

## ORIGINALS

## ULTERIORES ESTUDIOS SOBRE LA ELIMINACION DE HISTAMINA EN LA ORINA HUMANA NORMAL Y PATHOLOGICA

C. JIMÉNEZ DÍAZ y L. LORENTE

Instituto de Investigaciones Médicas. Madrid. Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

En un anterior trabajo publicado por nosotros<sup>1</sup>, acerca de la eliminación de histamina en las heces de sujetos normales y de otros afectos de enfermedades alérgicas, ya expusimos que no logramos advertir ninguna diferencia entre unos y otros, y anunciábamos allí que habíamos empezado a trabajar sobre la eliminación de histamina por la orina. Este trabajo nos ha ocupado en estos últimos meses, y actualmente participamos el resultado de este estudio.

GADDUM<sup>2</sup> y otros autores afirman que en la

orina normal no se encuentra histamina, y esta ha venido siendo la idea más extendida, a pesar de que algunos autores declaran haberla hallado en diversos estados, por ejemplo, en la eclampsia, y también en ciertos paroxismos alérgicos, sobre todo en la alergia para el frío, etc. Pero siempre ha quedado cierta duda, sin embargo, si lo hallado ha sido propiamente histamina. La negatividad de la mayor parte de los hallazgos podría explicarse por no existir normalmente, o bien porque se eliminara en forma inactiva, conjugada o transformada de modo que ya no produjera respuesta en los preparados farmacológicos. La primera suposición era posible, y aunque sorprendiera un poco por ser indudable su existencia en órganos y en humores, cabía la posibilidad de que las histaminas de los tejidos la hubieran destruido.

Sin embargo, más bien depondrían en el segundo sentido la observación de BEST y MAC-HENRY<sup>3</sup> de que la orina del perro hidrolizada en ácido clorhídrico y neutralizada descienda la presión arterial del gato atropinizado; la hidrolisis ácida liberaría una histamina conjugada de la orina. Ultimamente ANREP, AYADI, BARSOUM, SMITH y TALAAT<sup>3</sup> han hecho investigaciones muy interesantes sobre este problema. De ellas se deduce que en la orina de todos los animales hay eliminación de histamina: en los herbívoros, en escasa cantidad, y libre en los carnívoros, conjugada en su mayor parte, y en mayor cuantía; la inyección de histamina o su ingestión per oral produce una eliminación de histamina libre muy escasa, no más del 5 por 100 de la suministrada, seguramente porque el resto es destruida por los glóbulos rojos o por la histaminasa; en cambio, si se da histamina conjugada, ésta es eliminada por la orina en un 60 por 100. Asimismo si se aumenta la carne en la dieta, se produce un aumento de la histamina urinaria, pero en forma conjugada, siendo lo probable que esta conjugación se haga en el riñón y en el hígado. La histamina es en estos estudios extraída de la orina por adsorción sobre carbón y eluida con alcohol clorhídrico. Así los autores preparan un extracto del filtrado y del elujo, y

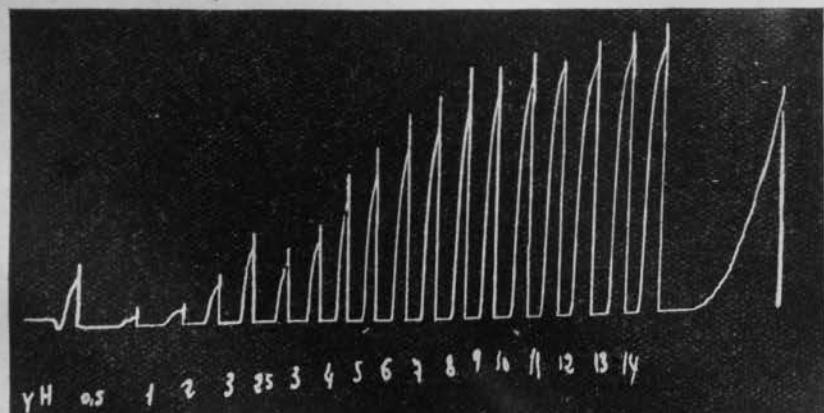
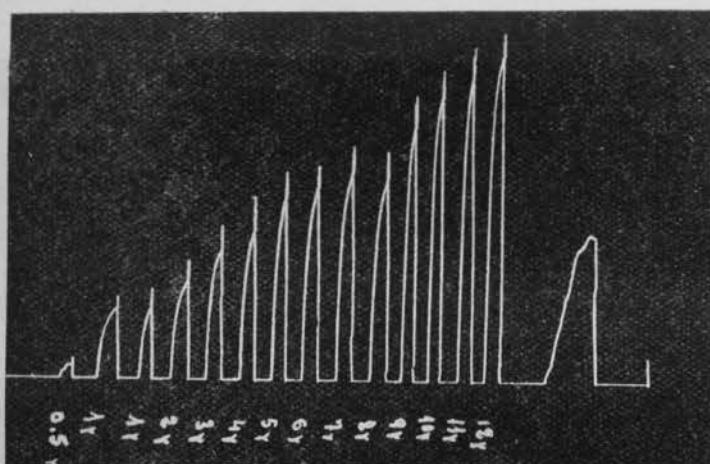


Fig. 1.—Efectos de dos extractos de orinas normales, con resultado positivo.

de cada una de estas dos fracciones, una antes y otra después, de hidrólisis por ebullición con ClH, adsorbiendo con alúmina para eliminar ciertas sustancias modificantes del efecto de la histamina. La lectura de estos trabajos ha sido base de nuestro estudio presente.

#### TÉCNICA.

Hemos empleado la misma metódica de ANREP y colaboradores para la preparación de los extractos, para cuyos detalles remitimos al lector interesado a dicha publicación; la histamina puede ser determinada tanto con el método de adsorción sobre carbón como hidrolizando directamente la orina y haciendo luego el extracto según la técnica de GADDUM; es conveniente hacer además la adsorción sobre alúmina.

El preparado utilizado fué siempre el intestino aislado del cobaya, según técnica descrita en nuestro anterior trabajo<sup>1</sup>. El intestino (ileon terminal) fué colocado en el baño con solución de Ringer-Locke atropinizada en la proporción de 1 mgr. por litro, manteniendo la temperatura a 38 grados por termorregulador. En todas las experiencias se determinaron previamente los efectos de la solución de histamina en cantidades progresivas, probándose después el extracto de la orina.

#### RESULTADOS.

##### 1) Eliminación de histamina por los sujetos normales.

Se investigaron las orinas de 14 sujetos normales, y en el cuadro I se ven los resultados obtenidos:

CUADRO I.—Sujetos normales.	
Número	Histamina conjugada (gammas por c. c.)
1	3
2	1,5
3	0,65
4	1,1
5	0,4
6	1,4
7	0,9
8	0,07
9	0,5

Los restantes 5 casos no dieron histamina.

Nosotros, por consiguiente, no hallamos histamina conjugada en todos los individuos probados, sino solamente en 9 entre 14 estudiados.

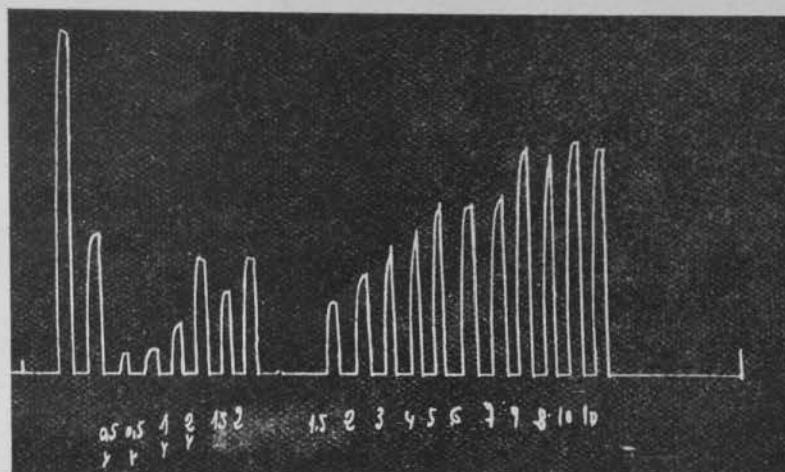


Fig. 2.—Efecto de un extracto de orina normal, con resultado negativo.

Los valores nuestros son bastante similares a los de los mencionados autores. En la figura 1 se ven los resultados en 2 de los casos positivos (gráficos 20 y 23), y en la figura 2 (gráfic. 30), en un caso negativo. En la figura 3 se ve la diferencia de acción de una misma orina antes (*a*) y después de la hidrolisis (*b*), demostrándose que la histamina está en su mayor parte conjugada.

##### 2) Eliminación de histamina en enfermos asmáticos.

Uno de los aspectos patológicos en que más interés tenía para nosotros el estudio de la eliminación de histamina conjugada era en los asmáticos, que es por donde nuestro interés por este estudio se había suscitado. Hemos recogido 6 asmáticos que tenían accesos recortados con intervalos libres para poder hacer la comparación en épocas de ataque y fuera de él. Los resultados se ven en el cuadro II.

CUADRO II.—Histamina conjugada en asmáticos en el acceso y fuera de él (en gammas por 1 c. c. de orina).

Sujeto	En ataque	Fuera de ataque
L. F. ....	1,2	0,1
R. P. ....	0,1	0,4
M. F. ....	0,1	0,3
M. P. ....	0,05	1,5
A. A. ....	0,4	0,1
A. S. ....	—	1,5

Como ejemplo, ponemos en la figura 4 los resultados en y fuera de acceso en el sujeto M. P.

Estos resultados indican, contra lo que esperábamos, que *en la crisis de asma no hay sobreliminación de histamina*; por el contrario, en la mayor parte de los casos se encuentra una menor eliminación urinaria de histamina conjugada en la crisis que en los intervalos; estos resultados negativos coinciden con los que anteriormente comunicamos de eliminación fecal, y serán después discutidos.

## 3) Eliminación en enfermos hepáticos.

Pensando en que verosimilmente la conjugación de la histamina se verifica en el hígado, hemos creído de interés hacer la determinación en enfermos con evidente insuficiencia

## DISCUSIÓN.

Nuestros estudios confirman en lo referente al hombre los hallazgos de ANREP y colaboradores de la existencia en la orina de histamina conjugada liberable por la hidrólisis ácida; los

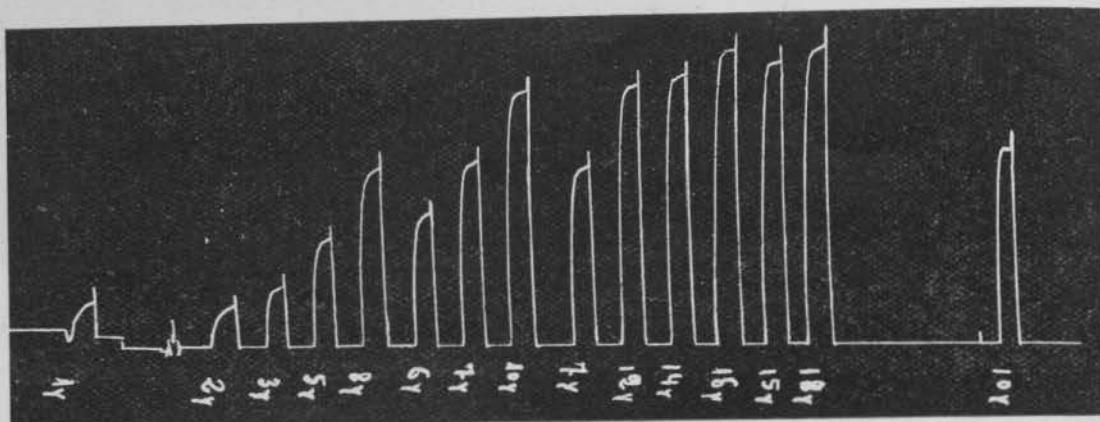


Fig. 3 a.—Efecto de un extracto de orina normal antes de hidrólisis.

hepática, esperando que en ellos la eliminación fuera menor.

Se estudiaron 7 casos en situación de insuficiencia, y de ellos en 5 solamente hubo resultados positivos, como se ve en el cuadro III.

CUADRO III.—Valores en enfermos hepáticos.

Casos estudiados	Resultado negativo	Resultado positivo
7	2	5
Valores en los casos positivos		
	0,3	
	0,05	
	0,4	
	0,45	
	0,9	

La proporción de negatividades es, como se ve, aproximadamente igual que en los normales, y los valores hallados no tienen ninguna diferencia con aquéllos.

valores hallados por nosotros coinciden bastante bien con los de aquellos autores, salvo que en algún caso no se puede demostrar histamina. Los estudios hechos, en cambio, con respecto a las enfermedades alérgicas, utilizando casos de asma en y fuera de la crisis, no permiten ver ningún aumento coincidente con el acceso. Esto podría querer decir que en la crisis asmática no hay sobreproducción de histamina, o bien que la determinación en la orina no sirva para hacerse cargo de la cuantía de su formación.

Es actualmente admitido que en el choque anafiláctico y en el choque alérgico hay una sobreproducción local de histamina y sustancias afines (v. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>4</sup>), siendo, aparte de las observaciones de LEWIS<sup>5</sup> sobre las sustancias H de la piel, los estudios de BARTOSCH, FELDBERG y NAGEL<sup>6</sup> en el perfundido del pulmón en choque los apoyos objetivos de esta tesis. Nosotros hemos argumentado en pro de esta sobreformación, y nuestro esfuerzo se ha dirigido a demostrar su realidad con pruebas directas; hasta ahora no nos ha sido posible, sin embargo, demostrarlo. En las heces no se prueba, y en la orina tampoco se ve diferencia con respecto a

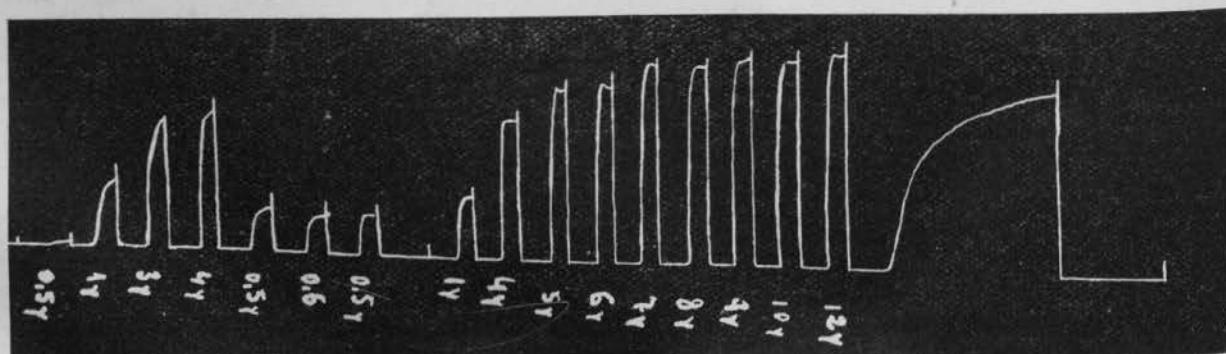


Fig. 3 b.—Efecto del mismo extracto de la fig. 3 a., después de hidrólisis.

los normales. Esto, sin embargo, no quiere decir nada definitivo en contra; así como un hallazgo de aumento habría sido una prueba demostrativa, el resultado negativo, en cambio, puede corresponder a que una parte solamente de la histamina se enjugara y saliera en esta forma por la orina, siendo el resto destruido en el organismo; por consiguiente, la cuantía de eliminación no informaría sobre la formación al haber otras vías de anulación de la histamina.

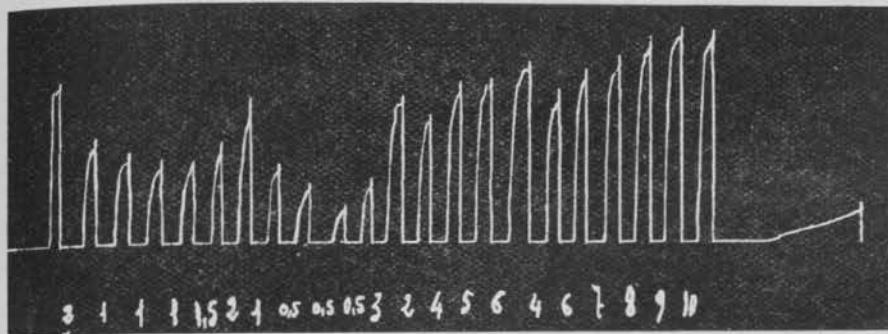


Fig. 4 a.—Efecto de un extracto de orina de enfermo asmático, recogida inmediatamente después del acceso.

formada. Con todo, este hallazgo nos ha hecho revisar últimamente el contenido en histamina de los órganos antes y después del choque, con resultados que ulteriormente publicamos, y que no son coincidentes con el concepto actualmente aceptado.

Otro aspecto de gran interés era ver si había un trastorno de la conjugación en la insuficiencia hepática que contribuyera a confirmar que se hace en el hígado. Si la inactivación de la histamina se hace en el hígado y se confirmara su sobreproducción en la urticaria, la relación tantas veces expresada entre la urticaria y estados afines y la insuficiencia hepática alcanzarían una explicación. Nuestras investigaciones, sin embargo, no han permitido demostrar ninguna variación, lo cual es explicable en todo caso porque solamente hallamos en la orina la conjugada, y no sabemos si se formó más, que fué destruida. En una palabra, sería necesario hacer el estudio en la sangre de las formas libre y combinada después de una sobrecarga de histamina para poder llegar a una conclusión a este respecto; este estudio, así como los resultados en ratas intoxicadas por el tetracloruro de carbono, lo iniciamos ahora.

La señorita C. Díaz-Rubio nos ha prestado una valiosa ayuda técnica en este trabajo.

#### CONCLUSIONES.

1.<sup>a</sup> En la orina humana existe histamina con mucha frecuencia, si bien está en forma conjugada, liberable por hidrólisis ácida en su mayor parte.

2.<sup>a</sup> La eliminación en el hombre oscila entre 0 y 3 gammas por 1 c. c. de orina.

3.<sup>a</sup> En los asmáticos no hay diferencia de eliminación en y fuera de la crisis.

4.<sup>a</sup> En los enfermos hepáticos tampoco se advierte ninguna diferencia.

5.<sup>a</sup> Los exámenes en la orina no bastan para poder juzgar la producción de histamina y el estado de los mecanismos de inactivación.

#### RESUMEN.

En la orina del hombre normal se encuentra una

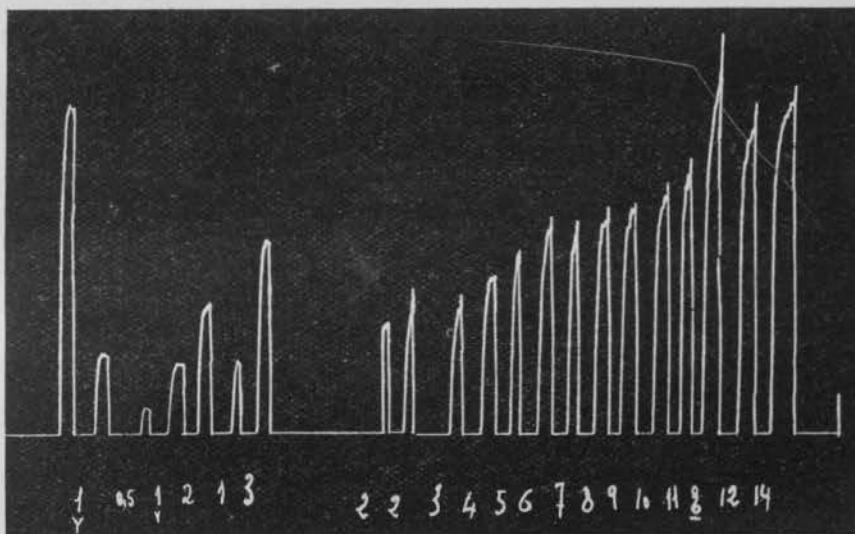


Fig. 4 b.—Efecto de un extracto de la orina del mismo enfermo, recogida fuera del acceso.

eliminación de histamina casi constantemente, de modo principal en forma conjugada liberable por hidrólisis ácida. Estudios en enfermos asmáticos en crisis y fuera de ella no muestran diferencias significativas; en las afecciones del hígado tampoco se advierten alteraciones de eliminación. Se considera de poco valor el estudio de la histamina urinaria para juzgar la producción e inactivación por el organismo de la histamina, siendo seguramente de mayor interés práctico para estos fines el estudio en la sangre y orina simultáneamente de las formas libre y conjugada después de sobrecargas.

## BIBLIOGRAFIA

1. LORENTE y JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 19, 317, 1945.
2. GADDUM, — Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Ed. Thieme, Leipzig, 1936.
3. ANREP, AYADI, BARSOUK, SMITH y TALAAT.—J. Physiol., 103, 155, 1944.
4. JIMÉNEZ DÍAZ.—Problemas de la patología interna. Ed. Científico Médica, Madrid-Barcelona-Valencia, 1944.
5. LEWIS.—The bloodvessels of the human skin. Londres, 1927.
6. BARTOSCH, FELBERG y NAGEL.—Pflügger's Arch., 230, 129, 674, 1932; y 231, 616, 1933.

## SUMMARY

Normal human urine contains practically always histamin principally as conjugated form, which is made free by acid hydrolysis.

There are no differences between asthmatic patients during the crise or out of it, and normal subjects. No differences have been observed either in patients with liver diseases.

Little value is given to the study of histamin elimination in the urine as a mean to study the production and inactivation of histamin in the body.

Simultaneous estimations in blood and urine of both free and conjugated forms may be more valuable for practical purposes.

## ZUSAMMENFASSUNG

Beim normalen Menschen wird im Urin fast konstante Histamin, hauptsächlich in gebundener Form ausgeschieden, das durch saure Hydrolyse frei gemacht werden kann. Asthma Patienten in und ausserhalb des Anfallen zeigen keine auffallende Abweichung davon. Bei Leberaffektionen werden auch keine besonderen Differenzen vorgefunden. Man glaubt, dass die Untersuchung des Histamins im Urin zu wenig wertvoll ist, um daraus Schlussfolgerungen zu ziehen, wie vom Organismus Histamin produziert bzw. inaktiviert wird. Praktisch wertvoller ist sicherlich für diese Zwecke die gleichzeitige Untersuchung der freien Form und der nach Belastung auftretenden gebundenen Form im Blut und im Urin.

## RÉSUMÉ

Dans l'urine de l'homme normal, on trouve une élimination d'histamine presque constante, d'une manière principale sous forme conjuguée, libérable par hydrolyse acide. Des études chez des malades asthmatiques en crise et en dehors d'elle n'offrent pas de différences significatives; chez les affections du foie, on n'observe pas de même des altérations d'élimination. On considère que l'étude de l'histamine urinaire a peu de valeur pour juger la production et l'inactivation par l'organisme de l'histamine, offrant sans doute un plus grand intérêt pratique dans ce but l'étude dans le sang et l'urine simultanément des formes libre et conjuguées après les surcharges.

## LA ULCERA RECIDIVANTE DEL ESTOMAGO OPERADO

C. GONZÁLEZ BUENO M. HIDALGO HUERTA

Profesor Jefe del Servicio

Jefe Clínico

Servicio Médico-Quirúrgico de Aparato Digestivo del Hospital Provincial de Madrid.

Realmente constituye la cirugía gastroduodenal ulcerosa uno de los tipos quirúrgicos de especialización de mayor bondad en sus resultados postoperatorios. No obstante, como todo acto humano, lleva consigo fracasos que, en muchos de los casos, en ningún modo pueden ser atribuidos a imperfección técnica, y que ensombrecen, aun cuando sea en mínima parte, el porvenir del ulceroso operado. Y es que mientras los factores patogénicos de la úlcera gastroduodenal quedaban reducidos al estrecho marco de una génesis unilateral o a un conjunto de causas de acción coincidente y local sobre la mucosa gástrica o duodenal, las posibilidades, tanto médicas como quirúrgicas, tenían la meta de llegar al establecimiento de un factor causal sobre el que hacer recaer el peso de la terapéutica médica o, ante su fracaso, el de la quirúrgica. Pero la moderna concepción que tenemos del enfermo ulceroso como expresión de un especial signo constitucional, rebasa las posibilidades del ámbito en la que la Cirugía puede desenvolverse.

Estimamos que el actual perfeccionamiento técnico de la cirugía por úlcera gastroduodenal puede ser difícilmente superado. La rapidez y asepticidad operatoria, la perfecta delimitación de tiempos, el empleo sistemático de la anestesia local, etc., son factores que creemos han llegado a su acmé en la actualidad. Así se ha logrado hacer desaparecer aquellas estadísticas exuberantes de mortalidad que podemos ver con una sola ojeada a la literatura mundial de hace una docena de años. Asimismo, ello ha conseguido una disminución marcada en el porcentaje de úlceras postoperatorias como consecuencia de la posibilidad de más amplias mutilaciones, abandono de procedimientos nocivos (anastomosis en Y, de BRAUN, etc.) y una mayor severidad en nuestras prescripciones de régimen ulterior a la intervención.

Sin embargo, la úlcera postoperatoria no desaparece. El sello constitucional de un sujeto lo estigmatiza en la generalidad de los actos de su vida, y, en algunos casos, como en los que hacemos referencia, en los de sus enfermedades y aun en los de su muerte. Nuestros actuales conocimientos llevan a nuestra mente la exacta visión de lo que somática y psíquicamente es el enfermo, aún no son capaces de hacernos ver lo que va a ser su porvenir como tal enfermo, ni la profilaxis de las recurrencias de su especial estado constitucional.