

## Participación de receptores histaminérgicos involucrados en la permeabilidad vascular

Javier Alonso Trujillo\*, Librado Rodríguez Segura\*\*, Fernando Moreno Plaza§, Hugo Castro Cortés‡, Alma L. Salmerón Arteaga†

### RESUMEN

La permeabilidad vascular puede ser modificada por la liberación de histamina endógena como resultado de la presencia de ciertos tiobarbitúricos (tiopental) en el organismo. Esta modificación en la permeabilidad es mediada por la activación del receptor histaminérgico  $H_1$ , pero es incierta la participación del receptor  $H_2$ . En este trabajo se evalúa la participación de receptores  $H_1$  y  $H_2$  durante los cambios de permeabilidad vascular inducidos por histamina, a través de la determinación de concentraciones séricas de albúmina, proteínas totales y globulinas, que indirectamente lo indican. Se formaron 5 grupos de organismos; un control y 4 experimentales denominados grupo A, B, C y D. A los organismos del grupo A se les aplicó histamina IV, 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de peso; al grupo B se le inyectó astemizol IV 0.16 mg/Kg de peso; al grupo C se le inyectó ranitidina IV, 0.13 mg/Kg de peso, y finalmente al grupo D se le inyectó simultáneamente 0.16 mg/Kg de peso y 0.13 mg/Kg de peso de astemizol y ranitidina IV, respectivamente. El grupo A mostró un decremento significativo en las concentraciones de albúmina, proteínas totales y globulinas. En los grupos B, C y D se observó una disminución en la concentración de proteínas totales y globulinas, pero no de albúmina. Estos resultados muestran que los receptores  $H_1$  y  $H_2$  están involucrados en el aumento de permeabilidad vascular a la albúmina, pero tal vez exista un proceso de permeabilidad diferencial en el cual el paso de globulinas desde la luz vascular hasta el intersticio esté regulado por otro mecanismo (*Rev Mex Anest* 1999;22:31-35)

**Palabras clave:** Histamina, astemizol, ranitidina, proteínas totales, permeabilidad vascular.

### ABSTRACT

**Participation of Histaminergic Receptors Involved in Vascular Permeability.** The vascular permeability can change by endogen histamine release that is induced by tiobarbiturics like thiopental or tiamilal. These changes in vascular permeability are regulated by the activation of the histaminergic receptor  $H_1$ , but the role of  $H_2$  is uncertain. This paper evaluate the role played by both receptors,  $H_1$  and  $H_2$  during that changes in vascular permeability regulated by histamine, through albumin. Five groups of Wistar rats were randomly assigned to the protocol. One control group and four experimental groups named A, B, C and D. Rats in group A, were administered with IV histamine (10  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ); in group B, IV astemizole (0.16 mg/Kg) was administered; In group C, IV ranitidine (0.13 mg/Kg) and finally in group D both astemizol and ranitidine IV was administered as above. The rats in group showed significant decrements in albumin concentrations, total proteins and globulines. No changes were found in albumine concentrations for groups B, C and D, but decrements in total proteins and globulines was founded. These results showed that both receptors  $H_1$  and  $H_2$  are involve in increments in vascular permeability for albumin, but a differential process in permeability is probably. In this process, it is possible that globulines have a movement from inside to outside in vascular bed by a third histaminergic receptor different to  $H_1$  and  $H_2$  (*Rev Mex Anest* 1999;22:31-35).

**Key Words:** Histamine, astemizole, ranitidine, total proteins, vascular permeability.

\* M. en I.S.S., Prof. Asoc. de TC. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala. UNAM. \*\*Médico Anestesiólogo, Jefe del Depto. Anestesiología. Hospital General de Tlalnepantla. ISEM. §Biólogo. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala. UNAM. ‡Biólogo. Tec. Académ. de TC. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala. UNAM. †P. de Biol. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. ENEP. Iztacala UNAM. Correspondencia: Javier Alonso Trujillo. Carrera de Biología. Depto. Fisiología Animal y Biofísica. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala (ENEP). Av. de los Barrios s/n Col. Los Reyes Iztacala. Tlalnepantla Estado de México. E-Mail: alonsot@servidor.unam.mx

LA HISTAMINA es liberada por mastocitos y basófilos durante el proceso inflamatorio, también por la aplicación de relajantes musculares y de anestésicos (tio-pental o tiamilal por ejemplo) o por una reacción anafiláctica principalmente<sup>1-7</sup>. Uno de los efectos que provoca la histamina liberada es un incremento de la permeabilidad vascular<sup>8-10</sup>. Este efecto está regulado por el receptor histaminérgico H<sub>1</sub>, sin embargo, hasta hace algún tiempo, era incierta la participación del receptor H<sub>2</sub><sup>10-13</sup>.

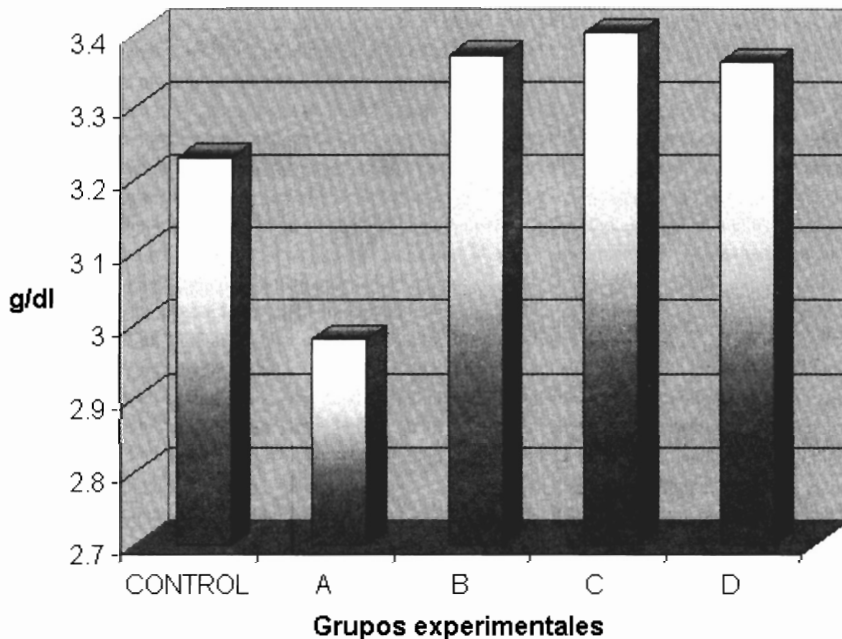
Debido a que es fundamental ampliar el conocimiento sobre la participación de los receptores histaminérgicos que están involucrados en los cambios de permeabilidad vascular inducidos por histamina, el objetivo de esta investigación fue el de identificar los receptores histaminérgicos involucrados en la permeabilidad vascular, determinada de manera indirecta a través de la determinación de proteínas séricas en rata, ya que son sustancias que presentan una dinámica constante, facilitada por la respuesta que tienen a la presencia de gradientes de concentración intra y extravasculares.

## MATERIAL Y METODOS

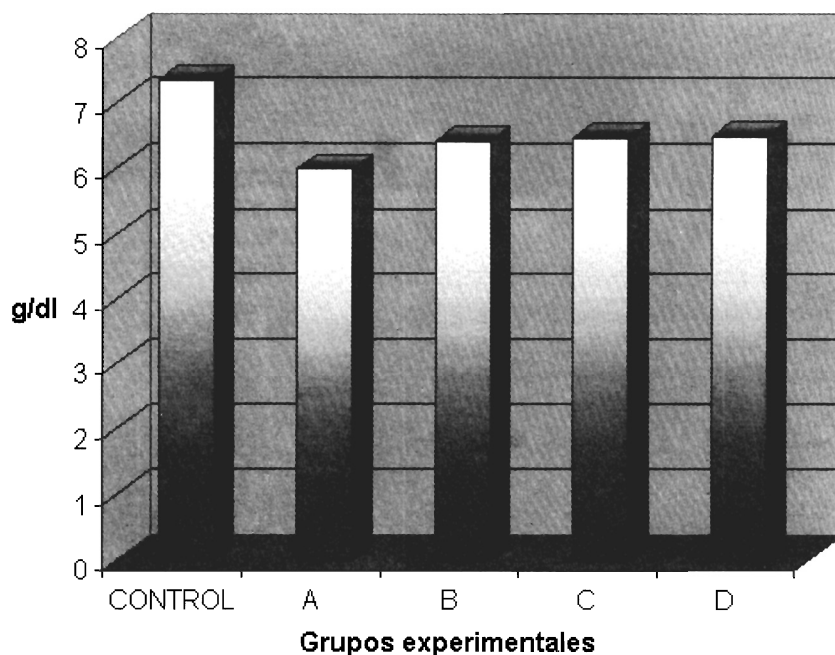
El modelo biológico propuesto consistió en la administración por vía intravenosa de histamina exógena (Sigma Chemical Co. Cat H-7250, sustan-

cia inductora de incrementos de permeabilidad vascular), y por otra parte, sustancias bloqueadoras de los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> (astemizol y ranitidina respectivamente), ya que son precisamente estos receptores los que desencadenan la modificación de la permeabilidad vascular.

Se utilizaron ratas albinas de la variedad Wistar con un peso promedio de 375 g y una edad de 80 días<sup>14</sup>. Se formaron 5 grupos en los que se distribuyeron aleatoriamente a los sujetos experimentales, quedando así: un grupo control y cuatro grupos experimentales. Grupo Control (n = 8): inyección IV de solución salina fisiológica, 30 minutos después se obtuvo una muestra de sangre. Al grupo A (n=10), se le inyectaron 10 µg/Kg de histamina IV; grupo B (n=7), se administraron 0.16 mg/Kg IV de astemizol y después de 60 minutos se le inyectaron 10 µg/Kg de histamina IV. Grupo C (n=9), 0.13mg/Kg de ranitidina IV y después de 60 minutos se le inyectaron 10 µg/Kg de histamina IV. Finalmente al grupo D (n=10), se le inyectó tanto astemizol como ranitidina IV, a las dosis antes mencionadas y después de 60 minutos, 10 µg/Kg de histamina IV. Treinta minutos posteriores a la última inyección, a los organismos de todos los lotes se le extrajo una muestra de sangre venosa para la determinación de proteínas totales, albúmina y globulinas. En estas determinaciones se utilizó un equipo automatizado de química sanguínea (Express



**Figura 1.** Concentraciones de Albúmina. En el grupo A, la aplicación de histamina provocó una disminución de la concentración de albúmina que no se observó cuando en B, C y D fueron bloqueados los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. Esto demuestra su participación en la permeabilidad a la albúmina.



**Figura 2.** Concentraciones de Proteínas Totales. Cuando se inyectó histamina a los animales del grupo A, disminuyó la concentración de proteínas totales, lo que no pudo ser evitado aun bloqueando los receptores  $H_1$  y  $H_2$  en los grupos B, C y D. Esto puede ser un indicio de que la permeabilidad no solo es regulada por estos receptores.

550 de Ciba Corning), perteneciente al Hospital General de Tlalnepantla de la Secretaría de Salud.

Estadística. Se estimaron los niveles medios y la desviación estándar de proteínas totales, albúmina y globulinas en sangre según cada una de las variables; posteriormente, se aplicó la prueba de ANOVA ( $p < 0.05$ ) entre los mismos grupos, como indicador de la significancia. Se aplicó la prueba Honesta de Tukey para establecer diferencias entre los grupos experimentales. La hipótesis nula se formuló en el sentido de que los grupos no muestran diferencias significativas y la hipótesis alterna se estableció en el sentido de que las muestras en los diversos grupos presentan diferencias significativas<sup>15-16</sup>.

## RESULTADOS

En este trabajo se presentan los resultados sobre los valores medios de proteínas totales, albúmina y globulinas séricas, de acuerdo a cada uno de los tratamientos aplicados a los distintos grupos experimentales.

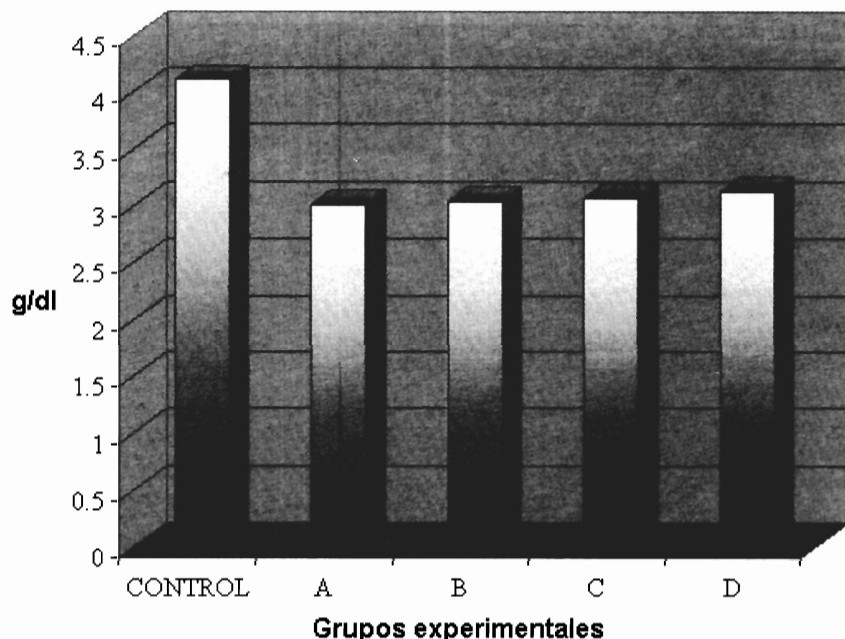
En la figura 1 se muestran los valores medios de albúmina. Se observa, con respecto al grupo control, una disminución significativa en el grupo tratado con histamina, no así para lo demás tratamientos en los que se aplicaron bloqueadores de los receptores  $H_1$  y  $H_2$ , en los que no se observaron diferencias significativas.

En la figura 2, se muestran los valores medios de proteínas totales. Es importante señalar que en todos los tratamientos aplicados, se observan decrementos significativos con respecto al grupo control. Finalmente, en la figura 3 se pueden observar de nuevo, decrementos en las concentraciones de globulinas con respecto al grupo control. El Cuadro I, un resumen de resultados (valores medios y desviaciones estándar) de todos los tratamientos que se aplicaron a los distintos grupos de animales.

## DISCUSION

El efecto de la histamina sobre la pared vascular, implica que se modifique la permeabilidad de ésta y se promueva un intercambio de solutos entre el espacio intravascular y el extravascular. Este proceso fisiológico se inicia con la activación de receptores de membrana llamados histaminérgicos, de los cuales se conocen dos:  $H_1$  y  $H_2$ .

La participación del receptor  $H_2$  en las alteraciones de la permeabilidad vascular era incierta y estaba en discusión, sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados, el receptor  $H_2$  participa activamente en este proceso como se demuestra en esta investigación ya que al ser bloqueado el receptor  $H_1$  con astemizol se dejó disponible al receptor  $H_2$  para que se active al ponerlo en contacto con histamina. El resultado fue decremento en las concentraciones de



**Figura 3.** Concentraciones de Globulinas. En el grupo A se inyectó histamina para propiciar un incremento de la permeabilidad, sin embargo, al bloquear los receptores histaminérgicos, esta permeabilidad a globulinas no pudo ser evitada, lo que puede significar que su activación no depende de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> sino de un tercer receptor o de otro mecanismo.

proteínas totales y globulinas, aunque no de albúmina; es decir, la permeabilidad vascular se incrementó (aunque sea parcialmente) a pesar del bloqueo de H<sub>1</sub>. El mismo resultado se produjo cuando se invirtió el procedimiento, es decir, bloquear H<sub>2</sub> y se deja libre H<sub>1</sub> para activarse con histamina. La aplicación simultánea de los bloqueadores de H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> confirma lo anterior.

Por otra parte, es importante señalar que al bloquear H<sub>1</sub> primero y H<sub>2</sub> después, así como el proceso inverso, el efecto permeabilizador de la histamina no pudo ser bloqueado totalmente, (Cuadro I). Estos resultados hacen suponer que puede existir una activación de la permeabilidad diferenciada para los diversos tipos de proteínas. Esta hi-

pótesis está basada en que las proteínas tienen diferente diámetro molecular. Las globulinas tienen un diámetro molecular mayor que el de la albúmina<sup>17,20</sup>.

Majno, Shea y Grega entre otros autores, mencionan que la histamina induce la extravasación de la albúmina hacia el espacio intersticial, principalmente a través de la formación de espacios entre las células endoteliales de capilares y vénulas<sup>18-20</sup>.

Renkin y Simionescu mencionan en sus investigaciones que la histamina incrementa la permeabilidad vascular para moléculas de gran tamaño (alfa, beta y gamma globulinas) a través de la formación de vesículas pinocíticas en células endoteliales de capilares<sup>21-22</sup>.

**Cuadro I.** Resumen de resultados obtenidos en los diferentes grupos de ratas bajo los tratamientos señalados. Se muestran valores medios ± desviación estándar. Dosis utilizadas: Histamina 10 µg/Kg, Astemizol 0.16 mg/Kg y ranitidina 0.13 mg/Kg.

Grupos y Tratamientos	Albúmina (g/dl)	Proteínas totales (g/dl)	Globulinas (g/dl)
Control	3.23 ± 0.14	7.35 ± 0.66	4.11 ± 0.40
A: Histamina	2.98 ± 0.2 *	5.99 ± 0.4 *	3.01 ± 0.24 *
B: Astemizol + Histamina	3.37 ± 0.11	6.41 ± 0.15 *	3.04 ± 0.16 *
C: Ranitidina + Histamina	3.40 ± 0.14	6.47 ± 0.21 *	3.07 ± 0.13 *
D: Astemizol + Ranitidina + Histamina	3.36 ± 0.20	6.50 ± 0.38 *	3.13 ± 0.23 *

\*Indica diferencias significativas con respecto al grupo control (p<0.05).

Con base en estos argumentos y en concordancia con nuestros resultados, se puede concluir lo siguiente: al bloquear los efectos de la histamina (astemizol y ranitidina), es probable que sólo se bloqueen la formación de espacios entre células endoteliales de capilares y vénulas (que es por donde tal vez se filtra la albúmina), pero los bloqueadores no son capaces de evitar la extravasación de globulinas, que como ya se mencionó, es probable que crucen a través de vesículas pinocíticas. Esto nos lleva a concluir que los receptores  $H_1$  y  $H_2$  están involucrados en la permeabilidad a albúmina, pero no para las globulinas. Es probable que el incremento de permeabilidad específicamente para globulinas, inducido por histamina, se propicie a través de la activación de un receptor diferente de  $H_1$  y  $H_2$  o por otro mecanismo.

#### REFERENCIAS

1. Clark WG. Farmacología Clínica. Editorial Médica Panamericana. 12ª edición México D.F., 1990 pp 110-112.
2. De la Garza Gamero M. Caracterización farmacológica de los efectos de la histamina en hepatocitos de rata. Tesis Instituto de Fisiología. UNAM. 1986.
3. Levy JH. Histamine release during anesthesia. Clinical Lecture INTERFACE Communication. 1994.
4. Stites DP. Inmunología Básica. 7ª edición. El Manual Moderno. México. 1993.
5. Kaplan JA. Cardiovascular physiology. In Miller RD. Ed. Anesthesia New York: Churchill Livingstone; 1986:1165-1198.
6. Moss J, Rosow CE. Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans. *Anesthesiology* 1983;59:330-339.
7. Vigorito C, Russo P, Picotti GB. Cardiovascular effects of histamine infusion in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:531-537.
8. Easton AS, Fraser PA. Histamine both increases and decreases the permeability of cerebral venules of the anaesthetized rat. *J Physiol* 1993;467-478.
9. Yeates DB, Hameitser WM. Alveolar epithelial permeability in baboons histamine and capsaicin. *J Physiol* 1992;450: 363-374.
10. Garrison JC. Histamina, bradiquinina, 5- hidroxitriptamina y sus antagonistas. En: Bases farmacológicas de la terapéutica (Goodman GA y Rall TW). Editorial Médica Panamericana. México. 1993. pp 565-587.
11. Rotrosen D, Gallin IJ. Histamine type I receptor occupancy increases endothelial cytosolic calcium, reduces factin and promotes albumin diffusion across cultured endothelial monolayers. *J Cell Biol* 1986;103:2379-2387.
12. Ron J, Merrit EJ, Hallam JT. Repetitive spikes in cytoplasmic calcium evoked by histamine in human endothelial cells. *Nature* 1988;335:40-45.
13. Akerstrom G, Lisander B. Antihistaminergic pretreatment prevents tissue extravasation of albumin from intra-abdominal trauma in rats. *Acta Anaesth Scand* 1994;38:569-574.
14. Chace GE. Anatomy of the rat. Hafner Publishing Company. New York. 1963.
15. Daniel WW. Bioestadística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. Limusa. México. 1987. pp 155-242.
16. Martín AA, Luna del Castillo J de D. Bioestadística para las ciencias de la salud. 2ª edición. Ediciones Norma. Madrid 1989. pp 78-89.
17. Grass J. Proteínas Plasmáticas. Ed. Jims- Barcelona 1977. Pp 389-390.
18. Majno G, Shea SM, Leventhal M. Endothelial cells contraction induced by histamine type mediators. *J Cell Biol* 1969;42:647-651.
19. Grega GJ, Adamski SW. Effects of local mast cells degranulation on vascular permeability to macromolecules. *Microcirc Endoth Lymphatics* 1991;7:276-291.
20. Blomback B, hanson AL. Plasma proteins. Edit. John Wiley and Sons LTD. Enggrand. 1979. Pp 23-27, 60-61.
21. Rankin EM. Multiple pathways of capillary permeability. *Circ Res* 1977;41:735-743.
22. Simionescu N, Simionescu M, Palade G. Structural basis of permeability in sequential segments of the microvasculature of the diafragm. II pathways followed by microperoxidase across the endothelium. *Microvas Res* 1978;15:17-36.