

R. esp. Fisiol.  
Tom. IV, núm. 1, páginas 93 a 102. 1948.

Centro de Investigaciones Fisiológicas  
Hospital Tornú. — Buenos Aires

## **Liberación de histamina por los tejidos durante el "shock" por transfusión de sangre incompatible**

por V. H. CICARDO \*

(Recibido para publicar el 25 de febrero de 1948)

La inyección de sangre heterogénea en el campo experimental, desencadena en los animales trastornos semejantes a los observados en el hombre como consecuencia de transfusiones de sangres incompatibles. Se registran accidentes inmediatos, ligeros o graves, que pueden determinar estados de shock y llevar a la muerte y accidentes tardíos condicionados por perturbaciones renales que provocan oliguria o anuria. Si bien la patogenia de esta última complicación parece explicarse por el bloqueo de los túbulos renales y por el vasoespasmo renal por los productos de desintegración globular, la causa del shock, asociado por lo general a una reacción hemolítica, no ha sido aún bien establecida. Dada la semejanza de los cuadros sintomatológicos, el mecanismo de producción del colapso cardiovascular que caracteriza al shock post-transfusional debe ser semejante al de la crisis hemoclásica de VIDAL.

BAYLISS (1920), en sus estudios experimentales sobre gatos y perros, llega a la conclusión que los trastornos serios de la transfusión de sangre incompatible no son debidos a la hemólisis en sí, sino más bien a las proteínas extrañas del suero que condicionan una reacción del tipo anafiláctico. TZANCK (año 1922) y DIKE (1926) sostienen igualmente que el shock es debido a la formación de anafilotoxinas por la introducción de

---

\* Profesor titular de Fisiología biológica de la Facultad de Medicina de la Universidad nacional de La Plata (Rep. Argentina).

hematíes heterogéneos. El síndrome hemolítico tendría el valor de una traducción clínica y no el de un mecanismo patogénico necesario y suficiente para la producción de los accidentes. Las albúminas extrañas y no la hemólisis serían las que desempeñasen un papel esencial. BOGOMOLETZ y NINA MEDVEDEVA (1939) admiten que los fenómenos de coloidoclasia acompañan a toda transfusión, sea ésta de sangre compatible o no, y que la coloidoclasia por heterotransfusión (del perro al conejo) se traduciría por una labilización progresiva de los prótidos tisurales. Según los investigadores precedentes, el hígado fija y labiliza los prótidos extraños, como lo demostraría el aumento de las proteínas a nivel de este órgano.

Si bien el shock por transfusión es homologado por algunos autores a los fenómenos de anafilaxia, existe en general una gran oscuridad en el mecanismo patogénico del colapso cardiovascular y trastornos consiguientes que caracterizan la inyección de sangre heterogénea. No se ha establecido si se trata de un fenómeno de origen central por depresión de los centros vasomotores, o si es debido a sustancias hipotensoras liberadas por los glóbulos lisados o por los tejidos que han fijado las proteínas heterogéneas. El planteamiento de este problema ha sido el motivo de estas investigaciones.

### METODO

Las experiencias fueron realizadas sobre 30 perros y 10 conejos anestesiados con nembutal (barbiturato etil sódico), a los cuales se les inyectaba cantidades variables entre 0,5 c. c. y 20 c. c. de sangre citratada o heparinizada, glóbulos o plasma provenientes del hombre, vaca, conejo o perro. El shock se apreciaba por la caída de la presión arterial que se registraba a nivel de la carótida y por las perturbaciones de los movimientos respiratorios que se inscribían por medio de neumógrafos en conexión con una cápsula de MAREY. Para la obtención de caídas transitorias de la presión, se inyectaba pequeñas cantidades de sangre heterogénea, mientras que las cantidades elevadas se reservaban para cuando se deseaba obtener una caída duradera de la presión, o sea el estado de shock. Las cantidades necesarias para la obtención del estado de shock variaban según la reactividad particular de cada animal.

---

Para establecer el papel del hígado en las reacciones vasculares que producen las transfusiones heterogéneas, se excluyó este órgano en algunos perros, por medio de una ligadura del pedículo hepático y se practicó una fístula de Eck, efectuando la anastomosis porta-cava.

Teniendo en cuenta la semejanza entre el shock post-transfusional y el shock anafiláctico, se recurrió al benadryl, antihistamínico que se inyectaba en cantidades de 3 mg./K. para comprobar si se impedía o disminuía la caída de la presión arterial, como se observa en el shock anafiláctico. En caso de resultar positiva esta experimentación, podría admitirse la intervención de histamina en el mecanismo patogénico de las reacciones post-transfusionales.

Como complemento se estudió el volumen globular por medio de hematocritos, el potasio del plasma por el método de KRAMER y TISDALL modificado por MARENZI y GERSCHMAN, y el fósforo total ácidosoluble del plasma por el método de FISKE y SUBBAROW. Estos elementos, como es sabido, sufren modificaciones en los distintos estados de shock.

## RESULTADOS

a) *Experiencias en perros.* — En el perro, la inyección de 0,5 c. c. de sangre de conejo es suficiente para producir una brusca e intensa caída de la presión arterial que llega a alcanzar hasta 10 mm. de Hg., disminución de la frecuencia cardíaca y polipnea con disminución de la amplitud respiratoria. Estos trastornos desaparecen alrededor de los 5 minutos y pueden reproducirse una serie de veces reiterando las inyecciones, hasta que finalmente el animal se mantiene con presiones bajas inferiores a 70 mm. de Hg., entrando en estado de shock, del cual puede o no recuperarse al cabo de algunas horas. La cantidad de sangre necesaria para obtener un descenso duradero de la presión arterial varía según los animales. La sangre humana y la de vaca producen exactamente los mismos trastornos, pero revelan menor actividad que la sangre de conejo, siendo necesarias mayores cantidades para desencadenar el shock.

Dada la similitud de los síntomas de los animales inyectados con sangre heterogénea, con la anafilaxia y con los obte-

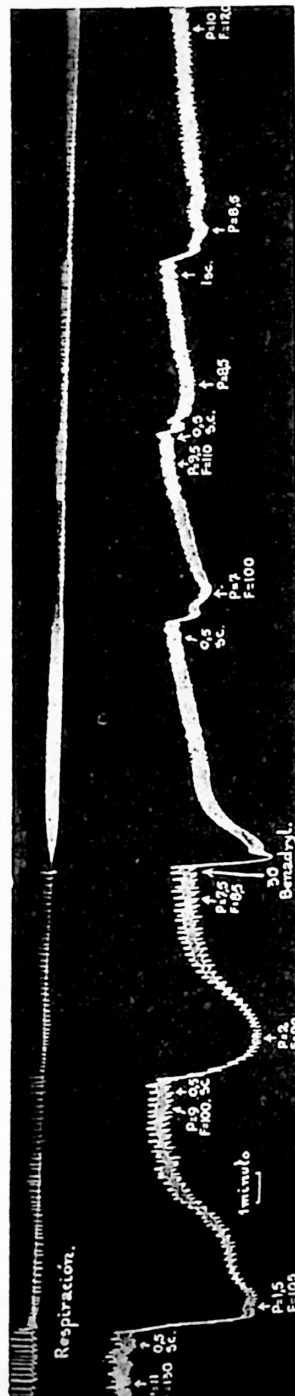


Fig. 1. Variaciones de la presión arterial y de la respiración del perro por inyecciones de sangre de conejo (s. c.), antes y después del Benadryl.



Fig. 2. Diferencias entre las reacciones producidas en el perro por las inyecciones de plasma y glóbulos lavados, antes y después del Benadryl.

nidos con inyecciones de histamina, se trató de prevenir el shock con inyecciones endovenosas de benadryl, antihistamínico sintético, que ha resultado eficaz como antianaafiláctico según las investigaciones de LOEW, KAISER y MOORE (1945), SELLE (1946), ELLIS (1946), FRIEDLANDER y col. (1946), etc. En nuestras experiencias conseguimos disminuir considerablemente el colapso cardiovascular que produce la transfusión de sangre incompatible, con el benadryl. Perros que antes de la inyección del antihistamínico acusaban descensos de la presión hasta 10 mm. de Hg.; después de la administración de 3 mg/K. de esta droga, la caída alcanzaba a 70 mm. o bien no se producía (Fig. 1).

La acción antihistamínica se evidenciaba con pequeñas cantidades de sangre; con grandes transfusiones, el antagonismo no era tan neto. Igualmente el benadryl era incapaz en producir la recuperación de los animales fuertemente shocados.

Con el objeto de establecer en el mecanismo del shock la participación que correspondía a las proteínas plasmáticas y a las provenientes de la desintegración globular, se inyectaron animales con plasma y luego con glóbulos lavados repetidas veces con solución fisiológica. Los gráficos de la presión arterial y de la respiración revelaban que los trastornos sólo se registraban con inyecciones de glóbulos. El plasma de vaca o de hombre no afectaban mayormente las curvas de la presión y de la respiración (fig. 2).

La exclusión del hígado por ligadura del pedículo y fístula de Eck determinaba caídas de la presión poco acentuadas cuan-

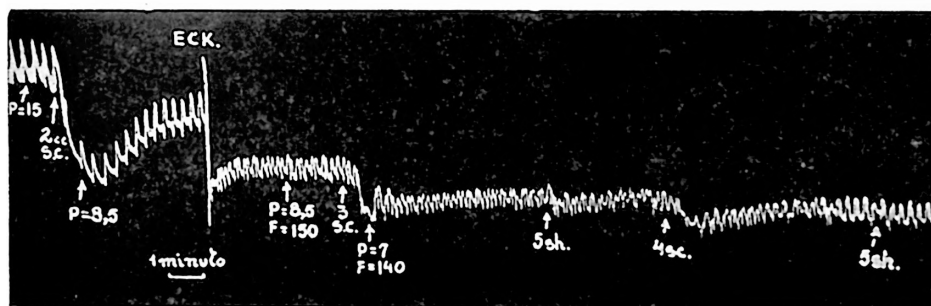


Fig. 3. Perro con exclusión del hígado de la circulación por ligadura del pedículo y fístula de Eck. Obsérvese la pequeña o nula caída de la presión arterial después de la inyección de sangre de conejo (s. c.) y sangre humana (s. h.).

do se practicaban las transfusiones, lo que indicaría que la liberación de histamina o sustancia semejante, se realiza principalmente en este órgano, participando los otros tejidos con una liberación mucho menor (fig. 3).

b) *Experiencias en conejos.* — Si bien la inyección de sangre de conejo produce en el perro una intensa caída de la presión arterial, no es dable observar el fenómeno inverso. Las inyecciones de sangre de perro, lo mismo que las inyecciones de histamina, producen en el conejo ligero aumento de la presión arterial en lugar de hipotensión (Fig. 4).



Fig. 4. Conejo inyectado con sangre humana (s. h.), sangre de vaca (s. v.) e histamina. La presión arterial se conserva o tiende a subir en lugar de bajar.

Las inyecciones de grandes cantidades de sangre al conejo producen muerte brusca, sin el estado de shock previo que caracteriza al perro, lo que hace presumir que el fenómeno, más que a una acción tóxica de la sangre, deba atribuirse a una sobrecarga cardíaca. Por esta razón, el benadryl en estos animales no manifiesta ninguna acción beneficiosa.

c) *Volumen globular y electrolitos.* — En los perros en estado de shock, histamínico, anafiláctico, traumático, etc., se registran modificaciones del volumen globular y de los electrolitos del plasma. En los perros en pleno estado de shock por transfusión de sangre incompatible, se comprueba, en forma constante, aumento del volumen globular y del fósforo total ácidosoluble del plasma, así como variaciones no significativas con respecto al potasio (Cuadro I).

## CUADRO I

*Volumen globular, potasio y fósforo total ácidosoluble del plasma de perros, antes y durante el shock por inyección de sangre heteronénea.*

| A N T E S |                  |                     |                  |               |               | D U R A N T E E L S H O C K |                     |                  |               |               |
|-----------|------------------|---------------------|------------------|---------------|---------------|-----------------------------|---------------------|------------------|---------------|---------------|
| Exp. núm. | Presión arterial | Frecuencia cardíaca | Volúmen globular | Potasio mg. % | Fósforo mg. % | Presión arterial            | Frecuencia cardíaca | Volúmen globular | Potasio mg. % | Fósforo mg. % |
| 1         | 11               | 130                 | 52               | 18            | 4,3           | 3,5                         | 110                 | 60               | 21            | 7,9           |
| 2         | 11               | 130                 | 45               | 19            | 5,3           | 5,5                         | 90                  | 54               | 14,5          | 6,6           |
| 3         | 9                | 150                 | 36               | 18            | 5,7           | 3                           | 100                 | 41               | 24            | 7,0           |
| 4         | 15               | 160                 | 47               | 16            | 4,6           | 2                           | 160                 | 53               | 21            | 8,3           |
| 5         | 11               | 160                 | 46               | 13            | 3,1           | 3                           | 120                 | 50               | 13            | 4,7           |
| 6         | 14               | 160                 | 54               | 18            | 3,0           | 8                           | 140                 | 57               | 14            | 4,3           |
| 7         | 8,5              | 140                 | 32               | 16            | 6,1           | 4                           | 150                 | 36               | 12            | 5,3           |
| 8         | 14               | 150                 | 44               | 18            | —             | 6                           | 130                 | 48               | 16            | —             |
| 9         | 13               | 170                 | 52               | 22            | —             | 6                           | 120                 | 61               | 28            | —             |
| 10        | 10               | 130                 | 46               | 18            | 6,4           | 4,5                         | 110                 | 64               | 16            | 7,9           |
| 11        | 16               | 150                 | 49               | 19            | 3,9           | 6,5                         | 150                 | 53               | 14            | 3,3           |
| 12        | 14,5             | —                   | 45               | 17            | 4,3           | 3,5                         | —                   | 60               | 17            | 6,7           |
| T. M.     |                  |                     | 46               | 17,6          | 4,7           |                             |                     | 53               | 17,5          | 6,2           |

## DISCUSION

La liberación de histamina por el hígado y en menor proporción por otros tejidos, durante la transfusión de sangre incompatible, quedaría evidenciada por la acción del benadryl y por el distinto comportamiento de los perros y de los conejos frente a estas inyecciones. El perro inyectado con sangre de conejo, de vaca o de hombre acusa un shock semejante al provocado por la inyección de histamina, con caída de la presión arterial, broncoespasmo, contracción intestinal, vesical, etc.; mientras que el conejo reacciona en igual forma que a la inyección de histamina, es decir, con conservación o aumento de la presión. Así como la administración de antihistamínicos ha permitido confirmar en forma definitiva la intervención de la

histamina en la producción del shock anafiláctico, en la transfusión de sangre heterogénea el benadryl es igualmente capaz de disminuir o impedir la caída de la presión arterial. En el shock peptónico, ROCHA e SILVA y col. (1946, 1947) también han comprobado la liberación de histamina por el *hígado*.

Las proteínas heterogéneas provenientes de la disgregación globular, serían fijadas y luego lisadas por los tejidos, de acuerdo a los hechos experimentales puntualizados por BOGOMOLETZ y MEDVEDEVA (1939). Estos productos de desintegración, o bien, las perturbaciones celulares correspondientes, determinarían el desprendimiento de histamina, agente hipotensor causante del shock. Las perturbaciones más acentuadas sobrevendrían a nivel de las células hepáticas, lo que explicaría que las reacciones post-transfusionales se registren con mucha menor intensidad en los perros en los cuales el hígado ha sido excluido por ligadura del pedículo y una fístula de *Eck*. CICARDO (1948) ha obtenido estados de shock con inyecciones de extractos alcohólicos de tejidos, en los cuales el agente causante de la hipotensión era la histamina, que se encontraba en mayor cantidad a nivel del hígado y que se antagonizaba con el benadryl.

El distinto comportamiento de los perros y de los conejos a la transfusión de sangres heterogéneas es semejante a lo observado con las inyecciones de histamina. En efecto, se comprueba en el perro que tanto la sangre incompatible como la histamina, producen brusca caída de la presión arterial; mientras que en el conejo, estos mismos agentes determinan conservación o aumento de la presión. Estos hechos confirmarían la liberación de histamina durante el shock por transfusión.

La hemoconcentración que se registra en forma constante durante el shock post-transfusional, es un fenómeno secundario a la hipotensión histamínica y provocada por la difusión de líquido del plasma a los tejidos.

Las variaciones electrolíticas no son semejantes a las observadas en los diversos estados de shock, pues, como se ha visto en pleno shock post-transfusional, no hay variaciones significativas de la concentración del potasio plasmático, en oposición con lo observado en el shock histamínico, peptónico y anafiláctico por SCHITTENHELM, ERHARDT y WARNAT (1928), KUSCHINSKY (1929), THALER (1935), MOGLIA (1938), etc., quie-



nes han observado francas hiperpotasemias. Es probable que el desequilibrio coloidal que sobreviene en las células por las proteínas heterogéneas impida la salida de potasio.

### CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> El shock que produce en el perro la transfusión de sangre heterogénea, sería debido a la liberación de histamina por parte de los tejidos, dado que los antihistamínicos, como el benadryl, disminuyen grandemente la intensidad de las reacciones vasculares y respiratorias.

2.<sup>a</sup> El papel preponderante del hígado en la producción del shock, por transfusión, se pone en evidencia por la disminuída reactividad de los animales al excluir este órgano por una ligadura del pedículo hepático y fístula de Eck (anastomosis porta-cava).

3.<sup>a</sup> El conejo que reacciona con aumento de presión a las inyecciones de histamina, reacciona en forma semejante a las inyecciones de sangre heterogénea.

4.<sup>a</sup> La inyección de cantidades relativamente grandes de sangre incompatible produce un shock duradero que puede terminar con la muerte o la recuperación del animal y que coincide con hemoconcentración, aumento del fósforo total ácido-soluble del plasma y con variaciones poco significativas de la potasemia.

### Summary

1. The shock condition which the transfusion of heterologous blood produces in the dog, would be due to histamine liberation from the tissues, as is shown by the fact that the antihistaminic substances like benadryl, produce a marked decrease of the intensity of the vascular and respiratory symptoms.

2. The outstanding role played by the liver in the production of shock by transfusion is evidenced by the decreased reactivity of the animals after the exclusion of this organ by ligature of the liver artery and an Eck's fistula (anastomosis between vena porta and vena cava).

3. The rabbit that reacts to histamine injections by increase of arterial pressure, shows similar reactions following the injection of heterologous blood.

4. The injection of relatively large quantities of incompatible

blood produces a long lasting shock, which may lead to death or to the animal's recovery, and which coincides with hemoconcentration, increase of total acid soluble plasma phosphorus, and also with little meaning variations of blood potassium.

### Bibliografia

- BAYLISS, W. M. : Brit. J. Exp. Path. 1: 1, 1920.  
CICARDO, V. H. : R. esp. Fisiol., 4: 79, 1948.  
DIKE, S. C. : Brit. J. Exp. Path. 7: 294, 1926.  
ELLIS, F. W. NEWSOME, J. F. : Fed. Proc. 5: 176, 1946.  
FRIEDLANDER, S., FEINBERG, S. M., FEINBERG, A. R. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 62: 65, 1946.  
KUSCHINSKY, O. : Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 64: 563, 1929.  
LOEW, E. R., KAISER, M. E., MOORE, V. : J. Pharmacol. and Exp. Therap. 83: 120, 1945.  
MEDVEDEVA, N. : 11e. Congr. Intern. de la Transfusion Sanguine, Paris, 1939.  
MOGLIA, J. : Rev. Soc. Argent. de Biol. 15: 82, 1939.  
ROCHA e SILVA, M., TEIXEIRA, R. M. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 61: 376, 1946.  
ROCHA e SILVA, M., SEROGGIE, E. A., FIDLAR, E., JACQUES, L. B. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 64: 346, 1947.  
SELLE, W. A. : Fed. Proc. 5: 93, 1946.  
SCHITTENHELM, A., ERHARDT, W., WARNAT, K. : Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 58: 662, 1928.  
THALER, J. I. : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 33: 368, 1935.  
TZANCK, A. : Paris Med. 16: 9, 1922.