Fig.37:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,1 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

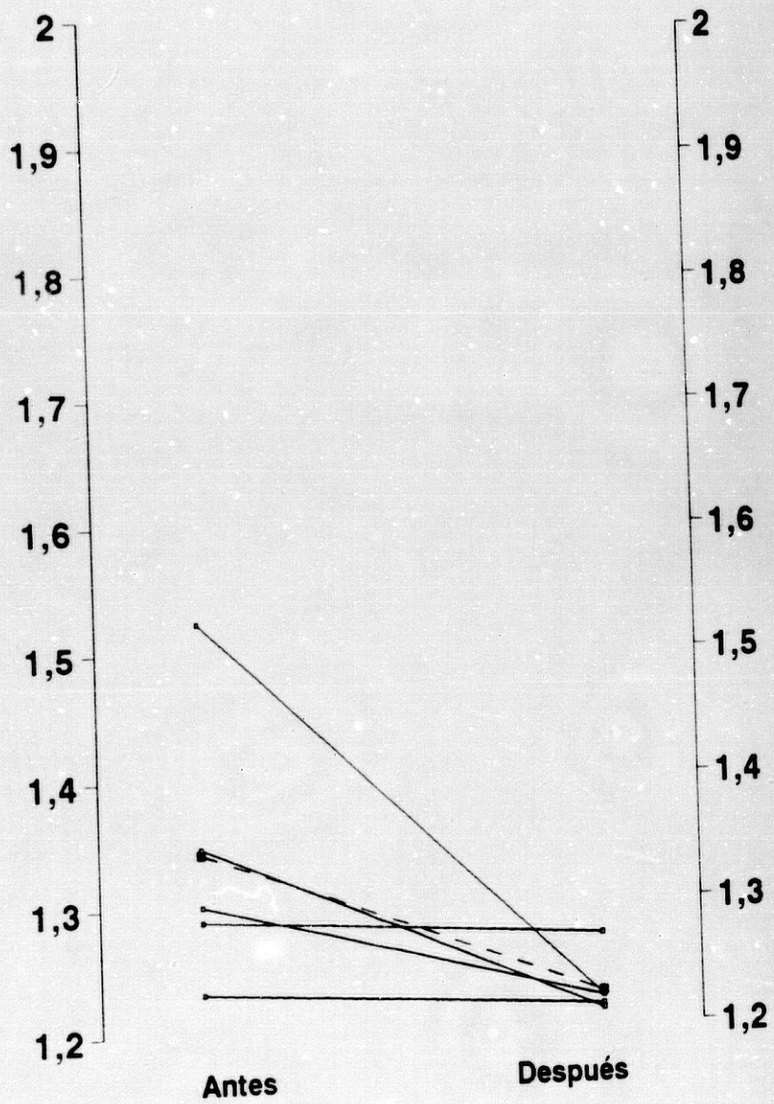


Fig.38:Area de la pápula (cm^2) producida por d-tubocurarina (0,05 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

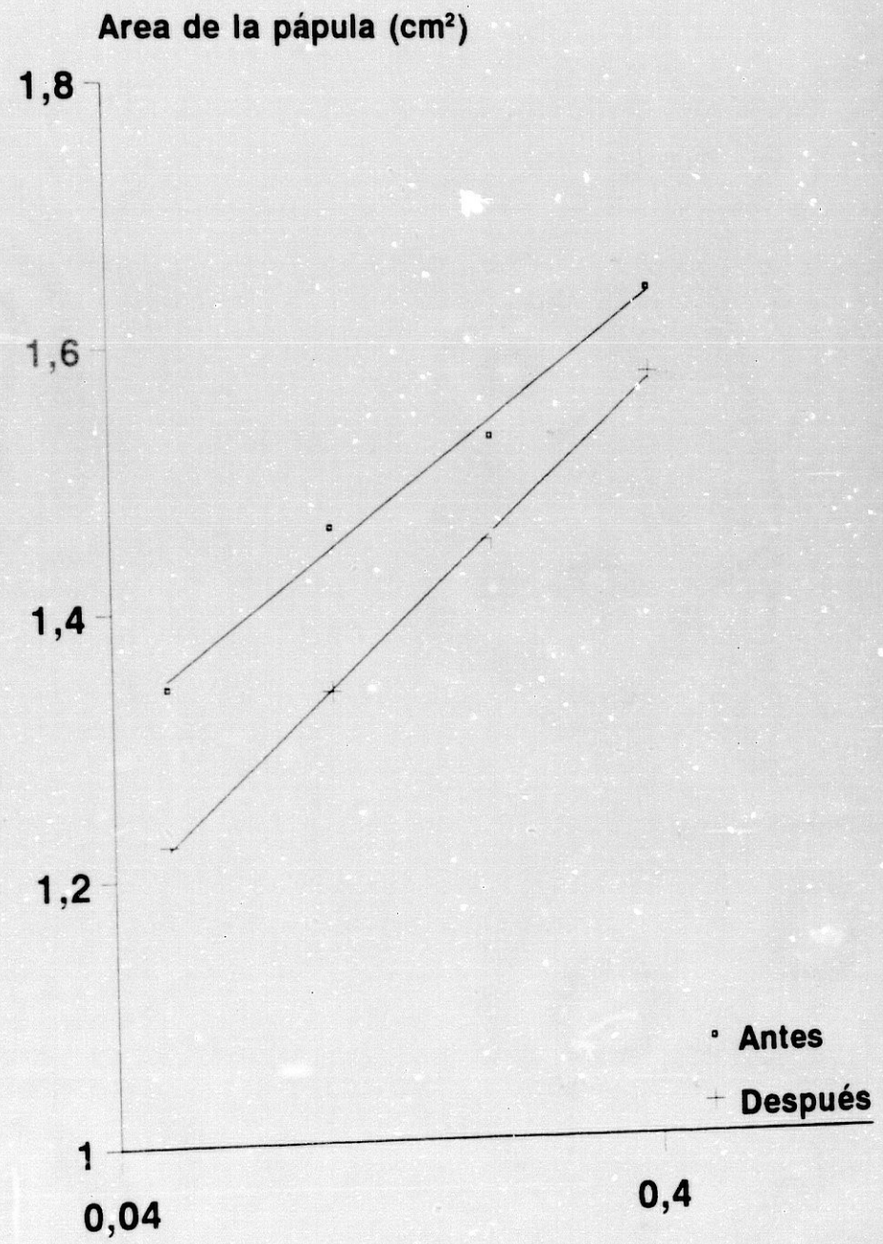


Fig.39:Relación dosis-efecto tras la administración de d-tubocurarina antes y después del tratamiento con cimetidina.

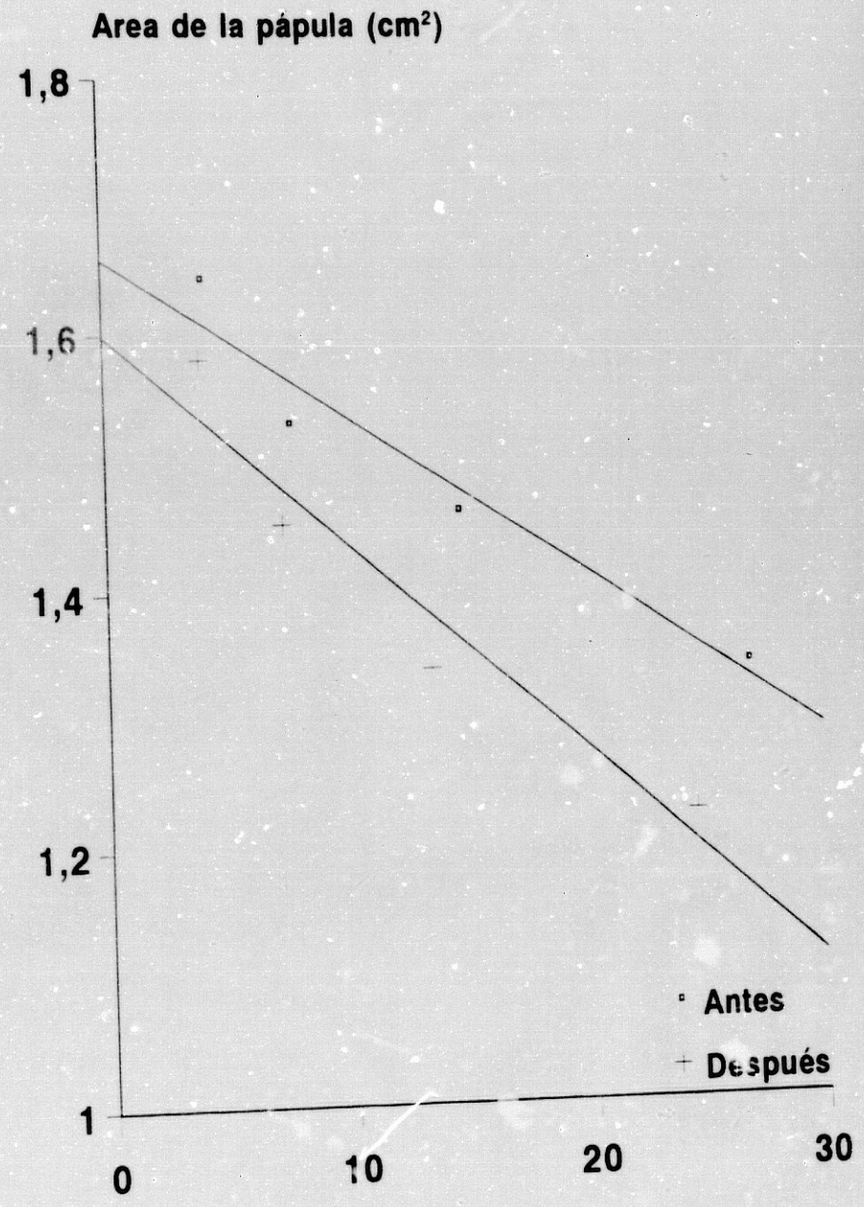


Fig.40:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de d-tubocurarina antes y después de la administración de cimetidina.

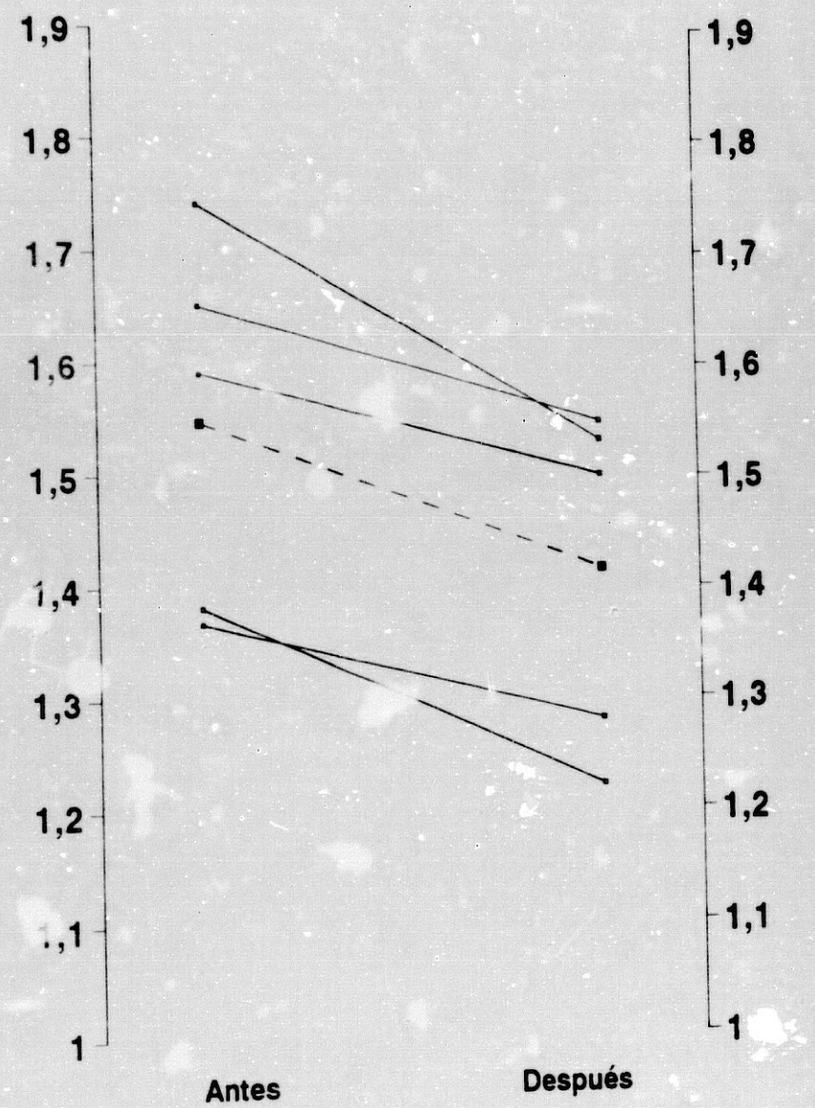


Fig.41:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,4 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

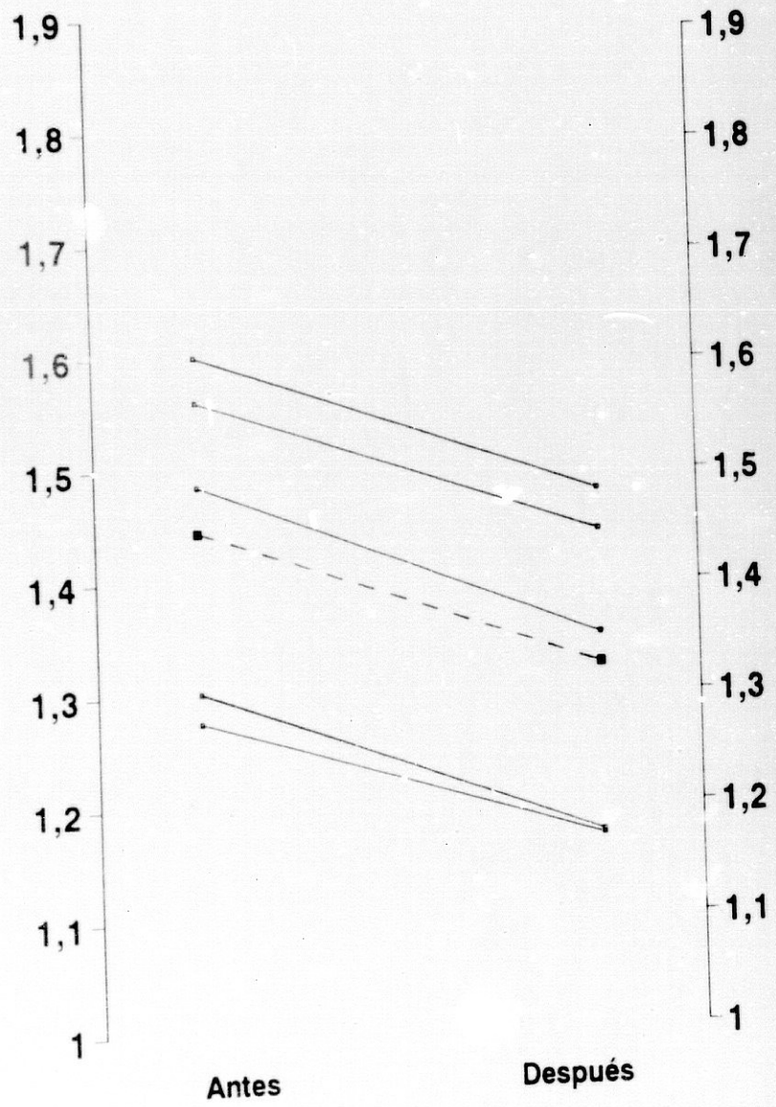


Fig.42:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,2 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

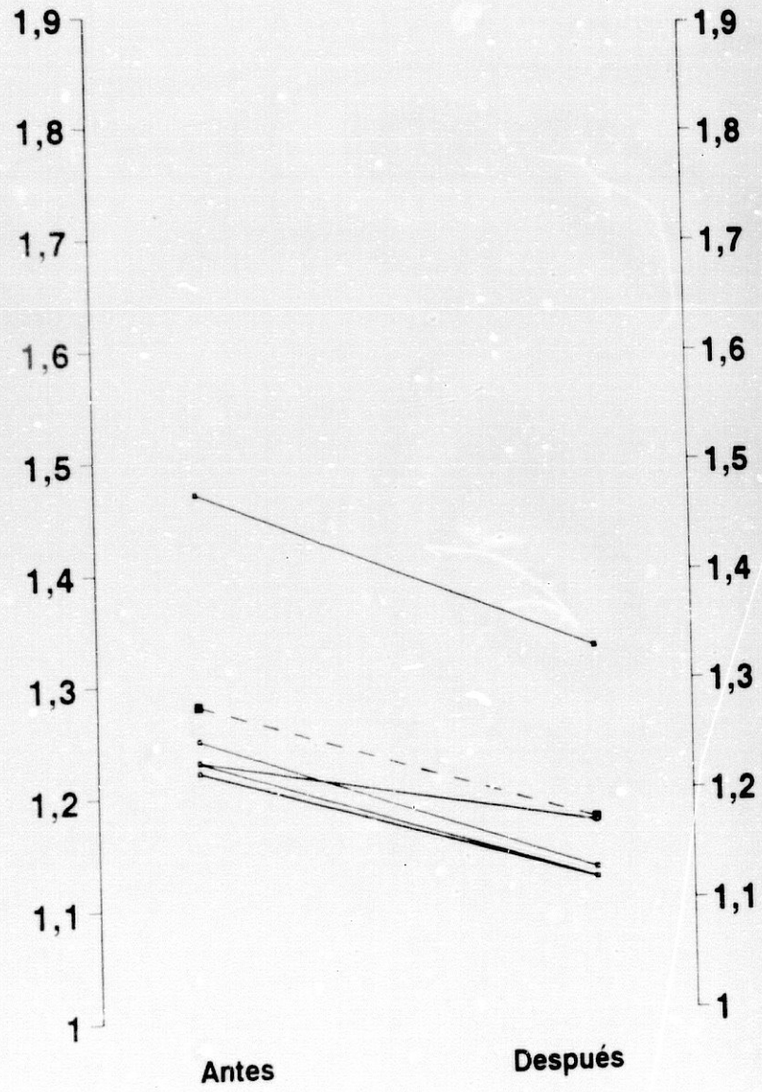


Fig 13:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,1 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

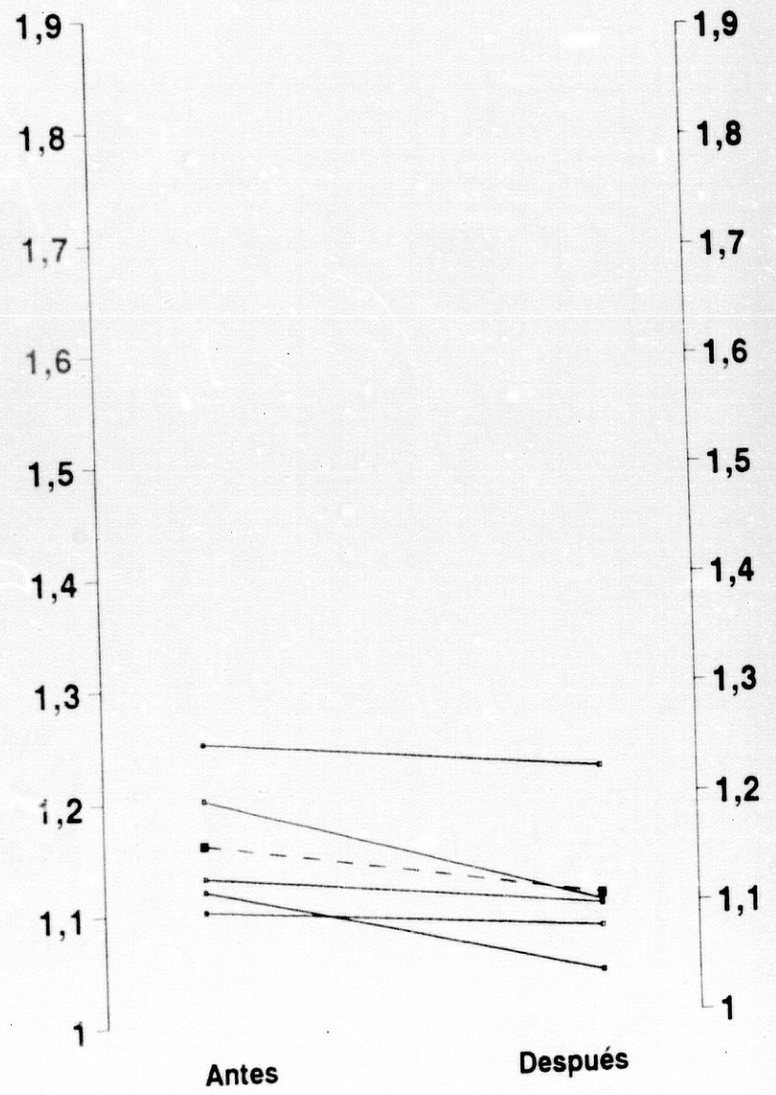
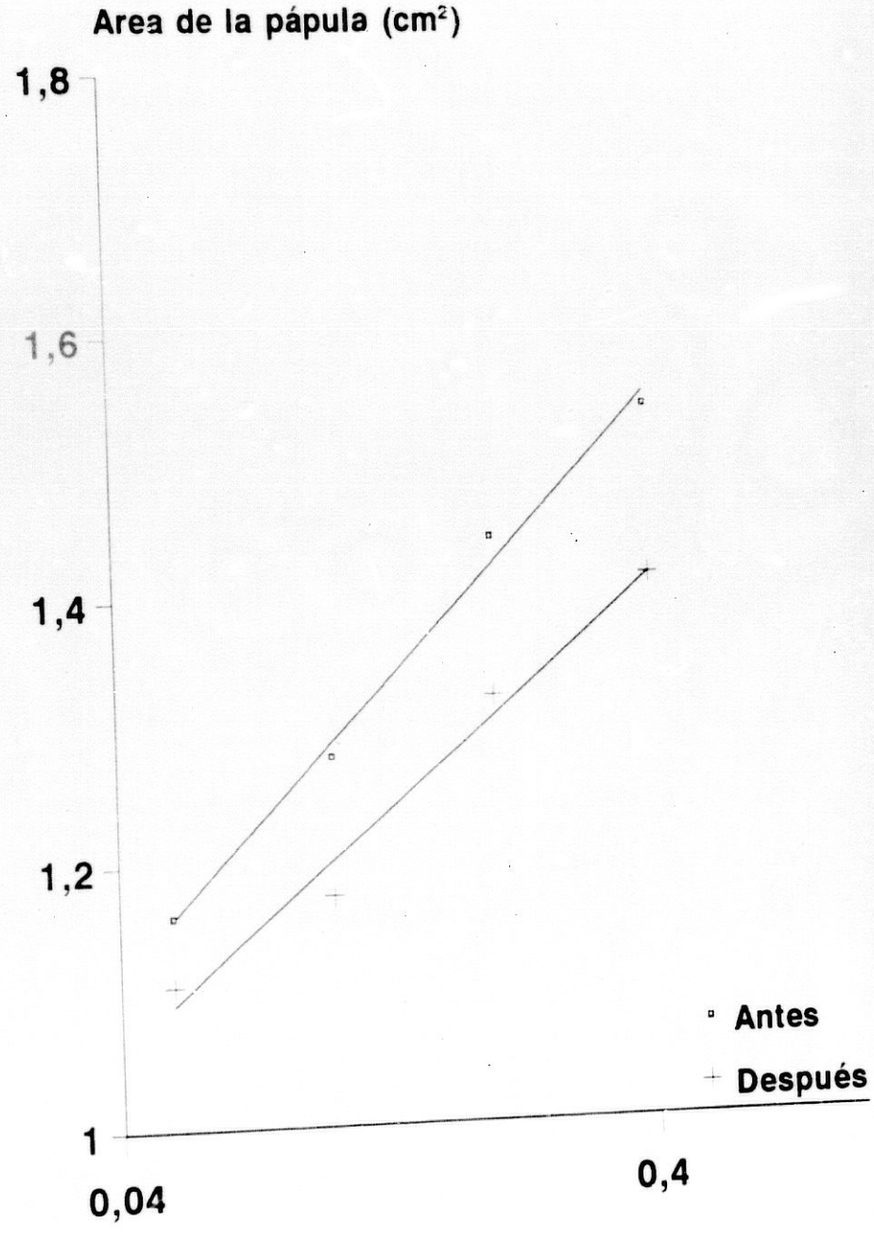


Fig.44:Area de la pápula (cm^2) producida por atracurio (0,05 μg) antes y después de la administración de cimetidina.



F 15:Relación dosis-efecto tras la administración de atracurio a..tes y después del tratamiento con cimetidina.

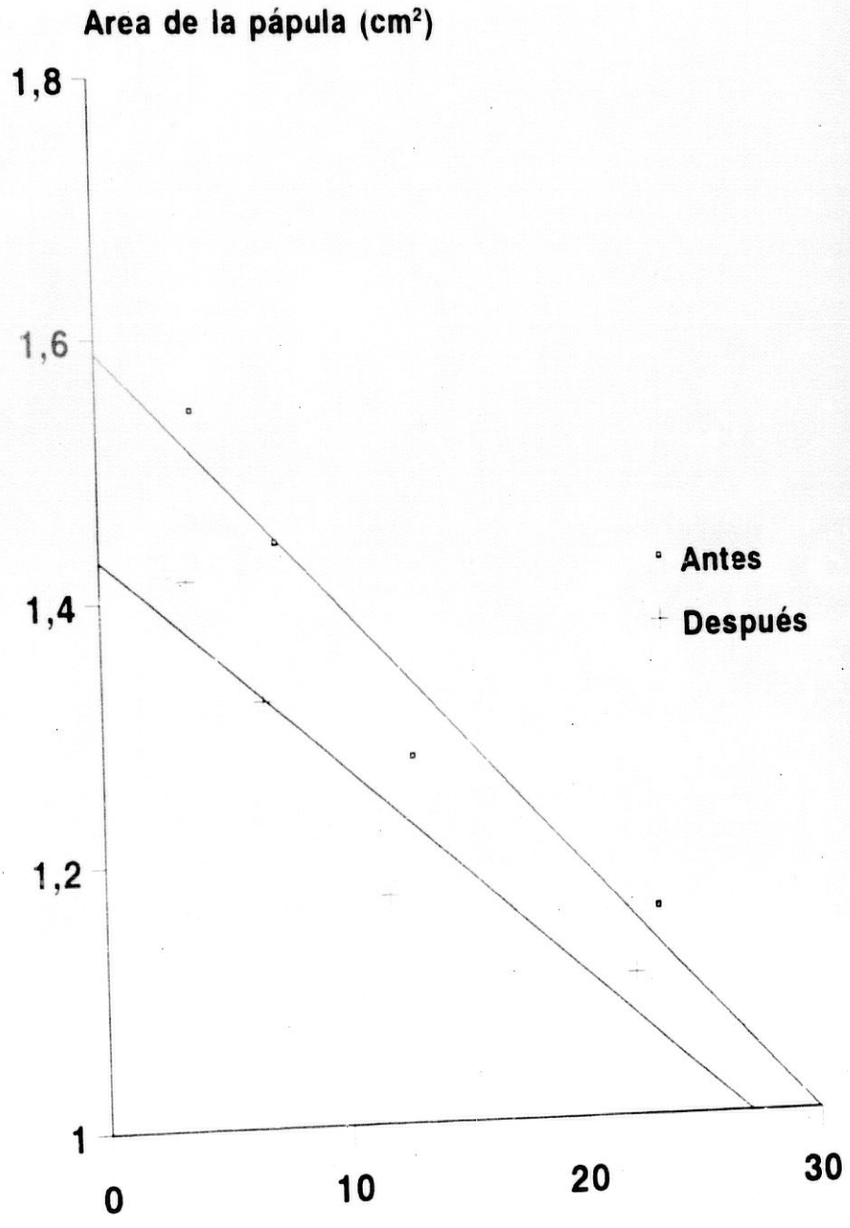


Fig.46:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de atracurio antes y después de la administración de cimetidina.

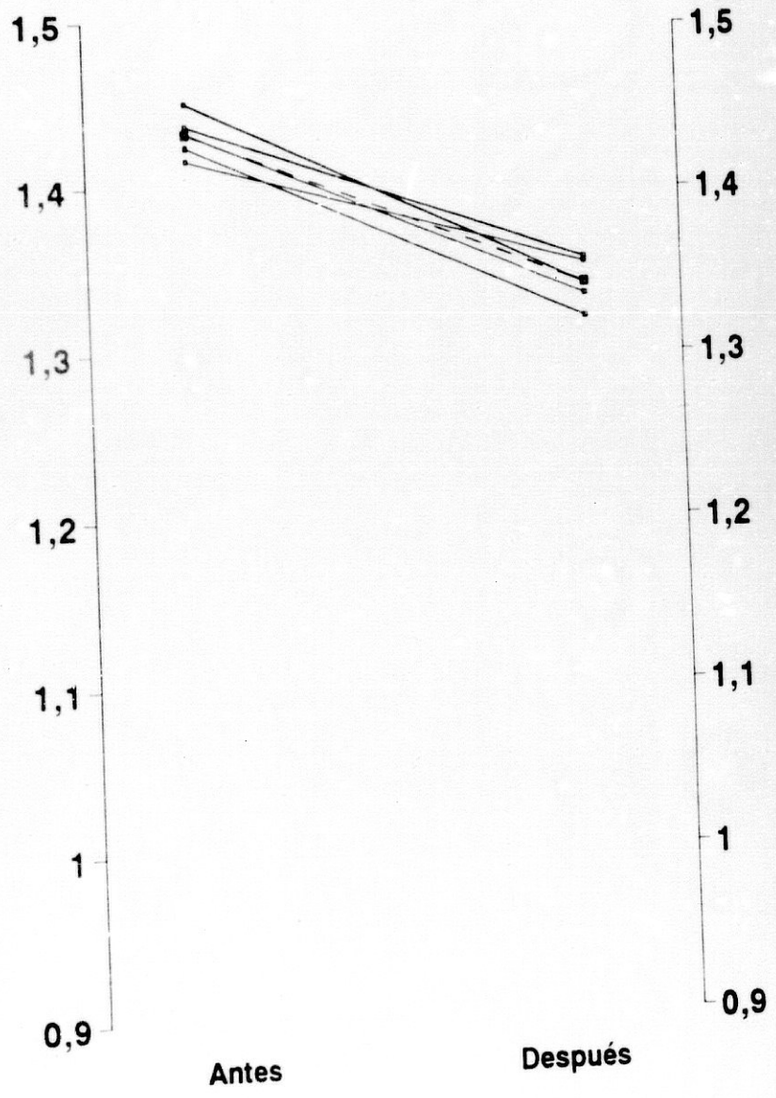


Fig.47:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,4 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

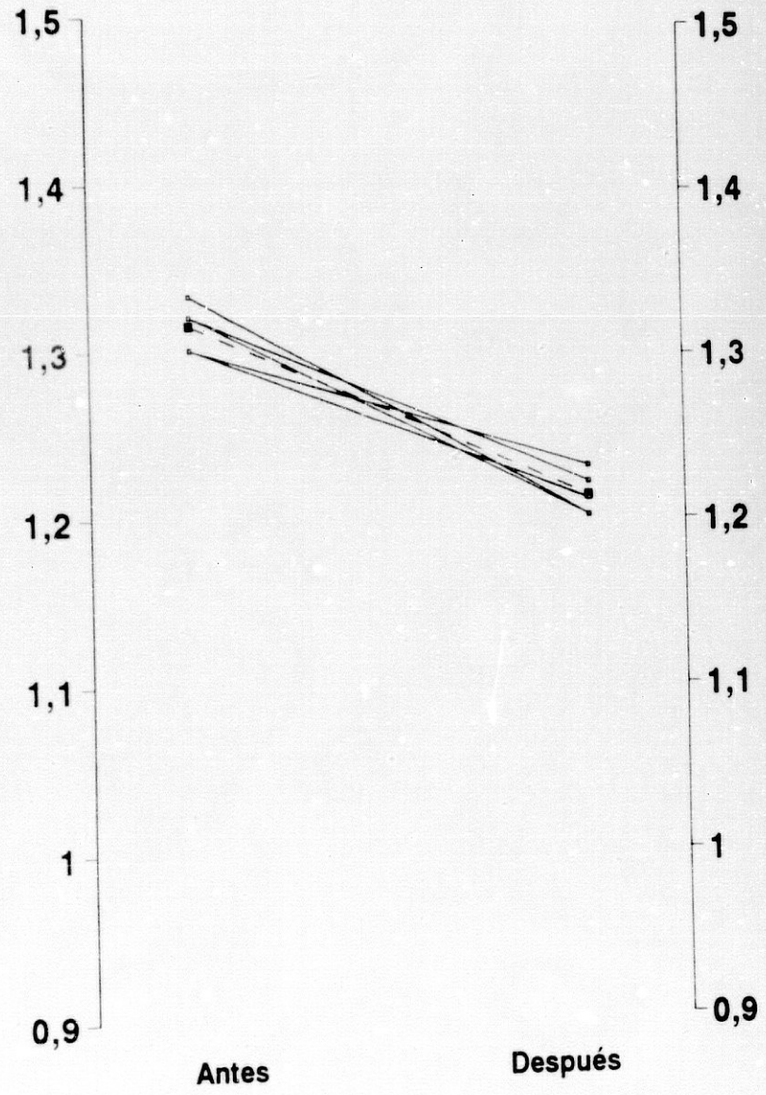


Fig.48:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,2 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

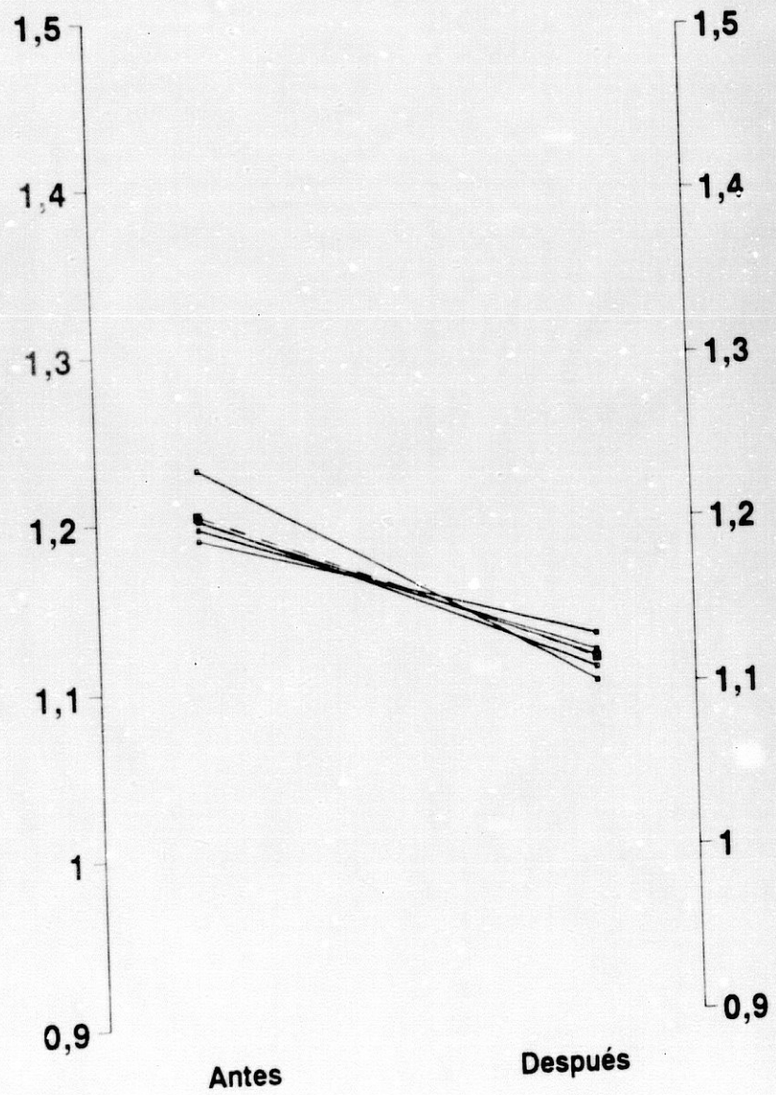


Fig.49:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,1 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

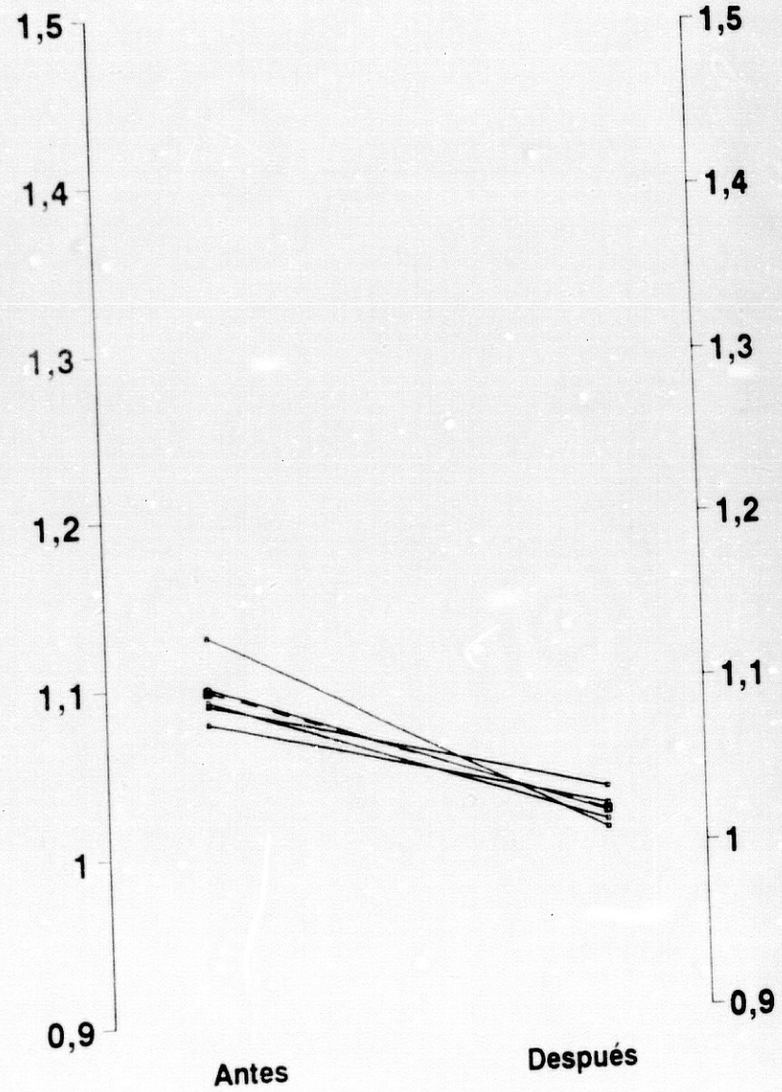


Fig.50:Area de la pápula (cm^2) producida por pancuronio (0,05 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

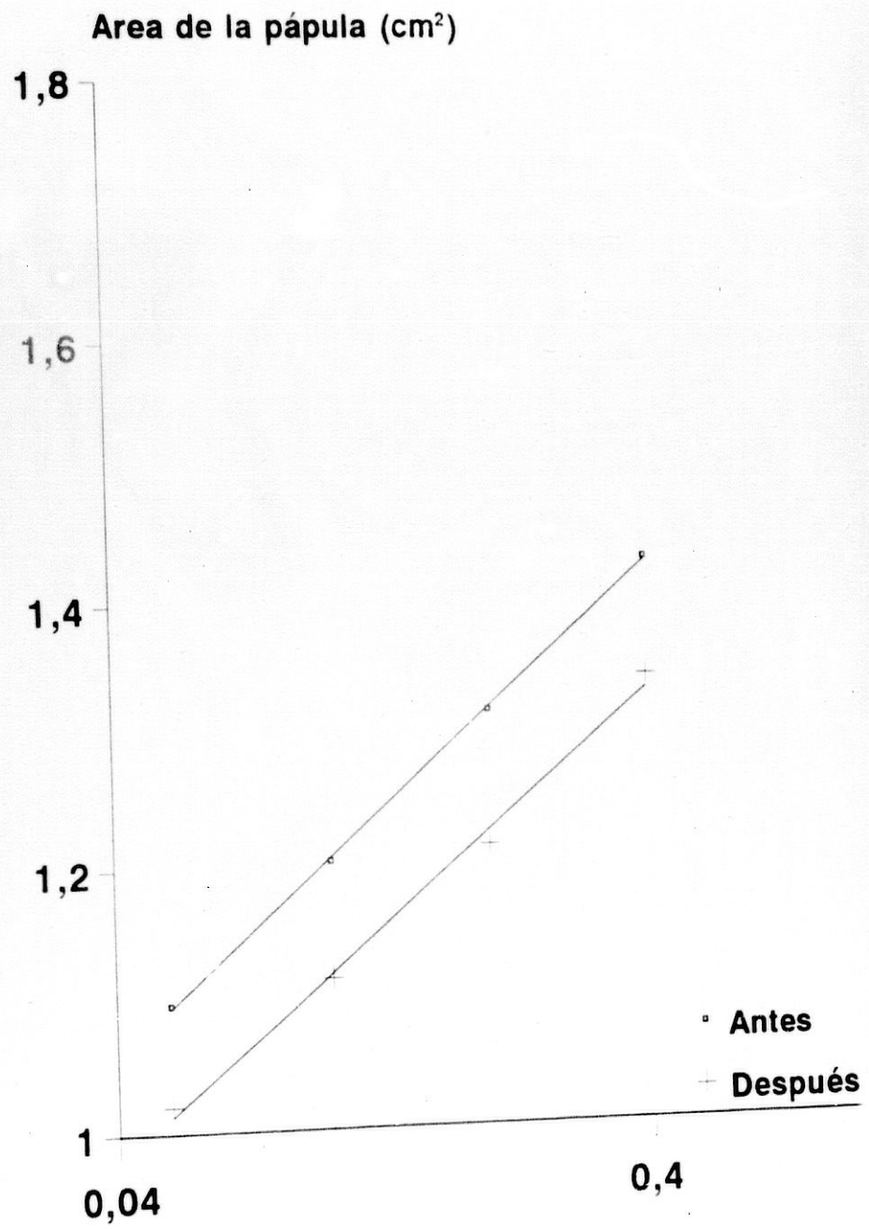


Fig.51:Relación dosis-efecto tras la administración de pancuronio antes y después del tratamiento con cimetidina.

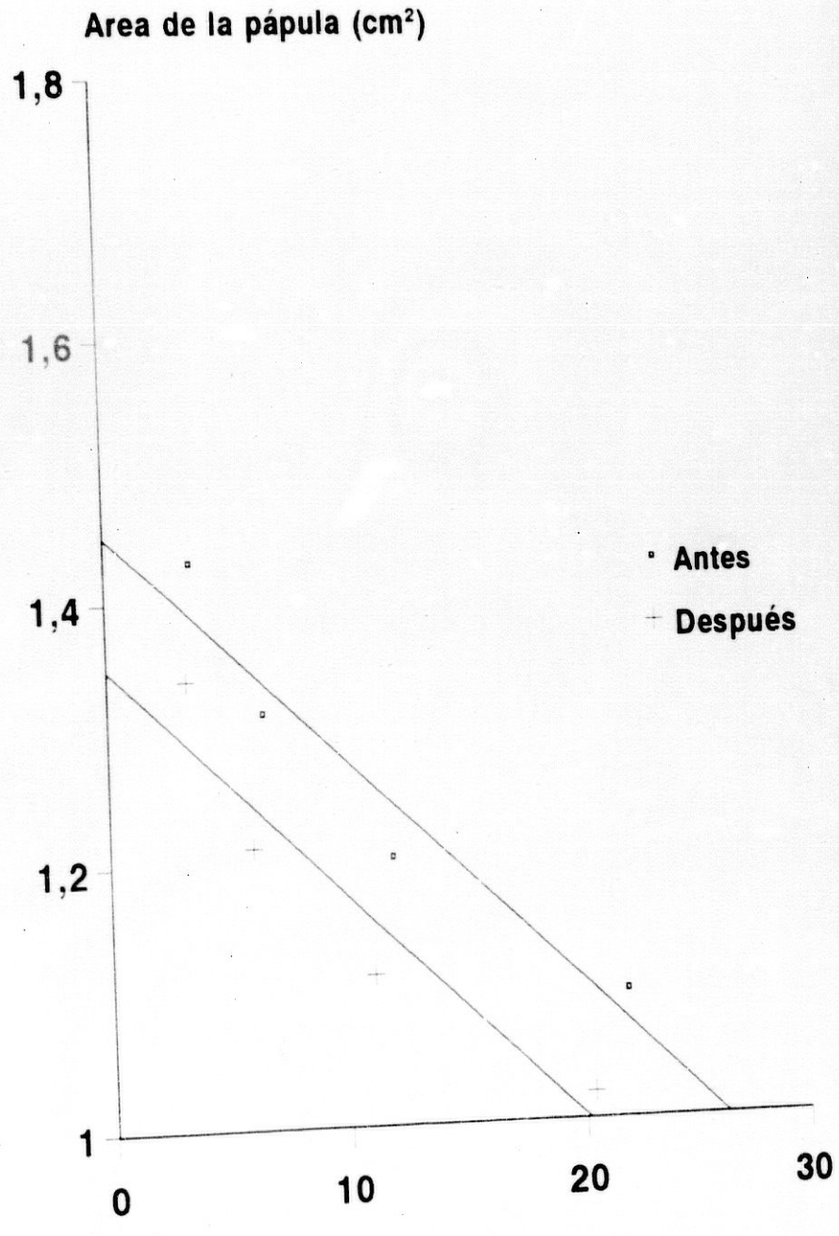


Fig.52:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de pancuronio antes y después de la administración de cimetidina.

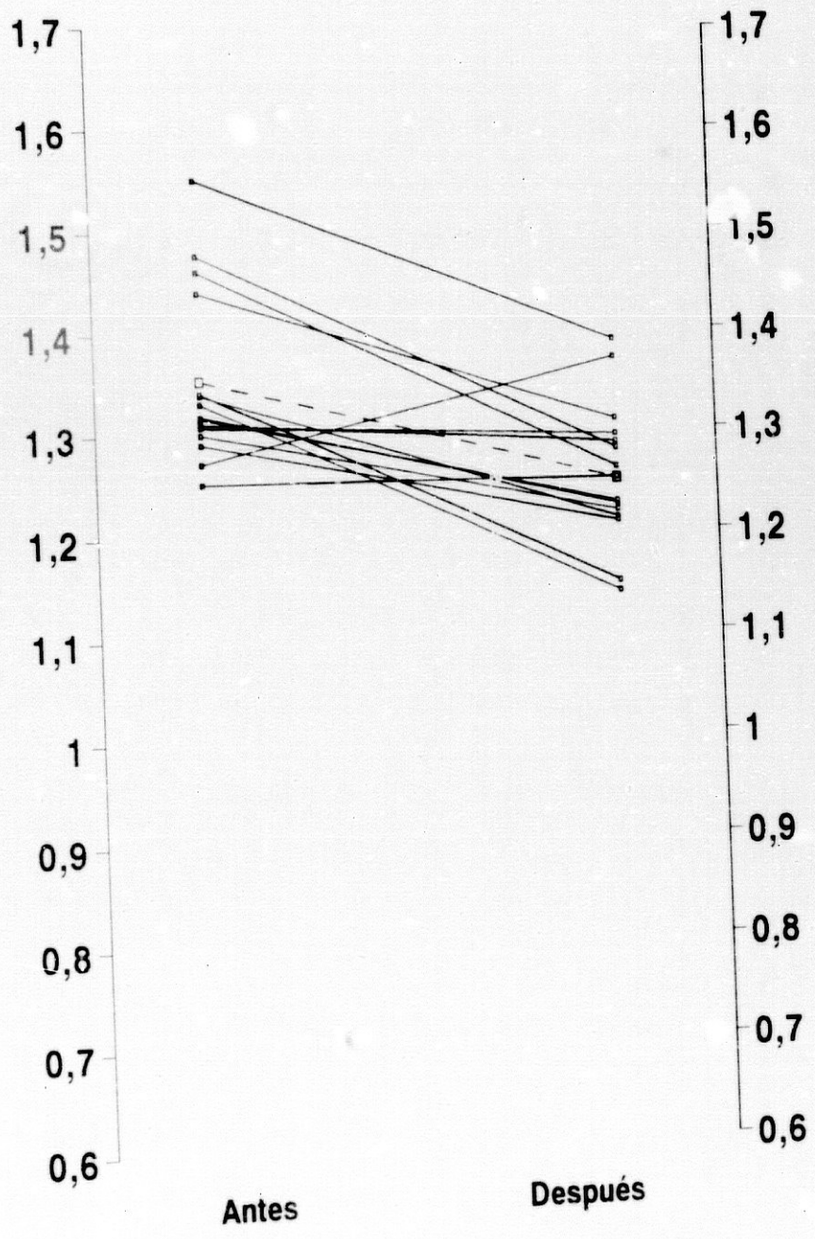


Fig.53:Area de la pápula (cm^2) producida por histamina (2 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

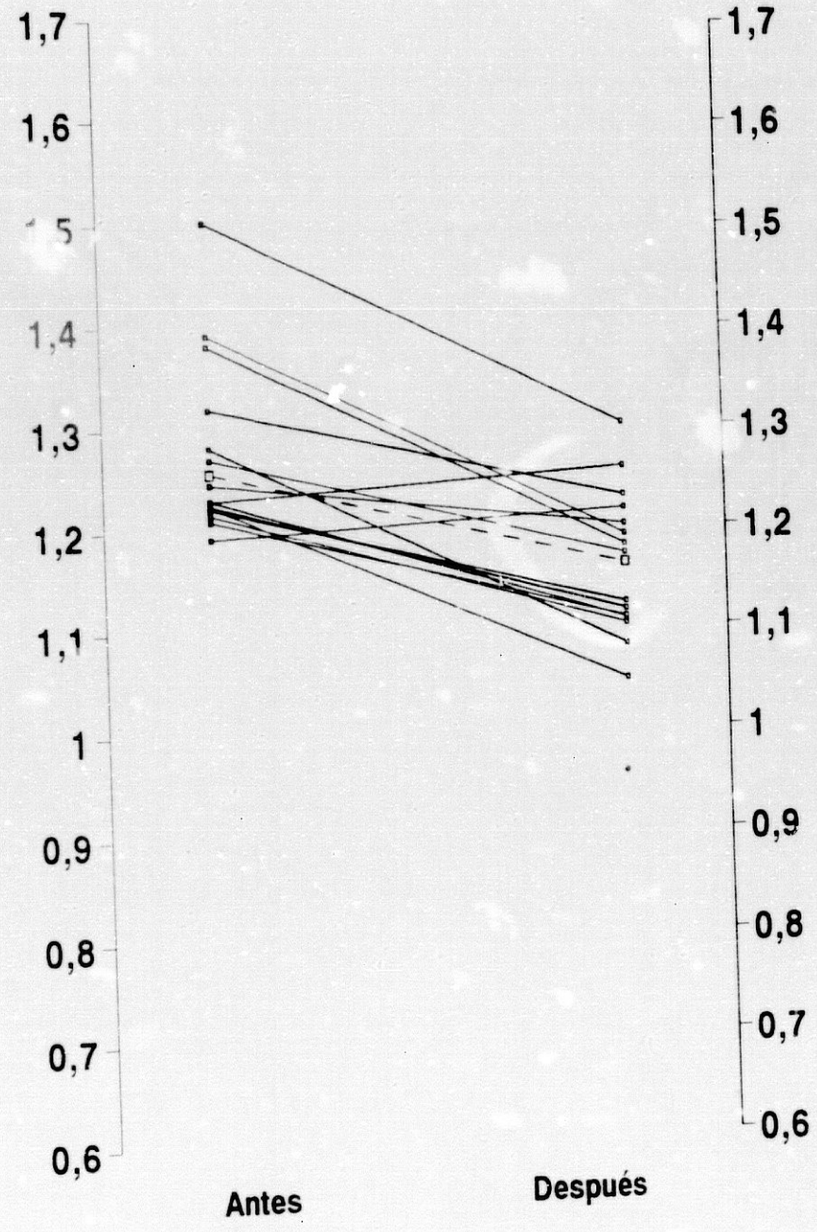


Fig.54:Area de la pápula (cm^2) producida por histamina (1 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

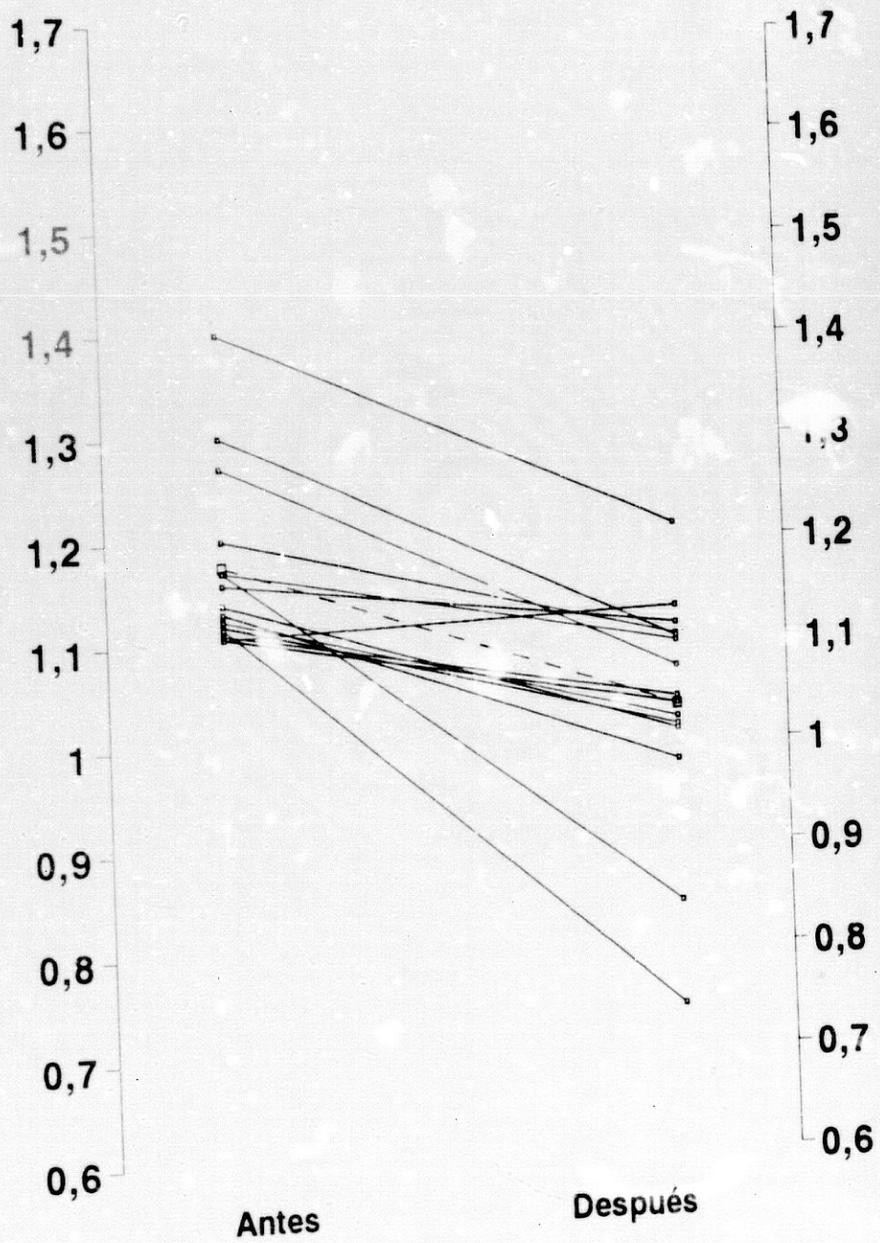


Fig.55:Area de la pápula (cm^2) producida por histamina (0,5 μg) antes y después de la administración de cimetidina.

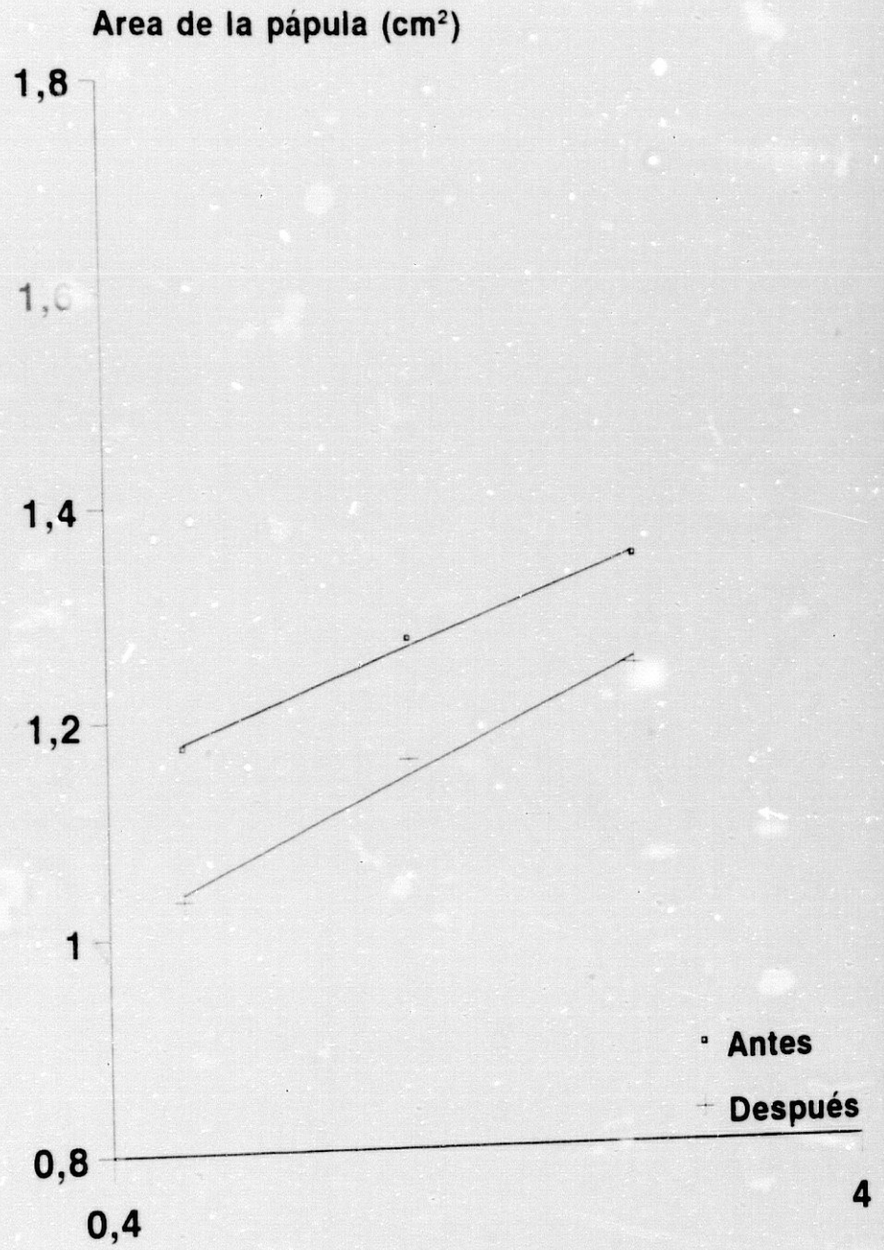


Fig.56:Relación dosis-efecto tras la administración de histamina antes y después del tratamiento con cimetidina.

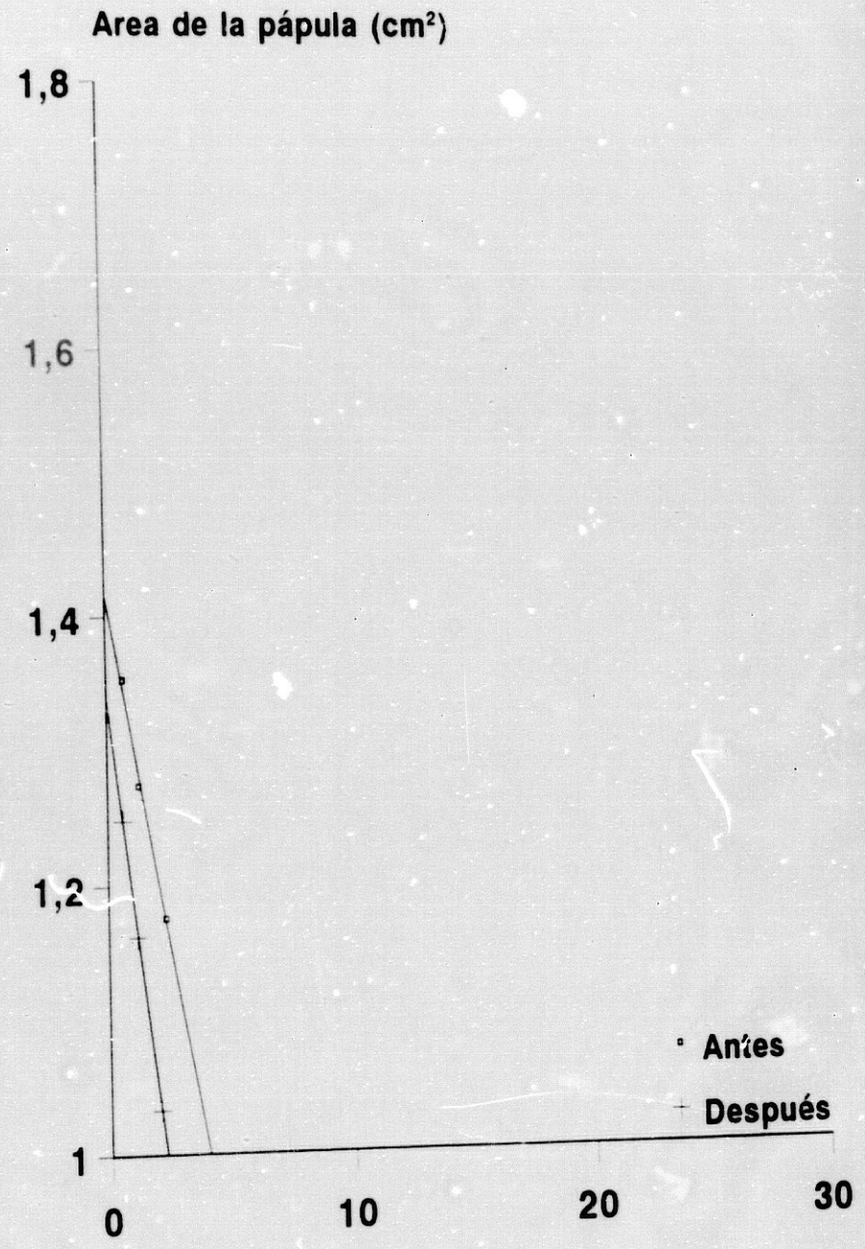


Fig.57:Relación entre el área de la pápula y el cociente área de la pápula y dosis de histamina antes y después de la administración de cimetidina.

Fig.58:Area de la pápula: Relación de potencia entre los tres bloqueantes neuromusculares.
d-tubocurarina vs atracurio = 1,489 (1,259 - 1,863)
d-tubocurarina vs pancuronio = 2,128 (1,846 - 2,566)
atracurio vs pancuronio = 1,416 (1,236 - 1,676)

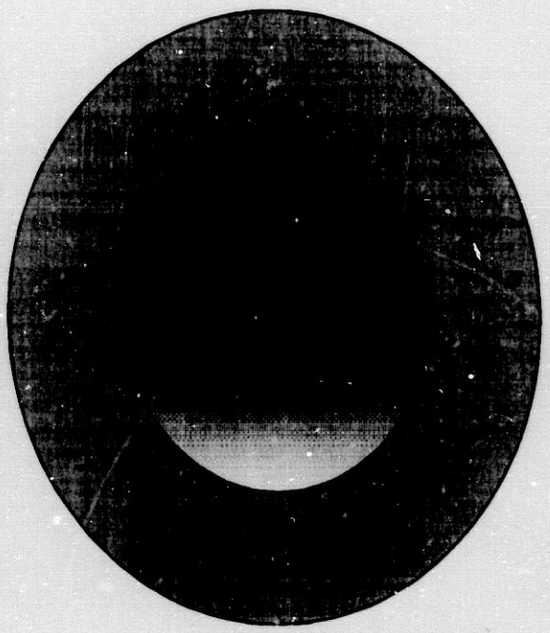


Fig.59:Cambio inducido en la potencia de la d-tubocurarina por la administración de astemizol.
d-tubocurarina vs d-tubocurarina+astemizol = 1,666 (1,446 - 1.999)

Fig.60:Cambio inducido en la potencia del atracurio por la administración de astemizol.
atracurio vs atracurio+astemizol = 1,186 (1,095 - 1,716)

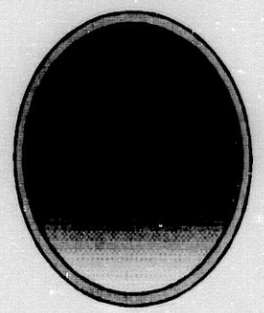


Fig.61:Cambio inducido en la potencia del pancuronio por la administración de astemizol.
pancuronio vs pancuronio+astemizol = 1,104 (1,048 -1,175)

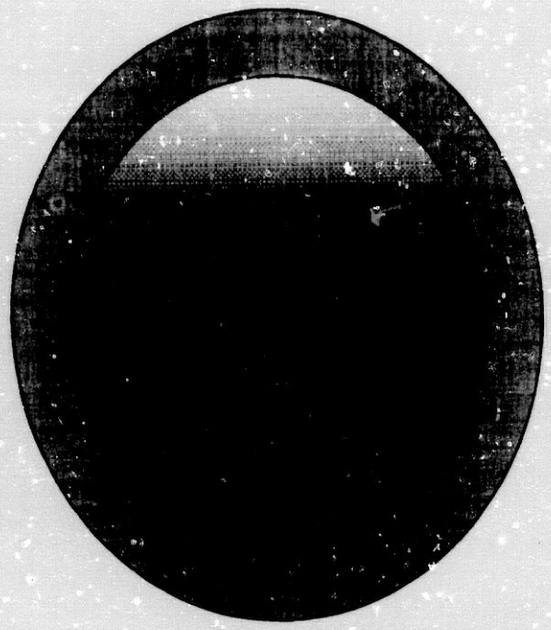


Fig.62:Cambio inducido en la potencia de la d-tubocurarina por la administración de cimetidina.
d-tubocurarina vs d-tubocurarina+cimetidina = 1,267 (1,066 -1,562)

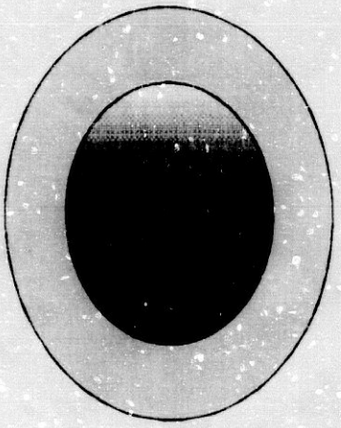


Fig.63:Cambio inducido en la potencia del atracurio por la administración de cimetidina.
atracurio vs atracurio+cimetidina = 1,282 (1,060 -1,632)

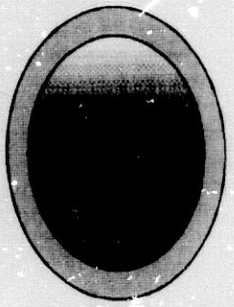


Fig.64:Cambio inducido en la potencia del pancuronio por la administración de cimetidina.
pancuronio vs pancuronio+cimetidina = 1,265 (1,195 -1,344)

Fig.65: Pápulas producidas por la inyección intradérmica de d-tubocurarina.

Fig.66: Pápulas producidas por la inyección intradérmica de d-tubocurarina.

DISCUSION

Dentro de las respuestas adversas producidas por fármacos, existe un grupo de ellas cuyo carácter impredecible y, ocasionalmente amenazante de la vida, les confiere un significado especial en la práctica cotidiana. Se trata de un tipo de reacciones cuyas manifestaciones clínicas están intimamente relacionadas con la liberación de unos mediadores químicos, entre ellos la histamina.

Stieglitz y Laxenaire en 1976 estiman que la incidencia de todas las reacciones tipo alérgico debidas a fármacos relacionados con la anestesia, incluidos minimos eritemas cutáneos, es de un 15%. Para Girsh y Perelmutter (1978), el riesgo de aparición de una reacción tipo alérgica en el medio intrahospitalario flúctua entre el 1 y el 4%, con una mortalidad asociada del 0.005%. Para Levy et al (1979), las reaciones adversas a los fármacos suponen un 4% de todos los ingresos hospitalarios, un 50% de las mismas debidas a una reacción tipo alérgica.

Los estudios intensivos que se están realizando a nivel fisiopatológico y diagnóstico, ponen de manifiesto que la incidencia de reacciones tipo alérgico en anestesia parece ir en aumento, oscilando entre un caso por cada 1500 anestesias para Langrehr et al (1982), y 1/5000 a 1/25000 para Fisher y More (1981), que refieren una mortalidad asociada de 3%.

En un estudio realizado en Francia en 1985, efectuado sobre doscientas mil anestesias, se encontró un accidente grave cada 4500 anestesias, que tuvo relación con alguno de

los fármacos utilizados en los diferentes períodos del acto anestesico.

El incremento de la incidencia es atribuido a diversos factores tales como el mayor uso de fármacos durante el período peroperatorio, algunos con gran poder histaminoliberador (Lorenz et al., 1982a; Lorenz et al., 1982b), anestesias repetidas en un mismo paciente, sensibilidad cruzada entre fármacos, antecedentes de atopia y alérgia medicamentosa (Le Cam y Tanguy, 1982; Gallotly y Treuren, 1985; Moneret-Vautrin et al., 1988).

Los bloqueantes neuromusculares son, junto con los agentes de inducción, los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones de tipo alérgico, que se presentan en la práctica anestésica. La capacidad histaminoliberatriz que poseen estos fármacos está bien documentada por distintos autores y se relaciona, en la mayoria de los casos, con el amonio cuaternario presente en su molécula (Stoelting, 1983; Occelli et al., 1983; Fisher, 1985; Gallety y Treuren, 1985; Ennis y Lorenz, 1985; Hunter, 1987). La capacidad de los bloqueantes neuromusculares d-tubocurarina, atracurio y pancuronio, para liberar histamina a partir de los mastocitos, tanto en humanos como en animales, es un hecho suficientemente demostrado (Moss et al., 1981; Mishima y Yamamura, 1984; Scott et al., 1985; Kubota, 1986; Basta et al., 1986; Hunter, 1987).

Asimismo, éstos bloqueantes neuromusculares son capaces de inducir la reacción conocida como "triple respuesta de Lewis" en la piel humana (Robertson et al., 1983; North et al., 1987; Hunter, 1987) y de animales (Ennis y Lorenz, 1985).

Los bloqueantes neuromusculares d-tubocurarina, atracurio y pancuronio causan en mayor o menor proporción liberación de histamina (Robertson et al., 1983; Salem et al., 1988). Este fenómeno ha sido implicado como parte de un mecanismo productor de reacciones cutáneas (Fisher, 1985; Wood et al., 1985), broncospasmo (Sniper, 1982; Robertson et al., 1983) y cambios cardiovasculares despues de la administración de dichos bloqueantes neuromusculares (Mccullough et al., 1987; Hunter, 1987), de tal forma la d-tubocurarina incrementa los niveles de histamina sanguinea cuando se inyecta de forma intravenosa (Robertson et al., 1983; Salem et al., 1988) llegando en ocasiones a producir, broncospasmo (Sniper, 1982) y cambios cardiovasculares traducidos generalmente en hipotensión (Mccullough et al., 1987). También se ha visto que produce una importante reacción cutánea local cuando se inyecta intradérmicamente (Comroe y Dripps, 1946; Salem et al., 1988). En lo que respecta a atracurio, diversos estudios (Scott et al., 1985; Lavery et al., 1985; Basta et al., 1986) han demostrado, que cuando se utiliza intravenosamente a dosis grandes y de forma rapida puede dar lugar a cambios sobre la presión arterial y

frecuencia cardiaca, así como elevar la concentración plasmática de histamina (Scott et al., 1985; Lavery et al., 1985). Igualmente produce eritema local con formación de pápula cuando se administra por via intradérmica (Scott et al., 1985; Lavery et al., 1985). El pancuronio parece ser el fármaco que menos efectos cardiovasculares, respiratorios y cutáneos provoca trás su administración tanto intravenosa como intradérmica (Conil et al., 1985). Los efectos adversos del pancuronio en relación con la liberación de histamina, han sido revisados por Mishima y Yamamura (1984); estos autores llegan a la conclusión que dicho fármaco es el bloqueante neuromuscular que menos capacidad histamino-liberatriz presenta, ya que solo encuentran cinco casos de reacciones anafilácticas severas.

Se han propuesto diversos métodos para investigar la capacidad histamino-liberatriz de los bloqueantes neuromusculares (Morel y Delage, 1988). La determinación de histamina en plasma pudiera, en principio, ser lo más objetivo; sin embargo, es preciso tener en cuenta no sólo la dificultad de la técnica analítica sino también el hecho de que la histamina desaparece rapidamente de la sangre, lo cual probablemente haya sido la causa de que no se hayan efectuado estudios cuantitativos trás la administración sistémica de bloqueantes neuromusculares.

Para determinar si los estudios "in vitro" ofrecen resultados fiables, North et al (1987) comparan la liberación

de histamina "in vitro" en preparación de prepucio neonatal humano y la liberación "in vivo" mediante test cutáneos en humanos adultos con los tres bloqueantes neuromusculares más comunmente usados (d-tubocurarina, atracurio y vecurinio) con un rango de concentración entre 10^{-1} y 10^{-3}; miden la liberación de histamina directamente en la preparación "in vitro" y la pápula resultante de la inyección intradérmica "in vivo". Ambos test demuestran que la liberación de histamina es dosis-dependiente con d-tubocurarina y atracurio; vecuronio no libera histamina a ninguna concentración. Estos autores concluyen que el modelo de prepucio neonatal es valido para predecir la liberación de histamina por los bloqueantes neuromusculares "in vivo", y puede ofrecer información valiosa sobre los mecanismos de liberación de histamina por aquellos y también por otros fármacos usados en la práctica anestesica.

Baldo et al (1985) demuestran por primera vez, mediante técnicas de radioinmunoensayo con suero de pacientes, la presencia de altos niveles de anticuerpos especificos IgE en sujetos que presentan reacciones tipo alérgico a los bloqueantes neuromusculares y sugieren que dichas técnicas junto con los test cutáneos permiten al anestesiologo predecir con un grado amplio de confianza que pacientes son suceptibles de ser alérgicos a estos fármacos.

Dentro de las pruebas diagnósticas "in vivo" tiene especial relevancia el test cutáneo. Antiguamente se discutía

el valor de las pruebas intradérmicas (Comroe y Dripps, 1946), pero en la actualidad se ha demostrado su validez en varios estudios amplios e independientes (Gowland, 1985; Wood et al., 1985; Moneret-Vautrin,et al., 1985; Leynadier et al., 1989).

Los criterios de positividad de una reacción intradérmica están claramente definidos: a) aparición de pápula antes de transcurridos 10 minutos trás el contacto con el fármaco, que permanece por lo menos 30 minutos, y b) diametro de la pápula superior a 10 mm para un volumen inyectado de 0.1 ml (Moneret-Vautrin et al., 1990).

Los tests intradérmicos son la prueba más sensible para la detección del fármaco causante de la reacción adversa tipo alérgico, de tal forma que la negatividad de la misma se une a la negatividad de cualquier otro tipo de prueba (Facon et al., 1985; Wood et al., 1985; Maria et al., 1989).

La cantidad de falsos positivos detectados en esta prueba alcanza solamente el 10%, disminuyendo al 3% para el caso específico del diagnóstico de anafilaxis a los bloqueantes neuromusculares. Es decir, podemos presumir que en los pacientes en los que la intradermorreacción es positiva la posibilidad de padecer una reacción alérgica grave al ponerse en contacto con la substancia alergena es muy alta (por encima del 90%) y que ésta cifra ascenderia al 97% en el caso de los bloqueantes neuromusculares (Wood et al., 1985; Facon et al., 1985; Gowland, 1985). Los tests

cutáneos para un bloqueante neuromuscular pueden permanecer positivos durante varios años después del accidente; así Moneret-Vautrin et al. (1990), estudian un paciente en el que esa prueba era positiva ocho años después de un episodio de shock causado por succinilcolina.

Cuando la prueba cutánea es positiva a una concentración igual o menor de 10^{-4}, se confirma el diagnostico de anafilaxis. Pero si la prueba sólo es positiva a concentraciones mayores, como 10^{-2} ó 10^{-3}, según el fármaco, puede significar que el accidente se originó por una liberación inespecífica de histamina causada por una disminución del umbral de liberación de la misma o por un aumento de la reactividad cutánea (Moneret-Vautrin et al., 1990).

Por otra parte, hay que tener presente que debido a la sensibilidad cruzada entre los bloqueantes neuromusculares, es aconsejable que los tests intradérmicos se efectuen con todos ellos (Hunter, 1987; Maria et al., 1989; Leynadier et al., 1989).

El mecanismo íntimo que algunos autores proponen para explicar el fenómeno por el que los bloqueantes neuromusculares d-tubocurarina, atracurio y pancuronio, inducen la liberación de histamina, está relacionado directamente con su naturaleza básica (catiónica) (Vervolet et al., 1985; Pauli y Landry, 1985).

De hecho son numerosos los compuestos de naturaleza básica capaces de liberar histamina a partir de los mastocitos, incluyendo fármacos de uso habitual como la morfina (Moss y Rosow, 1983), codeína (Grosman, 1981), guanetidina (Lagunoff y Martin, 1983), estilbamidina (Ellis et al., 1980), atropina, quinina, (Schachter, 1952), polimixina B (Ellis et al., 1980).

La acción de los bloqueantes neuromusculares origina cambios en la membrana celular de los mastocitos y basófilos, produciendo degranulación y liberación de los mediadores químicos, los cuales son responsables de los efectos farmacológicos y de las manifestaciones clínicas (Stoelting, 1983; Pauli y Landry, 1985; Altman, 1987).

Sin embargo, hay estudios que defienden la participación de mecanismos complejos en el proceso de la liberación de mediadores por los mastocitos, superando, por tanto, la simplista explicación basada en que la naturaleza básica de los bloqueantes neuromusculares es la responsable del desplazamiento de histamina en los gránulos intracelulares y explicando el fenómeno en la existencia de receptores específicos en la célula (Vervolet et al., 1985; Pauli y Landry, 1985).

Nuestros resultados demuestran que la d-tubocurarina para cada una de las dosis empleadas produce pápulas más extensas que las originadas por idénticas dosis de atracurio y pancuronio. También hemos podido comprobar, que el tamaño

alcanzado por las pápulas con cada uno de los fármacos empleados, presenta una realación dosis-respuesta. Para determinar la efectividad y fiabilidad de nuestros resultados, empleamos como control la inyección intradérmica de histamina, encontrando del mismo modo, una relación dosis-dependiente al investigar el tamaño de las pápulas.

Robertson et al (1983), comparan la capacidad histaminoliberadora de la d-tubocurarina, atracurio y vecuronio, utilizando una metodología semejante a la empleada por nosotros. En su estudio se pone de manifiesto que la d-tubocurarina y el atracurio son los que poseen mayor poder histaminoliberador a nivel cutáneo siendo cuantitativamente similar con ambos fármacos y es el vecuronio el que menos capacidad histaminoliberatriz presenta de los tres. Es posible que la falta de diferencias entre d-tubocurarina y atracurio, obtenidas por estos autores sea debida al empleo de dosis equipotentes, mientras que nosotros hemos empleado igual dosis con ambos fármacos. Por otro lado Lavery et al (1985), en una investigación clínica realizada sobre un total de sesenta y un pacientes a los cuales se les practica test intradérmicos con diferentes bloqueantes neuromusculares, a los que posteriormente se les sometió a anestesia general para cirugia electiva, analizan la aparición clínica de reacciones cutáneas asi como el porcentaje de disminución de la tensión arterial sistólica después de inyectar los distintos bloqueantes neuromusculares. La incidencia de

reacciones cutáneas positivas trás la administración intradérmica e intravenosa del relajante es significativamente mayor para la d-tubocurarina seguido por atracurio y vecuronio. Los resultados de Lavery et al (1985), coinciden con los nuestros con la salvedad de que nosotros utilizamos el pancuronio en lugar del vecuronio.

Estudios recientes (Moneret-Vautrin et al., 1988; Leynadier et al., 1989; Moneret-Vautrin et al., 1990) verifican "in vitro" la liberación de histamina en fragmentos de piel humana y realizan el cálculo del área de la pápula resultante trás la inyección intradérmica de d-tubocurarina y atracurio, sugiriendo la utilización de pruebas cutáneas "in vivo" para determinar la sensibilidad a éstos fármacos. Ambas pruebas revelan la existencia de una relación directa entre dosis y efecto para ambos bloqueantes. De hecho, es posible demostrar una clara relación dosis-respuesta entre concentración del agonista y cantidad de histamina liberada (Ellis et al., 1980; Grosman, 1981; North et al., 1987).

Aunque todos estos autores coinciden en el hecho de confirmar una relación directa entre la dosis utilizada y el efecto liberador de histamina conseguido, creemos que la controversia existente a la hora de querer establecer una comparación entre el poder histaminoliberador de las distintas substancias estudiadas consiste en que no se han separado la acción de bloqueo neuromuscular de la histaminoliberadora que presentan. Se ha tratado de medir los

efectos alérgicos limitandose a evaluar las dosis equipotentes de relajación o se ha valorado la aparición de reacciones cutáneas y alteraciones de la tensión arterial, ciñendose al empleo de las dosis farmacológicas utilizadas en la clínica diaria, con lo que se arrastra el error de intentar comparar los efectos alérgicos intrinsecos basandose en dosis elegidas arbitrariamente. Ante esta desviación del estudio de las propiedades alérgicas provocado por el peso de las propiedades de bloqueo neuromuscular y la restricción meramente clínica de los trabajos, pensamos que la utilización de conceptos farmacológicos estrictos, como la DE50 y el Emax, que nos obliga a emplear un intervalo de dosis no limitado, evitan este error al plantear las comparaciones en sus justos términos, desde un punto de vista exclusivamente de capacidad alérgica o histaminoliberatriz.

Cuando se comparan los Emax y las DE50 se confirma que la d-tubocurarina es la que mayor capacidad histamino-liberatriz posee, seguida de atracurio y pancuronio. El estudio de la relación de potencias entre éstos tres fármacos ratificó este hecho.

Es sugerente pensar, que la aparición de los fenómenos cardiovasculares, respiratorios y cutáneos que se observan en la clínica y que son resultado de la liberación de histamina provocada por la utilización de bloqueantes neuromusculares, pueda ser de mayor intensidad en el caso del empleo de la d-tubocurarina si lo comparamos con el atracurio y con el

pancuronio, pudiendo presentar este último una menor incidencia ya que el umbral para estos efectos está más elevado.

Por otro lado, se ha demostrado suficientemente que la utilización profiláctica de antagonistas H_1 y H_2 pueden atenuar tanto la respuesta cutánea como hemodinamica originada por la liberación de histamina, como consecuencia de la administración de determinados fármacos empleados en anestesia entre los que se encuentran los bloqueantes neuromusculares y los narcoticos (Moss y Rosow, 1983; Moss, 1985).

Doenicke y Lorenz (1985), recomiendan el tratamiento profiláctico con antihistaminicos H_1 y H_2 en determinadas circuntancias: cirugía con alto riesgo de histamino-liberación (realización de transplantes, utilización de cementos en cirugia ortopédica, empleo de circulación extracorpórea), pacientes mayores de 70 años, presencia de insuficiencia respiratoria, insuficiencia hepática y/o shock.

Moneret-Vautrin et al (1985) sin embargo, consideran que la adicción de un antagonista de los receptores H_2 no mejora el tratamiento profiláctico con antagonistas H_1.

De cualquier forma, hay que tener en cuenta que la respuesta hemodinamica mediada por los receptores H_1 y H_2 no es la misma, de tal forma que en estudios experimentales realizados en animales se ha comprobado que la fase de hipotensión inicial originada por la liberación de histamina

se debe fundamentalmente a los receptores H_1, mientras que si la hipotensión se mantiene, indica una respuesta de los receptores H_2 (Bristow et al., 1982). Del mismo modo, se ha demostrado que la broncoconstricción originada por histamina ocurre a través de los receptores H_1, mientras que son necesarios los receptores H_1 y H_2 para bloquear la respuesta vasodilatadora (Alving et al., 1990).

Algunos autores (Mathieu et al., 1976; Laxenaire y Moneret-Vautrin, 1990), sugieren la posibilidad de asociar distintos fármacos antihistaminicos en pacientes con riesgo de liberación de histamina: tritoqualina (Albertini et al., 1986), que inhibe la sintesis de histamina, hidroxicina (Ting et al., 1985), que bloquea los receptores H_1, y ácido ε - aminocaproico o tranexámico (Mathieu et al., 1976), que inhibe la activación del complemento. Dichos autores, demuestran que la administración de estos tres fármacos, tres dias antes de la anestesia, reduce enormemente el número y gravedad de las reacciones alérgicas.

Philbin et al (1982), por otra parte, al administrar conjuntamente difenhidramina y cimetidina comprueban una marcada protección frente a la liberación de histamina originada por el uso de bloqueantes neuromusculares.

En la bibliografia revisada existen pocas referencias que indiquen la modificación de la capacidad histamino-liberadora de los bloqueantes neuromusculares mediante el tratamiento previo con astemizol. Sin embargo el

astemizol se ha empleado con éxito en determinadas patológias atribuibles a la liberación de histamina. Así Knight (1985) comprueba, mediante un estudio a doble ciego empleando placebo frente a astemizol en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, que se produce una disminución significativa en la severidad y frecuencia de los sintomas alérgicos. En la misma linea Wihl et al (1988) encuentran, una marcada reducción en el número de estornudos y sangrado nasal, empleando astemizol en pacientes afectos de rinitis, tanto si ésta es alérgica como si no. Tambien se ha comprobado la alta efectividad del astemizol en el tratamiento de la bronconstricción asmática (Holgate et al., 1985; Rafferty et al., 1985). Saucedo y Erill (1985) estudian, la capacidad del astemizol en reducir la pápula originada por inyección intradérmica de morfina, de tal forma que, 45 mg de astemizol administrados 30 minutos antes, producen una disminución significativa de dicha pápula. Nuestros resultados nos han posibilitado determinar que el uso previo de éste antihistamínico disminuye el área de la pápula producida por la d-tubocurarina en una proporción que oscila entre el 11% y el 14% y en menos proporción las producidas por el atracurio (4%-6%) y el pancuronio (4%-6%).

El empleo de cimetidina como medida profilactica de las reacciones anafilacticas, está sometido a una extensa controversia. Como ya hemos referido, algunos autores no encuentran ventajas en su asociacion con antagonistas H_1. Sin

embargo otros investigadores (Philbin et al., 1981; Kaliner et al., 1986; Hast et al., 1989) han demostrado la eficacia de la asociacion antagonistas H_1 y H_2. Ring et al (1985) encuentran, una reducción significativa de las reacciones anafilácticas que se producen como consecuencia de la inyección de contraste radiografico asociando clemastina como antagonista H_1 y cimetidina como antagonista H_2, sin que la administración aislada del antagonista H_1 tuviese éste efecto. En nuestro estudio hemos comprobado que la administración oral de cimetidina, origina una disminución del área de la pápula que osciló un 4% y un 8% en el caso de la d-tubocurarina, en lo que respecta al atracurio el descenso osciló entre un 8% y un 4% y para el pancuronio los valores de las áreas de las pápulas disminuyeron entre un 6% y un 7%.

Al realizar el análisis de nuestras curvas dosis-respuesta a los bloqueantes neuromusculares (d-tubocurarina, atracurio y pancuronio) y a la propia histamina, empleada como control, antes y después de la administración de éstos antihistaminicos confirmamos éstas aseveraciones.

Así, a partir de los resultados obtenidos en relación con la administración de histamina, deducimos del hecho de que tanto los fármacos antagonistas H_1 como los H_2 produzcan una disminución significativa del área de la pápula para todas y cada una de las dosis, que existen mecanismos

directamente relacionados con ambos receptores en la producción de la pápula y que se relacionan estrechamente con el tamaño final de la misma, como se desprende del desplazamiento hacia la derecha y abajo de la curva dosis-respuesta y de las modificaciones de la Emax y la DE50 para ambos antihistaminicos, ligeramente mas evidente con el astemizol.

En el caso de la d-tubocurarina, podriamos pensar que la razón de que el astemizol sea responsable de una inhibición mayor que la provocada por la cimetidina sobre el área de la pápula producida por éste bloqueante neuromuscular, está originada en que los mecanismos implicados en la formación de dicha pápula por éste fármaco está ligada en mayor medida con los procesos relacionados con la activación de los receptores H_1 y en una menor proporción con los H_2.

Los comportamientos del atracurio y pancuronio son similares entre sí. Así, la cimetidina produce en ambos una inhibición mas manifiesta que la debida al astemizol. De todas formas no existe una diferencia tan evidente como en el caso de la d-tubocurarina, por lo que aunque podamos deducir una mayor participación de las acciones relacionadas con los receptores H_2, existe una contribución considerable de los receptores H_1. De cualquier forma, como la producción de la pápula no está solo y exclusivamente relacionada con la liberación de histamina, sino que abarca otro tipo de fenómenos, es por lo que el mecanismo puramente competitivo

que define a los antihistaminicos con los receptores de histamina no se objetivan plenamente, siendo desvirtuado por los procesos concomitantes generadores de la pápula.

En resumen, afirmamos que el astemizol, se muestra claramente superior a la cimetidina en su actividad antagonista de la histamina liberada por la d-tubocurarina. En el caso del atracurio y pancuronio, la cimetidina tiene mayor potencia antagónica con respecto al astemizol.

CONCLUSIONES

1ª: La administración intradérmica de d-tubocurarina a nivel del antebrazo en el hombre produce una reacción cutánea, en forma de pápula, cuya área está en relación directa con la dosis administrada.

2ª: Atracurio y pancuronio, producen también dicho efecto cutáneo, de manera dosis dependiente aunque significativamente menos intenso que el que produce la d-tubocurarina.

3ª: El valor más alto del efecto máximo calculado (Emax) referente al área de las pápulas es el obtenido con d-tubocurarina, siendo el más bajo para pancuronio, hallándose para el atracurio un valor intermedio entre ambos.

4ª: La dosis eficaz cincuenta (DE50), en relación a la superficie de la pápula, tras la inyección intradérmica de d-tubocurarina es significativamente menor que la calculada para atracurio y pancuronio.

5ª: La histamina inyectada por vía intradérmica origina una pápula de características similares a la producida por los bloqueantes neuromusculares apreciándose, también, una relación lineal entre dosis y efecto.

6ª: La administración previa de astemizol, por vía oral, produce una disminución del área de la pápula producida por la inyección intradérmica de distintas dosis de d-tubocurarina.

7ª: El astemizol disminuye el efecto máximo (Emax) y aumenta la dosis eficaz cincuenta (DE50) en relación a la superficie de la pápula producida por la d-tubocurarina.

8ª: El área de la pápula que se origina tras la inyección intradérmica de atracurio, disminuye si previamente se administra astemizol. Sin embargo, esta modificación no alcanza significación estadística.

9ª: El efecto cutáneo del pancuronio también disminuye después de la administración de astemizol. No obstante los cambios inducidos por el antihistamínico en la DE50 y Emax del bloqueante neuromuscular no son estadísticamente significativos.

10ª: El astemizol reduce significativamente la reacción papular inducida por la inyección intradérmica de histamina.

11ª: La cimetidina administrada por vía oral, previamente a la inyección de los bloqueantes neuromusculares probados, disminuye la reacción cutánea en forma de pápula, aunque este cambio en la respuesta dérmica solo es estadísticamente significativo en el caso de pancuronio y atracurio.

12ª: El antihistamínico cimetidina reduce el área de la pápula producida por histamina en una proporción menor que el astemizol.

13ª:El valor medio del efecto máximo calculado (Emax) referente a la superficie de la pápula, producido por d-tubocurarina y pancuronio se reduce tras la administración de cimetidina, aunque esta reducción es insignificante estadísticamente.

14ª: El efecto máximo en relación al área de la pápula, producido por atracurio disminuye significativamente después de administrar cimetidina.

15ª: La dosis eficaz cincuenta (DE50) de d-tubocurarina, atracurio y pancuronio se eleva ligeramente por la administración previa de cimetidna, aunque los ascensos respectivos en ningún caso son significativos.

16ª: La cimetidina origina un incremento de la dosis eficaz cincuenta (DE50) y una disminución de efecto máximo (Emax) producidos por la histamina en cuanto a su capacidad para producir pápula alrededor del punto de inyección.

17ª: Los resultados obtenidos sugieren la participación de receptores H_1 y H_2 en la respuesta cutánea producida tanto por histamina como por los relajantes neuromusculares d-tubocurarina, atracurio y pancuronio.

18ª: Los antihistamínicos H_2 y sobre todo los antihistamínicos H_1 pueden bloquear, en gran parte, los efectos producidos por d-tubocurarina, atracurio y pancuronio en los que la histamina interviene como mediador.

BIBLIOGRAFIA

ALBERTINI, G.; DAVALLI, R.; MORONI, P. et al: Clinical pharmacology of tritoqualine: a comparative study against dexchlorpheniramine in allergy rhinitis. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* 2: 113-118, 1986.

ALI, H.H.; WILSON, R.S.; SAVARESE, J.J. et al: The effect of tubocurarine on indirectly ilicited train-of-four muscle responses and respiratory measurements in humans. *Br. J. Anesth.* 47: 570-573, 1975.

ALMIND, M.; DIRKSEN, A.; NIELSEN, N.H. et al: Duration of the inhibitory activity on histamine-induced skin weals of sedative and non-sedative anthihistamines. *Allergy.* 43: 593-596, 1988.

ALTMAN,L.C: Basic immune mechanisms in inmediate hipersensivity. *Med. Clin. N. Am.* 65: 941-957, 1987.

ALVING, K.; MATRAN, R.; LACOUIX, J.S. et al.: Comparison and histamine antagonist-sensitive mechanims in the inmediate pig airways. *Acta. Physiol. Scand.* 138: 49-50, 1990.

AWOUTERS,F.H.L.; NIEMEGEERS,C.J.E. and JANSSEN,P.A.J: Pharmacology of the specific histamine H1-antagonist astemizole. *Arzneimihel-Forschumg.* 33: 381-388, 1983.

BALDO,B.A.; HARLE,D.G. and FISHER,M.M: In vitro diagnosis and studies on the mechanism(s) of anaphilactoid reactions to muscle relaxants drugs. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 4: 139-145, 1985.

BARACH,E.M.; NOWAK, R.M.; lEE,T.G. et al: Epinefrine for treatment of anaphylactic shock. *Jama*. 251: 2118-2122, 1984.

BARNES, P.K.; BRINDLE-SMITH, G.; WHITE,W.D. et al.: Comparison of the effect of ORG NG 45 and pancuronium bromide on heart rate and arterial presure in anaesthetized man. *Br. J. Anaesth.* 54: 435-439, 1982.

BASTA, S.J.; SAVARESE, J. ALI, H.H. et al.: Vecuronium does not alter serum histamine within the clinical dose range. *Anesthesiology*. 59: A273, 1983.

BASTA, S.J.; SAVARESE, J.J.; ALI, H.H. et al: Histamine releasing potencies of atracurium dimethyl-tubocurarine and tubocurarine. *Br. J. Anesth.* 55: 105S, 1983.

BATEMAN,D.N.; CHAPMAN,P.H. and RAWLINS,M.D: Effects of astemizole on histamine-induced weal and flare. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 25: 547-551, 1983.

BEAMISH, D. and BROWN, DT: Adverse responses to i.v. anaesthetics. *Br. J. Aneasth.* 53: 55-59, 1981.

BEAVEN,M.A: Histamine. *N. Engl. J. Med.* 30: 294-302, 1976.

BEAVEN,M.A: Anaphilactoid reaction to anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 55: 3-5, 1988.

BECKER,E.L: Chemottatic factors of inflamation. *Treads. Pharmacol. Sci.* 4: 223-225, 1983.

BOILEAU, S.; HUMMER-SIGIEL, M.; MOELLER, R. et al: Re-assessment of the respective risks of anaphilaxis and histamine release due todiferent anaesthetic drugs. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 195-204, 1985.

BOVET,D.; DEPIERRE,F. and LESTRANGE,Y: Propietes cuararisant des ethers phenoliques a fuction amonium quaternarie. *Compte. Rend. Herd. Searces. Acad. Sc.* 225: 74-76, 1947.

BOWMAN, R: Musculo estriado y transmision neuromuscular. Farmacologia. Bases bioquimicas y patológicas. Ed. Interamericana. Segunda edicion. 17.1-17.47, 1984.

BRIGGS,L.P.; CLARKE,R.S.J. and WATKINS,J: An adverse reactions to the administration of disoprofol (Diprivan). *Anaesthesia*. 37: 1099-1112, 1982.

BRISTOW,M.R.; GINEBERG,R. and HARRISON,D.C: Histamine and the human heart the other receptor system. *Am. J. Cardiol*. 49: 249-251, 1982.

BUCKLAND, R.S. and AVERY, A.F.: Histamine release following pancuronium: A case report. *Br. J. Anaesth*. 45: 518-521, 1973.

COCHRANE,D.E. and DOUGLAS,W.W: Histamine release by exocitosis from rat mast cells on reduction of extracellular sodium: a secretory response inhibited by calcium, strontium,barium or magnesium. *J. Phisiol*. 257: 433-448, 1976.

COMROE,J.H. and DRIPSS,R.D: The histamine-like action of curare and tubocurarine injected intracutaneously and intraarterially in man. *Anesthesiology*. 7: 260-262, 1946.

CONIL,C.; BORNET,J.L.; JEAN-NOEL,M.; et al: Choc anaphilactique au pancuronium et au vecuronium. *Ann. Fr. Anesth. Reanim*. 4: 241-243, 1985.

COOPER,J.R.; BLOOM,F.E. and ROTH,R.H: Cyclic nucleotides prostaglandims and histamine. In: The Biochemical basis of neuropharmacology (3rd. ed) New York. 632-650, 1978.

COPENHAVER,J.H.Jr.; NAGLER,M.E. and GOTH.A: The intracelular distribution of histamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 109: 401-410, 1953.

CORK,R.C.; GALLO,J.A. and PUCHI,R.N: Histamine and hemodynamic response after atracurium vs vecuronium. *Anesth. Analg.* 66: S-191, 1987.

CROOK.R.B.; BAZAN,N.G.; ALVARADO,J.A. et al: Histamine stimulation of inositol phosphate metabolism in culltured human non pigmented ciliary ephitelial cells. *Curr. Eye Res.* 8: 415-422, 1989.

DIXON,M. and WEBB,E.C: Enzimes. London, Longman. 47-206, 1979.

DOENICKE,A. and LORENZ,W: Anti H1 and anti H2 premedication. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 214-220, 1985.

DOENIKE,A.; LORENZ,W. and BEIGL,R: Histamine release after i.v. application of short-acting hypnotics: a comparison of etomidate, althesin and propanidid. *Br. J. Anaesth.* 45: 1097-1103, 1983.

DOENIKE,A.; LORENZ,W. and HUG,P: Histamine et etomidate. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 19: 207-210, 1982.

DUKE, P.C.; FUNG, H. and GARTNER, J.: The myocardial effects of pancuronium. *Can. Anaesth. Soc. J.* 22: 680-686, 1975.

DVORAK, A.M.; GALLI,S.J.; SCHULMAN,E.S. et al: Basophil and mast cell degranulation ultraestructural analysis of mechanims of mediator release. *Federat. Proc.* 42: 2510-2515, 1983.

EBBLI,C.; SALOMONE,M. and TAGLIASACCHI,C: Clinica delle reazioni da ipersensibilita ai farmaci. *Min. Anest.* 48: 577-590, 1982.

ELFENBEIN,G.J.; ASHK\[illegible]ZI,Y.J. and BARTH,K.C: Inhibition of T cell colory formation by histamine: blokage of histamine inhibition by cimetidine. *Transplant. Proc.* 19: 290-295, 1987.

ELLIS,H.V.; JOHNSON,A.R. and MORAN,N.C: Selective release of histamine from rat mast cells by several drugs. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 175: 627-631, 1980.

ENNIS,M. and LORENZ,W: Modulation of histamine release by fatty acids, a'new in vitro model investigating adverse drug reactions in various species. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 4: 124-128, 1985.

FACON, A.; GOSSET, P.; TONNEL, A.B. et al: Leukocyte histamine release and skin test in the diagnosis of anaphylactoid reactions to anaesthetics. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 233-237, 1985.

FAIRRIS, G.M. and FAIRRIS, N: Cimetidine's effect on dermal H1-receptor antagonist tolerance. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 19: 272-274, 1985.

FISHER, M.M. and MUNRO, E.: Life-threating reactions to muscle relaxants. *Anesth. Analg.* 62: 559-564, 1983.

FISHER,M.M. and BALDO,B.A: Role of IgE in anaphilactoid reactions during anaesthesia. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 4: 133-136, 1985.

FISHER,M.M. and MORE,D.G: The epidemiology and clinical feature of anaphilactic reactions in anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care*. 9: 226-234, 1981.

FISHER,M.M. and ROFFE,D.J: Allergy, atopy and IgE. *Anaesthesia*. 39: 213-217, 1984.

FISHER,M.M: Skin testing in the preoperative diagnosis of anaesthetic allergy. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 192-194, 1985.

FITZAL, S.; GILLY, H. and ILIAS, W.: Comparative investigations on the cardiovascular effects of ORG NC 45 and pancuronium in dogs. *Br. J. Anaesth.* 55: 641-646, 1983.

FLOWERS,F.P.; ARAUJO,O.E. and NIEVES,C.H: Antihistamines. *Int. J. Dermatol.* 25: 224-231, 1986.

FRUTH,R: Anaphylasis and drug reactions: Guidelines for detection and care. *Heart and Lung*. 9: 662-664, 1980.

GALLETLY,D.C. and TREUREN,B.C: Anaphilactoid reactions drugs anaesthesia. *Anaesthesia*. 40: 329-333, 1985.

GALLETLY,D.C: Comparative cutaneous histamine releaseby neuromuscular blocking agents. *Anaesth. Intensive. Care.* 14: 365-369, 1986.

GENDREAU-REID,L.; SIMONS,K.J. and SIMONS,F.E: Comparison of the supressive effect of astemizole, terfenadine and hidroxyzime on histamine-induced wheals and flares in humans. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77: 335-340, 1986.

GHYS, L. and RIHOUX, J.P: Pharmacological modulation of cutaneous reactivity to histamine: a double-blind comparative study between cetirizine,terfenadine and astemizole. *J. Int. Med. Res.* 17: 24-27, 1989.

GINSBURG,R.; BRISTOW,M.R.; STINSON,E.B. et al: Histamine receptors in the human heart. *Life Sci.* 26: 2245-2249, 1980.

GIRSH,L.S. and PERELMUTTER,L.I: The diagnosisof, drug allergies utilizing in vitro mast cell test and IgE inhibition test. *Immunol Allergy Pract.* 3: 158-168, 1978.

GOTH,A: Histamine release by drugs and chemical. In M. Schacter (ed) Internationa Encyclopedia of Pharmacology and Therapy: Histamine and Antihistamines. 25-43, 1973.

GOWLAND,G: The skin as indicator of potential anaphylactoid reactions. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 173-175, 1985.

GROSMAN,N: Histamine release from isolated rat mast cells: effect of morphine and related drugs and their interaction. *Agents.Actions.* 11: 196-203, 1981.

HANSON,J.M.; RUMJANEK,V.M. and MORLEY,J: Mediator of cellular immune reaction. *Pharmac. Ther.* 17: 165-198, 1982.

HARRISON, J.F. and BIRD, A.G: Anaphylasis to precuraring doses of gallamine triethiodide. *Anaesthesia.* 41: 600-604, 1986.

HAST,R.; BERNELL,P. and HANNSON,M: Cimetidine as an immune response modifier. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* 6: 111-113, 1989.

HAUPTMANN,G.; GOETZ,J.; STEIB,A. et al: Medicaments inhibant l'activation du complement. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 210-213, 1985.

HAVAS, T.E.; COLE, P. and PARKER, L: the effects of combined H1 and H2 histamine antagonist on alteration in nasal airflow resistence induced by topical histamine provocation. *J. Allergy Clin. Inmunol.* 78: 856-860, 1986.

HAZAMA, A.; YADA, T. and OKADA, Y: Hela cells have histamine H1-receptors which mediate activation of the K+ conductance. *Biochim. Biophys Acta.* 845: 249-253, 1985.

HELLSTRAND,K. and HERMODSSON,S: Histamine H2-receptor-mediated regulation of human natural killer cell activity. *J. Immunol.* 137: 656-660, 1986.

HERRERA,M: Shock anafiláctico. *An. Esp. Pediatr.* 21: 359-366, 1984.

HOFMAN,J.; RUTKOWKI,R. and MICHALSKA,I: Comparison of the effects of cimetidine and ranitidine in histamine provocation test in atopic asthma. *Agents Action.* 27: 202-204, 1989.

HOLGATE, S.T.; EMANUEL, M.B. and HAWARTH, P.H: Astemizole and other H1-antihistaminic drug treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 76: 375-380, 1985.

HOVI-VIANDER,M. and VIANDER,M: Atopy and anaesthetic compications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 27: 102-107, 1983.

HUGHES,P.J.; HOGATE,S.T.; ROATH,S. et al: The relationship betwen cyclic AMP changes and histamine release from basophill-rich human leucocytes. *Biochem. Pharmacol.* 32: 2557-2563, 1983.

HUNTER,J.M: Adverse effects of neuromuscular blocking drugs. *Br. J. Anaesth.* 59: 46-60, 1987.

ISHIZAKA,T: Biochemical analysis of triggering signals induced by birdging of IgE receptors. *Federat. Proc.* 14: 17-21, 1982.

IWATSUKI, N.; HASHIMOTO, Y.; AMAHA, K. et al.: Inotropic effects of non-depolarizing muscle relaxants in isolated canine heart muscle. *Anaesth. Analg.* 59: 717-721, 1980.

JOHANSEN, S.H.; JORGENSEN, M. and MOLBECK, S: Effect of tubocurarine on respiratory and nonrespiratory muscle power in man. *J. Appl. Physiol.* 19: 990-993, 1964.

KAHLSON,G. and ROSENGREN,E: Biosyntesis and Phisiology of histamine. Edward Arnold. London. 245-260, 1971.

KALIHER, M.; SHELHAMER, J.H.; and OTTESEN, E.A: Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 69: 283-289, 1986.

KNIGHT, A: Astemizole a new, non-sedating antihistamine for hayfever. *J. Otolaryngol.* 14: 85-88, 1985.

KORO, O.; DOVER, J.S.; FRANCIS, D.M. et al: Release of protaglandin D2 and histamine in a case of localized heat urticaria and effect of treatment. *Br. J. Dermatol.* 115: 721-728, 1986.

KUBOTA,Y: Effects of tubocurarine on plasma histamine concentration in the rat. *Br.J.Anaesth.* 58: 1397-1403, 1986.

LAFOREST,M.; MORE,D. and FISHER,M: Predeisposing factors in anaphilactoid reactions to anaesthetic drugs in an australian population: the role of allergy, atopy and previons anaesthesia. *Anaesth. Inntensive Care.* 8: 454-459, 1980.

LAGUNOFF,D.; MARTIN.T.W. and READ.G: Agents that release histamine from mast cells. *Ann. rev. Pharmacol. Toxicol.* 23: 331-351, 1983.

LANGREHR,D.; NEWTON,D. and AGOSTON,S: epidemiology of adverse reactions in anaesthesia in Germany and The Netherlands. *Klin. Wochenschr.* 60: 1010-1016, 1982.

LAU,L.C.; ADAIKAN,P.G. and RATNAM,S.S: Effect of histamine on human vas deferens in vitro. *Br. J. Urol.* 64: 423-427, 1989.

LAVERY, G.G.; CLARKE, R.S.J. and WATKINS, J: Histaminoid responses to atracurium, vecuronium and tubocurarine. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 180-183, 1985.

LAVERY,G.G.; BOYLE,M.M. and MIRAKHUR,R.K: Probable histamine liberation with atracurium. *Br. J. Anaesth.* 57: 811-813, 1987.

LAXENAIRE, M.C. and MONERET-VAUTRIN, D.A.: Le risque allergique en anesthesie-reanimation. Edit. Masson. Paris. 17: 119-126, 1990.

LAXENAIRE,M.C: Diagnostic d'un accident anaphilactoide peranesthesique. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1: 265-266, 1982.

LE CAM,B.; TANGUY, R.L. and EGRETEAU,J.P: Les accidents anaphilactoides graves en anaesthesie. *Sem. Hop.* 46: 2691-2695, 1982.

LEVINE,R.J.; SATO,T.L. and SJOERDSMA,A: Inhibition of histamine syntesis in the rat by hydrazino analog of histidine and 4-bromo-3-hdroxybenzylloxamine. *Biochem. Pharmacol.* 14: 139-143, 1965.

LEVO, Y.; HARBECK, R.J. and KIRKPATRICK, C.H: The regulatory effect of histamine on the in vitro syntesis of IgE. *Allergy.* 41: 26-29, 1986.

LEVY,M.; LIPSHITTZ,M. and ELIAKIM,M: Hospital admussions due to adverse drug reactions. *Am. J. Med. Sci.* 277: 49-56, 1979.

LEYNADIER,F.; CALINAUX,C. and DRY,J: Predictive value of intradermal test with muscle reaxants. *Ann. Fr. Anessth. Reanim.* 8: 98-101, 1989.

LO, W.W. and FAN, T.P: Histamines stimulates inositol phosphate acumulation via the H1 receptor in cultured human endothelial cells. *Biochem. Biophys Res. Comum.* 148: 47-53, 1987.

LOH, L.: The cardiovascular effect of pancuronium bromide. *Anaesthesia.* 25: 356-363, 1970.

LORENZ.W.; OHMANN,O. and DOENIKE,A: Histamine release in anesthesia and surgery: a new method to evaluate its clinical significances with several types of casual relationship. *Clin. Anaesthesiol.* 2: 403-409, 1984a.

LORENZ,W.; NEUGEBAUER,E. and SCHMAL,A: Le dosage de l'histamine plasmatique lors de reactions anaphilactoides chez le sujet anesthesie. influence des methodes de prelevement et de la preparation du plasma sur l'histamine mesuree. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1: 271-276, 1982b.

LORENZ,W.; ROHER,H.D. and DOEKIKE,A: Systemic and local changes of histamine cncentration in plasma and wound exudates in the perioperative period. *Clin. Research. Review.* 4: 151-158, 1984b.

LORENZ,W.; DOENIKE,A. and MEYER,R: Histamine release in man by propanidid and thiopentone: pharmacological and clinical consecuences. *Br. J. Anaesth.* 44: 355-360, 1982a.

LUENGO-FERNANDEZ,E: Profilaxis y tratamiento del shock anafiláctico por ccntrastes yodados. *Rev. Esp. Anest. Reanim.* 26: 397-403, 1979.

MADDEN,A.P: Bradycardia after the use of atracurium. *Br. Med. J.* 287: 760-763, 1988.

MARCELLE,R. and LECOMTE,J: Propietes amtihistaminiques de L'astemizole chez L'asthmatique asyntomatique. *Rev. Fr. Allerg. Inmunol. Clin.* 23: 15-17, 1983.

MARIA, Y.; GROSDIDIER, J.P.; HABERER, D.A. et al: Prospective preoperative skin prick testing with muscle relaxants in 300 surgical patients. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 8: 301-305, 1989.

MATHIEU, A. and LAXENAIRE, M.C: Symposium on the allergic risk in anaesthesia. *Anesthesiology.* 44: 274-277, 1976.

MATTHEWS,K.P: The urticarias: current concepts in pathogenesis and treatament. *Drugs.* 30: 552-560, 1985.

McCULLOUGH,L.S.; REIER,C.E. and DELAUNOIS,A.L: The effects of d-tubocurarine on spontaneus postganglionic sympatetic activity and histamine release. *Anesthesiology*. 33: 328-334, 1987.

McDOWALL, S.A. and CLARKE, R.S.J.: A clinical comparison of pancuronium with d-tubocurarine. *Anaesthesia*. 24: 581-590, 1969.

MERCER,J.D: A severe anaphylactic reaction to atracurium. *Anaesth. Intens. Care*. 12: 262-267, 1984.

MILLER, R.D.; EGER, E.I. and STEVENS, W.C: Pancuronium induced tachicardia in relation to alveolr halothano, dose of pancuronium and prior atropine. *Anesthesiology*. 42: 352-355, 1975.

MISHIMA.S. and YAMAMURA,T: Anaphilactoid reaction to pancuronium. *Anesth-Analg*. 63: 865-866, 1984.

MONERET-VAUTRIN,D.A.; WIDMER,S.; GUEANT,J.L.; et al: Simultaneous anaphilaxis to thiopentone and a neuromuscular bloker: a study of two cases. *Br. J. Anaesth*. 64: 743-745, 1990.

MONERET-VAUTRIN,D.A.; MOELLER,R.; MALINGREY,L. et al: Anaphilactoid reaction to general anaesthesia: A case of intolerance sodium benzoate. *Anaesth. Intensive Care.* 10: 156-157, 1982.

MONERET-VAUTRIN,D.A.; LAXENAIRE,M.C. and MOUTON,C: Modified skin reactivity to muscle relaxant and hypnotic drugs in anaphilasis after giving anti H1, H2 drugs and tritoqualine. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 225-230, 1985.

MONERET-VAUTRIN,D.A.;GUEANT,J.L.;KAMEL,L.; et al: Anaphilaxis to muscle relaxants: cross-sensitivity studied by radio-immunoanalisys compared to intradermal test in 34 cases. *Journal of Allergy and clinical immunology.* 82: 745-752, 1988.

MORELL,A.M. and DELAAGE,M.A: Immunoanalysis of histamine through a novel chemical derivatization. *Journal of allergy and clinical immunology.* 79: 646-654, 1988.

MOSS,J. and ROSOW,C.E: Histamine release by narcotic and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology.* 59: 330-339, 1983.

MOSS,J.; ROSOW,C.E. and SAVARESE,J: Role of histamine in the hipotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology*. 55: 19-25, 1981.

MOSS,J: Histamine release in anesthesia and surgery. *N. Engl. Reg. Allergy Proc.* 6: 28-36, 1985.

MOUDGIL,G.C: Anesthesia and allergic drug reactions. *Can. Anaesth. Soc. J.* 33: 400-414, 1986.

NORMAN, J.; KATZ, R.L. and SEED, R.F.: The neuromuscular bloking action of pancuronium in man during anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 42: 702-709, 1970.

NORTH,F.C.; KETTELKAMP,B.A. and HIRSHMAN C.A: Comparison of cutaneous and in vitro histamine release by muscle relaxants. *Anesthesiology*. 66: 543-546, 1987.

OCCELLI,G.; SABAN,Y.; BARBARINI,A. et al: Accidents anaphilactoides graves survenus au cours d'une anesthesie generale. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2: 300-303, 1983.

PARACELLS,K: Histamine: implications for anesthesia practice. *Aana. J.* 56: 413-418, 1988.

PARK,W.Y. and MAcNAMARA,T.E: Temperature chage and neuromuscular blockade by d-tubocurarine or pancuronium in man *Anesthesiology*. 50: 161-168, 1987.

PATON,D.M. and WEBSTER,D.R: Clinical pharmacokinetics of H1 receptor antagonits (the antihistamines). *Clin. Pharmacokin*. 10: 477-497, 1985.

PATON,D.M: Histamine release by compounds of simple chemical structure. *Pharmaological Reviews*. 9: 269-328, 1957.

PAULI,G. and LANDRY,Y: Cellular histamine release and anaphilactic mediators. *Ann.Fr.Anesth. Reanim*. 4: 101-108, 1985.

PERNOW,B: Studies on substancia P. Purification ocerrence and other biological actions. *Acta Phisiologica Scandinavica*. 29: 105-108, 1953.

PHILBIN,D.M.; MOS,J. and ROSOW,C.E: Histamine release with intravenous narotics protective effects of H1 and H2 receptor antagonist. *Klin Wochenschr*. 60: 1056-1060, 1982.

PHILBIN,D.M.; MOSS,J.; AKINS,C.W. et al: The use of H1 and H2 histamine blokers with high dose morphine anesthesia a double blind study. *Anesthesiology*. 55: 292-296, 1981.

PINET, F.; MIZRAHI, J. and MENARD, J: role of cyclic AMP in renin secretion by human transfected juxtaglomerular cells. *J. Hypertens. Suppl*. 4: 421-423, 1986.

PIPKORN, V. and ANDERSSON, M: Tropical dermal anaesthesia inhibits the flare but not the weal response to allergen and histamine in the skin-pick test. *Clin. Allergy*. 17: 307-311, 1987.

POWELL,J.R. and BRODY,M.J: Participation of H1 and H2 histamine receptors in phisiological vasodilator response. *Am. J. Physiol*. 231: 1002-1007, 1976.

RAFFERTY, P.; BEASLEY, R. and HOLGATE, S.T: The contribution of histamine to inmediate bronchoconstriction provoked by inhalad allergen and adenosine 5' monophosphate in atopic asthma. *J. Allergy Clin. Inmunol*. 75: 126-129, 1985.

RICHARDS, D.M.; BROGDEN, N.N.; HEEL, R.C. et al: Astemizole a review for its pharmacodynamic properties and therapeutics eficacy. *Drugs*. 28: 38-61, 1984.

RIN(, J.; ROTHENBERGER, K.H. and CLAUSS, W: Prevention of anaphylactoid reactions after radiographic contrast media infusion by combined histamine H1 and H2 receptors antagonist, results of a prospective controlled trial. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 78: 9-14, 1985.

RING,J. and MESSMER,K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1: 466-469, 1977.

ROBERTSON,E.N.; BOOIJ,L.H.D.;FRAGEN,R.J. et al: Intradermal histamine release 3 muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 27: 203-205, 1983.

ROITT,I: Inmunologia esencial. Edit. Jims. Barcelona. 205-238, 1987.

SAGE,D: Intradermal drug testing following anaphilactoid reactions during anaesthesia. *Anaesth. Intensive. Care.* 9: 381-386, 1981.

SALEM,M.R.; KIM,Y. and ELETR,A.A: Histamine release following intravenous injection of d-tubocurarine. *Anesthesiology.* 29: 380-382, 1988.

SAMUELSSON,B: Leukotrines: Mediators of inmediate hipersensivity reactions and inflamation. *Science*. 220: 568-574, 1983.

SAUCEDO, R. and ERILL, S. Morphine-induced skin wheals: a possible model for the study of histamine release. *Clin. Pharmacol. Ther.* 38: 365-370, 1985.

SAXENA, P.R.; DHASMANA, K.M. and PRAKASH, O.: A comparison systemic and regional hemodynamic effects of d-tubocurarine, pancuronium and vecuronium. *Anaesthesiology*. 59: 102-108, 1983.

SCOTT, R.P.F.; SAVARESE, J.J. and ALI, H.H: Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Anesthesiology*. 61: A 287, 1984.

SCOTT,R.P.F.; SAVARESE,J.J.; BASTA,J. et al: Atracurium: clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Br.J.Aaesth*. 57: 550-553, 1985.

SCHACHTER,M: the release of histamine by pethidine, atropine, quinine and other drugs. *Br.J.Pharmacol*. 7: 646-654, 1952.

SINGH, Y.N.; MARSHALL, I.G. and HARVEY, A.L: Depression of trnsmitter release and postjuctional sensitivity during neuromuscular block produced by antibiotics. *Br. J. Anaesth.* 51: 1027-1031, 1979.

SIRAGANIAN,R.P: Histamine secretion from mast cells and basophils. *Tred. Pharmacol. Sci.* 4: 432-437, 1983.

SNIPER,W: The estimation and comparison of histamine release by muscle relaxants in man. *Br. J. Anaesth.* 24: 232-237, 1982.

SOKOLL, M.D. and GERGIS, S.D: Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology.* 55: 148-150, 1981.

STIEGLITZ,P. and LAXENAIRE,M.C: Rappaport de synthese aspects cliniques des accident supposes allergiques de l'anesthesie locale ou generale apparaisant en periode per-ou posoperatorie inmediate. *Ann. Anesth. Franc.* 17: 159-162, 1976.

STOELTING, R.K: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology.* 36: 612-615, 1972.

STOELTING,R.K: Allergic reactions during anesthesia. *Anesth. Analg.* 62: 341-356, 1983.

STOKES,T.C. and FEINBERG,G: Bloking of histamine-induced conjuntivitis by the oral anthihistamine, astemizole. *Br. J. Clin. pharmacol.* 25: 771-773, 1988.

TALLARIDA,R.J.; and JACOB,L.S: The dose-response relation in pharmacology. New York, Singer-Verlag. 49-84, 1979.

TASAI, S.K. and LEE, C: Ketamine potentiates nondepolarizing neuromuscular relaxants in a primate. *Anesth. Analg.* 68: 5-8, 1989.

TAYLOR, P: Neuromuscular bloking agents. The pharmacological baris of terapeutics. Godman and Gilman's (7 ed.). New York. Macmillan. 222-235, 1985.

TING, S.; RAULS, D.O. and REIMAN, B.E.F: Inhibitory effect of hydroxizime on antigen-induced histamine release in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75: 63-66, 1985.

TYOELAHTI,H. and LAHTI,A: Start and end of the affets of terfenadine and astemizole on histamine-induced wheals in human skin. *Acta Derm. Venerol.* 69: 269-271, 1989.

VAN CAUWENBERGE,P.B: Nasal challenge test with astemizole. In: astemizole a new non sedative, long-acting H1 antagonist. Oxford, Medical Education Services. 55-62, 1984.

VERMA,S.C. and McNEIL,J.H: Cardiac histamine receptors and cyclic AMP. *Life Sci.* 19: 1797-1799, 1976.

VERVOLET,D.; ARNAUD,A.; DOR,P. et al: release mechanisms for those mediators involved in muscle relaxant allergy. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 4: 137-138, 1985.

VERVOLET,D: Allergy to muscle relaxants and related compounds. *Cli. Allergy.* 15: 501-508, 1985.

VIGORITO, C.; GIORDANO, A. and CAPRIO, L: Effects of histamine on coronary hemodinamics in humans: role of H1 and H2 receptors. *J. Amm. Cell. Cardiol.* 10: 1207-1213, 1987.

WATKINS,J.; CLARKE,R.S.T. and FEE,J.P.H: The relationship betweeen reported atopy or allergy and immunoglobulins: a preliminary study. *Anaesthesia.* 36: 582-585, 1981.

WATKINS,J: Anaphilactoid reactions to i.v. substances. *Br. J. Anesth.* 51: 51-60, 1979.

WATKINS,J: Evaluation pratique de l'implication du complement au cours des reactions anaphilactoides. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1: 279-283, 1982.

WEISSMAN,G: The eicosanoids of asthma. *N. Engl. J. Med.* 308: 454-458, 1983.

WHITE,J.M. and RUMBOLD,G.R: Behaviomal effects of histamine and its antagonists: a review. *Psychopharmacology.* 95: 1-14, 1988.

WIHL, J.A.; PETERSEN, B.N.; PETERSEN, L.N. et al: Effect of the nonsedative H1-receptor antagonist astemizole in perennial allergic and nonallergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 75: 720-727, 1988.

WITHINGTON,D.E: Relevance of histamine to the anaesthetist. *Br. J. Hosp. Med.* 40: 264-270, 1988.

WOOD,M.; WATKINS,J.; WILD,G. et al: Skin testing in the investigation of reactions to intravenous anaesthetic drugs. A prospective trial of atracurium and tubocurarine. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4: 176-179, 1985.