

La histamina como moduladora de corrientes de potasio en células ventriculares aisladas del corazón del cobayo. Un posible efecto regulador de la actividad eléctrica ventricular

FERMIN VALENZUELA*
LINGYAN ZHOU*

La histamina se encuentra presente en grandes cantidades en los tejidos cardíacos aunque su función no está bien definida. Existen dos tipos de receptores en las células cardíacas H_1 y H_2 , pero sólo los receptores H_2 tienen un efecto bien establecido. Se sabe que la estimulación de los receptores H_1 provocan cambios tanto en la actividad mecánica como en la eléctrica, que han sido definidos como cardiodepresores. Entre los efectos eléctricos que se observan con la estimulación H_1 están un acortamiento del potencial de acción ventricular y una disminución en la excitabilidad. El propósito de este trabajo fue el de estudiar los mecanismos iónicos responsables de estos efectos. Se encontró en miocitos ventriculares aislados que la histamina provoca un desplazamiento en la relación corriente voltaje de la corriente de potasio tiempo independiente, lo que se refleja como un incremento neto de corriente de potasio en los niveles correspondientes a la meseta del potencial de acción. Este efecto es el primero en ser descrito como modulador de esta corriente de potasio y tiene consecuencias funcionales importantes y apoya la hipótesis que sugiere que la histamina juega un papel en la regulación de la función cardíaca.

CLAVES: Histamina, corrientes de potasio, células ventriculares

SUMMARY

Histamine is present in cardiac tissues in considerable amount, but its physiological role is not well understood. There are two kinds of histamine receptors on the cardiac cells (H_1 and H_2). Whereas the H_2 actions are very well studied little is known about H_1 effects. It has been reported that stimulation of H_1 receptors induce a shortening of the action potential as a decrease in excitability, but the ionic mechanisms responsible for these are not known. The aim of the present paper is to explore the possible ionic mechanisms related to these effects on isolated ventricular myocytes by means of voltage clamp technique. Histamine induced a shift in the current-voltage relationship of the potassium background current to the right. This shift implies an increase in outward current at the plateau level, responsible for the shortening, as well as for the decrease in excitability. This is, as far as we know, the first report in potassium background channel modulation by an endogenous substance and firmly support the hypothesis that histamine is playing a role in cardiac modulation.

KEY WORDS: Histamine, potassium flow, ventricular cells

Trabajo de ingreso presentado por el Dr. Fermin Valenzuela Gómez Gallardo en Sesión Ordinaria de la Academia Nacional de Medicina el día 30 de octubre de 1991.

*Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez"

Introducción

La histamina ha sido motivo de estudio desde los primeros años de este siglo en donde ya se reportaban efectos sobre algunas propiedades cardíacas. Los primeros efectos de la histamina sobre la función cardíaca que se reportaron fueron un incremento en la frecuencia sinusal y un efecto inotrópico positivo¹⁻⁵ que se presentaban en diferentes especies animales.

En el corazón, la histamina se encuentra presente en grandes concentraciones,⁶⁻⁹ pero hasta el momento se desconoce el propósito de su presencia en relación con la función cardíaca.

Recientemente han surgido publicaciones en donde se postula la posibilidad de que este autacoide juegue un papel importante en diversas situaciones no asociadas con eventos anafilácticos,¹⁰ como podría ser el caso de la isquemia y de la administración de algunas drogas como la doxorubicina,¹¹ algún tipo de anestésicos¹² la morfina,¹³ etc. que pueden dar lugar a arritmias asociadas con la liberación de histamina.^{14,15}

En el año 1943, Folkow encontró que la administración de histamina producía un efecto bifásico que dependía de la dosis empleada. Dosis bajas del autacoide producían lo que se reportó como un efecto depresor cardíaco, que se acompañaba de vasodilatación, mientras que dosis mayores producían los efectos previamente descritos de aumento en el crono y en el inotropismo cardíaco. Fueron estos resultados los que llevaron a Folkow¹⁶ a postular la posible existencia de dos receptores histaminérgicos.

Posteriormente, Mannaioni (1960) demostró que la difenhidramina, un bloqueador de los receptores H_1 , era capaz de bloquear los efectos depresores producidos por las dosis pequeñas de histamina, pero no los efectos de las dosis mayores.¹⁷ Estos resultados no pudieron ser explicados en esa época, pues no fue sino hasta 1972, que surgieron los antagonistas selectivos de los receptores H_2 .¹⁸ Desde entonces, los receptores histaminérgicos fueron extensamente estudiados en muchas especies.

Se acepta hasta el momento que la histamina ejerce sus efectos al combinarse con los receptores específicos que se encuentran en la membrana celular. La activación de los receptores histaminérgicos H_2 producen una activación de la adenil-ciclasa¹⁹ lo que provoca un aumento de los niveles intracelulares de AMP cíclico, lo que produce un incremento en la fosforilación de los sistemas enzimáticos intracelulares que da lugar, entre otras cosas, a un aumento en la entrada de calcio a través de los canales lentos y esto a su vez se traduce en un efecto inotrópico positivo del músculo cardíaco y un aumento en la frecuen-

cia de disparo de las células que poseen automatismo.¹⁹⁻²¹ Sin embargo, el mecanismo mediante el cual los receptores H_1 ejercen sus efectos no ha sido entendido.^{22,23} Recientemente se ha reportado que la estimulación de los receptores H_1 provocan un aumento de la velocidad de intercambio del fosfatidilinositol, lo que da lugar a la formación de inositoltrifosfato que también juega un papel como segundo mensajero²⁴ y que es responsable de la movilización de calcio de las fuentes intracelulares.

En un trabajo reciente de nuestro laboratorio²⁵ se confirmaron los hallazgos originales de Folkow, en el que las acciones bifásicas de la histamina en los tejidos cardíacos son debido a la activación de los dos tipos de receptores (H_1 y H_2) con diferentes concentraciones de histamina. Se observaron con concentraciones bajas cambios que pueden ser bloqueados con el empleo de antagonistas H_1 y con concentraciones superiores cambios relacionados con la activación de los receptores H_2 . Así pues se observa en tejidos ventriculares que concentraciones inferiores a 1×10^{-8} M provocan una disminución de la fuerza de contracción, que puede ser evitado con la administración de un bloqueador de los receptores H_1 , mientras que concentraciones superiores inducen el bien conocido efecto inotrópico positivo.

Respuestas bifásicas también se observaron en algunos parámetros de la función eléctrica como la duración del potencial de acción. Sin embargo, un hallazgo no descrito previamente por otros autores fue el cambio en excitabilidad ventricular que se observa con la administración de concentraciones bajas de histamina y que se ejemplifica en la Figura 1. Como puede observarse la administración de histamina provoca que el voltaje umbral necesario para estimular a un músculo papilar de cobayo sea mayor, efecto que se traduce como una disminución en excitabilidad. Este efecto tiene una forma de campana, con su máximo en la concentración de 1×10^{-9} M. Por otro lado la administración de cimetidina (un antagonista H_2) no modifica la forma de la curva, mientras que la administración de clemizole (un bloqueador H_1) hace que el efecto depresor de la excitabilidad desaparezca.

Los cambios iónicos responsables de los efectos descritos en el antes mencionado trabajo no son conocidos por lo que se planteó la necesidad de realizar un estudio sobre las corrientes iónicas que pudieran ser las responsables de estos efectos y que permitieran un mejor entendimiento de los efectos de la histamina sobre los tejidos ventriculares.

Material y métodos

La metodología empleada ha sido descrita en publicaciones anteriores.²⁶

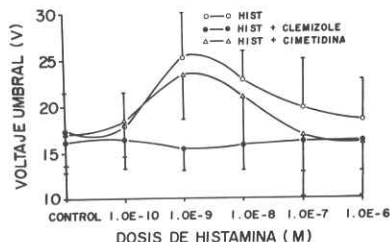


Fig. 1. Curva dosis-respuesta a la histamina sobre el voltaje necesario para estimular una preparación de músculo papilar de cobyano *in vitro*.

Obtención de miocitos

Los experimentos se realizaron en miocitos ventriculares aislados del corazón del cobyano. Los animales se anestesiaron por vía intraperitoneal con pentobarbital sódico (50 mg/kg) y después fueron desnucados con un golpe en la base del cráneo. El corazón era rápidamente extraído y colocado en un aparato de perfusión del tipo Langendorff a través de una cánula insertada en la aorta. El corazón fue perfundido por cinco minutos en una solución libre de calcio y posteriormente con una solución de collagenasa por un período de entre 10 y 20 minutos. Para finalizar, los corazones se perfundieron con 50 mL de la solución de almacenamiento. Una vez terminado el proceso de perfusión el corazón fue desmontado, las aurículas disecadas y los ventrículos cortados en pequeños pedazos y agitados mecánicamente de manera suave. La suspensión de células así obtenidas se filtraban y se transferían a cajas de Petri con solución de almacenamiento en la que las células se incubaban a temperatura ambiente hasta el inicio del experimento.

Los miocitos se transferían a una cámara de perfusión continua, colocada en la platina de un microscopio invertido (Zeiss IM 65) y se perfundían con una solución de Tyrode a temperatura ambiente.

Estudios electrofisiológicos

Una vez sedimentados los miocitos en la cámara de perfusión, estos fueron empalados con microelectrodos de vidrio llenos de KCl 3M, con resistencia entre 18 y 30 megaohms. Los microelectrodos estaban acoplados a un

preamplificador de alta impedancia con un puente incorporado, que permitía el paso de corriente a través del microelectrodo (Axoclamp 2A). El voltaje y la corriente aplicada provenían de un estimulador programable²⁷ y las señales recogidas del preamplificador eran digitalizadas a través de un convertidor analógico digital y almacenadas en una computadora IBM-XT.²⁸

Soluciones

1) Solución libre de calcio (mM): NaCl 100, KCl 10, KH_2PO_4 1.2, MgSO_4 5, Glucosa 20, Taurina 50, HEPES 10. El pH se ajustó a 6.9 con NaOH.

2) Solución de collagenasa: igual que la solución libre de calcio pero con collagenasa 1.0 mg/mL y una concentración de CaCl_2 de 0.12 mM.

3) Solución de almacenamiento (mM): KCl 100, K_2HPO_4 25, EGTA 0.5, piruvato 5, taurina 20, glucosa 20, succinato 5, creatina 5, MgSO_4 5. El pH fue ajustado a 6.9 con KOH.

4. Solución de Tyrode (mM): NaCl 150, KCl 5.4, CaCl_2 3.6, MgCl_2 1.2, glucosa 10 y HEPES 10. El pH se ajustó con NaOH a 7.4.

La histamina se obtuvo de Sigma, el clemizole fue obtenido de los laboratorios Shering y la cimetidina de los Laboratorios Smith Kline and French. El clemizole se empleó en una concentración de 4×10^{-6} M y la cimetidina a una concentración de 3.3×10^{-6} M. Todas las soluciones se preparaban el día del experimento.

Resultados

Los registros de potencial de acción de los miocitos ventriculares mostraron que la histamina en concentraciones por debajo de 1×10^{-8} M provoca una disminución en la duración del potencial de acción, al igual de lo que provoca en el tejido no disociado. Este efecto se observa en la Figura 2 la que se obtuvo en presencia de una concentración de histamina de 1×10^{-9} M. Como se observa el acortamiento del potencial de acción es muy significativo, alcanzando reducciones promedio de un 15.4% con una $p < 0.001$. Con concentraciones de 1×10^{-7} M se observa ya una prolongación de aproximadamente un 12% por arriba del control. Estos efectos se observaron 27 veces en nueve experimentos con miocitos obtenidos de distintos corazones. Por otro lado, se observó que este efecto sobre la duración del potencial de acción puede ser prevenido o revertido con la administración de clemizole a una concentración de 3.3×10^{-6} M, sin que la administración de cimetidina provoque cambios en el patrón de respuesta a la histamina.

Otro resultado que puede observarse también en la Figura 2 es el cambio en resistencia de membrana inducido por la histamina a una concentración de 1×10^{-9} M. La parte inferior de la figura muestra los registros de corriente y de voltaje de la parte correspondiente al potencial de reposo y la parte inferior del potencial de acción. Como puede observarse la histamina provoca una disminución muy importante de la resistencia de la membrana, a nivel del potencial de reposo, que debe mencionarse no sufrió cambios con concentraciones de histamina inferiores a 1×10^{-6} M, ya que esta última concentración provoca oscilaciones postpotencial secundarias a una sobrecarga de calcio inducida por la histamina, que se acompaña de despolarización parcial.²⁹

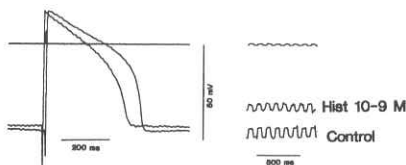


Fig. 2. Efectos de histamina (1×10^{-9} M) sobre la morfología del potencial de acción (registros superiores) y sobre la resistencia de la membrana a nivel del potencial de reposo (registros inferiores). El potencial de acción más largo corresponde a las condiciones control. De los tres registros inferiores, el superior es el registro de corriente, el del medio corresponde al desplazamiento de voltaje obtenido en condiciones control y el inferior bajo el efecto de la histamina.

Con el objeto de estudiar los efectos de concentraciones bajas de histamina (inferiores a 10^{-6} M) sobre las corrientes de calcio y de potasio, que podrán ser las responsables de los cambios en duración del potencial de acción y en excitabilidad observados, las células se sometieron a distintos protocolos de fijación de voltaje. La Figura 3 muestra los resultados de uno de estos experimentos. Los registros de la porción inferior se obtuvieron fijando el potencial de membrana en -60 mV y se dió un pulso despolarizante a $+30$ mV con una duración de un segundo. Estos registros muestran que no existen cambios en la corriente de calcio, si se mide el pico máximo de activación de esta corriente de entrada. Sin embargo, cuando se observan las corrientes al final del

pulso se puede ver un aumento en la corriente de salida inducido por la histamina, en este caso una concentración de 1×10^{-9} M.

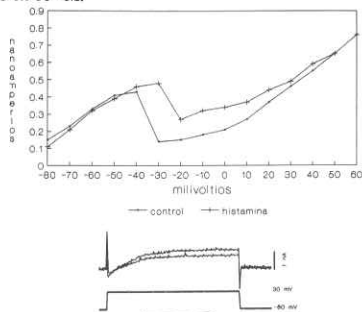


Fig. 3. Curva corriente-voltaje obtenida midiendo la corriente al final de pulsos despolarizantes de intensidad creciente de dos segundos de duración. La curva de puntos corresponde al control y la de cruces al efecto de histamina (1×10^{-9} M). Los registros inferiores se obtuvieron en condiciones de fijación de voltaje con un pulso despolarizante desde -60 mV hasta $+30$ mV. Se observa que la histamina no produce un aumento de la corriente de entrada, mientras que al final del pulso sí provoca un incremento en la corriente de salida.

La gráfica de la porción superior muestra una relación corriente-voltaje en donde se grafican los resultados obtenidos en condiciones control y bajo el efecto de la histamina. La relación se construyó dando pulsos despolarizantes crecientes desde -80 mV hasta $+60$ mV. Como puede constatarse, la fase de pendiente negativa de la curva, que en condiciones control alcanzaba un mínimo a los -30 mV se encuentra desplazada hacia valores menos negativos y bajo el efecto de la histamina alcanza ahora un mínimo en -20 mV. Por otro lado se observa que entre los potenciales comprendidos entre -40 y $+20$ mV la corriente de potasio tiempo independiente es mayor en presencia de histamina que en condiciones control. Este efecto graficado en la Figura 4 se presenta, como se puede observar en la gráfica inferior, al normalizar los resultados y expresar la diferencia, en el área que corresponde a la meseta del potencial de acción.

Los resultados obtenidos podrían ser consecuencia de un efecto inespecífico de la histamina sobre la membrana celular. Con el objeto de conocer si estos eran secundarios a la ocupación de receptores, se hicieron una serie de experimentos en presencia de antagonistas de los receptores histaminérgicos. La Figura 5 muestra una relación corriente-voltaje en condiciones de control, en presencia de histamina sola, bajo el efecto de cimetidina y con la

combinación de cimetidina e histamina. Como puede observarse la cimetidina por sí sola no cambia la característica de la curva y se superpone a la obtenida en condiciones de control y por otro lado tampoco es capaz de evitar que se manifiesten los efectos de la histamina, cuando el autacoide se administra combinado con el antagonista.

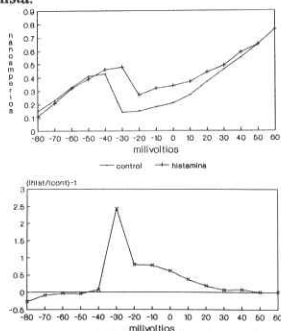


Fig. 4. Curva corriente-voltaje de la corriente de potasio al final de un pulso despolarizante. Estas curvas están organizadas igual que las de la figura anterior. La gráfica inferior corresponde a la diferencia de corriente en relación al voltaje y se observa que entre -40 y +20 mV la histamina induce un incremento en la corriente de salida. Estos voltajes corresponden al nivel de la meseta del potencial de acción ventricular.

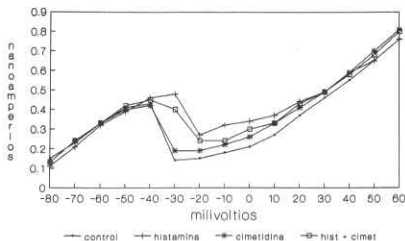


Fig. 5. Efectos de la cimetidina sobre la relación corriente-voltaje de la corriente de potasio de base en condiciones control y en presencia de histamina. La cimetidina no provoca cambios por sí misma ni es capaz de evitar el desplazamiento inducido por la histamina.

En la Figura 6 se muestran los resultados obtenidos con la administración de clemizole (antagonista histamínico H_1). Como se puede observar en este caso las tres curvas se superponen, esto es que el clemizole por sí solo

no produce alguna alteración de la curva corriente-voltaje para la corriente de potasio tiempo independiente y sin embargo es capaz de abolir el efecto de la histamina sobre esta corriente.

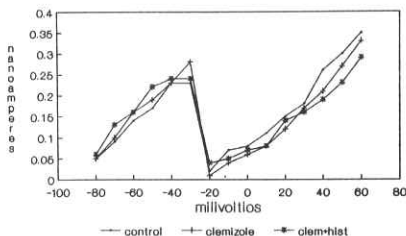


Fig. 6. Efectos del clemizole sobre la relación corriente-voltaje de la corriente de potasio de base, en condiciones de control y en presencia de histamina. El clemizole por sí mismo no provoca ningún efecto pero sí es capaz de bloquear los efectos de la histamina.

Discusión y conclusiones

Las alteraciones iónicas que la histamina provoca han sido atribuidas generalmente al canal de calcio, en el que provoca como consecuencia de la activación del receptor H_2 , un incremento en el número de canales disponibles, secundario a la fosforilación de canales vía la activación de la adenil-ciclasa. Este efecto sobre los canales de calcio es claramente el responsable de los efectos inotrópicos positivos inducidos por la histamina,³⁰ así como la prolongación de la duración del potencial de acción.

Debe mencionarse que la mayor parte de los trabajos que analizan los efectos de la histamina, parten de concentraciones superiores a 1×10^{-8} M y es esta concentración la que ha sido tomada como la mínima concentración activa.¹⁴ Los resultados aquí obtenidos muestran en primer lugar que concentraciones muy por debajo de 10^{-8} M presentan ya efectos importantes y esto no es una particularidad de los miocitos ventriculares, sino que también se observa en los tejidos no disociados.²⁵ Por otro lado, también nuestros resultados señalan que además de los cambios que la histamina pueda inducir sobre el canal de calcio, puede provocar cambios en el canal de potasio, secundarios a la activación de los receptores H_1 , sobre todo en la corriente de potasio tiempo-independiente. Esta corriente también denominada I_{X1} es la que se conoce como corriente de base ("background") y depende

únicamente del nivel de voltaje de la membrana.³¹ Tiene como característica la de ser una corriente que rectifica de entrada, lo que favorece que se pueda establecer una meseta en el potencial de acción con una corriente de entrada de calcio relativamente pequeña. Estas características hacen que I_{K1} desempeñe un papel muy importante tanto en la excitabilidad celular como en la regulación de la duración del potencial de acción.

La modulación de los diferentes canales de potasio juega un papel muy importante en la regulación de la actividad eléctrica de los tejidos cardíacos. Como ejemplo se puede mencionar la corriente de potasio sensible a acetil-colina que se encuentra presente en las células auriculares y que es responsable de la hiperpolarización y la consecuente disminución en excitabilidad provocada por la estimulación parasimpática.³² Otro ejemplo es la corriente de potasio dependiente de ATP, que al disminuir las concentraciones de ATP provoca una apertura de estos canales que a su vez producen un acortamiento muy significativo del potencial de acción y mantienen el potencial de reposo de las células sometidas a isquemia.³³

Hasta el momento no existe evidencia que sugiera que la corriente de potasio tiempo-independiente pueda ser modulada por alguna sustancia endógena. Los resultados aquí descritos muestran que esto podría ser posible por la participación de la histamina, a través del receptor H_1 . El hecho de que la dependencia de voltaje de esta corriente, a nivel de la meseta del potencial de acción, se desplace hacia potenciales menos negativos, asegura que la magnitud absoluta de corriente salida a este nivel sea mayor, lo que provoca un acortamiento del potencial de acción. El acortamiento de este parámetro tiene consecuencias funcionales muy importantes, puesto que es uno de los determinantes del período refractario funcional de las células ventriculares. Esto además regula la velocidad de conducción en las vías que pueden dar lugar a fenómenos de reentrada. Por otro lado, se ha postulado que de la magnitud de I_{K1} pueden depender fenómenos tales como la excitabilidad celular. Nuestros resultados parecen así indicarlo, como se muestra en la Figura 2, en la que se observa una disminución en la resistencia de la membrana a nivel del potencial de reposo. Esto indica un aumento en conductancia al potasio, que se refleja como una disminución en la excitabilidad celular.

Quedaría por determinar si la histamina es capaz de liberarse de una manera más o menos constante y que esta liberación fuera considerada como un fenómeno fisiológico. Ha sido ya bien establecido que existen importantes depósitos de histamina en el corazón,⁶ que este autacoide puede liberarse de sus depósitos en respuesta a una gran cantidad de estímulos, como la anafilaxia,¹⁰ la isquemia,¹⁵

ante la presencia de algunas drogas como la doxorubicina,¹¹ la morfina¹³ y algunos agentes anestésicos.¹² Sin embargo, la liberación de histamina inducida por las anteriores situaciones es una liberación masiva de histamina, secundaria a la desgranulación de las células cebadas,³⁴ que provoca una elevación importante de los niveles de este autacoide. Para demostrar que la histamina está jugando un papel en la regulación fisiológica, hace falta demostrar que se puede liberar de sus fuentes de almacenamiento en una forma no relacionada con la desgranulación y que la liberación es constante, sin que se alcancen altos niveles de autacoide en la circulación. Recientemente, se ha publicado evidencia que sugiere que esto puede ser posible y se ha postulado la existencia de un mecanismo de intercambio de histamina por potasio a nivel de la membrana de las células cebadas.³⁵ Si este mecanismo es cierto entonces estaríamos frente a una condición que permitiría explicar la participación de la histamina como un agente regulador de la actividad eléctrica de los tejidos cardíacos.

Quedaría por demostrar cuál es el mecanismo de transducción responsable de la comunicación entre el receptor histaminérgico H_1 y el canal de potasio K_1 . Muchas podrían ser las explicaciones, pero hasta el momento no existe alguna evidencia experimental que permita establecer siquiera una hipótesis a este respecto.

Referencias

1. Dale HH y Laidlaw PP. The physiological action of β imidazolyethylamine. *J Physiol (Lond)* 1910;41:318.
2. Dale HH y Laidlaw PP. Further observations on the action of β imidazolyethylamine. *J Physiol (Lond)* 1911;43:182.
3. Went S y Lissak K. Histamin- und Proteinwirkung am normalen und sensibilisierten Meerschweinchenherz. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmacol* 1935; 215:129.
4. Tiffeneau R. Action inotrope négative de l'histamine sur le cœur de grenouille. Effect secondaire inotrope positif du la formation d'une substance antagoniste. C. R. Soc Biol (Paris) 1941;135:1031.
5. Went S, Varga E, Szucs E y Feher O. Über eine Sympathomimetische Wirkung des Histamins. *Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Exp Path Pharmacol* 1952;179:609.
6. Zilletti L, Mannaioni PF, Guidotti A y Giotti A. Ricerche sulla distribuzione della istamina nel cuore di cavia e sulla sua liberazione nel anafilassi. *Arch Ital Soc Pharmacol* 1963;13:272.
7. Giotti A, Guidotti A, Mannaioni PF y Zilletti L. The influences of adrenergic drugs and noradrenaline on the histamine release in cardiac anaphylaxis in vitro. *J Physiol (London)* 1966;184:924.
8. Anton AH y Seyre DF. A modified fluorometric procedure

- for tissue histamine and its distribution in various animals. *J. Pharmacol Exp Ther* 1969;166:285.
9. Hervey SC. Studies on myocardial histamine. Effects of catecholamine-depleting drugs. *Arch Int Pharmacodyn* 1978; 232:141.
10. Levy R y Allen G. Histamine-mediated cardiac effects. In *Drug-induced heart diseases*. Editado por M Bristow. Elsevier North-Holland. Amsterdam. 1980;377.
11. Bristow MR, Sageman WS, Scott RH y col. Acute and chronic cardiovascular effects of doxorubicin in the dog: the cardiovascular pharmacology of drug-induced histamine release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2:487.
12. Lorenz W, Doenicke A, Schoning B, Dhamann C, Grote B y Neugebauer E. Definition and classification of the histamine release response to drugs in anesthesia and surgery: studies in the conscious human subject. *Klin Wochenschr* 1982; 60:896.
13. Rosow CE, Moss J, Philbin PM y Savarese JJ. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982;56:93.
14. Wolff AA y Leve R. Histamine and Cardiac Arrhythmias. *Circ Res* 1986;58:1.
15. Dai S. Ventricular histamine concentrations and arrhythmias during acute myocardial ischemia in rats. *Agents and Actions* 1987;21:1.
16. Folkow B, Haazae Ky, Kahlon G. Observations on Reactive hyperemia as related to histamine on drugs antagonizing vasodilation induced by histamine and on vasodilator properties of adenosine triphosphate. *Acta Physiol Scand* 1948;15:264.
17. Mannaioni PF. Interaction between histamine and dichlorisoproterenol, hexamethonium, pempidine and diphenhydramine, in normal and reserpine-treated heart preparations. *Br J. Pharmacol* 1960;15:500.
18. Black JW, Duncan WAM y Durant CJ. Definition and Antagonism of Histamine H_2 -receptors. *Nature* 1972;236:385.
19. Klein I y Levery GS. Activation of myocardial adenylylase by histamine in guinea-pig, cat and human heart. *J Clin Invest* 1971;50:1012.
20. McNeill JH y Muschek LD. Histamine effects on cardiac contractility, phosphorylase and adenylyl-cyclase. *J Mol Cell Cardiol* 1972;4:611.
21. Johnson CL y Mizoguchi H. The interaction of histamine and guanylnucleotides with cardiac adenylylase and its relationship to cardiac contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;200:174.
22. McNeill JH y Verma SC. Histamine receptors in rabbit heart. *Proc West Pharmacol Soc* 1978;21:99.
23. Drummond GJ y Severson DL. Cyclic nucleotides and cardiac function. *Cir Res* 1979;44:145.
24. Berridge MJ e Irvine RF. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 1984;312:315.
25. Zhou L y Valenzuela F. Caracterización electrofisiológica y mecánica de los efectos de histamina en los distintos tejidos cardíacos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1990;60:353.
26. Valenzuela F y Vassalle M. On the mechanism of barium induced diastolic depolarisation in isolated ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 390.
27. Moncada E, Valenzuela F, Rodríguez G y Nieves J. Estimulador programable EP 2.1. *Rev Mex Ing Biomed* 1988;9:125.
28. Rodríguez G, Infante O, Valenzuela F, Espinoza L, González C. Sistema de adquisición de señales fisiológicas. *Rev Mex Ing Biomed* 1988;9:25.
29. Valenzuela F y Vassalle M. Overdrive excitation and cellular calcium load in canine cardiac purkinje fibers. *J Electrocardiol* 1985;18:21.
30. Hescheler J, Tang M, Jastorff B y Trautwein W. On the mechanism of histamine induced enhancement of the Cat current. *Plugs Arch* 1987;410:23.
31. Beeler GW y Reuter H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J Physiol* 1977;268:177.
32. Josephson I and Sperelakis N. On the ionic mechanism underlying adrenergic-cholinergic antagonism in ventricular muscle. *J Gen Physiol* 1982;79:69.
33. Noma A. ATP-regulated potassium channels in cardiac muscle. *Nature*, 1983;305:147.
34. Orr TSC, Hall DE y Allison AC. Role of contractile microfilaments in the release of histamine from mast cells. *Nature*, 1972;236:250.
35. Uvnas B, Aborg CH y Lyssarides L. Do superfused mast cells release histamine by endogenous cation exchange with potassium? *Agents and Actions* 1987;20:146.

COMENTARIO

ENRIQUE HONG*

La historia del β -aminoetilimidazol o histamina, es similar a la de la acetilcolina. Ambos compuestos fueron sintetizados como curiosidades químicas antes de que se reconociera su significado biológico. Las dos sustancias fueron detectadas como estimulantes uterinos en extractos del ergot, del cual fueron posteriormente aislados. Cuando Dale y Laidlaw^{1,2} sometieron a la histamina a estudios farmacológicos intensos, descubrieron que estimulaba una gran variedad de músculos lisos y producía un efecto vasodilatador intenso. Ellos encontraron que los signos que muestra un animal sensibilizado cuando se le inyecta con una proteína normalmente inerte, semeja en forma cercana lo que ocurre por la administración de dosis altas de histamina.

El avance en el conocimiento en este campo, llevó posteriormente a encontrar un gran número de antagonis-

*Académico numerario. Departamento de Farmacología y Toxicología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

tas de dicho autacoides en muchos de sus efectos, mas no en el aumento de secreción gástrica que produce el derivado imidazólico. No fue hasta que Black y col.³ al descubrir una serie de compuestos antagonistas del efecto hipersecretor gástrico de la histamina, decidieron denominar a dichos receptores como H_2 , para diferenciarlos de los conocidos tradicionalmente, a los cuales se les denominó H_1 .

En el presente trabajo se hace énfasis en que a pesar de encontrarse cantidades importantes de histamina en el corazón, no se conoce aún con precisión cuál es el papel que desempeña la histamina en dicho órgano. Anteriormente se pensaba que para que la histamina produjera efectos reproducibles era necesario alcanzar concentraciones elevadas, mayores de 1×10^{-8} M. Sin embargo, en el estudio realizado se demuestra que la histamina produce algunos de sus efectos farmacológicos a una concentración de 1×10^{-9} M, la cual es razonablemente baja y podría indicar que dicho autacoides probablemente si desempeña algún papel fisiológico o fisiopatológico importante. Así, concentraciones del orden de 1×10^{-9} M producen una disminución de la excitabilidad, la cual se pone de manifiesto al necesitarse una corriente umbral más alta para producir un potencial de acción. Este efecto se puede prevenir con la administración de clemizole, más no por la de cimetidina, sugiriendo que el receptor involucrado es del tipo H_1 . Llama la atención que en adición a lo anterior, la histamina aumenta la corriente de potasio tiempo-independiente, lo que se traduce a un acortamiento del potencial de acción y pudiera resultar en una modulación del periodo refractario absoluto de las fibras miocárdicas. Sin embargo, el hecho de que el potencial de reposo solamente se altera después del contacto de la fibra miocárdica con concentraciones del orden del 1×10^{-6} M, sugiere que para la producción de cierto tipo de arritmias inducidas por un aumento de la fase IV del potencial de

acción, similar a la que ocurre con la administración de digitálicos, se necesita una concentración muy alta de histamina. Es posible que dicho efecto de la histamina guarde alguna relación con el efecto antiarrítmico de algunos antagonistas H_1 , ya que dichos fármacos son capaces de antagonizar las arritmias inducidas por una concentración alta de histamina.

En resumen, la histamina produce efectos electrofisiológicos opuestos en el músculo cardíaco, a concentraciones bajas modula el periodo refractario, lo cual protegería al corazón de las arritmias cardíacas, mientras que a concentraciones altas produciría por sí misma dichos fenómenos arrítmicos.

Por último, quisiera recordar que en este mismo año la Academia Nacional de Medicina le rindió un sensible homenaje en este auditorio al señor doctor don Rafael Méndez, un ilustre investigador de temas cardiológicos de quién el doctor Fermín Valenzuela puede presumir haber sido su alumno. De tal manera, en esta sesión se completa otro ciclo en donde el lugar de un ilustre maestro es ocupado por uno de sus discípulos más jóvenes. En nombre de la Academia Nacional de Medicina me permito darle una cordial bienvenida al doctor Fermín Valenzuela por su ingreso a nuestra corporación y hago votos por que su membresía sirva para mantener el nivel de excelencia tradicional en nuestra institución.

Referencias

1. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of β -imidazolyethylamine. *J Physiol. (Lond.)*, 1910;41:318.
2. Dale HH, Laidlaw PP. Further observations on the action of β -imidazolyethylamine. *J Physiol (Lond.)*, 1911;43:182.
3. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature*, 1972;236:385.

