

ESTUDIO COMPARATIVO DEL CONTENIDO EN HISTAMINA Y EFECTO HISTAMINO LIBERADOR DE LOS POLVOS DE SISAL, BAGAZO, CAÑAMO Y ALGODON

POR LOS DRES. E. SUBIZA MARTÍN, H. ALIZO VALERO Y P. DÍAZ MATEO

En el corto tiempo de esta comunicación no podemos más que justificar, de una manera muy esquemática, los hechos que nos han llevado a realizar estas experiencias.

Muchas coniosis pulmonares, producidas por polvos vegetales, tienen en su iniciación una fase florida broncomotora, que recuerda el asma. Existe el denominado «asma de los lunes», en la byssinosis y en la cannabosis. En la enfermedad producida por el bagazo, la disnea parece ser que depende de la exposición al polvo de la caña de azúcar, una vez seca, sin tener esta característica de enfermedad de los lunes, precisando un tiempo de exposición para que aparezca. Las alteraciones funcionales son más profundas que en el asma, por existir como consecuencia de la inflamación intersticial «bloqueo alvéolo-capilar».

Independientemente, estas coniosis pulmonares evolucionan hacia una fibrosis, y en el bagazo es típico un estadio intermedio de granulomatosis pulmonar.

Se ha querido explicar la patogenia de estas enfermedades, teniendo en cuenta factores alérgicos y factores irritativos.

Con relación a la alergia, y conste que nos referimos a la alergia I, o alergia atópica, que es la que podemos explorar mediante las pruebas cutáneas precoces, los resultados obtenidos en los estudios hechos en estas coniosis han sido generalmente pobres y poco convincentes. Por otra parte, la gran morbilidad entre los obreros expuestos habla también en contra de un mecanismo cuya raíz más profunda es la constitución heredada.

En el sisal, bagazo, como así en el pulmón de los granjeros, se ha descubierto una alergia tipo III, tal como la que ocurre en el fenómeno de Arthus, o en la enfermedad del suero. Según PEPYS (1), en el suero de estos enfermos se demuestran precipitinas, frente al polvo de estas fibras, y los hongos contaminantes. Como es sabido, esta alergia precipitínica no libera histamina ni otros mediadores, según podemos constatar en el conocido esquema de COOMBS y GELL (fig. 1), y parece ser que el efecto sobre endotelios es consecuencia de una acción citotóxica imputable a los complejos antígeno-anticuerpos, con un exceso de antígenos. La alergia atópica, es decir, la que demostramos en las pruebas, precoces, es una alergia reagínica, y no precipitínica, dando lugar, en cambio, a liberación de histamina y otros mediadores.

Con relación a la patogenia irritativa, parece ser que el mecanismo histaminoliberador ha sido considerado para la patogenia de las coniosis vegetales producidas por el algodón y por el cáñamo. En 1956 (2), SUBIZA denunció este

efecto en la madera de okumen, y últimamente también lo ha demostrado en la madera de ukola *. En 1960, BOUHUYS (3) demostró liberación de histamina en el pulmón humano, contra los extractos de algodón. ANTWEILER (4), en 1961, demostró que la porción no fibrosa del polvo de algodón (en particular los restos de hoja y de la cápsula), que contiene el algodón antes del cardado, con-

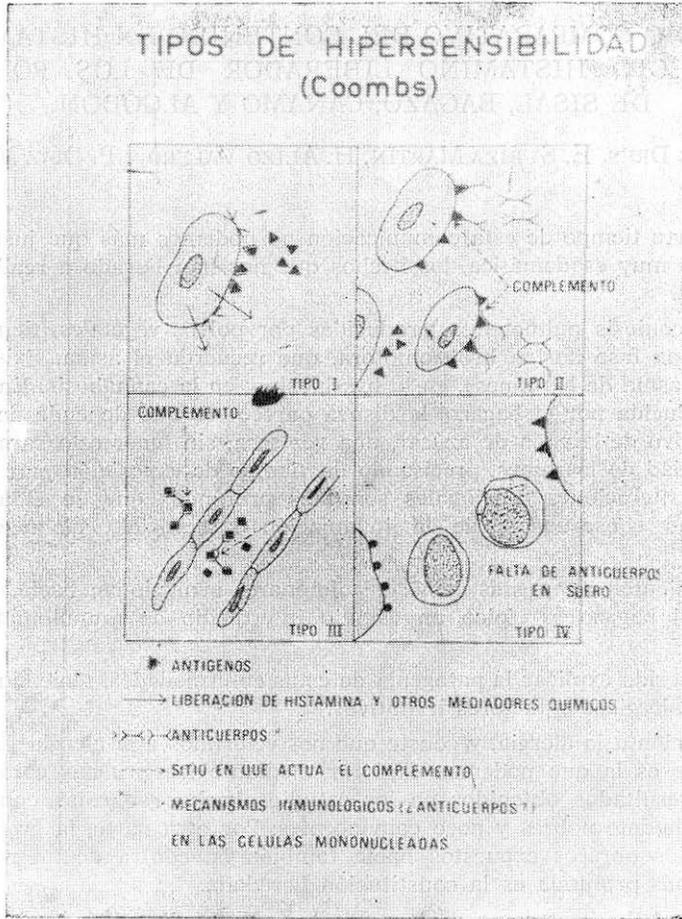


Figura 1

tiene histamina, y que el extracto de este polvo libera grandes cantidades de histamina. El polvo del cáñamo contiene además, aparte de histamina, otro liberador histamínico, aunque ambas se encuentran en concentraciones mucho más bajas que en el algodón. Por último, este investigador demostró también que junto a la histamina se liberan sustancias de reacción lenta.

Creemos justificado analizar si en el bagazo y sisal existían un mecanismo histamínico primario o histaminoliberador y comprobar si en el algodón y en el cáñamo existen las liberaciones de mediadores, descritas por ANTWEILER.

* Histamina liberación por madera de ukola (*Dumoria africana*). Presentado en el Congreso. «Annals of Allergy».

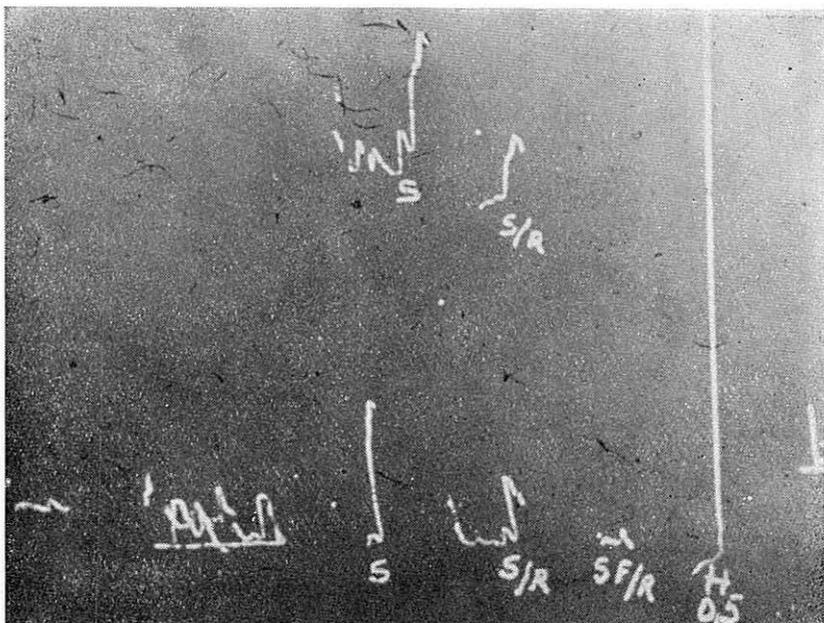


Figura 2

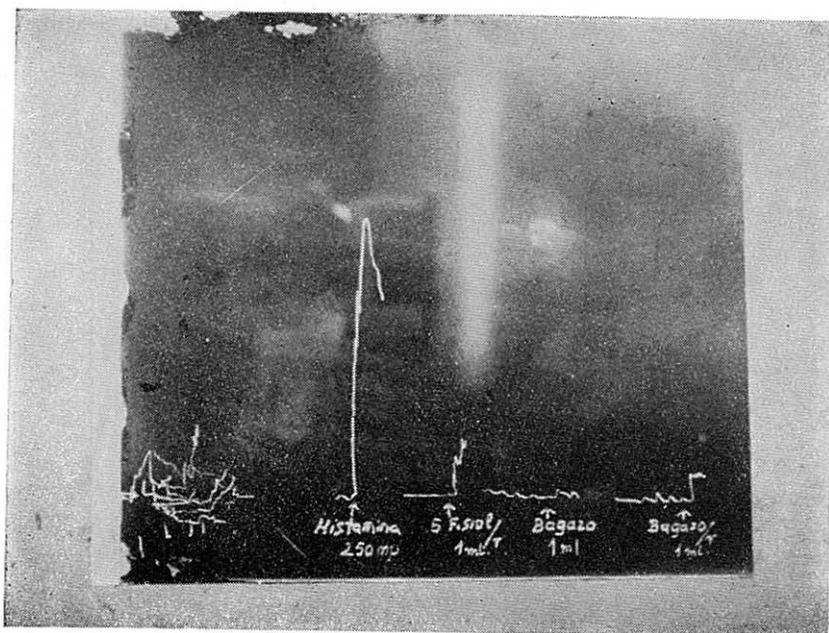


Figura 3

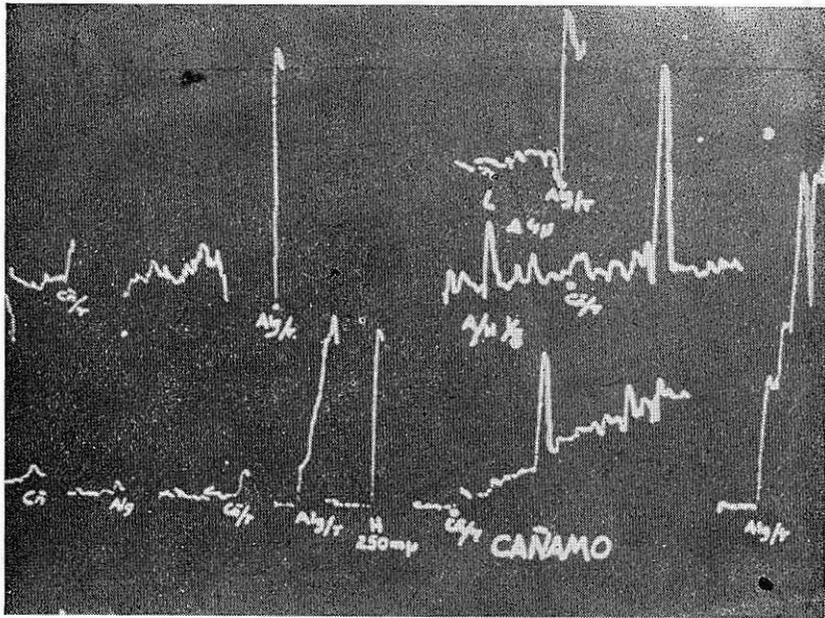


Figura 4

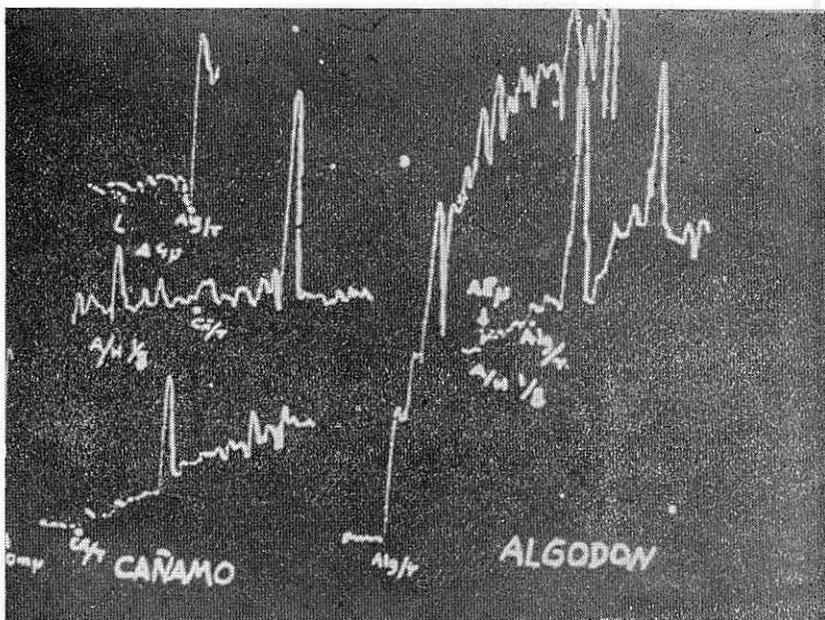


Figura 5

Hemos partido del método de FAWCETT (fig. 2), que consiste en inyectar el extracto problema al 5 por 100 en el peritoneo de la rata, y al cabo de treinta minutos sacrificar ésta, y probar el líquido recuperado siguiendo la técnica de CODE, para valorar la histamina liberada. Hemos empleado extractos al 5 por 100 en suero fisiológico al 8,5 por 1.000, para evitar variaciones isotónicas que pudieran ser causa de error. Después de ensayos previos, se ha considerado el tiempo de treinta minutos como el más óptimo para la histamino-liberación. Para estas experiencias, junto con las de la ukola, se han utilizado 75 ratas blancas de raza australiana, de 200 a 250 gr. de peso.

SISAL

Las muestras han sido proporcionadas por la casa Boyer, de Crevillente (Alicante) (sisal seco). PEPYS ha demostrado en el suero de los enfermos precipitinas frente al sisal crudo y sus parásitos.

En la presente experiencia (fig. 2) vemos que el sisal contiene histamina y, en cambio, no libera histamina, ya que la contracción del sisal/rata es menor que la del sisal solo. El control suerofisiológico/rata apenas contrae. Al lado contracción control de histamina de 0,5 gammas.

Este contenido histamínico primario en el sisal puede tener significación broncomotora.

BAGAZO

Independientemente de la alergia precipitínica demostrada por PEPYS, nos ha parecido interesante, por las razones dichas, el investigar si el bagazo da lugar a una histaminoliberación inespecífica, o si contenía histamina.

Hemos visto que la aplicación de suero fisiológico/rata no da ninguna concentración; el bagazo sólo, tampoco contrae el órgano, y el bagazo/rata, es decir, la prueba que nos iba a dar la contestación al problema de histaminoliberación, también ha resultado negativa. Hemos repetido estas experiencias siempre con el mismo resultado. En algún caso se observa una discreta histaminoliberación por el bagazo/rata, pero que no ha sido superior a la histaminoliberación provocada por el suero fisiológico/rata (fig. 3).

Puede concluirse que en la rata no ha sido posible demostrar histamina ni histaminoliberación para el bagazo, extraído al 5 por 100 en suero fisiológico al 8,5 por 1.000. El bagazo examinado ha sido enviado, gracias a la amabilidad del Dr. NORBERTO GONZÁLEZ DE VEGA.

ALGODON Y CAÑAMO

En estas experiencias vemos lo siguiente (fig. 4):

El suero fisiológico apenas contrae el órgano. El cáñamo solo no contiene histamina o en cantidades muy bajas, por lo menos en el cáñamo que nos remitieron desde Callosa del Segura, por la gestión del Dr. BARBERO CARNICERO, y de Villajoyosa, el Dr. TORREGROSA. El algodón solo, remitido por el Dr. GONZÁLEZ RIVAS, tampoco contiene histamina en cantidades apreciables, y esto quizá tenga más interés, pues había sido denunciado su contenido primario por ANTWEILER y McDONALD. El cáñamo/rata da una contracción que pudiera ser histamina, pero verdaderamente muy discreta, tan discreta, que casi no nos atrevemos a asegurar su efecto histaminoliberador. El Dr. BARBERO me ha comunicado personalmente que el Dr. LINDELL, en orina de enfermos con cannabis, ha encontrado aumento de la eliminación de histamina. En contraste, el

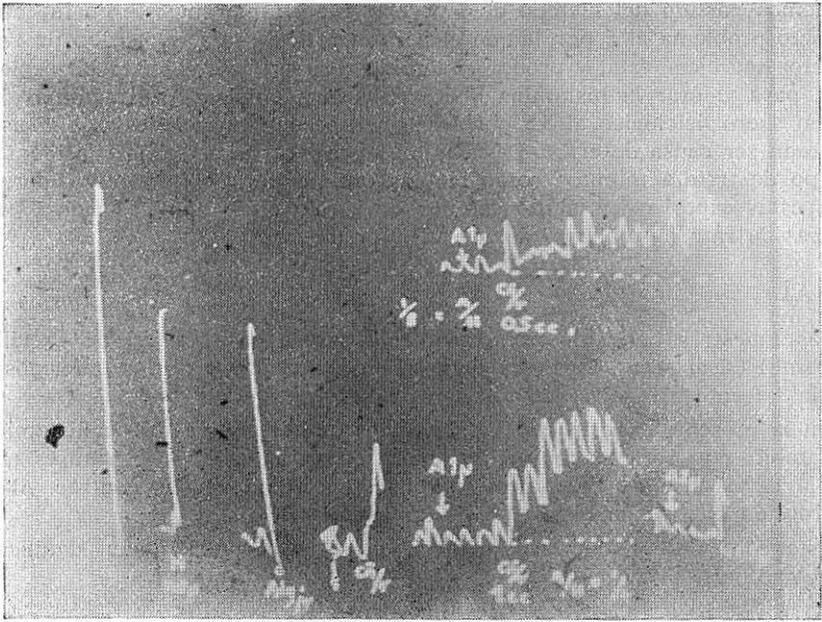


Figura 6

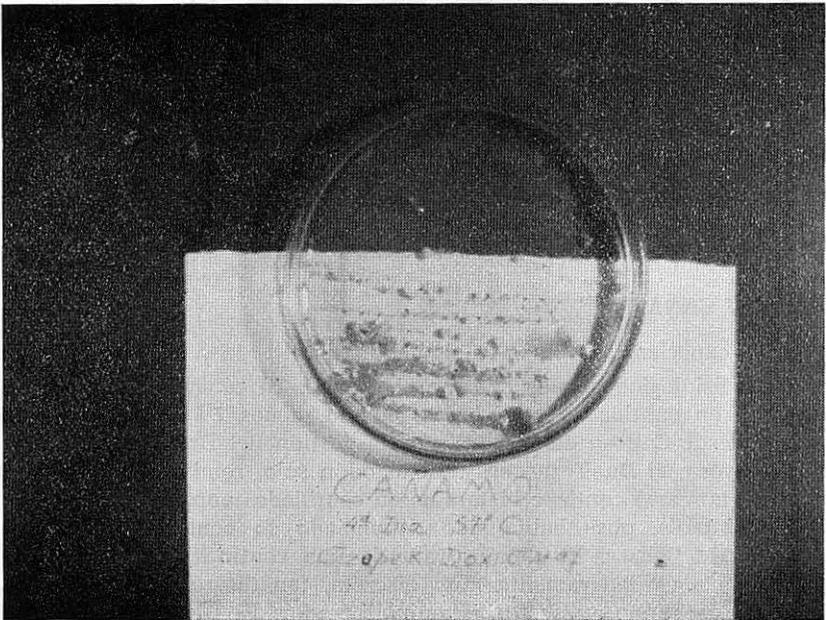


Figura 7

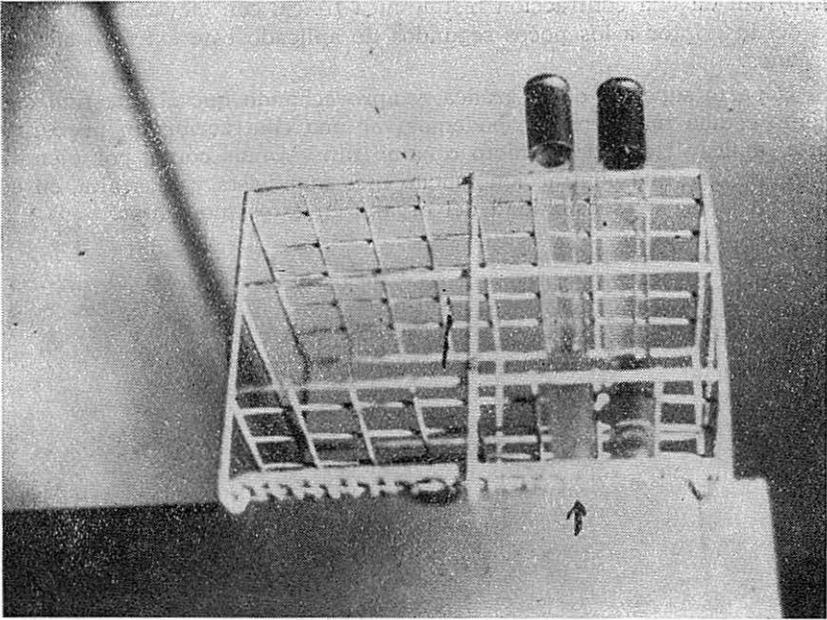


Figura 8

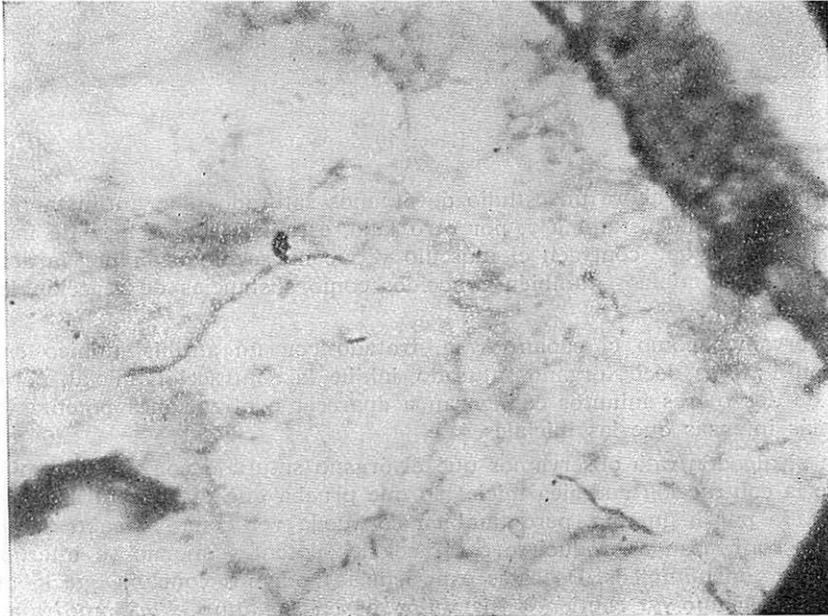


Figura 9

algodón/rata da una contracción histamínica típica, con elevación rápida de la aguja del inscriptor a los pocos segundos de aplicado este extracto en la copa de órganos.

En la parte superior de la gráfica, y aprovechando que el intestino en este momento estaba más sensible, podemos ver una contracción un poco más intensa, al aplicar 1 c.c. de extracto cáñamo/rata. Vemos cómo, por ejemplo, el algodón produce una contracción mucho más manifiesta y más alta, en consonancia con la mayor sensibilidad del órgano en estos momentos.

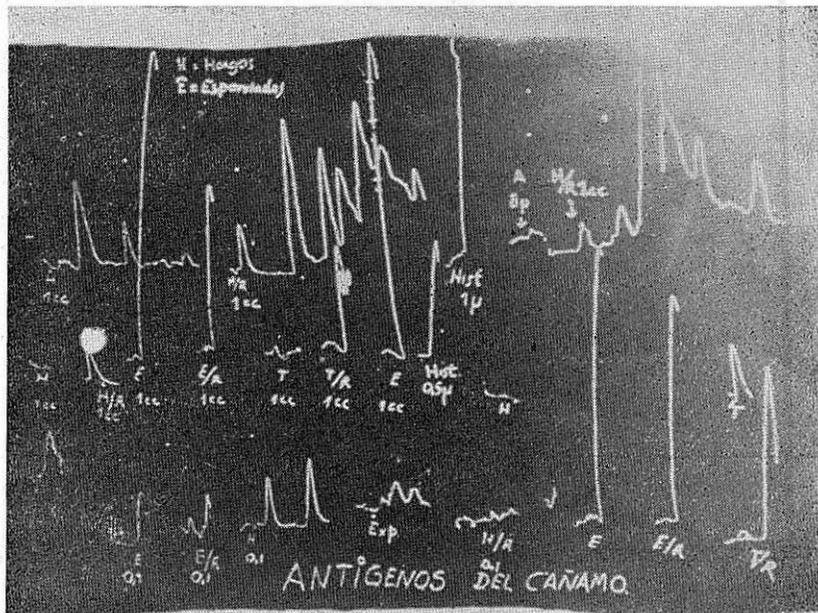


Figura 10

Vamos a hacer ahora un estudio de órganos saturados con antihistamínico, para identificar la histamina y, por otro lado, estudiar la presencia de mediadores liberados que contraen el músculo y que no se bloquean por la acción de los antihistamínicos, también conocidos como sustancias de reacción lenta «SRS» (fig. 5).

Observamos cómo el cáñamo/rata, tratado con un antihistamínico en la relación 1 : 8, es decir, órgano saturado, inhibe la contracción inicial, pero al cabo de dos o tres minutos comienzan a aparecer contracciones potentes mucho más intensas que las iniciales.

En el algodón/rata observamos que el órgano saturado con antihistamínico inhibe la contracción energética inicial, lo que prueba que dicha contracción era provocada por histamina, pero también se puede ver cómo al cabo de unos minutos comienzan a producirse contracciones potentes que no se interfieren con los antihistamínicos. De estas experiencias podemos concluir que el algodón y el cáñamo no contienen histamina apreciable, que el cáñamo/rata da lugar a contracciones iniciales de tipo histamínico, que se bloquean con los antihistamínicos, verdaderamente discretos, y casi nos atreveríamos a decir

despreciables. Que el algodón/rata demuestra liberación de histamina evidente del orden de 250 miligammas.

El estudio de la liberación SRS demuestra cómo en el cáñamo se producen contracciones casi tan intensas como las producidas en el algodón y que no se interfieren por la acción de los antihistamínicos.

Haciendo otra experiencia (fig. 6), en la que se ha probado ukola pasado por la rata, podemos ver cómo las contracciones más intensas corresponden a ésta. La liberación de histamina producida por algodón es aproximadamente la mitad que la de la ukola, y la del cáñamo, como vemos, menos de la mitad del algodón.

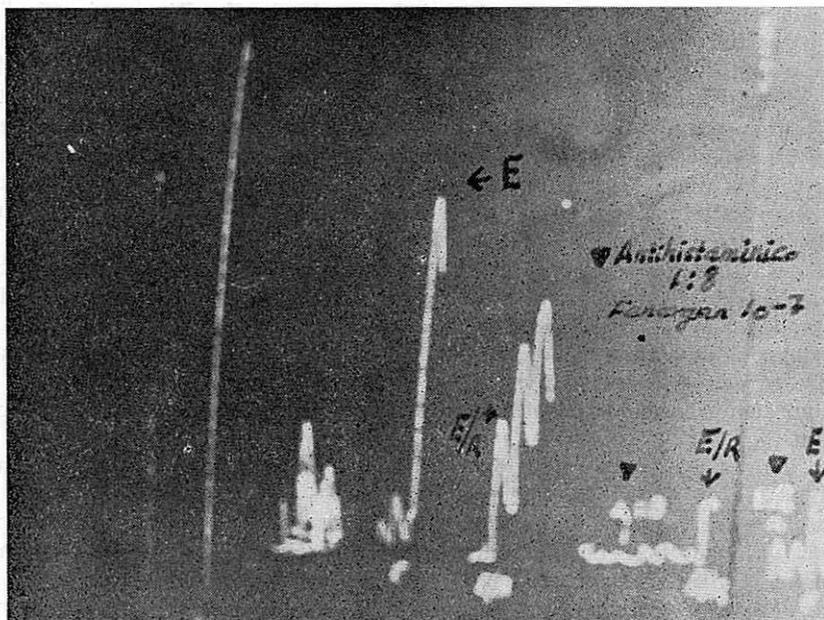


Figura 11

Resumimos estas histaminoliberaciones, hechas comparativamente entre controles de histamina, ukola/rata, algodón/rata y cáñamo/rata. Todos los extractos se han probado a la cantidad de 1 ml. en la copa de órganos. Dichos extractos se han hecho al 5 por 100 en solución de cloruro sódico al 8,5 por 100 pasados por el peritoneo de la rata treinta minutos, según el método de FAWCETT.

Con relación a las SRS-liberación, vemos cómo saturando el órgano con antihistamínicos, las contracciones tardías y que no se interfieren con estas drogas, han sido bastante intensas, y aproximadamente en la misma cuantía para el algodón como para el cáñamo.

La liberación de histamina juega un papel importante en el algodón, donde también resulta más evidente este fenómeno conocido por «disnea de los lunes». Resulta sugestivo en esta enfermedad la patogenia por histaminoliberación, ya que una vez liberada la histamina de las mastz cellen, siempre que exista una acción intensa inicial, tardan un período de recuperación. HALPERN

ha observado que inyectando un potente histaminoliberador, el 1935/L, en enfermos urticarianos, se desencadena una fuerte urticaria, seguido de un período de latencia, sin respuesta a nuevas dosis del histaminoliberador. LECOMTE, en Bélgica, ha observado este mismo fenómeno en los enfermos asmáticos, empleando este mismo histaminoliberador. Ambos autores coinciden que los antihistamínicos son de gran eficacia en estos casos. Es digno de señalar que BOUHUYS reportó, en 1962, que la administración profiláctica de antihistamínicos previene las alteraciones ventilatorias en las byssinosis agudas.

Los resultados obtenidos por nosotros en el cáñamo no podemos en modo alguno darlos por definitivos, ya que parece que su agresividad depende en parte de las condiciones climatológicas, dónde crece y del modo cómo se enría.

Existe la observación de que el enriado en charca (La Rinconada (Sevilla), Callosa) es más nocivo que el enriado en agua corriente (Teruel y Albacete), y éste, a su vez, más nocivo que el producido en la provincia de Granada, donde se somete el cáñamo a un calentamiento *. Todo ello hace muy sugestivo de valorar la importancia de la concentración de la flora pectinolítica, es decir, la que interviene en el proceso de digestión de la pectina o cemento gomoso de los tejidos vegetales. Según FROBISHER, en su *Tratado de Bacteriología*, este fenómeno enzimático, que es el que permite el cardado de la fibra, intervienen principalmente mohos y anaerobios del tipo clostridium.

Un ensayo somero y que, como veremos, merece una comprobación más amplia, ha sido el siguiente: hemos hecho siembras en medio de Czapek-Dox para mohos (fig. 7) y siembras por picadura en medio de thioglicolato B. S. P. para clostridium, dando un crecimiento abundante (fig. 8). La microfotografía muestra bacterias gram positivas, esporuladas y bacilares (fig. 9).

Como siempre, hemos seguido el método de FAWCETT, seguido de la técnica de CODE (fig. 10).

Los hongos no dan contracciones iniciales tipo histamínico, tanto los hongos solos (H) y, muy discretamente, los pasados por la rata.

Nuestra sorpresa ha sido que los esporulados solos (E) producen en el medio una gran cantidad de histamina, ensayando el cultivo extraído con suero fisiológico y filtro esterilizado **. Estas contracciones se han producido con regularidad y siempre más ampliamente que los esporulados pasados por la rata (E/R), por lo que no puede hablarse de una histaminoliberación. El medio (T) no contiene histamina, y contrariamente libera algo de histamina pasado por la rata (T/R), pero en menor cuantía que los esporulados solos (E) y los esporulados/rata. En la siguiente experiencia observamos (fig. 11) cómo estas contracciones con 0,1 c. c. de esporulados y esporulados/rata son debidas a histamina porque se bloquean con los antihistamínicos en la relación 1:8.

Estos hallazgos, que naturalmente tenemos que confirmar más ampliamente, parecen indicar que los esporulados del tipo clostridium, felsineum y otros que intervienen en el proceso del enriado, pueden producir histamina, y ello no es imposible, ya que se trata de microorganismos con una gran capacidad enzimática, aminolítica y proteolítica. Si esto se confirma, vendría a abrir otro camino, el de la intoxicación histamínica del cáñamo, que si bien nosotros no lo hemos confirmado en nuestros ensayos, está descrito y pudiera depender de la concentración de esporulados de las muestras analizadas, según haya sido el proceso de su preparación.

* Informe facilitado por el DR. PERALES, Jefe de O.N.S.M.E.

** El medio thyodicolato se ha diluido en solución fisiológica, tanto el sembrado, como el control (5 c. c.) en 95 c. c. Ambos se han pasado por el Seitz. (Discos esterilizantes Oxoid.)

BIBLIOGRAFIA

1. PEPYS, J., colabs.: *Thorax*, V: 20, 1965.
2. SUBIZA, E.: *Pseudoalergia por maderas tropicales*. Prest. IV Cong. N. Alergia 1956 y III Interasma 1957. Publ. Rev. Med. y Seg. Trabajo, 4: 22, 1958.
3. BOUHUYS, A., y colabs.: *Brit. Med. J.*, 324, 1, 1960.
4. ANTWEILER, H.: Cit. Conference of Byssinosis XIV Cong. Inter. Med. Trabajo 1963, publ. *Excepta*, vol. II, pág. 567.