

Laboratorio de Fisiología Animal Aplicada  
Facultad de Farmacia  
Barcelona

## Excreción urinaria de histamina, en la rata, en relación con el sexo \*

por

E. Goñalons\*\* y A. Fraile

(Recibido para publicar el 25 de enero de 1965)

Es sabido que la rata hembra elimina mucha mayor cantidad de histamina libre con la orina que el macho (3, 7, 8, 11). El metabolismo de la histamina, en su aspecto cuantitativo, es diferente según el sexo, como puso de manifiesto WESTLING (13) trabajando con C<sup>14</sup>-histamina. La eliminación urinaria de histamina libre en las hembras es del orden del 10-12 % de la administrada, mientras que en los machos es del 1-2 %. Esta diferencia entre sexos persiste después de la administración de aminoguanidina, lo que excluye a la histaminasa como causa de dicho comportamiento. Además, el estudio de la actividad y distribución del enzima en machos y hembras conduce a resultados análogos (2, 9, 10). Por otra parte, los machos eliminan una mayor proporción de metil-histamina, y tanto ésta como el ácido metilimidazolacético aumentan cuando se administra aminoguanidina, al mismo tiempo que se reduce la excreción urinaria de ácido imidazolacético. Se deduce, pues, que el proceso de metilación es mucho más

intenso en los machos, y que este factor es probablemente el determinante de las diferencias observadas (12).

El diferente catabolismo de la histamina en machos y hembras no se aprecia, en la rata, hasta los 26 días de edad (14). Parece lógico pensar que las hormonas sexuales intervienen en el fenómeno, dependiendo tal vez de ellas el sistema enzimático metilante. En efecto, WESTLING y WETTERQVIST (14) han demostrado que la testosterona estimula la metilación de la histamina. Sin embargo, estos mismos autores señalan que la administración de testosterona a hembras normales no modifica la excreción urinaria de histamina libre, mientras que otros (5) encuentran una marcada reducción de la misma después de repetidas

\* Este trabajo ha sido subvencionado por el «Fondo para el Fomento de la Investigación en la Universidad» del Ministerio de Educación Nacional.

\*\* Beneficiario de una Beca de Iniciación a la Investigación, del C. S. I. C.

administraciones de la hormona, en ratas Sprague Dawley, pero no en las Wistar.

Hemos creído interesante aportar nuestros resultados sobre esta cuestión, que constituyen una parte del estudio que sobre «El metabolismo de la histamina y su correlación con el sistema endocrino» será publicado posteriormente.

### Material y métodos

Se ha empleado la rata albina Wistar, machos y hembras, de pesos comprendidos entre 250-300 y 150-200 gramos, respectivamente, que se disponen en jaulas de metabolismo para recoger la orina individualmente.

Previo ayuno de 24 horas, a fin de eliminar las modificaciones que los procesos digestivos y la ingestión de histamina con la dieta pudieran introducir en la excreción urinaria de la misma (1, 4), se administra por sonda gástrica, a cada uno de los animales, un 2,5 % de su peso de agua destilada, dejando transcurrir una hora sin recoger la orina eliminada. Se vacía después la vejiga urinaria de la rata por ligera presión sobre el abdomen, y se administra seguidamente un 5 % de su peso de agua destilada,

recogiéndose la orina emitida espontáneamente durante dos horas y la que resulta del vaciamiento posterior de la vejiga del animal.

Se determina la histamina libre sobre fíleon aislado de cobayo, en baño de órganos de 25 ml. de capacidad, empleando solución Tyrode atropinizada (0,5 mg/litro) como líquido de perfusión, a 32° C de temperatura.

Algunos animales fueron ovariectomizados y otros sufrieron una operación ficticia similar. En ambos grupos se estudió la eliminación urinaria de histamina libre al cabo de 7 días. Seguidamente se les administró 0,5 mg. de propionato de testosterona por rata y día durante 5 días, y se repitió la valoración de histamina libre en orina al sexto día, siguiendo la misma técnica. Transcurridos 40 días se vuelve a estudiar la eliminación urinaria de histamina libre en las ratas ovariectomizadas. Por último, se repiten las determinaciones a los 120 días de la operación en los animales de los dos grupos.

### Resultado

En la tabla I se recogen los valores medios hallados para los diferentes grupos de determinaciones, junto con los

TABLA I

*Excreción urinaria de histamina libre ( $\mu$ g. de histamina base/g. de rata/2 horas) en las condiciones expresadas en el texto: ayuno de 24 horas e hidratación forzada. En la última columna se consignan los valores correspondientes expresados en  $\mu$ g. de histamina base/rata/hora.*

	N.º ratas	M	$\sigma$	s	HB/rata/hora
Hembras normales	46	0,0357	0,0099	0,000471	2,9
Pseudoovariectomizadas (7 días)	7	0,0420	0,0142	0,005375	3,5
Pseudoovariectomizadas (120 días)	7	0,0350	0,0283	0,022271	3,2
Ovariectomizadas (7 días)	8	0,0408	0,0120	0,003872	3,2
Ovariectomizadas (40 días)	12	0,0204	0,0037	0,001067	1,9
Ovariectomizadas (120 días)	8	0,0209	0,0035	0,007974	2,15
Pseudoovariectomizadas (7 días) + testosterona	6	0,0125	0,0048	0,001969	1,0
Ovariectomizadas (7 días) + testosterona	6	0,0088	0,0026	0,001058	0,7
Machos normales	5	0,0025	0,0006	0,000272	0,37

TABLA II

*Significación estadística de las diferencias entre los valores medios de la tabla I.*

	M	n	t	p	Significación
Hembras normales	0,0357	46			
Pseudoovariectomizadas (7 días)	0,0420	7	1,45	< 90 %	No significativa
Hembras normales	0,0357	46			
Pseudoovariectomizadas (120 días)	0,0350	7	0,145	< 20 %	No significativa
Hembras normales	0,0357	46			
Ovariectomizadas (7 días)	0,0408	8	1,45	< 90 %	No significativa
Hembras normales	0,0357	46			
Ovariectomizadas (120 días)	0,0209	8	4,09	> 99,9 %	Altamente signif.
Ovariectomizadas (40 días)	0,0204	12			
Ovariectomizadas (120 días)	0,0209	8	0,30	< 30 %	No significativa
Pseudoovariectomizadas (7 días)	0,0420	7			
Pseudoovariectomizadas (7 días) + testosterona	0,0125	6	4,81	> 99,9 %	Altamente signif.
Ovariectomizadas (7 días)	0,0408	8			
Ovariectomizadas (7 días) + testosterona	0,0088	6	6,95	> 99,9 %	Altamente signif.
Pseudoovariectomizadas (7 días) + testosterona	0,0125	6			
Ovariectomizadas (7 días) + testosterona	0,0088	6	1,65	< 90 %	No significativa
Ovariectomizadas (7 días) + testosterona	0,0088	6	5,27	> 99,9 %	Altamente signif.
Machos normales	0,0025	5			

índices de dispersión de los datos individuales. Expresamos los resultados en histamina base por gramo de animal, después de comprobar que de esta forma son menores los coeficientes de variación. No obstante, consignamos también los valores correspondientes en  $\mu\text{g}$  de histamina base por rata y hora.

Para el análisis de la significación estadística de las diferencias entre los grupos aplicamos el criterio de distribución de la constante  $t$  de Student. El resultado figura en la Tabla II.

### Discusión

Los valores hallados a los 7 días de la operación (real o ficticia) son algo su-

periores a los normales, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Parece probable que el ligero aumento de la excreción de histamina sea consecuencia de los procesos de cicatrización subsiguientes al trauma operatorio.

Diversos autores han señalado que la ovariectomía no modifica el nivel de excreción de histamina libre (5, 14) y, en efecto, nosotros no encontramos alteraciones significativas al cabo de 7 días de la operación. Pero, transcurridos 40 días, y de manera permanente, observamos un claro descenso de la histamina libre urinaria, que pasa de 0,0357 a 0,0209  $\mu\text{g}$  HB/g/2 horas.

El tratamiento con testosterona duran-

te 5 días redujo intensamente la eliminación de histamina libre tanto en las hembras ovariectomizadas como en las pseudoovariectomizadas; mientras que los autores suecos no observan diferencias en las hembras normales tratadas con testosterona. Ahora bien, los citados autores administran una sola dosis de testosterona y, en general, su método operatorio es diferente del seguido por nosotros.

Es posible que la implantación de las nuevas condiciones metabólicas para la histamina requiera un tiempo mínimo, tanto en el caso de la extirpación de las gónadas como en respuesta a la administración de hormonas sexuales.

En fin, debemos consignar que, a juicio de KIM (6), no es la actividad androgénica de la testosterona, sino la anabólica, la que está relacionada con el metabolismo de la histamina. Nuestros resultados no permiten juzgar este aspecto de la cuestión.

### Conclusiones

1) La excreción urinaria de histamina libre en las ratas ovariectomizadas no difiere sensiblemente de las normales, a los 7 días de la operación; pero disminuye transcurridos 40 días.

2) La administración de testosterona reduce notablemente la eliminación de histamina libre, a los 6 días del tratamiento, tanto en las hembras normales como en las ovariectomizadas. El efecto de la hormona es más intenso en estas últimas.

3) La reducción del nivel de histamina libre en la orina, que se consigue por la acción combinada de la extirpación de los ovarios y el tratamiento con testosterona no llega a ser tan intensa que iguale a las cifras de los machos.

### Resumen

Se estudia el efecto de la ovariectomía y del tratamiento con testosterona sobre la eli-

minación urinaria de histamina libre en ratas adultas, aplicando la técnica de la hidratación forzada. El análisis estadístico de los resultados pone de manifiesto que los animales ovariectomizados, a los siete días de la operación, no muestran diferencias significativas respecto de las hembras normales; pero transcurridos 40 días se aprecia un marcado descenso de la histamina urinaria. La administración de 0,5 mg. de propionato de testosterona por día, durante 5 días, redujo notablemente la excreción de histamina libre en las ratas normales y en las ovariectomizadas; pero en ningún caso se alcanzaron valores tan bajos como los que presentan los machos.

### Summary

**Urinary excretion of histamine, in the rat, related to sex.**

The excretion of free histamine in adult rats previously hydrated was studied in the following groups of animals: 1) normal males; 2) normal females; 3-5) ovariectomized, tested after 7, 40 and 120 days; 6-7) sham operated females, tested after 7 and 120 days; 8) ovariectomized testosterone-treated, and 9) sham operated testosterone-treated females.

No changes in the rate of histamine excretion were observed after seven days in ovariectomized and sham operated rats; but the urinary histamine was depressed in ovariectomized rats after 40 days from the operation. Testosterone propionate (0,5 mg/day during 5 days) significantly reduced the urinary excretion of free histamine in castrated and sham operated female rats, and the reduction was largest for the castrated animals; but in no case the urinary excretion of histamine was depressed to the male level.

### Bibliografía

- (1) FRAILE, A. y GOÑALONS, E.: *R. Esp. Fisiol.*, 20, 53, 1964.
- (2) FRAILE, A., MORALES, M., GOÑALONS, E.

- y MONTANER, R. M. : Pharmacia Medite-  
rránea (en prensa).
- (3) GUSTAFSSON, B., KAHLSON, G. y ROSEN-  
GREN, E. : *Acta Physiol. Scand.*, **41**, 217,  
1957.
- (4) KAHLSON, G., ROSENGREN, E., SVAHN, D.  
y THUNBERG, R. : *J. Physiol.*, **174**, 400,  
1964.
- (5) KIM, K. S. : *Am. J. Physiol.*, **201**, 740,  
1961.
- (6) KIM, K. S. : *Nature*, **191**, 1368, 1961.
- (7) LEITH, J. L., DEBLEY, V. G. y HALEY,  
T. J. : *Am. J. Physiol.*, **187**, 307, 1956.
- (8) MARSHALL, P. B. : *Brit. J. Pharmacol.*,  
**16**, 50, 1961.
- (9) MORALES, M. : Tesis doctoral. Barcelona  
(en prensa).
- (10) NETTER, K. J., COHN, V. H. y SHORE,  
P. A. : *Am. J. Physiol.*, **201**, 224, 1961.
- (11) PARRAT, J. R. y WEST, G. B. : *Int. Arch.  
Allergy*, **16**, 288, 1960.
- (12) SCHAYER, R. W. : *Physiol. Rev.*, **39**,  
116, 1959.
- (13) WESTLING, H. : *Brit. J. Pharmacol.*, **13**,  
498, 1958.
- (14) WESTLING, H. y WETTERQVIST, H. : *Brit.  
J. Pharmacol.*, **19**, 64, 1962.

