

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

Efectos de la anoxia e hipercapnia sobre la concentración de histamina del plasma sanguíneo

por **S. VIDAL SIVILLA, J. LARRALDE y J. JIMÉNEZ-VARGAS**

Recibido para publicar el 18 de noviembre de 1948.

La concentración de histamina en el plasma sanguíneo desciende por la hiperventilación pulmonar y aumenta, por el contrario, siempre que la ventilación disminuye (EICHLER y SPEDA) (1). Estos autores interpretan sus resultados en el sentido de que las variaciones de histamina en tales condiciones dependen de cambios en la saturación de oxígeno de la sangre arterial; observan que la anoxia es capaz de producir elevaciones considerables de la histamina del plasma (EICHLER, SPEDA y WOLF) (2). La interpretación de nuestras observaciones sobre el descenso de histaminemia en la hemorragia aguda (JIMÉNEZ-VARGAS) (3), nos ha sugerido investigar los efectos de la anoxia pura comparativamente con los efectos de la anoxia cuando va acompañada de hipercapnia.

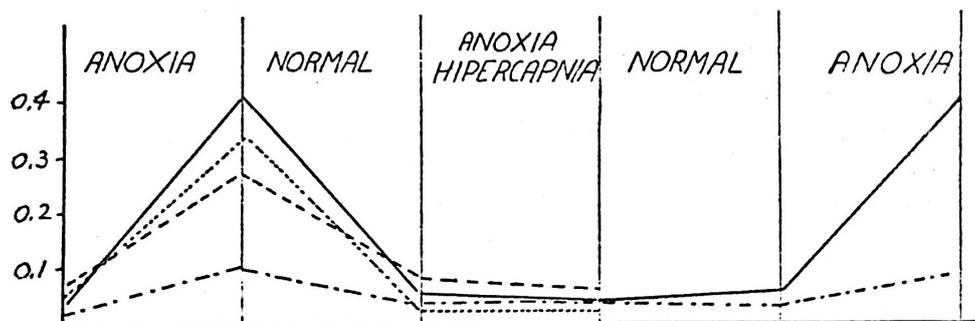
PARTE EXPERIMENTAL

Hemos realizado experiencias en perros anestesiados con dial-morfina y en conejos anestesiados con uretano.

Determinamos la histamina por el método de BARSOUM y GADDUM modificado por CODE, adaptando la extracción para operar con tres c. c. de plasma cuando empleamos sangre de conejo.

En las experiencias en perros procedemos del siguiente modo. Después de una extracción de sangre para determinación de histamina de control, se hace respirar al animal una atmósfera de oxígeno al 10 %, absorbiendo el CO_2 con cal sodada, durante 15 minutos, y se practica una nueva extracción. Una vez recuperado el animal, pasada una hora poco más o menos, repetimos la experiencia en las mismas condiciones, pero sin absorción de CO_2 . En algunos casos, como control, efectuamos una tercera experiencia, absorbiendo el CO_2 como en el primer ensayo.

Obtenemos los resultados que detallamos en la gráfica 1. La anoxia determina siempre una evidente elevación de la



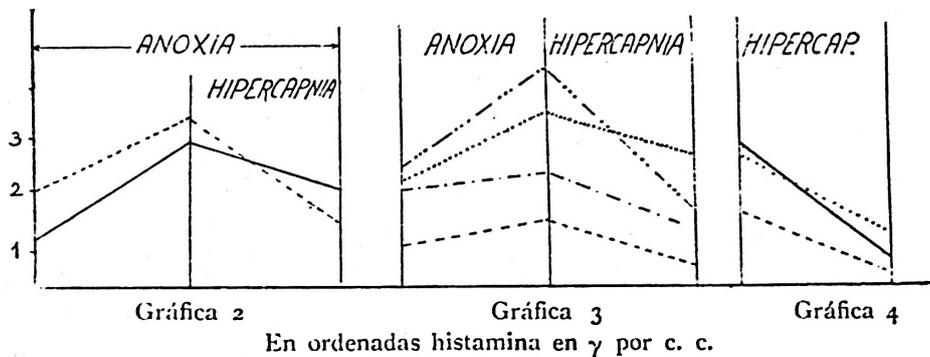
Gráfica 1
En ordenadas histamina en γ por c. c.

histamina del plasma sin diferencia importante entre la primera y la segunda observación de anoxia. En cambio, cuando al respirar el animal en un circuito cerrado y sin cal sodada, se va acumulando el CO_2 , se observa casi siempre un descenso, aunque poco apreciable, de la histaminemia. Esto, teniendo en cuenta que el efecto de la anoxia sin hipercapnia se caracteriza por una marcada hiperhistaminemia, representa que la hipercapnia determina un descenso de la histamina del plasma.

Hemos repetido, en conejos, experiencia análogas que nos permitirán valorar mejor estos resultados, teniendo en cuenta que el plasma de estos animales contiene una concentración mayor de histamina. Hacemos respirar al animal en anoxia — oxígeno al 10 % — después de extracción de sangre de control; al cabo de 10 minutos efectuamos una segunda extracción sin interrumpir la respiración anóxica, e inmediatamente a la

extracción de sangre se añade a la mezcla que respira el animal CO_2 al 8 ó 10 %, efectuando una segunda extracción de sangre a los 10 minutos. Observamos en todas las experiencias que la hipercapnia desciende la concentración de histamina del plasma, según detallamos en la gráfica 2.

En otras experiencias en conejos, después de la segunda extracción de sangre, se hace respirar al animal una mezcla de aire con CO_2 8 % aproximadamente. En estos casos el descenso de histamina ordinariamente cae por debajo de los valores de control, ya a los 3 ó 4 minutos (Gráfica 3).



El descenso de histaminemia por hipercapnia es manifiesto cuando es normal la concentración de oxígeno sin que preceda respiración en anoxia (Gráfica 4).

DISCUSION

Nuestros resultados demuestran claramente que la concentración de histamina en el plasma sanguíneo aumenta en situación de anoxia y que la hipercapnia, por el contrario, disminuye la concentración de histamina. Dos hechos que hemos de discutir brevemente por la importancia que pueden tener en la interpretación de las variaciones de la histaminemia, normales o no. Y creemos que son de interés estas observaciones, porque permiten relacionar el nivel de histamina en el plasma sanguíneo con los procesos bioquímicos en que se forma y se destruye en los tejidos. Sugieren que el aumento en la concentración de histamina secundario a la anoxia, y la disminución en la hipercapnia, responden a variaciones bio-

químicas en buena parte diferentes en uno y otro caso. La hiperhistaminemia de anoxia se puede relacionar probablemente con la actividad enzimática de la histaminasa. Este fermento — diamin-oxidasa — cataliza una reacción aerobia, en la que se descompone la histamina con liberación de amoníaco y peróxido de hidrógeno, sin que actualmente se pueda precisar de qué modo termina la reacción (ZELLER) (6). Por eso es de suponer que la destrucción de la diamina por el fermento debe disminuir en proporción a la anoxia. Por otra parte la actividad fermentativa de la histidin-decarboxilasa no se debe afectar en medio anaerobio (WERLE) (5). Por lo tanto, lógicamente cabe interpretar la hiperhistaminemia de anoxia en el sentido de un desequilibrio en el balance entre producción y destrucción de histamina por inhibición de la actividad histaminolítica de la histaminasa.

El descenso de la histaminemia en la hipercapnia, podemos suponer que en parte depende de una activación de la histaminasa con inhibición simultánea de la histidin decarboxilasa. Lo que es aceptable si se tiene en cuenta que al aumentar el contenido de CO_2 en la sangre se desvía el pH hacia el lado ácido, y por lo tanto se acerca a la concentración de hidrogeniones óptima para la actividad de aquel fermento (ZELLER) (7). Y esto, cuando no hay una situación de anoxia simultánea, sino que se conserva normal la tensión parcial de oxígeno en el aire respirado, crea unas condiciones favorables para la actividad fermentativa y aumenta la destrucción de histamina. Pero por otra parte la acidosis puede además disminuir la formación de histamina porque la histidin decarboxilasa tiene un pH óptimo alcalino (WERLE) (4), y al aumentar la concentración de CO_2 ha de perder actividad el fermento.

El efecto del CO_2 puede ser secundario a su acción en la propia sangre circulante. En un trabajo anterior llegábamos a la conclusión de que en presencia de un exceso de CO_2 la histamina se fija a las proteínas del plasma (JIMÉNEZ-VARGAS y LARRALDE) (3), en la sangre «in vitro». En la sangre circulante nada se opone a que se verifique el mismo fenómeno. Entonces, según esto, los valores bajos que obtenemos en la sangre extraída durante la respiración de una mezcla rica en CO_2 , seguramente no corresponden a un efecto tan marcado como pudiera parecer a primera vista sobre los mecanis-

mos fermentativos que influyen en la producción y destrucción de histamina por las células.

Los resultados que comentamos no permiten llegar a una interpretación definitiva, pero sí constituyen otro argumento favorable a nuestras conclusiones anteriores acerca de la fijación de histamina por las proteínas plasmáticas en presencia de un exceso de CO₂.

Resumen

Se efectúan experiencias en perros y en conejos, observando las variaciones de la concentración de histamina en sangre en situaciones de anoxia y de hipercapnia. La anoxia sin hipercapnia determina siempre una elevación de la concentración de histamina. La hipercapnia disminuye la histaminemia. Cuando la anoxia va acompañada de hipercapnia la concentración de histamina del plasma o no varía o desciende.

Se sugiere, como interpretación probable de estos hechos, que la anoxia inhibe la actividad de la histaminasa. Y que la hipercapnia activa la histaminasa por descenso del pH. Por la misma razón disminuye la actividad de la histidin descarboxilasa. De acuerdo con investigaciones previas de los autores, se supone que un exceso de CO₂ en el plasma sanguíneo es capaz de producir una fijación de la histamina en las proteínas plasmáticas.

Summary

Experiments are carried out in dogs and rabbits observing the variations of histamine concentration in the blood in conditions of anoxia and hypercapnia. Anoxia without hypercapnia always gives rise to an elevation of histamine concentration. Hypercapnia diminishes histaminaemia. When anoxia is accompanied by hypercapnia, the histamine concentration of the plasma either does not vary or else diminishes.

It is suggested, as a probable interpretation of these phenomena that histaminase activity is inhibited by anoxia; further that hypercapnia activates histaminase through diminution of pH. The activity of histidin-decarboxilase diminishes for the same reason.

According to previous investigations by the same authors, they suppose that a increase of CO₂ in the blood plasma is capable of producing a fixing of histamine in the plasmatic proteins.

Bibliografía

- (1) EICHLER, O. y SPEDA, G. (1940). *Arch. f. Exp. Path. Pharm.*, **195**, 152.
- (2) EICHLER, O., SPEDA, G. y WOLF, S. (1943). *Arch. f. Exp. Path. Pharm.*, **202**, 412.

- (3) JIMÉNEZ-VARGAS, J. y. LARRALDE, J. (1948) *R. esp. Fisiol.*, 4, 215.
- (4) WERLE, E. y HEITZER, K. (1938). *Biochem. Z.*, 299, 420.
- (5) WERLE, E. (1942). *Biochem Z.*, 311, 270.
- (6) ZELLER, E. A. (1938). *Helv. chim. Acta*, 21, 880. 1645.
- (7) ZELLER, E. A. (1942). *Advances in Enzymology*, 2, 94.