

## Caracterización de los receptores histaminérgicos en la vejiga urinaria de los óvidos

S. Benedito, G. Costa, L. Rivera y A. García-Sacristán

Cátedra de Fisiología  
Facultad de Veterinaria  
Universidad Complutense de Madrid  
28040 Madrid (España)

(Recibido el 20 de octubre de 1986)

S. BENEDITO, G. COSTA, L. RIVERA and A. GARCIA-SACRISTAN. *Characterization of the histaminergic receptors in the sheep urinary bladder*. Rev. esp. Fisiol., 43 (3), 323-328, 1987.

The effect of histamine was studied simultaneously on isolated smooth muscle preparations obtained from the body and base of the bladder of sheep. The histamine had a contractile effect mediated specifically through H<sub>1</sub> receptors. It appears that the effect of histamine is not mediated through either a cholinergic or an adrenergic mechanism.

**Key words:** Histaminergic receptors, Histamine, Urinary bladder, Sheep.

En la funcionalidad del músculo liso de la vejiga urinaria están implicadas respuestas colinérgicas, adrenérgicas y no colinérgicas-no adrenérgicas (1, 10, 15, 21).

La histamina a través de receptores H<sub>1</sub> provoca la contracción del músculo liso de íleon (12), vesícula biliar (24) y de la tráquea (4). Sin embargo, en el músculo liso del omaso de la oveja, la estimulación de los receptores H<sub>1</sub> produjo una relajación así como también la estimulación de los H<sub>2</sub> (23).

En la vejiga urinaria de cobaya y de conejo, la histamina produce un efecto contráctil del músculo liso de la base y

del cuerpo (9, 13, 14), estando esta acción mediada por la estimulación de receptores del subtipo H<sub>1</sub>. Sin embargo, como sugieren TANIYAMA *et al.* (20), la histamina puede inhibir la contracción no colinérgica por estimulación eléctrica a través de receptores del subtipo H<sub>2</sub>. Ante esta variabilidad de resultados, en el presente trabajo se estudian la presencia y tipos de receptores histaminérgicos en el músculo liso del cuerpo y la base de la vejiga urinaria de los óvidos, así como la posible influencia en las respuestas de mecanismos adrenérgicos y colinérgicos.

### Material y Métodos

Se han utilizado óvidos adultos, machos y hembras sin lesiones en ninguno

\* Correspondencia a Dr. S. Benedito.

de sus componentes del aparato urinario, procedentes del Matadero Gypisa (Madrid).

Las vejigas, extraídas *in situ*, eran sumergidas inmediatamente en una solución Krebs a 4°C y transportadas al laboratorio en un tiempo aproximado de 30 minutos. De cada vejiga se disecaba una tira longitudinal de músculo detrusor de 10 milímetros de longitud y 3 mm de ancho desprovista de su capa mucosa. De la zona de la base se disecaba una tira longitudinal de 8-10 mm de longitud y 2-3 mm de ancho, que abarcaba desde la parte superior de la uretra proximal hasta el nivel de los orificios ureterales.

Estas tiras se suspendían en un baño para órganos de 20 ml de capacidad, con solución Krebs aireada con una mezcla de oxígeno (95%) y CO<sub>2</sub> (5%), a 37°C, fijando el extremo distal a la base de la copa del baño y el extremo proximal a un transductor isotónico (Mod. TYP B) someténdolas a una tensión de 1 g y se registraron en un aparato de cuatro canales Multicorder (MC), ambos de Hugo Sachs Elektronik.

Antes de empezar a registrar se esperaron de 60 a 90 min para que la actividad fuera estable.

Tanto en el músculo detrusor como en la base de la vejiga se obtuvieron curvas dosis-respuesta de histamina. La respuesta contráctil a la histamina se expresó como un porcentaje de la respuesta máxima en cada curva, interpolándose los valores de la ED<sub>50</sub>, frente a dosis fijas de triprolidina (10<sup>-10</sup> M y 10<sup>-8</sup> M), cimetidina (10<sup>-4</sup> M) y atropina (10<sup>-5</sup> M).

Asimismo, tiras de músculo detrusor y base eran estimuladas con una dosis de histamina (10<sup>-5</sup> M). Las respuestas obtenidas se registraron posteriormente frente a dosis crecientes (10<sup>-7</sup> M a 10<sup>-4</sup> M) de tetraetilamonio, escopolamina, fentolamina y propranolol. En todos estos experimentos se realizaron varios controles previos hasta obtener respuestas reproducibles. Las respuestas obtenidas en pre-

sencia de las sustancias anteriormente mencionadas eran así expresadas con respecto al porcentaje de la respuesta máxima.

Las sustancias utilizadas han sido: histamina, atropina (Merck), cimetidina (SK & F), triprolidina, tetraetilamonio, escopolamina (Sigma), fentolamina (Ciba) y propranolol (ICI Farma).

Todos los resultados se han expresado como media ± ESM y los datos se han analizado según el test de la t de Student y el análisis de la varianza, con un computador Ericsson PC.

## Resultados

La histamina produjo, a la escala de dosis utilizada (10<sup>-7</sup> M a 10<sup>-4</sup> M), un efecto contráctil dosis dependiente tanto de las tiras de músculo detrusor como de las de la base de la vejiga. La respuesta fue máxima a 5 × 10<sup>-5</sup> M en ambos tejidos. Los valores de la ED<sub>50</sub> fueron de 2,8 × 10<sup>-6</sup> M en el detrusor y 2,6 × 10<sup>-6</sup> M en la base. La adición al baño de triprolidina (10<sup>-10</sup> M y 10<sup>-8</sup> M) antagonista de los receptores H<sub>1</sub>, produjo, tanto en el detrusor como en la base de la vejiga, una inhibición significativa de las respuestas contráctiles producidas por histamina (figs. 1 y 2), siendo este antagonismo a las dosis utilizadas de tipo no competitivo.

La cimetidina (10<sup>-4</sup> M) no produjo ninguna inhibición significativa de la curva dosis respuesta de histamina tanto en el músculo detrusor como en la base de la vejiga (figs. 1 y 2).

La atropina (10<sup>-6</sup> M) produjo una moderada desviación a la derecha de la curva dosis respuesta en ambas estructuras.

En el músculo detrusor y en la base de la vejiga urinaria los bloqueantes adrenérgicos, propranolol y fentolamina, a concentraciones equimolares no producen bloqueo significativo de las concentraciones producidas por histamina.

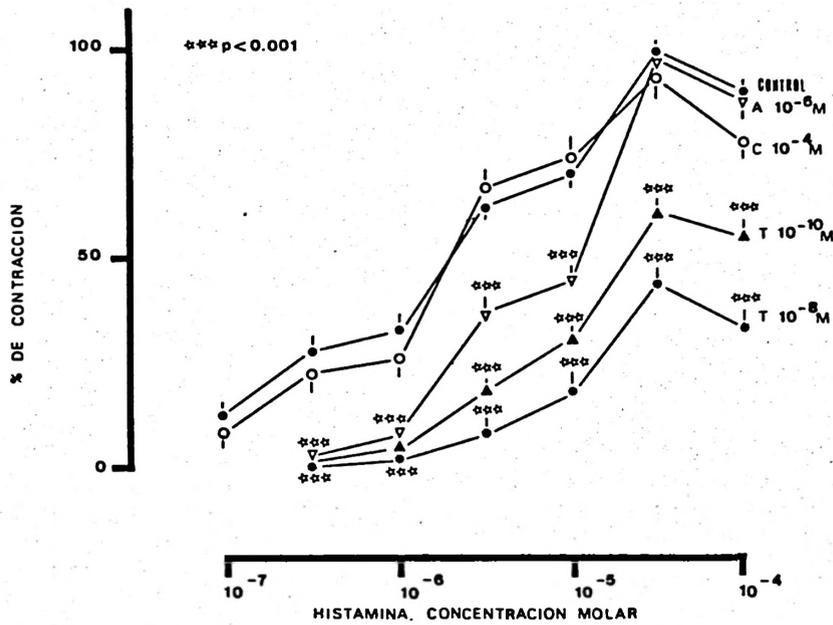


Fig. 1. Curva dosis-respuesta de histamina en tiras de músculo detrusor antes (control, n = 24) y después de la administración de triprolidina (T, n = 6), cimetidina (C, n = 6) y atropina (A, n = 6). Los resultados se expresan como media ± ESM.

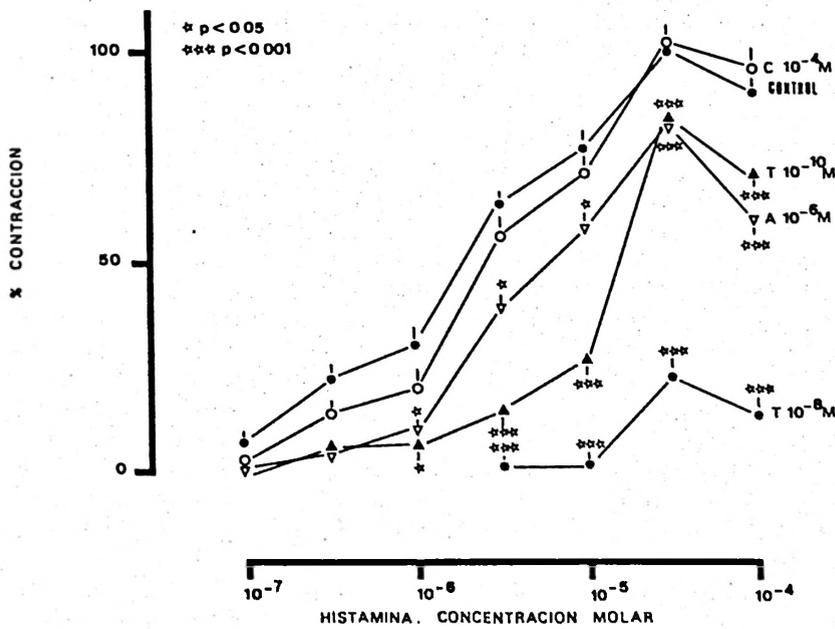


Fig. 2. Curva dosis-respuesta de histamina en tiras de la base de la vejiga antes (control, n = 24) y después de la administración de triprolidina (T, n = 6), cimetidina (C, n = 6) y atropina (A, n = 6). Los resultados se expresan como media ± ESM.

Tanto el propanol ( $10^{-4}$  M) en la base de la vejiga como la fentolamina ( $10^{-4}$  M) en el músculo detrusor causan una inhibición ligeramente significativa ( $p < 0,05$ ). El tetraetilamonio ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M) no bloquea el efecto de la histamina ( $10^{-5}$  M). Sobre ambas estructuras, la escopolamina ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M), no tiene un efecto inhibitorio claro y sólo en el detrusor, a dosis de  $10^{-4}$  M, produce un 33% de inhibición de la contracción de histamina.

### Discusión

De los resultados obtenidos en este estudio, se observa que dentro del efecto estimulante dosis dependiente producido por la histamina en el detrusor y en la base no existe una diferencia marcada entre ambas estructuras, teniendo en cuenta las  $ED_{50}$  calculadas. Estos resultados son semejantes a los obtenidos en la vejiga del conejo (23), pero difieren ligeramente de los obtenidos en cobaya, hombre y perro (13) en los que la histamina presenta un efecto contráctil mucho mayor en el detrusor que en la base. Esta discrepancia puede ser debida a la diferente orientación de las tiras basales utilizadas.

La inhibición altamente significativa de la curva dosis respuesta de histamina determinada por triprolidina ( $10^{-10}$  M y  $10^{-8}$  M) tanto en el detrusor como en la base de la vejiga, además del escasísimo efecto de la cimetidina, bloqueante de los receptores  $H_2$ , sugiere que el efecto contráctil de la histamina en las estructuras estudiadas está mediado fundamentalmente por los receptores  $H_1$  que serían, de acuerdo con WALDMANN *et al.* (25), estimulantes y confirman los resultados obtenidos en la vejiga de conejo (9) y en la de cobaya (13, 14).

La posible mediación en las respuesta a la histamina, en el músculo liso de la vejiga urinaria, de mecanismos colinérgicos o adrenérgicos está aún poco clara. De nuestros resultados se desprende que no hay una implicación de mecanismos

colinérgicos ganglionares en la respuesta de histamina ni en el músculo detrusor ni en la base, ya que el tetraetilamonio no tiene efecto sobre las contracciones provocadas por histamina, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en conejo y en cobaya, perro y hombre (9, 13).

Algunos autores sugieren una implicación de los receptores muscarínicos en la vejiga urinaria de conejo (9) o que la acción de la histamina no está mediada por mecanismos colinérgicos, particularmente los muscarínicos en la cobaya, perro y hombre (13, 14). Nuestros resultados muestran que aunque la atropina produce una desviación de la curva dosis respuesta de histamina a la derecha, tanto en el detrusor (fig. 1) como en la base (fig. 2) de la vejiga urinaria de la oveja, esta acción no puede deberse a la presencia de un mecanismo muscarínico propiamente dicho, sino a que la atropina tiene propiedades antihistamínicas de tipo competitivo, en virtud de una débil afinidad por los receptores de histamina (2). Además, la escopolamina sólo a dosis muy elevadas ( $10^{-4}$  M) produce una ligera inhibición de la respuesta histamínica.

Por todo ello, se puede pensar que tanto en el músculo detrusor como en la base de la vejiga no existe una mediación colinérgica en las acción de la histamina, aunque no se puede descartar una diferencia interespecífica y, desde ese punto de vista, la vejiga ovina tendría una respuesta similar a la vejiga de cobaya.

Los resultados aquí expuestos sugieren que ningún mecanismo  $\beta$ -adrenérgico estaría implicado en esta respuesta, ya que el bloqueo de estos receptores con propranolol no produce ningún efecto inhibitorio importante en el músculo detrusor ni en la base. Sólo dosis elevadas ( $10^{-4}$  M) producen en la base una inhibición poco significativa (33%) que más que a un mecanismo  $\beta$ -adrenérgico puede ser debido al efecto anestésico que posee el propranolol a altas dosis (22).

El bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico con fentolamina no produce inhibición significativa de las respuestas histaminérgicas, incluso a concentraciones equimolares; sin embargo, a dosis elevadas ( $10^{-4}$  M) produce una inhibición significativa ( $p < 0,01$ ) (42%) en el detrusor, la cual puede ser debida a que muchos bloqueantes adrenérgicos presentan cierta actividad antihistamínica dada la similitud estructural existente entre las distintas aminas biógenas (17).

Además, en el músculo detrusor la estimulación adrenérgica produce un efecto relajante, por lo que parece poco probable que un mecanismo adrenérgico esté implicado en la actividad contráctil de la histamina. Con respecto a la base, la inhibición (24%) causada por dosis de  $10^{-4}$  M de fentolamina no indica una mediación de catecolaminas en esta estructura.

Puede concluirse que el efecto contráctil de la histamina tanto en el detrusor como en la base es debido a los receptores estimulados del subtipo  $H_1$ , no estando aparentemente mediado por ningún mecanismo colinérgico ni adrenérgico.

### Resumen

Se estudia el efecto de la histamina en preparaciones de músculo liso obtenidas del cuerpo y de la base de la vejiga de óvidos, observándose un efecto contráctil mediado específicamente a través de receptores  $H_1$ . El efecto de la histamina no parece estar mediado por mecanismos colinérgicos ni adrenérgicos.

**Palabras clave:** Receptores histaminérgicos, Histamina, Vejiga urinaria, Ovidos.

### Bibliografía

- Ambache, N. y Zar, M. A. A.: *J. Physiol., Lond.*, 210, 761-783, 1970.
- Arunlakshana, O. y Schild, H. O.: *Brit. J. Pharmacol.*, 14, 48-58, 1959.
- Bartlet, A. L. y Hassan, T.: *J. Physiol., London*, 185, 69-70, 1966.
- Chand, N. y Eyre, P.: *Agents Actions*, 5, 277-287, 1975.
- Chen, P. S., Emmel, V. M., Benjamin, J. A. y Distefano, V.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 110, 131-141, 1957.
- Edvarsen, P. y Setekleiv, J.: *Acta Pharmac. Tox.*, 26, 437-445, 1968.
- Everett, S. D. y Mann, S. P.: *Eur. J. Pharmacol.*, 1, 310-320, 1967.
- Eyre, P.: *Brit. J. Pharmacol.*, 36, 409-417, 1969.
- Fredericks, C. M.: *Pharmacology*, 13, 5-11, 1975.
- García Sacristán, A., Costa, G. y Labadía, A.: *Zbl. Vet. Med. A*, 32, 185-189, 1985.
- Henderson, P., Ariens, E. J. y Simonis, A. M.: *Eur. J. Pharmacol.*, 4, 62-70, 1968.
- Hill, S. J. y Young, J. M.: *Mol. Pharmacol.*, 19, 379-387, 1981.
- Khanna, O. M. P., de Gregorio, G. J., Sample, R. G. y McMichael, R. F.: *Urology*, 10, 375-381, 1977.
- Kondo, M., Taniyama, K. y Tanaka, Ch.: *Eur. J. Pharmacol.*, 114, 89-92, 1985.
- Larsen, J. J.: *Br. J. Pharmacol.*, 65, 215-222, 1979.
- Okpako, D. T.: *Br. J. Pharmacol.*, 44, 311-321, 1972.
- Orts, A.: En «Perspectivas terapéuticas con su fundamento farmacológico. Neurotransmisores. Autocoides». (Esplugues, ed.), Saber, Valencia, 1983, pp. 275-288.
- Patton, W. D., y Vane, J. R.: *J. Physiol. Lond.*, 165, 10-46, 1963.
- Puente, M. S., García-Sacristán, A., e Illera, M.: *Archiv. Farmacol. Toxicol.*, 3, 133-134, 1981.
- Taniyama, K., Kusunoki, M. y Tanaka, C.: *Eur. J. Pharmacol.*, 105, 113-119, 1984.
- Ueda, S., Sataka, N. y Shibata, S.: *Eur. J. Pharmacol.*, 103, 249-254, 1984.
- Usubiaga, J. E.: *Anesthesiology*, 29, 489-492, 1968.
- Van Buren, G. A. y Anderson, G. F.: *Pharmacol.*, 18, 136-142, 1979.
- Vergara, P. y Ballesteros, E.: *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 8, 415-417, 1985.
- Waldmann, D. B., Zfass, M. A. y Makhoulouf, G. M.: *Gastroenterology*, 72, 932-936, 1977.

