

Instituto de Fisiología
Facultad de Medicina - Barcelona
(Prof. J. Jiménez-Vargas)

Respuesta bronquial frente a la histamina después de la administración por vía vascular de la semicarbazona del adrenocromo.

Andrés Pié *

(Recibido para publicar el 19 de septiembre de 1953)

En el momento actual se practican en diversos centros investigaciones sobre la actividad fisiológica de la monosemicarbazona del adrenocromo (SCA); no obstante, se conocen muy pocas acciones que puedan considerarse como seguras (4).

Recientemente (3) se ha investigado la acción de SCA sobre ileón aislado de cobaya, duodeno de conejo e intestino de ratón, así como sobre los vasos de la extremidad posterior de ratón, llegándose a la conclusión de que la SCA determinaría la liberación de una substancia de propiedades parecidas a la histamina, cuya acción puede, incluso inhibirse por los antihistamínicos.

Todos estos hechos nos han impulsado a experimentar la acción que la SCA *** pudiera ejercer sobre el sistema bronquial, inyectando esta substancia al cobaya, alternándola con inyecciones de histamina.

Material y Métodos

Utilizamos para estas experiencias una serie de veintisiete cobayas de ambos sexos, anestesiados con uretano por vía intraperitoneal. Se practican registros de la resistencia bronquial frente al aire

* Con la colaboración de las señoritas Margarita Espinosa y Carmen Vicente en la parte experimental.

** La semicarbazona del adrenocromo (Cromoxín) ha sido amablemente facilitada por los «Laboratorios Rius Garriga» que asumen la responsabilidad de la pureza del preparado.

insuflado, siguiendo la técnica de Jiménez-Vargas (2) simplificada en el sentido de registrar solamente el aire espirado. Este tipo de registro nos pareció suficiente para dar una idea cuantitativa de la resistencia bronquial frente a la insuflación del pulmón.

Se distribuyeron los cobayas en cuatro series distintas para practicar las experiencias que se describen en el apartado siguiente. A una primera serie de seis cobayas se les inyectó SCA a dosis variables entre 4 γ y 100 γ . A los cobayas de la segunda serie, en número de 7, se les inyectó una dosis de histamina entre las 2 γ y 18 γ , previo tanteo de su sensibilidad frente a esta substancia, practicado una hora antes de la prueba; unos tres o cuatro minutos después se inyectaba la SCA¹, a dosis de 10 ó 20 γ , esperando el mismo tiempo para inyectar una segunda dosis de histamina igual a la primera, después de la administración de la SCA. La misma prueba se repitió con dos cobayas a los que sólo se inyectaba histamina para que sirviera de testigo. En una tercera serie de tres cobayas se repitieron las mismas experiencias de la segunda serie siguiendo la vía intraarterial de la carótida. Finalmente, a una cuarta serie de siete cobayas se practicó la inyección por vía endovenosa de dosis crecientes de histamina con mínimos de 4 γ y dosis máximas comprendidas entre las 12 y 20 γ . A continuación, se inyectaba una dosis única de 40 γ de SCA, repitiendo después una segunda serie de dosis crecientes de histamina iguales a las utilizadas anteriormente.

Resultados

La inyección de la SCA en la primera serie de cobayas no determinó modificación alguna de la resistencia bronquial frente a la insuflación, hecho comprobado por la absoluta regularidad

T A B L A I

Primera serie de cobayas a las que se practican inyección endovenosa de SCA.

Cobaya número	Dosis de SCA.	Respuesta bronquial
1	4 γ - 10 γ - 20 γ - 40 γ	negativa
2	10 γ - 20 γ - 40 γ	negativa
3	40 γ - 100 γ	negativa
4	40 γ - 100 γ	negativa
5	40 γ - 100 γ	negativa
6	40 γ - 100 γ	negativa

de la gráfica que en ningún momento sufrió modificaciones en su trazado. Se utilizaron dosis muy bajas de tanteo en los dos primeros cobayas (entre 4 y 40 γ) inyectando dosis más elevadas en los demás (40 y 100 γ) con falta absoluta de respuesta en todos ellos (ver tabla I).

TABLA II

Segunda serie de cobayas en las que se observa la respuesta bronquial frente a la histamina por vía endovenosa antes y después de la inyección de SCA.

Cobaya núm.	1.ª dosis h.	Respuesta	SCA.	respuesta	2.ª dosis h.	Respuesta
7	4 γ	positiva	10 γ	negativa	4 γ	más intensa
8	2 γ	positiva	10 γ	negativa	2 γ	más intensa
9	18 γ	positiva	20 γ	negativa	18 γ	no se modifica
10	8 γ	negativa	20 γ	negativa	8 γ	ligera
11	10 γ	positiva	20 γ	negativa	10 γ	no se modifica
12	4 γ	positiva	10 γ	negativa	4 γ	ligeramente más intensa
13	2 γ	positiva	10 γ	negativa	2 γ	más intensa
CONTROLES						
14	8 γ	positiva	—	—	8 γ	análoga
15	4 γ	positiva	—	—	4 γ	análoga

Este resultado hace pensar que la SCA no debe determinar una liberación de sustancias histaminérgicas, o bien que la cantidad de ellas liberada no llega a concentración suficiente para determinar un espasmo bronquial. Partiendo de estos resultados

TABLA III

Tercera serie de cobayas en las que se observa la respuesta bronquial frente a la histamina por vía intraarterial antes y después de la inyección de SCA. por la misma vía.

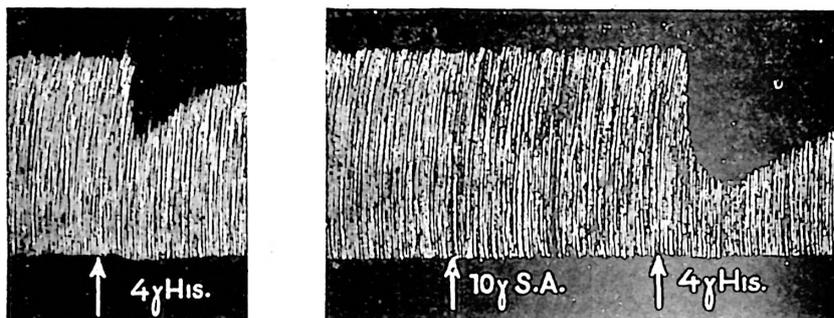
Cobaya. n°	1.ª dosis h.	Respuesta	SCA.	Respuesta	2.ª dosis h.	Respuesta
16	25 γ	positiva	40 γ	negativa	25 γ	más intensa
17	12 γ	positiva	40 γ	negativa	12 γ	más intensa
18	10 γ	positiva	40 γ	ligeramente positiva	10 γ	no se modifica

negativos consideramos interesante experimentar la respuesta de constricción bronquial por la histamina, inyectando ésta por vía endovenosa después de la inyección de SCA por la misma vía.

En una segunda serie de cobayas se procedió a inyectar por vía endovenosa una dosis entre 4 γ y 18 γ de histamina, previo tanteo de la sensibilidad frente a la histamina practicado una hora antes. Unos tres minutos después se inyectaba la SCA por

la misma vía y a continuación una segunda dosis de histamina igual a la primera (ver tabla II).

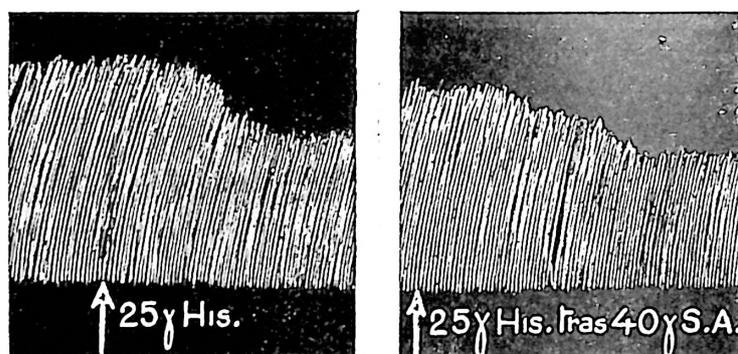
Los resultados obtenidos en esta serie podríamos clasificarlos en cuatro grupos distintos. En tres cobayas, de los siete utili-



Gráfica 1

Cobaya n.º 7. — Efecto de la administración por vía endovenosa de 4 γ de histamina antes y después de la SCA

zados, observamos que la segunda dosis de histamina determinaba una constricción bronquial mucho más intensa que la primera. (gráfica 1). En un cobaya, al que una inyección de 8 γ de hista-



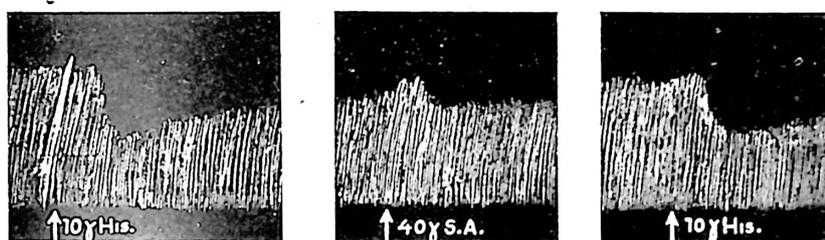
Gráfica 2

Cobaya n.º 16. — Efecto de la inyección por vía arterial de 25 γ de histamina antes y después de administrar 40 γ de SCA por la misma vía

mina no había provocado respuesta alguna, la segunda dosis inyectada después de la SCA daba una respuesta ligera. En otro cobaya, la segunda inyección de histamina determinaba una bronquioconstricción sólo muy ligeramente superior a la primera. Fi-

nalmente, en dos cobayas la SCA no pareció determinar ninguna acción sobre la respuesta bronquial frente a la histamina. En dos cobayas utilizados como testigos, a los que se inyectaban dos dosis de histamina iguales y sucesivas sin SCA, se observaba una franca similitud de las respuestas.

Se repitieron las mismas experiencias en una tercera serie de cobayas utilizando la vía de la carótida primiva (ver tabla III). En dos de tres cobayas la administración intraarterial de histamina,



Gráfica 3

Cobaya n.º 18 - Respuesta bronquial de tipo histamínico por inyección intraarterial de 40 γ de SCA. La respuesta a la histamina prácticamente no varía en este caso

mina, después de la de 40 γ de SCA, determinó una respuesta de constricción bronquial más acusada que en el testigo practicado previamente (gráfica 2). En uno solo la SCA no pareció modificar la resistencia bronquial frente a la histamina (ver tabla III); pero, en cambio, cabe destacar que en este cobaya la SCA determinó una ligerísima respuesta de constricción bronquial, comparable en cierto modo a la determinada corrientemente por la histamina (gráfica 3). La acción de la SCA observada en las dos series anteriores, acentuando la respuesta bronquial frente a la histamina, nos sugirió la idea de comprobar si se trataba de una acción inmediata de corta duración o bien persistía durante cierto tiempo y frente a dosis variables de histamina. Se siguió entonces la pauta indicada para la cuarta serie de cobayas, obteniéndose los resultados descritos a continuación (ver tabla IV). Los resultados obtenidos pueden agruparse en tres grupos distintos. En dos cobayas, de los siete utilizados, la segunda serie progresiva de dosis de histamina, administrada después de la inyección endovenosa de 40 γ de la SCA, determinó respuestas comparativamente mucho más intensas respecto a la primera serie progresiva, antes de administrar la SCA (gráfica 4). En tres cobayas la respuesta fué análoga, pero de intensidad más ligera. Solamente en dos cobayas la SCA no pareció determinar modificación alguna de la respuesta bronquial por la histamina. En

T A B L A I V

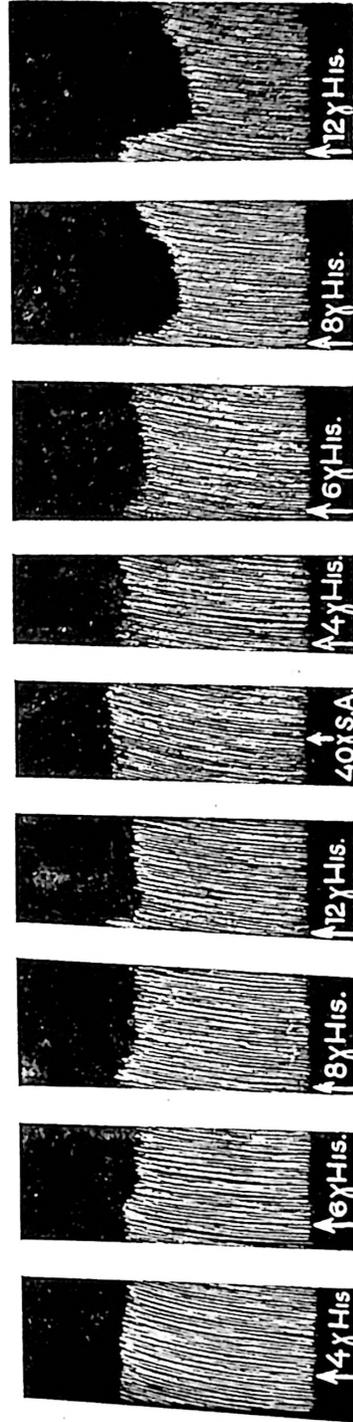
Cuarta serie de cobayas en las que se observa la respuesta bronquial frente a la inyección de dos series de dosis creciente de histamina inyectada en la yugular antes y después de la inyección de SCA, por la misma vía.

Cobaya núm.	Primera serie h	Respuesta	SCA.	Respuesta	Segunda serie h.	Respuesta
19	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	progresiva	40 γ	negativa	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	más intensa
20	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ - 20 γ	progresiva	40 γ	negativa	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ - 20 γ	ligeramente más intensa
21	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ	progresiva	40 γ	negativa	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ	no varía
22	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	progresiva	40 γ	negativa	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	más intensa
23	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	progresiva	40 γ	negativa	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	no varía
24	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ - 20 γ	progresiva	40 γ	negativa	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ - 20 γ	ligeramente más intensa
25	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	progresiva	40 γ	negativa	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ	ligeramente más intensa
26	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ	progresiva	—	—	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ	comparativamente menos intensa: estrechamiento progresivo de la gráfica
27	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ - 20 γ	progresiva	—	—	4 γ - 6 γ - 8 γ - 12 γ - 16 γ - 20 γ	no varía

los casos positivos la acción de la SCA se mantuvo durante los quince a veinte minutos de duración de la prueba.

En dos cobayas utilizados como testigos, a los que se inyectaron dos series de histamina a dosis progresivas en condiciones totalmente análogas a las anteriores, pero sin inyectarles la SCA, se observaron respuestas evidentemente distintas de las anteriores (ver en tabla número IV cobayas de 26 y 27). En una de ellas, la segunda serie de histamina dió respuestas aparentemente menos intensas pero con un estrechamiento progresivo de la gráfica indicando un aumento de resistencia bronquial permanente frente a la insuflación. La respuesta era evidentemente distinta, ya que cuando se inyectaba la SCA frente a cada inyección de histamina observábamos un aumento mayor de resistencia bronquial en relación a la inyección testigo, pero, por otra parte, se observaba una recuperación mejor y más rápida del estado normal del bronquio, no quedando progresivamente el pulmón en edema permanente como pudo observarse en la autopsia practicada a este cobaya.

En el segundo cobaya, aun cuando se llegó a dosis más intensas como puede verse en la tabla, no se observaron modificaciones en la segunda serie de histamina y las respuestas fueron comparativamente iguales a las observadas en la primera.



Gráfica 4 — Efecto de la inyección por vía venosa de dos series progresivas de histamina antes y después de la administración por la misma vía de 40 γ de SCA

Analizando conjuntamente todos los resultados (tabla número V), podemos observar que de veintitrés cobayas a las que se inyectó la SCA sólo en uno pudo observarse una dudosa respuesta de aumento de resistencia bronquial frente a la insuflación comparable a las que se obtienen con dosis muy bajas de histamina, en todos los demás la SCA no determinó respuesta alguna registrable con el método utilizado.

T A B L A V

Respuestas bronquiales determinadas por la inyección de la SCA.

Total cobayas	Testigos	Respuesta negativa	Aumento resistencia bronquial
27	4	22	1

Respuestas bronquiales por histamina previa inyección de SCA.

Total cobayas	Testigos histamina	Testigos SCA.	SCA. potencia respuesta histaminica	SCA. no potencia respuesta histaminica
27	4	6	12	5

En los diecisiete cobayas, inyectados con dosis diversas de histamina después de la SCA, observamos un predominio de aumentos de resistencia bronquial comparativamente superior a la conseguida con la histamina sola en el mismo animal. Doce cobayas presentaron respuestas de este tipo, mientras cinco resultaron refractarios a la acción de la SCA.

Discusión

Partiendo de las experiencias de Kuschinsky y colaboradores (3) parece poder concluirse que la SCA es capaz de determinar una liberación de histamina, o una substancia de naturaleza muy análoga a juzgar por los tipos de respuestas observadas por dichos autores. El hecho de que incluso podía inhibirse su acción por los antihistamínicos apoya más la idea de que la substancia histaminérgica responsable de tal acción, si no era propiamente la histamina, podía considerarse como muy íntimamente relacionada con ella. Esta respuesta tan clara en el íleon de cobaya, duodeno de conejo y vasos de extremidades posteriores de ratón no ha podido ser reproducida por nosotros sobre bronquio de cobaya más que en un solo caso ciertamente dudoso.

No podemos concluir que tal acción no exista, ya que, a pesar de la sensibilidad del método utilizado, capaz de acusar la respuesta frente a 2 γ de histamina en varios casos, cabe considerar la posibilidad de que la histamina, o sustancia análoga liberada, en el cobaya no llegue a concentraciones suficientes capaces de ser acusadas por el sistema utilizado de registro. Cabe, no obstante, hacer destacar que aun en el caso de que tal liberación exista, debe ser a concentraciones sumamente fractas.

Destaca en nuestras experiencias el hecho de que la SCA inyectada previamente a la histamina ha determinado una respuesta de constricción bronquial superior a la que determinaba en el mismo animal al practicar inyecciones testigo previas. Este resultado, si bien no ha sido absolutamente constante, se ha manifestado en un elevado porcentaje de casos, evidenciando una acción que podríamos considerar como potenciadora de la respuesta habitual del bronquio frente a la histamina.

No consideramos poseer datos suficientes para dar una interpretación adecuada al hecho, que de por sí solo evidencia una mayor sensibilidad del efector muscular bronquial frente a la histamina en las condiciones en que se han realizado las experiencias. Esta respuesta, quizá pueda relacionarse con la acción, observada hace algún tiempo, de la SCA sobre todos los efectores musculares incluso los de fibra estriada (1) No obstante, cabe considerar que en este caso específico puede deberse simplemente a un efecto inhibitor sobre los sistemas histaminolíticos orgánicos.

Tal interpretación nos parece acorde con los resultados mencionados por Kuschinsky, de los cuales podría deducirse que la SCA produce una liberación de sustancias histaminérgicas, o bien una activación de las normalmente liberadas. Creemos, no obstante, que no cabe la comparación directa de los resultados obtenidos, por cuanto dicho autor practicó sus trabajos en condiciones experimentales evidentemente distintas de las nuestras, en las que todas las experiencias se han realizado en el animal vivo y sin mutilar.

La interpretación considerando la posibilidad de una inhibición de las sustancias histaminolíticas, consideramos que puede apoyarse en el hecho de la persistencia de la actividad de la SCA, tal como puede observarse en las experiencias de la cuarta serie de cobayas.

Resumen

Se investiga la acción de la monosemicarbazona del adenocromo (S C A) sobre la resistencia del bronquio de cobaya frente a la insuflación, siguiendo la técnica de Jiménez-Vargas simplificada en el sentido

de registrar solamente el aire espirado. Con ello se pone en evidencia que la S C A es capaz de determinar una potenciación de la respuesta frente a la histamina, no poseyendo por separado ninguna acción registrable.

La inyección sucesiva de dosis progresivas de histamina después de la S C A demuestra una persistencia prolongada de la acción indicada.

La potenciación de la respuesta histamínica se interpreta en el sentido de considerar que la S C A es capaz de actuar inhibiendo los sistemas histaminolíticos orgánicos.

Summary

The action of monosemicarbazone of adenochrome (SCA) on the resistance of the bronchial tubes is investigated in guinea pigs. By this it is made evident that SCA is capable of determining a potentiation of the response in the presence of histamine, whilst not possessing separately any action that might be registered.

The successive injection of progressive doses of histamine after SCA shows a prolonged persistence of the mentioned action.

The potentiation of the histaminic response is interpreted in the sense of considering SCA to be capable of an inhibiting action on the organic histaminolytic systems.

Bibliografía

1. GOFFART, M. : *C. R. de la Soc. de biol.* **143**, 1.020. 1949.
2. JIMÉNEZ-VARGAS, J. : *R. esp. Fisiol.* **7**, 197. 1951.
3. KUSCHINSKY, G., DUPONT, W. y HENNES, R. : *v. Arch. exper. Path. u Pharmakol* **204**, 138. 1949.
4. RIUS GARRIGA, R. : *Act. Inst. med. farm.* **4**, 97. 1952.