



PAPEL DE LOS RECEPTORES H₂ EN LAS VIAS AEREAS DEL ASMÁTICO

M. Perpiñá

Servicio de Neumología.
Hospital la Fe. Valencia.

Asma bronquial e histamina son dos términos que se encuentran indisolublemente ligados en la mente del clínico. Y aunque ya sabemos que dicho autacoide no es ni el único ni el más importante de los mediadores implicados en la inflamación que la vía aérea experimenta con esta enfermedad, su estudio sigue despertando un destacado interés entre los especialistas.

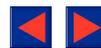
Ciertamente, nuestros conocimientos sobre la histamina, han experimentado avances considerables desde que, a principios del presente siglo, Dale y Laidlaw describieran por vez primera sus acciones biológicas¹. Durante todo ese tiempo se han ido perfilando, entre otras cosas²⁻⁴: a) los mecanismos por los que se sintetiza y almacena en los mastocitos tisulares y basófilos circulantes; b) su liberación en respuesta a estímulos diversos, incluyendo la interacción antígeno-anticuerpo IgE; c) de qué manera participa en las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato y, en último extremo, d) cómo sus efectos se ejercen a través de la unión con receptores de membrana específicos, localizados en diferentes estructuras celulares del organismo, receptores histaminérgicos H₁, H₂ y H₃ (estos últimos sólo en ciertos territorios) y cuya caracterización ha sido posible gracias al desarrollo de los correspondientes agonistas y antagonistas selectivos. Con la activación de estos tipos de receptores, la histamina origina simultáneamente respuestas distintas, de significado opuesto y que, en líneas generales, se pueden etiquetar de “pro-inflamatorias” (H₁) y “antiinflamatorias” (H₂). Los efectos mediados por los H₃, todavía no se conocen con razonable seguridad.

El papel que la histamina juega en la patogenia del asma, está bien definido, al menos en sus aspectos más sustantivos. A través de los receptores H₁ presentes en el tracto respiratorio contribuye a la génesis de la respuesta inmediata que el paciente asmático susceptible experimenta tras la exposición a alérgenos específicos o el ejercicio (contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, generación de prostanoïdes, estimulación de terminaciones aferentes vagales,...)³⁻⁵. Es decir, que al igual que sucede en otras entidades, también aquí la estimulación de los H₁ lleva aparejada consecuencias deletéreas. Era

lógico pensar, por tanto, que receptores H₂ situados en ciertos puntos de la vía aérea, debían actuar equilibrando algunos de estos efectos.

Inicialmente, estudios *in vitro* llevados a cabo con material procedente de animales de laboratorio, permitieron demostrar receptores H₂ en los mastocitos y músculo liso del tracto respiratorio en donde, al ser estimulados, atenúan la liberación de histamina y ocasionan broncodilatación^{2,5,6}. Así pues, en varias especies y en determinadas condiciones experimentales, a través de los H₂, se ponen en marcha al menos dos importantes mecanismos que, respectivamente, regulan y frenan acciones ocasionadas por la histamina, vía receptora H₁. Si todo ello fuera extrapolable al individuo asmático, el arsenal terapéutico del asma podría, en teoría, verse enriquecido en el empleo de agonistas H₂ selectivos e incluso, como han señalado algunos autores, cabría plantearse como hipótesis de trabajo, en que un defecto en el número o en el funcionamiento de los receptores H₂ broncorrelajadores estuviera implicado en el fenómeno de la hiperreactividad bronquial⁷.

Sin embargo, la realidad se ha mostrado mucho más compleja. La práctica diaria nos ha enseñado que la utilidad de estos compuestos en la profilaxis del asma o como agentes broncodilatadores, es poco menos que anecdótico y, aún más, que en estos pacientes, el uso de antagonistas H₂ no lleva aparejado un agravamiento de la sintomatología respiratoria^{4,5}. ¿Cuáles son las posibles razones que motivan estas discrepancias? En primer lugar, la carencia de receptores H₂ funcionantes sobre los mastocitos humanos del tracto respiratorio. Así lo sugiere, por un lado, el que los antagonistas H₂ administrados a las dosis habituales no incrementen en el sujeto con asma, el broncoespasmo inducido por antígeno⁸; y, por otro, el que estos agentes tampoco modifiquen *in vitro* la liberación de histamina en los fragmentos de pulmón humano⁹. Con ello no se excluye que se carezca de mecanismos reguladores de la liberación de histamina mastocitaria a través de la propia histamina. Recientemente, Undem et al presentaron datos sobre cobayo que daban a entender que esto podía tener lugar (y no deja de ser llamativo) vía receptores H₁¹⁰.



La segunda razón tiene que ver con la escasa relevancia, en el hombre e *in vivo*, de los receptores H₂ para inducir broncodilatación. Es verdad que, *in vitro* estos receptores se detectan en el músculo liso del árbol bronquial humano¹¹, al igual que sucede en el gato, oveja o cobayo⁵⁵. Asimismo, es cierto que su estimulación en el baño de órganos, determina la relajación del preparado¹¹, como también ocurre en diversos animales de laboratorio (aunque no en todos, *vgr.*, el conejo)^{5,6}. Sin embargo, y ya se comentó líneas arriba, son numerosos los estudios que han fracasado en el intento de demostrar cualquier efecto de los agonistas o antagonistas H₂ sobre el tono basal bronquial o sobre la broncoconstricción provocada por la histamina en el sujeto sano o en el asmático^{4,5}. Es decir, una vez más nos encontramos con una situación que ejemplifica la cautela con la que se debe trasladar al hombre la información obtenida a partir de la experimentación con otras especies, e incluso, que los hallazgos que proceden de los estudios *in vitro* con especímenes humanos, no siempre tienen una importancia biológica. Así las cosas, resulta, además, difícil de imaginar que tenga algo que ver con la génesis de la hiperreactividad bronquial un cambio en el número o en la afinidad de unos receptores que, aunque supuestamente broncodilatadores, no "ejercen" como tales en el hombre ni en condiciones normales. En cualquier caso y con las reservas que se acaban de comentar, esta última hipótesis también ha sido descartada en el cobayo sensibilizado¹².

A la vista de todo ello, ¿qué se puede concluir respecto al papel de los receptores H₂ en la vía aérea del asmático? Desde mi punto de vista, merecen una especial atención tres áreas que quizá no han sido suficientemente analizadas, tal vez porque, en el binomio asma-histamina, el interés de los investigadores se ha polarizado hacia los receptores H₁: los efectos vasculares (aumento de la permeabilidad)^{3,4}, las funciones inmunomoduladoras y propiamente antiinflamatorias (inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos, estimulación de los linfocitos T para que éstos liberen factores que reducen la proliferación linfocitaria)⁵ y su capacidad para favorecer la aparición de taquifilaxia a la histamina, por mecanismos no bien conocidos aunque, posiblemente, vía producción de prostaglandinas de la serie E¹³.

La información que se dispone sobre estos aspectos de los receptores histaminérgicos H₂ es todavía parcial pero, en mi opinión, abre nuevas perspectivas en un campo en donde la interpretación más clásica (H₂ como broncodilatadores o como reguladores de la liberación mastocitaria) parece, hoy por hoy, estar agotada. Sean aquellos u otros, es obvio que, en la actualidad resultan necesarios nuevos estudios para poder aclarar cual es la importancia real y qué significado tienen los receptores H₂ en la vía aérea del paciente asmático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dale HH, Laidlaw PP. The physiologic action of β -imidazolethylamine. *J Physiol (Lond)* 1911; 41:318-344.
2. Wasserman SI. Mediators of immediate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:101-115.
3. White MV, Kaliner MA. Histamine. En: *Asthma: Basic mechanisms and clinical management*. Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC (eds) London Academic Press 1988:231-258.
4. Rafferty P, Holgate ST. Histamine and its antagonists in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:144-151.
5. White MV, Slater JE, Kaliner M. Histamine and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1165-1176.
6. Perpiña M. Análisis farmacológico de la responsividad a auto-coides y fármacos autonómicos en la tira de parénquima pulmonar aislado de varias especies animales. Tesis Doctoral (U. de Valencia) 1981.
7. Michoud MC, Lelorier J, Amyot R. Factors modulating the interindividual variability of airway responsiveness to histamine. The influence of H₁ and H₂ receptors. *Bull Eur Physiopath Resp* 1981; 17:807-821.
8. Thaskin DP, Ungerer R, Wolfe R, Mendoza G, Calvarese B. Effect of orally administered cimetidine on histamine and antigen induced bronchospasm in subjects with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:691-695.
9. Kaliner M. Human lung tissue and anaphylaxis: the effects of histamine on the immunologic release of mediators. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:1015-1022.
10. Udem BJ, Lichtenstein LM, Adams K. Antigen and histamine H₁ receptor relaxation of guinea pig isolated trachea. *Eur J Pharmacol* 1987; 139:297-305.
11. Dunlop LS, Smith AP, Piper PJ. The effect of histamine antagonists on antigen-induced contractions of sensitized human bronchus *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1977; 59:475-479.
12. Cortijo J, Sanz C, Perpiña M et al. Responses to histamine and selective H₂-receptor agonists in lung parenchymal strips from normal and sensitized guinea-pigs. *Agents and Actions* 1989; 28:45-52.
13. Jackson PJ, Manning PJ, O'Byrne PM. A new role for histamine H₂-receptors in asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:784-788.