

Laboratorio de Fisiología Animal
Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona
(Prof. A. Fraile)

Destino de la histamina administrada por vía oral, en la rata *

por

A. Fraile y A. Núñez

(Recibido para publicar el 2 de agosto de 1967)

Son relativamente escasos los datos que poseemos acerca de la excreción fecal de histamina. EPPINGER y GUTMANN (5) en 1913 aislaron por primera vez histamina a partir de heces humanas. HANKE y KOESSLER (9) confirmaron su presencia en las heces del hombre y del perro. JIMÉNEZ DÍAZ y col. (3, 10) han dedicado varios trabajos al estudio de la histamina en las heces humanas. También MYHRMAN y TOMENJUS (12) y recientemente SJAASTAD (14, 15) se han ocupado de la misma cuestión. En general, se observa que los valores de histamina en las heces de individuos normales son muy bajos, registrándose pocas veces cifras superiores a 1 $\mu\text{g/g}$ de material fresco. En la rata, GUSTAFSSON y col. (8) no encuentran cantidades detectables de histamina, ni libre ni conjugada, en las heces. Nosotros (6) hallamos pequeñas cantidades de histamina libre en las heces de ratas asépticas alimentadas con una dieta que contenía 5,4 μg de histamina base (HB) por gramo. Posteriormente, trabajando con ratas normales, hemos obtenido resul-

tados muy variables según los animales (0-15 μg HB/g).

Las variaciones de la histamina urinaria tras la administración oral de histamina han sido objeto de numerosos trabajos. ANREP y col. (2), URBACH (17), MILLICAN y col. (11), ADAM (1), WILSON (18), GADDUM (7), etc., coinciden en señalar un notable aumento de la histamina conjugada (N-acetilhistamina) en la orina después de la ingestión de histamina, y para muchos autores la histamina que ingresa en el organismo por vía digestiva es totalmente — o en su mayor parte — acetilada por las bacterias intestinales y eliminada por la orina como tal histamina conjugada o sus metabolitos. Pero la existencia de acetilhistamina en la orina de las ratas asépticas, incluso en cantidades superiores a las normales (8), y el aumento que experimenta la acetilhistamina urinaria cuando se admi-

(*) Trabajo realizado con una ayuda del F.I.U., del Ministerio de Educación y Ciencia.

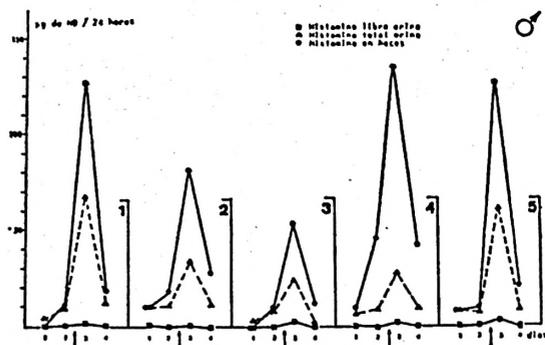


FIG. 1. Excreción urinaria y fecal de histamina, en ratas machos, antes y después de la administración oral de 1 mg de histamina base, a cada animal (†). Valores en μg HB/24 h.

nistra histamina por sonda gástrica a dichos animales carentes de flora intestinal (6), son hechos que están en contradicción con la citada idea. Por otra parte, los incrementos de la excreción urinaria de histamina conjugada representan sólo un pequeño porcentaje de la cantidad ingerida. En el presente trabajo se demuestra que una elevada proporción de la histamina administrada oralmente no se absorbe y aparece en las heces.

Material y métodos

Empleamos ratas albinas adultas (5 machos y 5 hembras) alimentadas con una dieta exenta de histamina ($< 0,1 \mu\text{g}$ HB/g), que se disponen en jaulas de metabolismo para la recogida independiente de heces y orina. Después de un período de acostumbamiento de 3 días se recogen, durante los 2 días siguientes, muestras de 24 horas; a continuación se administra por sonda gástrica 1 mg de histamina y se continúa la recogida de muestras durante 2 días más.

La histamina libre de la orina se valora ensayando directamente el material sobre íleon aislado de cobayo. Para determinar la histamina total se hidroliza previamente la histamina conjugada por el método de ROBERTS y ADAM (13). La

histamina de las heces se extrae con ácido tricloracético y prosigue el tratamiento de los extractos según la metódica de CODE (4).

Resultados y discusión

Como puede verse en las gráficas 1, 2 y 3, la histamina total de la orina aumenta durante las 24 horas siguientes a la administración oral de la amina. Dicho aumento se debe casi exclusivamente a la histamina conjugada, pues la libre apenas se modifica. La respuesta es más intensa en las hembras que en los machos; las cantidades eliminadas por esta vía representan, respectivamente, el 6 % y el 2,5 % de la dosis administrada.

El contenido en histamina libre de la orina de las ratas hembras es, como se sabe, unas 10 veces superior al de los machos. Por el contrario, la orina de los machos contiene normalmente histamina conjugada, que en las hembras es muy escasa o nula.

La histamina eliminada con las heces alcanza, durante las 24 horas que siguen a la administración oral, valores del 20 por ciento de la dosis en las hembras y del 10 % en los machos. Se aprecian amplias variaciones individuales dentro

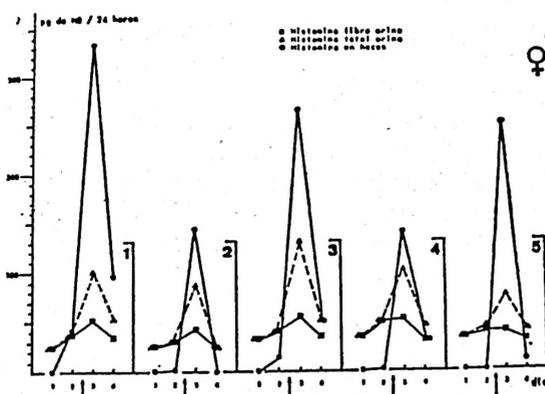


FIG. 2. Excreción urinaria y fecal de histamina, en ratas hembras, antes y después de la administración oral de 1 mg de histamina base, a cada animal (†). Valores en μg HB/24 h.

de cada grupo, pero es evidente en todos los casos que gran parte de la histamina administrada escapa al proceso de absorción en el tracto digestivo.

La presencia de histamina en las heces de algunas ratas, antes de recibir la dosis oral de histamina y mientras consumen una dieta carente de dicha sustancia, nos hizo pensar en la posibilidad de que hubiera contaminación con la orina emitida, a pesar del dispositivo de separación de que están provistas las jaulas. Con objeto de descartar esta explicación procedimos a tomar muestras de heces directamente del recto, en otros animales, y también, en varios casos, pudimos comprobar la presencia de histamina en

concentraciones hasta de $6,2 \mu\text{g HB/g}$.

La histamina fecal, en tales condiciones, debe proceder o de la actividad de las bacterias intestinales, o de la desca-mación de la mucosa intestinal, o de un proceso de excreción a través del aparato digestivo. SMITH (16), trabajando con gatos tratados con el compuesto 48-/80, demostró que hay excreción de histamina en el tracto digestivo, aunque sus experimentos no nos autorizan a considerar este proceso como normal. Además, la formación de histamina por parte de las bacterias intestinales es un hecho perfectamente demostrado. Pero, sin otra pretensión que confirmar la posibilidad de excreción de la histamina en el tracto digestivo en condiciones forzadas, estudiamos la excreción fecal de histamina tras la administración subcutánea de 5 miligramos de esta sustancia en 3 ratas machos; obtuvimos así los siguientes valores medios: $8,5 \mu\text{g HB/día}$ antes, y $83,0 \mu\text{g HB/día}$ después de la inyección.

Es interesante señalar, por último, que con frecuencia resulta difícil la valoración de los extractos de heces pobres en histamina, debido a las variaciones de sensibilidad que experimenta el intestino aislado al añadir al baño de órganos cantidades relativamente grandes de dichos extractos. Así vemos, por ejemplo, en la gráfica 4, cómo se modifica la intensidad de la respuesta a dosis iguales de histamina después de haber actuado sobre la preparación un extracto de heces de rata prácticamente carente de histamina. Análogas dificultades surgen al valorar la histamina libre en las orinas (diluidas) de las ratas machos, en donde su concentración no suele alcanzar los $0,1 \mu\text{g HB/ml}$. Este problema no se presenta ni con la histamina libre de las orinas de las hembras, ni con la histamina total urinaria, bien sea de machos como de hembras, ni con la histamina de las heces en los períodos siguientes a la administración oral de histamina.

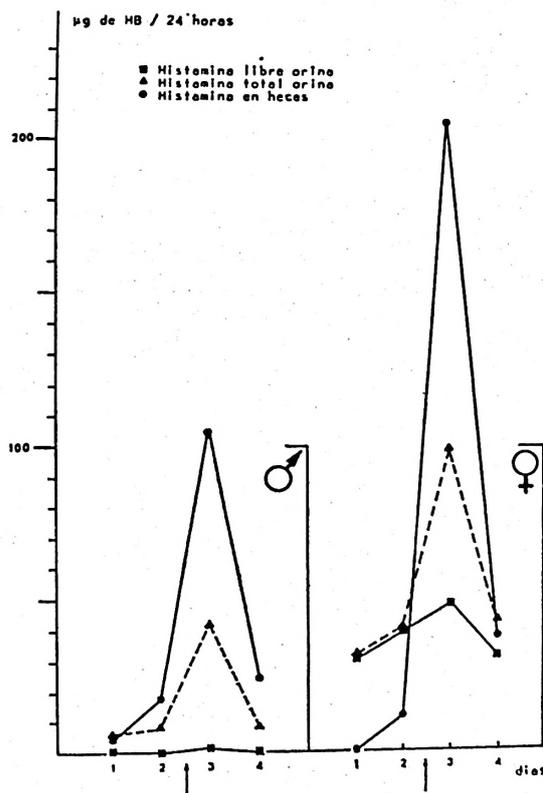


FIG. 3. Histamina urinaria y fecal en ratas machos y hembras. Valores medios de las gráficas anteriores.

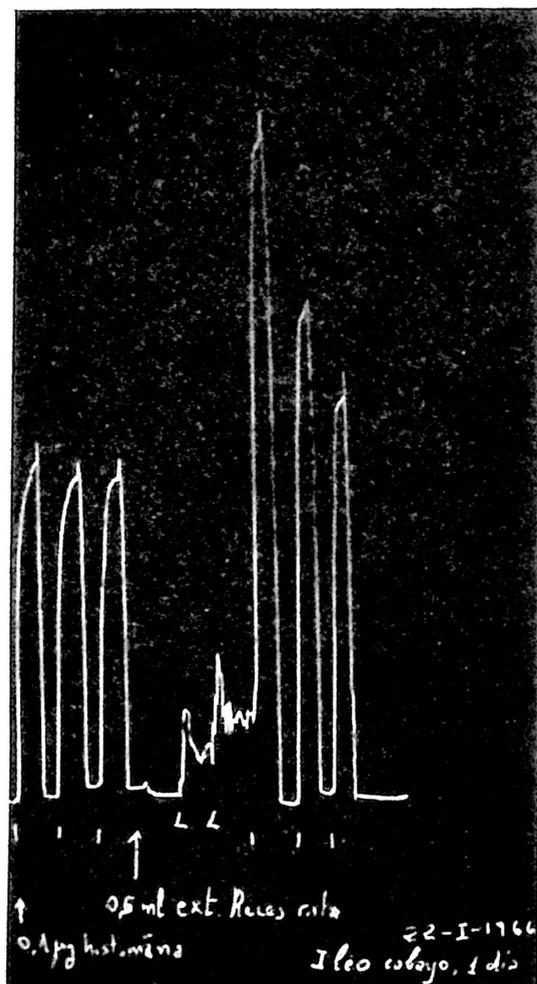


FIG. 4. Comportamiento anómalo de un íleon aislado de cobayo frente a la histamina, después de haber actuado un extracto de heces de rata.

Resumen

Ratas albinas machos y hembras, adultas, alimentadas con una dieta carente de histamina ($< 1 \mu\text{g HB/g}$) fueron colocadas en jaulas de metabolismo recogiendo separadamente heces y orina, durante un período de 2 días, tras un tiempo previo de acostumbramiento (3 días), al cabo de los cuales se tomaron muestras de 24 horas valorándose sobre íleon aislado de cobayo la histamina urinaria y fecal. Se administró entonces por sonda gástri-

ca 1 mg de histamina, continuándose la recogida y valoración de muestras durante 2 días más.

La histamina total en orina aumentó a lo largo de las 24 horas siguientes a la administración oral de histamina debiéndose este efecto casi exclusivamente a la histamina conjugada, siendo mínima la variación sufrida por la histamina libre. Este efecto es más pronunciado en hembras que en machos. Las cantidades de histamina eliminadas por esta vía fueron, respectivamente, del 6 % y del 2,5 % de las dosis administradas.

La histamina eliminada con las heces durante las 24 horas siguientes a su administración oral representa el 20 % del total en el caso de las hembras y el 10 % en el de los machos. A pesar de las considerables variaciones individuales observadas es evidente que gran parte de la histamina administrada por vía oral escapa a los procesos de absorción en el conducto digestivo. Se comprobó que la histamina hallada en heces no procede de contaminación con orina. Se discute el origen de la histamina fecal no proveniente de la administración oral de histamina.

Summary

Fate of orally administered histamine, in rats

Male and female adult albino rats fed on a histamine-free ($< 0,1 \mu\text{g HB/g}$) diet were placed in metabolism cages, and both feces and urine collected separately during 2 days after a period of 3 days for adaptation; urinary and fecal histamine was estimated in 24 hours samples on isolated guinea-pig ileum. One mg of histamine was then administered by gastric catheter to every animal and samples collection continued for 2 days more.

Total histamine in urine increased along the 24 hours following the oral administration of histamine, owing almost exclusively to conjugated histamine; free histamine undergoes only minimal changes. This effect was more pronounced in females than in males. The amounts of histamine eliminated by this route were, respectively, 6 % and 2,5 % of the administered doses.

Histamine eliminated with feces during the 24 hours following its oral administration represents the 20 % of the total in the case of females and the 10 % in the males. Considerable individual variations were observed, but it is evident that a great part of the ingested histamine is not absorbed in the alimentary tract.

It is emphasized that the histamine in feces did not proceed from contamination with urine.

The origin of fecal histamine when no histamine is given orally, is discussed.

Bibliografía

1. ADAM, H. M. : *Quart. J. exp. Physiol.*, **35**, 281, 1950.
2. ANREP, G. V., AYADI, M. S., BARSOUM, G. S., SMITH, J. R. y TALAAT, M. M. : *J. Physiology*, **103**, 155, 1944.
3. ARJONA, E., JIMÉNEZ-DÍAZ, C., LORENTE, L. y PERIANES, J. : *Rev. Clín. Esp.*, **33**, 296, 1949.
4. CODE, C. F. : *J. Physiol.*, **87**, 257, 1937.
5. EPPINGER, H. y GUTMANN, J. : *Z. Klin. Med.*, **78**, 399, 1913.
6. FRAILE, A. y PÉREZ-TORROMÉ, A. : *R. esp. Fisiol.*, **20**, 193, 1964.
7. GADDUM, J. H. : *Ciba Foundation Symposium on Histamine*, 36-44, 1956.
8. GUSTAFSSON, B., KAHLSON, G. y ROSENGREN, E. : *Acta Physiol. Scand.*, **41**, 217, 1957.
9. HANKE, M. T. y KOESSLER, K. K. : *J. Biol. Chem.*, **59**, 879, 1924.
10. JIMÉNEZ-DÍAZ, C., ARJONA, E. y PERIANES, J. : *Int. Arch. Allergy*, **6**, 243, 1955.
11. MILLICAN, R. C., ROSENTHAL, S. M. y TABOR, H. : *J. Pharmacol.*, **97**, 4, 1949.
12. MYHRMAN, G. y TOMENIUS, J. : *N.-Sch. Arch. exp. Path. Pharmacol.*, **193**, 14, 1939.
13. ROBERTS, M. y ADAM, H. M. : *Brit. J. Pharmacol.*, **5**, 526, 1950.
14. SJAASTAD, O. : *Scand. J. Gastroent.*, **1**, 1, 1966.
15. SJAASTAD, O. : *Scand. J. Gastroent.*, **1**, 173, 1966.
16. SMITH, A. N. : *J. Physiol.*, **119**, 233, 1953.
17. URBACH, K. F. : *Proc. Soc. exp. Biol. N.Y.*, **70**, 146, 1949.
18. WILSON, C. W. M. : *J. Physiol.*, **125**, 534, 1954.

