

Laboratorio Fisiología Animal Aplicada
Facultad de Farmacia
Barcelona

Metabolismo de la histamina en la rata en relación con la edad (*)

por

E. Goñalons (**) y R. M. Montaner

(Recibido para publicar el 13 de octubre de 1965)

El metabolismo de la histamina ha sido profusamente estudiado en los últimos años, especialmente en cuanto a la función que desempeña en el proceso de la gestación. KAHLSON y col. (7) han comprobado la aparición, en ratas preñadas, de un aumento en la excreción urinaria de histamina libre a partir del 14 día de gestación, aumento que persiste hasta 1-2 días antes del parto, y al cual sucede una brusca caída hasta el nivel del pre-embarazo; esto coincide con un marcado descenso en la capacidad formadora de histamina por parte del feto (8). El aumento en la excreción de histamina llega a superar el contenido total del organismo. Estos hechos vienen corroborados por los trabajos de TELFORD y WEST (15) que ponen de manifiesto que la capacidad formadora de histamina del hígado de rata, *in vitro*, alcanza un máximo a los 21 días, teniendo lugar, luego, una caída que llega al máximo a los 2 días *post partum*.

In vitro, la capacidad formadora de histamina de fetos extirpados a los 17-20

días supera la de cualquier otro tipo de tejido (8). En la rata preñada, pues, el feto produce gran cantidad de histamina, que pasa a la circulación materna y es eliminada por orina. Por otra parte se encuentra un pobre contenido en histamina en el feto (2, 10), el cual posee escasa capacidad de fijación de la misma, lo que explica los altos niveles en la excreción urinaria de la madre.

Se ha debatido mucho el papel que todos estos factores pueden representar en el proceso total de la gestación, y aún actualmente no ha quedado bien dilucidado, pues mientras para unos (11, 12) la histamina estaría relacionada con el proceso general del crecimiento, para otros la función de la histamina formada por el feto es la de contribuir al control

(*) Trabajo subvencionado por el «Fondo para el Fomento de la Investigación en la Universidad».

(**) Beneficiario de una Beca de Iniciación a la Investigación del C.S.I.C.

del flujo de sangre a través de la placenta (14).

Hemos visto, pues, a grandes rasgos, el proceso del metabolismo de la histamina a lo largo de la vida intrauterina. Nuestro trabajo se basa en el estudio de la excreción urinaria de la histamina libre, como índice de su metabolismo, a lo largo de la vida de la rata.

Material y métodos

Hemos empleado rata albina Wistar, machos y hembras, de edad comprendida entre 5 días y 7 meses, alimentadas con una dieta especial cuyo contenido en histamina, determinado por el método de CODE (1), es de 4,1 μg . HB/g. Previo ayuno de 24 horas, para evitar las modificaciones que los procesos digestivos o la ingestión de histamina con la dieta pudiera introducir en la excreción urinaria de la misma (3, 13), se administra a los animales adultos un 2,5 % de su peso de agua destilada, dejando transcurrir una hora sin recoger orina. Se vacía luego la vejiga urinaria de la rata por ligera presión sobre el abdomen y se administra, también por sonda gástrica, un 5 % de su peso de agua destilada, recogiendo la orina emitida espontáneamente por espacio de dos horas y la que resulta del vaciamiento posterior de la vejiga del animal.

Para la recogida de orina de animales muy jóvenes (de edad comprendida entre 5 y 20 días) la pauta general es la misma en cuanto a ayuno y administración de agua por sonda gástrica se refiere. Sin embargo, dado el escaso volumen de orina que eliminan, fue preciso ensayar varios métodos para su recogida. El que dio mejores resultados fue el consistente en disponer los animales, después de la segunda administración de agua destilada, en vasos de precipitado en cuyo fondo se había colocado un disco de esponja de celulosa de gran capacidad

absorbente. Transcurridas las dos horas se vacía la vejiga urinaria sobre la mencionada esponja y se procede a eluir la orina con cantidad suficiente de agua destilada. Previamente a la elución se eliminan cuidadosamente las heces que puedan haber quedado depositadas sobre la esponja, para evitar que la histamina contenida en las mismas pueda falsear los resultados (4).

En todos los casos el contenido en histamina de la orina se valora sobre fíleon aislado de cobayo, en baño de órganos de 25 ml. de capacidad, empleando solución Tyrode oxigenada y atropinizada, a la temperatura de 32° C, como líquido de perfusión.

TABLA I

Excreción urinaria de histamina en la rata hembra en relación con la edad.

| N.º ratas | Peso medio | Edad | μg HB/g rata/ 2 horas |
|-----------|------------|--------|-------------------------------------|
| 7 | 7,5 | 5 días | 0,080 |
| 4 | 16,7 | 11 " | 0,059 |
| 7 | 20,0 | 12 " | 0,080 |
| 9 | 22,4 | 17 " | 0,031 |
| 9 | 23,0 | 17 " | 0,130 |
| 2 | 31,0 | 21 " | 0,069 |
| 9 | 34,0 | 22 " | 0,028 |
| 5 | 27,0 | 23 " | 0,030 |
| 3 | 52,0 | 30 " | 0,033 |
| 3 | 44,0 | 30 " | 0,033 |
| 4 | 60,0 | 30 " | 0,020 |
| 3 | 48,0 | 30 " | 0,016 |
| 7 | 118,0 | 60 " | 0,028 |
| 6 | 157,0 | 90 " | 0,022 |
| 1 | 138,0 | 90 " | 0,020 |
| 1 | 135,0 | 90 " | 0,029 |
| 1 | 146,0 | 90 " | 0,024 |
| 1 | 152,0 | 120 " | 0,027 |
| 1 | 150,0 | 120 " | 0,023 |
| 1 | 185,0 | 150 " | 0,031 |
| 1 | 180,0 | 180 " | 0,014 |
| 1 | 185,0 | 180 " | 0,023 |
| 1 | 207,0 | 180 " | 0,014 |
| 1 | 191,0 | 180 " | 0,018 |
| 1 | 200,0 | 180 " | 0,017 |
| 1 | 197,0 | 180 " | 0,017 |
| 1 | 201,0 | 180 " | 0,018 |

Resultados

Los resultados obtenidos, expresados en g. HB/g. rata/2 horas, se resumen en las tablas I y II:

TABLA II

Excreción urinaria de histamina en la rata macho en relación con la edad.

| N.º ratas | Peso medio | Edad | µg HB/g rata/2 horas |
|-----------|------------|---------|----------------------|
| 4 | 17,2 | 11 días | 0,184 |
| 4 | 20,0 | 15 " | 0,145 |
| 5 | 28,0 | 23 " | 0,009 |
| 3 | 38,0 | 30 " | 0,040 |
| 4 | 47,0 | 30 " | 0,005 |
| 2 | 120,0 | 45 " | 0,007 |
| 2 | 104,0 | 45 " | 0,006 |
| 2 | 110,0 | 45 " | 0,003 |
| 2 | 102,0 | 52 " | 0,005 |
| 2 | 121,0 | 52 " | 0,004 |
| 2 | 131,0 | 52 " | 0,004 |
| 2 | 127,0 | 52 " | 0,003 |
| 2 | 131,0 | 72 " | 0,007 |
| 2 | 143,0 | 72 " | 0,003 |
| 2 | 148,0 | 72 " | 0,004 |
| 2 | 160,0 | 72 " | 0,004 |
| 1 | 210,0 | 112 " | 0,006 |
| 1 | 220,0 | 112 " | 0,007 |
| 1 | 230,0 | 112 " | 0,003 |
| 1 | 240,0 | 112 " | 0,004 |
| 1 | 290,0 | 180 " | 0,003 |
| 1 | 270,0 | 180 " | 0,005 |

Discusión

Si representamos gráficamente el fenómeno estudiado, disponiendo sobre el eje de abscisas la edad de los animales y sobre el de ordenadas µg HB/g. rata/2 horas (figura 1), se observa una caída de nivel de la excreción urinaria de histamina a lo largo de los primeros días de vida post natal.

En valor absoluto, los valores correspondientes a eliminación de HB/rata/2

horas son mayores en los animales adultos, especialmente en las hembras; sin embargo, si expresamos los resultados en HB/g. rata/2 horas, dado el menor peso de los animales jóvenes, los valores correspondientes a los mismos son no-

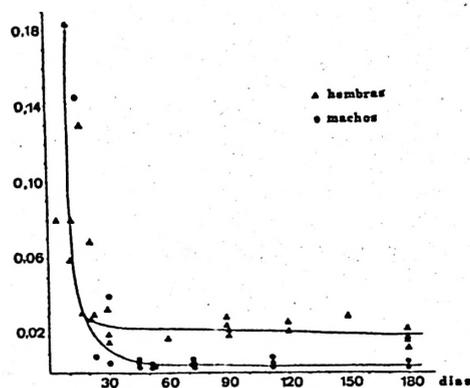


FIG. 1. Excreción urinaria de histamina en función de la edad, en ratas machos y hembras.

tablemente más elevados que en los adultos, es decir, que proporcionalmente, los animales jóvenes eliminan más histamina libre por orina que los adultos. Este hecho puede atribuirse a que paulatinamente va disminuyendo la capacidad formadora de histamina a medida que va aumentando la capacidad de fijación de la misma por parte de los tejidos.

A lo largo de estos primeros días de edad no parece haber diferencias en el comportamiento de los animales en cuanto al sexo se refiere. Posteriormente, entre los 25 y 30 días, aparecen ya dos niveles claramente diferenciados en lo que respecta a excreción de histamina libre urinaria: el superior corresponde a las hembras, y el inferior a los machos, permaneciendo ambos más o menos constantes a través del tiempo. Esta diferencia, de acuerdo con el sexo, se atribuye a la influencia de las hormonas sexuales, habiéndose comprobado que en los machos el proceso de metilación es

más importante que en las hembras, eliminándose preferentemente metil-histamina, biológicamente inactiva. El hecho de que la orquidectomía eleve el nivel de histamina libre urinaria y la administración de testosterona a hembras ovariectomizadas lo disminuya corrobora esta idea. (5, 6).

Conclusiones

Cuando se expresa la excreción urinaria de histamina libre en $\mu\text{g. HB/g. rata}/2$ horas se observa que los valores más elevados corresponden a animales muy jóvenes (de 5 a 20 días).

Dentro de los primeros 20 días de vida post natal tiene lugar una caída brusca del nivel de excreción, independientemente del sexo de los animales.

Entre los 25-30 días de edad aparece una clara diferenciación sexual con niveles más altos para las hembras que para los machos, y que se mantiene constante a lo largo del tiempo.

Resumen

Se estudia la excreción urinaria de histamina libre, considerada como índice del metabolismo de la histamina endógena, en la rata albina Wistar, en relación con la edad y el sexo.

Se expone el método empleado para la toma de muestras de orina, con especial referencia a los recién nacidos, previa hidratación forzada de los animales. Las muestras se valoran biológicamente sobre fleon aislado de cobayo.

Se observa un marcado descenso de la histamina urinaria durante los primeros días de vida post natal. El comportamiento de los animales en este sentido parece ser independiente del sexo. A partir de los 25-30 días de edad se diferencian los machos de las hembras en cuanto a la eliminación urinaria de histamina.

Summary

Metabolism of histamine on rats related to age

The excretion of free histamine in the urine of the rats of the Wistar strain is

studied, as an index of the metabolism of endogen histamine in the rat. That study is related to the age and sex.

The method used to sample the urines is explained with special reference to the problems solved in new born animals. The technique involved the forced hydration of the animals. The urine samples were valued on guinea pig ileum. A steep decrease in the quantity of histamine eliminated was reported in the first days of live; this change is not related to the sex. When the rats attain an age of 25-30 days old a difference in the urinary elimination of histamine takes place between males and females.

Bibliografía

- (1) CODE, C. F. : *J. Physiol.*, **87**, 257, 1937.
- (2) DIXON, J. B. : *J. Physiol.*, **147**, 144, 1959.
- (3) FRAILE, A. y GOÑALONS, E. : *R. esp. Fisol.*, **20**, 2, 53, 1964.
- (4) FRAILE, A. y PÉREZ, A. : *R. esp. Fisol.*, **20**, 4, 193, 1964.
- (5) FRAILE, A., MORALES, M., GOÑALONS, E. y MONTANER, R. M. : *Pharmacia Mediterránea* (en prensa).
- (6) GOÑALONS, E. y FRAILE, A. : *R. esp. Fisol.*, **21**, 1, 43, 1965.
- (7) KAHLSON, G., ROSENGREN, E. and WESTLING, H. : *J. Physiol.*, **140**, 12P, 1958.
- (8) KAHLSON, G., ROSENGREN, E., WESTLING, H. and WHITW, T. : *J. Physiol.*, **142**, 37P, 1958.
- (9) KAHLSON, G., ROSENGREN, E. and WESTLING, H. : *J. Physiol.*, **143**, 91, 1958.
- (10) KAHLSON, G., ROSENGREN, E. and WHITE, T. : *J. Physiol.*, **145**, 30P, 1959.
- (11) KAHLSON, G. and ROSENGREN, E. : *J. Physiol.*, **149**, 66P, 1959.
- (12) KAHLSON, G., ROSENGREN, E. and WHITE, T. : *J. Physiol.*, **151**, 131, 1960.
- (13) KAHLSON, G., ROSENGREN, E., SWAHN, D. and THUNBERG, R. : *J. Physiol.*, **174**, 400, 1964.
- (14) KAMESWARAN, L., PENNEFATHER, J. N. and WEST, G. B. : *J. Physiol.*, **164**, 138, 1962.
- (15) TELFORD, J. M. and WEST, G. B. : *J. Physiol.*, **157**, 306, 1961 a.