

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL DISTRITO DE BILBAO

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL:
NUEVAS APORTACIONES

DISCURSO

para la recepción pública del Académico electo

EXCMO. SR. DR. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN

leído el día 27 de octubre de 1971

y contestación del Académico numerario

EXCMO. SR. DR. D. FÉLIX SANZ SÁNCHEZ

de la Real Academia Nacional de Medicina, Instituto de España, MADRID



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL DISTRITO DE BILBAO

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL:
NUEVAS APORTACIONES

DISCURSO

para la recepción pública del Académico electo

EXCMO. SR. DR. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN

leído el día 27 de octubre de 1971

y contestación del Académico numerario

EXCMO. SR. DR. D. FÉLIX SANZ SÁNCHEZ

de la Real Academia Nacional de Medicina, Instituto de España, MADRID



Depósito Legal: VA-777-1971

Imprenta Americana - San Ignacio, 3 - Valladolid

Excelentísimos señores:
Ilustrísimos señores:
Amigos, señoras y señores:

La noticia de creación de la Real Academia de Medicina de Bilbao, conocida a finales del pasado año, fue recibida jubilosamente. Cuando fuimos designados Académicos electos y asistimos a nuestra primera Sesión, todos nos sentíamos orgullosos de tal distinción, pero al mismo tiempo preocupados por cuanto suponía encarar la preparación de un discurso de ingreso en la nueva Corporación.

Tras dilatada meditación, resolvimos presentarnos al acto de ingreso de nuestra Real Academia con un tema que venía apasionando nuestra vida de investigador, el de la acción ejercida por algunos órganos sobre la presión arterial y sobre la musculatura lisa no vascular. Nos animaba a esta decisión la garantía de una aportación personal con hechos significativos en este campo científico.

En la historia de la fisiología resaltan algunas etapas estelares. La doctrina de los reflejos condicionados de Pavlov espoleó la mente científica de muchos biólogos a partir de primeros de siglo; más tarde surgió la escalada en los descubrimientos de las secreciones internas con hallazgos y conquistas pingües en diversos aspectos; incluido, afortunadamente, el terapéutico, hasta la culminación en el concepto vigente de sistemas neuroendocrinos. Y como cima de esta evolución descuella y promete la época en que vivimos, que nos alumbra con descubrimientos e identificaciones a nivel molecular de la estructura de diversas sustancias.

Actualmente, muchas escuelas de Fisiología, Farmacología y Química Orgánica han centrado sus objetivos en la investigación de sustancias de carácter hormonal, extraídas de diversos órganos, ampliamente distribuidas y dotadas de una actividad insospechada sobre la musculatura lisa.

Dentro de esta panorámica palpita nuestra inquietud científica. Hace ya años que una buena mañana llegué al laboratorio en

que trabajaba, perteneciente a una empresa privada, con el mejor ánimo de hacerme un capítulo original para concurrir a unas Oposiciones de Cátedras. Nos tentaba la curiosidad de las circulaciones esplénica, pancreática y hepática, y nos acuciaba el presentimiento de una correlación entre estos funcionalismos y las glándulas adrenales. Procedimos a explorar la presión arterial en gatos y conejos íntegros, descerebrados, adrenoprivos, reserpinizados, etc., y tras muchas variantes experimentales fuimos recompensados con resultados que iban mucho más allá de lo imaginado. De estas eventualidades hemos entresacado datos suficientes para ofrecer un relato demostrativo, no demasiado extenso, en consideración a quienes nos honren con su atención.

Nuestro afán de pesquisas científicas se ha enriquecido por la entrega competente y entusiasta de mis colaboradores, a quienes me complace citar por orden alfabético: R. Dávila Iciar, J. J. Goiriena Gandarias, J. A. González González, J. M. Lara Sanz, J. M. Pamo Faure, el técnico S. P. Pamo y las señoritas Dolores Campos y Margarita Olascoaga.

I. Regulación de la presión arterial.

Solamente transcribimos un breve resumen previo sobre este asunto tan importante.

La presión arterial es un índice muy expresivo de la dinámica circulatoria. Representa el empuje ejercitado por la sangre contra la pared arterial que la contiene; y ésta varía su grado de tensión según la magnitud de dicha presión. Por tanto, resulta equivalente e indistinto referirnos a presión o a tensión arterial. Sin embargo, se utiliza el término **tensión arterial**, preferentemente, en el lenguaje clínico; en fisiología, se habla, con frecuencia, de **presión arterial**.

De una forma sumaria indicamos, que el valor de la presión arterial equivale al producto del flujo cardíaco o volumen minuto por la resistencia periférica. La presión arterial máxima o sistólica en una persona adulta normal es de 115 a 130 mm/Hg, mientras la presión mínima o diastólica es del orden de unos 60 a 75 mm/Hg, estando el sujeto en reposo. Estos valores se elevan con la edad del individuo. Los datos tensionales en el gato, conejo y otros animales de experimentación son superponibles con los apuntados.

Las influencias a que está sometida la presión arterial y, por ende, su regulación son numerosas: factores cardiovasculares, cuantía y viscosidad de la sangre, circunstancias fisiológicas especiales más o menos variables y transitorias (digestión, emociones, ejer-

cicio, postura, así como las características obligadas de constitución, sexo, edad, etc.); igualmente, el broche nervioso gobernador, o neuroendocrino para ser más exactos, comprendiéndose bajo este concepto la participación de los transmisores neuroendocrinos (noradrenalina, acetilcolina, etc.) y de sustancias circulantes en la sangre que, no importa dónde se produzcan, deciden el comportamiento o sello presor arterial.

Podríamos resumir cuanto antecede más esquemáticamente, señalando que en la regulación presora intervienen factores que afectan al continente cardiovascular y al contenido, o sangre, que circula.

En lo concerniente al primer tipo de factores, destacamos la importancia del corazón como bomba impelente-aspirante y las variaciones del tono muscular o vasomotricidad. Tanto el corazón como los vasos están supeditados a influencias neuroendocrinas, fisicoquímicas, etc., resultando valores tensionales normales o modificados según circunstancias que no nos concierne describir. Importa considerar, pues, la potencia cardíaca o volumen minuto del corazón, la resistencia vascular periférica y la elasticidad de las paredes arteriales.

En cuanto al contenido circulatorio, la sangre ejerce su influencia por sus cualidades fisicoquímicas (viscosidad, composición, etc.) y por su cuantía (volúmenes circulante y de reserva).

Es obvio que la luz o diámetro del vaso constituye un factor esencial en el grado de tensión resultante. Asimismo, si la sangre experimenta modificaciones en su viscosidad o en su volumen circulante, se anotarán variaciones en la presión o tensión análogas a las que pueden suscitarse en cualquier red de circulación o distribución de agua u otros líquidos.

Las reacciones de constricción o dilatación vasculares repercutirán en cambios correspondientes del grado de presión arterial. Y estas respuestas vasomotoras pueden resultar de multitud de causas, como señalábamos a propósito de las influencias reguladoras.

Importa consignar que la pared vascular es susceptible de reaccionar tanto a los agentes que la alcanzan desde el interior del vaso como a los que impactan sobre éste desde el exterior; esto es, habrá agentes intraluminales y extraluminales, capaces de afectar, eventualmente, a la pared vascular. Indudablemente, las terminaciones vasculares del sistema nervioso vegetativo, que liberan sus mediadores químicos (agentes neuroendocrinos), ejercen efectos vasomotores por acceso de las sustancias correspondientes a la musculatura media de los vasos; es decir, se trata de operaciones desplegadas por agentes extraluminales. Frente a esta contingencia operativa actúan otros productos arrastrados con la sangre que

inciden intraluminalmente desencadenando reacciones vasomotoras.

Conviene tener en cuenta otro hecho importante, la sensibilidad mayor de la pared arterial a la misma sustancia cuando ésta actúa intraluminalmente. Así, la noradrenalina, o agente mediador simpático, administrada intraluminalmente, despliega una actividad vasoconstrictora más potente sobre un preparado arterial aislado, que conserva su inervación, que si se adiciona al líquido de perfusión en que flota el dispositivo vascular experimental mencionado.

De todos los factores que intervienen en la regulación presora nos atrae más que ningún otro el de la composición química sanguínea, pues los extractos hidrosolubles que nosotros utilizamos se infunden a los animales de experimentación por vía endovenosa.

Se acostumbra a interpretar la acción de una sustancia hipertensora, como la noradrenalina por ejemplo, debido a su carácter excitador de los receptores alfa. Si se trata de un producto como el isoproterenol se suele indicar que actúa estimulando los receptores beta, con el consiguiente aumento en la presión arterial. Si se maneja ergotamina o propanolol se dice que ejercen efectos inhibidores sobre los receptores alfa y beta, respectivamente. Todas estas alusiones merecen un comentario y una aclaración breve, hasta donde sea posible, en el siguiente apartado.

II. Receptores: su clasificación.

Ahlquist elaboró el concepto de receptores siendo apoyado por multitud de biólogos en los años siguientes. He aquí una tentativa explicatoria.

A la etapa de receptor biológico clásico, como era el caso de las terminaciones nerviosas o ganglionares por ejemplo, ha sucedido la era actual en la que tenemos que considerar una nueva dimensión estructural, la composición molecular de una sustancia o sustancias sobre la(s) que actúa(n) determinados productos como la noradrenalina, adrenalina, isoproterenol, ergotamina, reserpina, etcétera, originándose tal o cual efecto vascular o de otra índole en los diversos organismos.

En el campo de la farmacología, es frecuente explicar que un fármaco determinado despliega su actividad por interacción con productos químicos específicos de un organismo. Se añade, que un agente medicamentoso actúa sobre un receptor específico, que no es otra cosa que una sustancia receptora específica.

Pero la denominación de receptor específico o de otras, como lugar activo, sitio biológicamente activo, sitio alostérico, etc., no im-

plica más que un desconocimiento sobre la composición o estructura química de tal sustancia receptora específica.

Lo positivo será que, en el futuro, podamos sustituir el vocablo receptor por el nombre de la estructura química exacta perteneciente al organismo sobre el que actúa un agente determinado, fisiológico, farmacológico, patológico, etc. Y en un sentido más amplio, habremos de llegar a saber qué sustancia química asentada en el organismo es la que reacciona con un producto metabólico del propio organismo o procedente del exterior y da lugar a un efecto biológico significativo.

En la tabla siguiente esquematizamos los diversos tipos de receptores sensibles a la acción de diversas sustancias. Comprendemos que tal resumen es más que nada una tentativa aclaratoria, pero ayudará a la comprensión de nuestros resultados sin constituir una fuente de error o de herejía científica.

Sistema simpático

Receptores	Inhibidores	Efectos vasculares	Excitadores	Efectos vasculares
Alfa	Ergotamina	Hipotensión	Noradrenalina	Hipertensión
Beta	Alderín,	Hipotensión	Isoproterenol,	Hipertensión
Alfa-beta	Propanolol		Aleudrín	
	Reserpina,	Hipotensión	Arterenol,	Hipertensión
	Guanetidina		Adrenalina	

Sistema parasimpático

Fibras o terminaciones	Agentes bloqueadores	Agentes excitadores
Preganglionares	Tubocurarina, hexametonio	Acetilcolina, nicotina
Postganglionares	Atropina, decametomio	Acetilcolina, muscarina

III. Posición de nuestra investigación en el mundo científico actual.

Queremos dejar bien sentado, desde el principio de nuestro relato, que la línea de investigación seguida por nosotros es absolutamente independiente de la escandinava, tanto en objetivos como en naturaleza de resultados. Por ello estamos exoreñados de transcribir en este trabajo datos pertenecientes a las investigaciones de los escandinavos y de sus seguidores, como no sea a título comparativo y para acentuar más aún las diferencias y, hasta, contrastes que separan ambas vertientes científicas.

En primer término, las sustancias empleadas por los autores escandinavos son ácidos grasos de veinte carbonos, derivados del ácido prostanoico, que al ser inyectadas suscitan hipotensión arterial. Estos productos, esclarecidos en su constitución y obtenidos en forma cristalina en la última década por Bergström y su equipo, eran denominados, desde von Euler (1935), prostaglandinas o PG, debido a su procedencia, de la próstata. En la actualidad constituyen una familia de sustancias hipotensoras, integrada por 16 miembros bien perfilados químicamente.

Las investigaciones primeras en el campo de las prostaglandinas datan de 1913, cuando Battey y Boulet anotaron respuestas hipopresoras en perros a los que infundían extractos de próstata humana. En 1930, Kurzrok y Lieb demuestran que el semen humano influye sobre el estado contráctil de preparados uterinos aislados conminándolos tanto a contraerse como a relajarse. Hasta este momento, éstos y otros autores contemporáneos atribuyen las respuestas citadas a la acción de acetilcolina contenida en el semen.

Las investigaciones sistematizadas en este campo se inician con la entrada en acción de von Euler y sus colaboradores, que utilizan extractos de próstata, de vesículas seminales y líquido seminal. A los productos contenidos en tales materiales, y que desencadenaban respuestas hipotensoras en los animales de experimentación, los denominó von Euler **prostaglandinas y vesiglandinas**.

Pero en toda la línea investigadora escandinava y de todos los que trabajan con prostaglandinas hay un hecho común: las respuestas hipotensoras tras la inyección de los extractos o de los ácidos grasos ya identificados. Por contra, nuestros productos, nunca obtenidos por métodos semejantes y nunca procedentes de próstata ni de vesículas seminales o semen, ejercen efectos hipotensores o hipertensores según las circunstancias que detallamos en los apartados siguientes. Cuando nosotros comenzamos nuestras investigaciones nos impulsaba un propósito, estudiar el papel del bazo, páncreas, hígado y otras vísceras en la regulación vascular de algunos distritos circulatorios. Nuestra primera comunicación data de 1959. En aquel entonces, la literatura biológica extranjera era muy escasa y más para quienes trabajábamos en la industria privada. Después de los resultados tan sorprendentes que obtuvimos, llegamos a la conclusión de que son las glándulas adrenales los órganos responsables de modificar el sentido de las respuestas: hipotensoras, para los extractos ácidos en los animales con suprarrenales intactas; e hipertensoras, en los animales adrenoprivos. Estos y otros detalles más sustanciales, en relación con el pH de los extractos, son referidos detenidamente en los siguientes apartados. En el momento en que íbamos a redactar nuestro primer trabajo,

en 1959, hallamos un artículo de Vogt, publicado en Pharmacological Reviews de 1958, en el que no se transcribía ni una sola gráfica o registro de presión arterial y se afirmaba tan sólo que los extractos de próstata y vesículas seminales eran hipotensores. En aquella fecha no habían extraído los investigadores escandinavos ningún producto de otras procedencias. Hay que llegar a 1964-67 para leer que han utilizado extractos de bazo, pulmón y otros órganos.

En todo caso, nuestros extractos son, además, hidrosolubles; y mucho más activos después de recoger la fracción no arrastrada por liposolventes como el cloroformo. Esto es ya una diferencia abismal con los productos de la escuela escandinava y el contraste es mucho mayor aún entre nuestros objetivos y hallazgos y los de los seguidores de las prostaglandinas.

IV. Aportaciones experimentales propias.

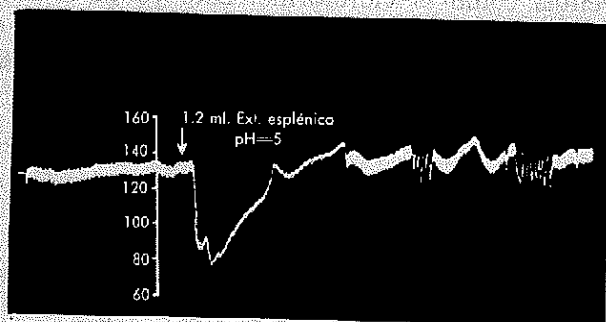
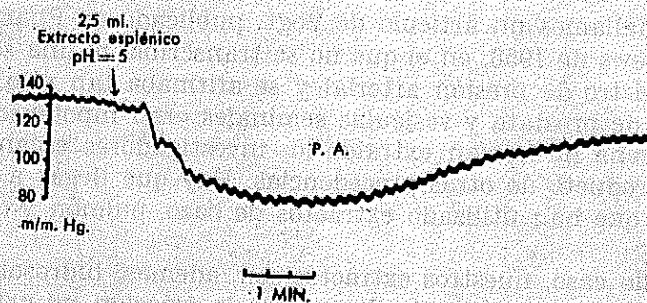
Nuestro material biológico procede de páncreas, bazo, hígado y pulmón de diversos animales, gato, rata y conejo. Trozos de estos órganos son triturados y desproteinizados, recogiendo el filtrado o el centrifugado que se ^{origen} ^{extrae} en alguno solame

• Los
con me
sulta a
con pH
que se
la oreja
sión, p
grafo, i

Los animales empleados, gatos y conejos, descerebrados con sus vagos seccionados, o con su sistema nervioso intacto. Los resultados obtenidos son prácticamente los mismos. Pero varían si son adrenalectomizados, hallándose resultados opuestos en relación con el pH de los extractos inyectados.

Como los animales adrenopivos ofrecen respuestas contrarias que los dotados de sus adrenes, hicimos una variante experimental sometiendo a gatos a tratamiento con reserpina, a dosis repetidas de 0,5 mg/Kg. de peso durante períodos de 12-16 días, para dilucidar qué zona glandular adrenal era la responsable de dichas reacciones, si la médula o la corteza.

Asimismo, hemos investigado el comportamiento de la muscu-



Figs. 1-3.—Registros de respuestas hipotensoras en gatos inyectados con extractos ácidos. El comportamiento presor es hipotensor en los animales inyectados con extractos ácidos y que conservan sus glándulas adrenales. Los registros se han verificado en arteria carótida.

latura lisa no vascular frente a nuestros extractos, en piezas intestinales de conejo y gato; y útero de cobaya y coneja.

A. Acción de nuestros extractos sobre la presión arterial de animales con sus glándulas adrenales intactas.

En las figuras 1-3, en que se registra la presión con manómetro de mercurio, y en las figuras 4-5, presión arterial registrada elec-

Fig. 4.—Registro electrónico con dinamógrafo Beckman, de presión arterial carotídea y descenso de la misma hasta 45 mm Hg tras inyectar una mínima proporción de extracto ácido no tratado con cloroformo (E.A.H.); presión diferencial (dP/dT) y neumograma.

Fig. 5.—Registro de las mismas características, salvo que en el experimento se inyectó extracto ácido hidrosoluble que previamente había sido tratado con cloroformo (E.A.H.C.).

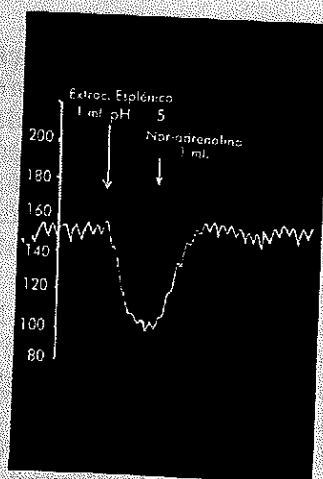
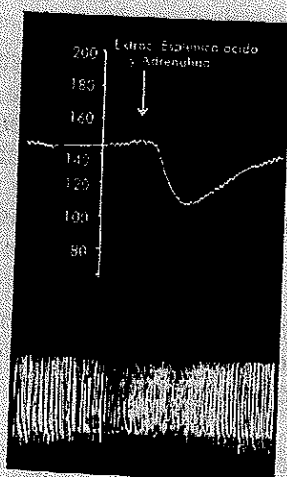
trónicamente con dinamógrafo Beckman, se anota cómo la inyección endovenosa de pequeñas proporciones de extractos de bazo, páncreas y pulmón, de pH ácido, da lugar a respuestas hipotensoras marcadas. En la figura 5, la hipotensión obtenida por inyección de un extracto tratado con cloroformo es más sostenida que en el caso de la figura 4, correspondiente a una infusión endovenosa al mismo animal de una alícuota del mismo extracto ácido, pero sin lavado clorofórmico.

Hasta este momento, todas las referencias ilustrativas nos expresan el carácter netamente hipotensor de nuestros extractos ácidos hidrosolubles cuando son inyectados en animales con sus glándulas adrenales intactas.

Para mejor contraste de efectos, acompañamos otros resultados experimentales de respuestas conocidas y típicas; reacción hipertensora a la noradrenalina en gato normal (fig. 6); reacción hipotensora en gato al ser inyectado con adrenalina y reserpina (fig. 7), con lo que se advierte el predominio de efecto de un inhibidor de receptores alfa y beta. Pero, la inyección de extractos ácidos más adrenalina o noradrenalina (figs. 8 y 9) repercute en

Fig. 6.—Reacción característica a la inyección de noradrenalina en la presión arterial carotídea de un gato normal.

Fig. 7.—Respuesta prevalente final, hipotensora, en gato normal inyectado con adrenalina y reserpina.



Figs. 8 y 9.—Efectos hipotensores de los extractos ácidos en gatos normales venciendo el antagonismo respectivo de adrenalina y noradrenalina.

Por contra, la administración endovenosa de extractos alcalinos produce hipertensión (fig. 10).

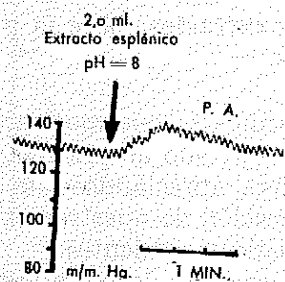


Fig. 10.—Efecto hipertensor ejercido por un extracto alcalino sobre conejo normal.

Para mayor seguridad en este último punto hemos desafiado la acción de la reserpina, que como sabemos es netamente hipotensora al considerársela un agente bloqueador de los receptores simpáticos alfa y beta (fig. 11), inyectando esta sustancia a continuación de un extracto alcalino (fig. 12), anotándose un efecto hipertensor indiscutible.

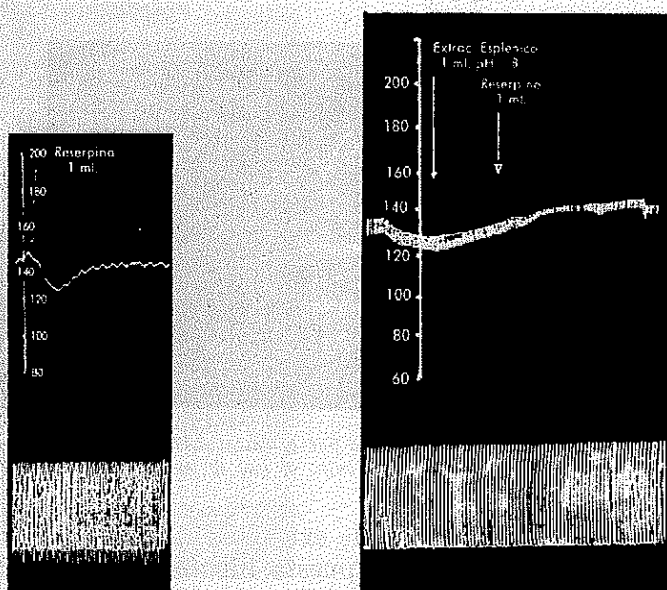


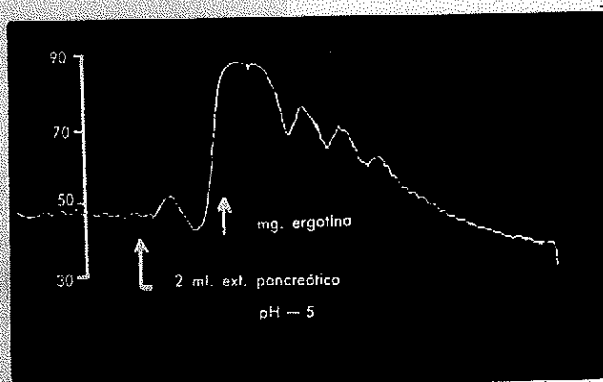
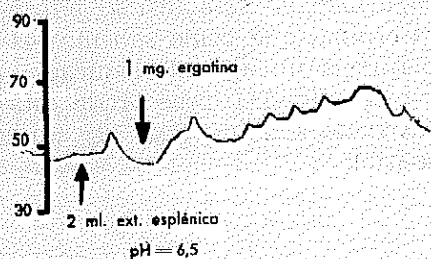
Fig. 11.—Efecto hipotensor característico de la reserpina en gato normal.

Fig. 12.—Acción hipertensora predominante del extracto alcalino sobre la reserpina en gato normal.

B. Acción de nuestros extractos sobre la presión arterial de animales adrenoprivos.

En algunos de los animales que mostraron el comportamiento presor transcrito en el apartado anterior, se practicó la adrenalectomía por vía abdominal, apreciándose un descenso típico de la tensión arterial. La inyección de nuestros extractos a estos animales ofrece las características siguientes:

En las figs. 13 y 14 se pone de manifiesto que la inyección de una pequeña proporción de extracto ácido desencadena un aumento sostenido de la presión arterial que no resulta inhibido por la acción de ergotina administrada endovenosamente.



Figs. 13 y 14.—Acción hipertensora ejercida por extractos ácidos inyectados en gato adrenoprivo. Su efecto es diametralmente opuesto al que se muestra en las figuras 1-3.

Y al contrario, la inyección de extractos alcalinos a gatos adrenoprivos va seguida de una respuesta hipotensora neta. Téngase en cuenta que la presión en estos animales adrenoprivos es de sí muy baja (inferior a 60 mm/Hg en este ejemplo); y desciende a menos de 20 mm/Hg tras la administración del extracto alcalino (fig. 15).

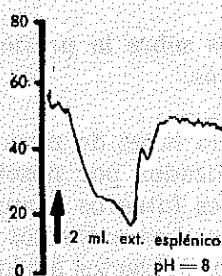
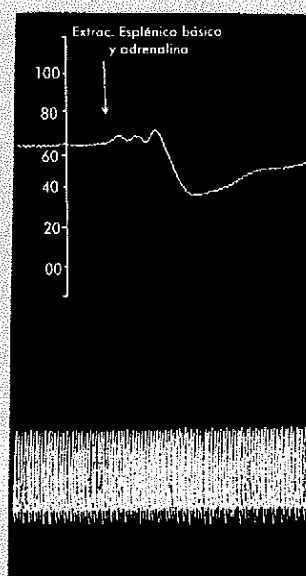
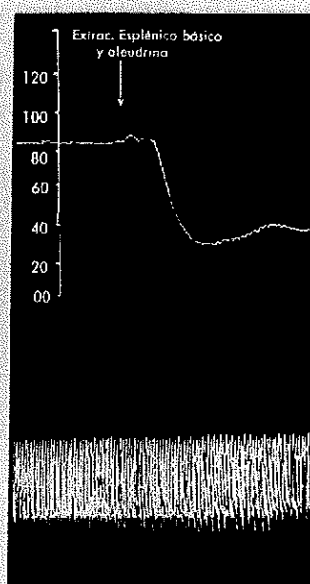


Fig. 15.—Efecto hipotensor acusado desplegado por la inyección de un extracto alcalino en gato adrenoprivo. Su acción es antagonista a la desarrollada en el gato normal, como se indica en la figura 10.

La acción hipotensora desplegada por los extractos alcalinos en animales adrenoprivos, que acabamos de referir, es tan firme que vence a las tendencias opuestas de carácter hipertensor. De esto damos cuenta en las figs. 16 y 17, en cuyos registros se advierten las reacciones hipotensoras a los extractos alcalinos a pesar de inyectarse también excitantes del simpático como aleudrina y adrenalina, respectivamente.



Figs. 16 y 17.—Respuesta hipotensora desencadenada por extractos alcalinos en gatos adrenoprivos inyectados simultáneamente con sustancias habitualmente hipertensoras como aleudrina y adrenalina, respectivamente.

C. Acción de nuestros extractos sobre la presión arterial de animales reserpinizados crónicos.

Como se habrá apreciado a lo largo de nuestro relato, los extractos hidrosolubles ácidos utilizados por nosotros originan respuestas hipotensoras en animales íntegros y aumentos de la presión arterial en los adrenoprivos. Los extractos alcalinos despliegan acciones opuestas a las de los extractos ácidos, como ya hemos referido en los dos apartados precedentes. Y todo ello, aún frente a fármacos de carácter antagonista, según hemos ilustrado en diversas gráficas.

Todas estas referencias nos demuestran contundentemente que estamos ante productos distintos que las prostaglandinas y que nuestra línea de trabajo tiene en cuenta, o no, el funcionamiento de las glándulas adrenales en los animales utilizados.

Nos venía preocupando, efectivamente, el hecho de que las glándulas adrenales jugaban un papel decisivo sobre el signo de las respuestas arteriotensoras en relación con el pH de los extractos, conforme hemos explicado detalladamente en los apartados anteriores. Pero nuestra incógnita se centraba en qué parte de dichas glándulas era la responsable del comportamiento o decisión en las reacciones hipo o hipertensoras. Especulábamos si se trataría de la médula o de la corteza. Para dilucidar esta cuestión tratamos varios animales con dosis altas de reserpina, a lo largo de 12 ó más días, con lo que se produce una depleción de las catecolaminas, equivaliendo esta situación a la de una adrenomédullectomía y simpatectomía químicas.

Por de pronto, apreciamos que los gatos reserpinizados crónicos mostraban una hipotensión muy señalada, incluso inferior en algunos casos a la registrada en algunos gatos adrenoprivos. Y la inyección endovenosa de un extracto ácido a un gato reserpinizado desencadena una elevación considerable de la tensión arterial (figura 18), acontecimiento que podemos comparar al hallado en animales adrenoprivos (volvamos a contemplar las figs. 13 y 14).

Por tanto, es la médula la porción adrenal responsable del sentido hipo o hipertensor de las respuestas a que venimos aludiendo en el apartado precedente.

V. Interpretación de nuestros resultados.

Por fuerza, nuestras tentativas explicatorias sobre los resultados habidos tienen que ser especulativas. Dejando al margen los argumentos hipotéticos a que se ha recurrido, y con poca fortuna,

Fig. 18.—Registro electrónico con dinógrafo Beckman en gato reserpinizado crónico, cuya presión arterial de base es de 40 mm. Hg. La inyección de 20 μ g de noradrenalina despierta la respuesta habitual, elevándose la tensión hasta 95 mm. Hg. A continuación, hay un segmento del registro que marca la presión arterial media (P. A. M.). Posteriormente, la inyección de extracto ácido (EA) origina un incremento presor, hasta 87 mm. Hg. La reacción del animal es análoga a la del adrenoprivo. Compárese a este respecto este registro con los de las figuras 13 y 14.

por cierto, para explicar las acciones de las prostaglandinas, afirmando que se trataría de sustancias análogas a un factor renal vasodepresor o a una hormona natriurética o "tercer factor", aportamos nuestras interpretaciones y observaciones sobre la acción vasomotora ejercida por nuestros extractos hidrosolubles. Dada la variedad experimental que hemos empleado, de la que hemos dictado una relación gráfica con las figuras 1-18, decidimos optar por las siguientes explicaciones:

1. El criterio de Ahlquist sobre receptores, que se acepta en términos generales, no nos permite explicar por qué nuestros extractos hidrosolubles despliegan los efectos ya transcritos: hipotensión o hipertensión, según el pH del producto inyectado y la situación del animal, con o sin glándulas adrenales o reserpinizado crónico. Hemos de convenir en que dichos extractos provocan las reacciones vasomotoras consignadas a través de otros mecanismos.

2. Puesto que no nos sirve el concepto de receptores conforme al encasillamiento aceptado actualmente, podríamos suponer que la condición de pH ácido o alcalino en los extractos inyectados influiría en el plano de cargas eléctricas opuestas que operarían sobre las sustancias que actúan de receptores, ejerciéndose efectos contrarios. Esta postulación alcanzaría tanto a los casos de animales con sus glándulas adrenales intactas como a los de animales adrenoprivos o reserpinizados crónicos. Esta hipótesis nuestra no esclarece nada íntimo en cuanto a mecanismos, pero es que nada ha sido posible explicar por nadie hasta el momento a este respec-

diversos tipos de... reservaria que la actividad eléctrica rompería dicha ligazón, se engendraría energía, y la sustancia activa fundamental (catecolamina, 5-HT), junto con las posibilidades del catión calcio que resultaría libre, se podría ejercer un efecto oportuno, producción de ácido adenílico cíclico, el que fuere, sobre las membranas celulares, apareciendo respuestas vasomotoras diferentes, hipertensoras, hipotensoras; o hipotonizantes e hipertonzantes, en caso de musculatura lisa no vascular.

VI. Contracción de la musculatura lisa longitudinal.

Pese a las conjeturas e hipótesis de los últimos tiempos, la transmisión neuromuscular excitadora de la musculatura longitudinal es fundamentalmente de naturaleza colinérgica. Paton ha demostrado que la estimulación del íleon de cobayo por choques aislados de corta duración va seguida de contracciones de la musculatura lisa correspondiente, anotándose un aumento en la suelta de acetilcolina por parte de dicho segmento intestinal. Y si bien este tipo de contracciones persiste aunque se apliquen fármacos ganglopléjicos, aquéllas resultan reforzadas por anticolinesterasas, en tanto que la atropina las elimina. Las investigaciones de Paton y Zar evidencian que la estimulación de tiras musculares longitudinales que conservan su inervación liberan notables proporciones de acetilcolina. De otra parte, las preparaciones de segmentos intestinales denervados y aislados responden a dosis mínimas de acetilcolina. Asimismo, otras sustancias ejercen efectos estimulantes directos sobre la musculatura longitudinal del intestino: muscarina, histamina, tremorina, sustancia P. Por otra parte, muestran efectos excitadores sobre los plexos nerviosos musculares intestinales los siguientes productos: 5-HT, angiotensina, bromofenilcolina, potasio y bario.

Kosterlitz ha postulado que la musculatura lisa longitudinal estaría inervada por cinco variantes de vías nerviosas:

1) Vía al servicio de respuestas graduadas, carente de sinapsas o con una sinapsis de transmisión no colinérgica. Su fibra postganglionar liberaría, no obstante, acetilcolina.

2) Una vía análoga a la anterior, en la que el transmisor excitatorio no es la acetilcolina.

3) Una vía colinérgica clásica para la musculatura longitudinal dotada de una sinapsa colinérgica, por lo menos, y de transmisión postganglionar igualmente liberadora de acetilcolina.

4) Vía inhibitoria adrenérgica, con una sinapsis colinérgica.

5) "Una vía especulativa", semejante a la anterior, de carácter inhibitorio no adrenérgico con un transmisor desconocido.

VII. Receptores sensibles a la 5-hidroxitriptamina.

Puesto que hemos extendido las investigaciones de nuestros extractos, aplicándolos a piezas de intestino y útero, y se conoce bien la ubicuidad de los receptores intestinales tipo 5-Hidroxitriptamina (5-HT), he aquí algunos datos resumidos sobre este asunto.

La 5-HT o serotonina se ha encontrado asociada al ATP en una variedad especial de orgánulo, contenido en las plaquetas de la sangre (Tranzer, Da Prada y Pletscher), al que se denomina **receptor de almacenamiento**. Roberts postula que la 5-HT y el ATP se hallan vinculados entre sí a través del calcio (fig. 19).

Puesto que la 5-HT ejerce un efecto característico sobre la musculatura lisa, se ha llegado a explicar que el músculo posee grupos químicos específicos o receptores específicos con los que interactúa la serotonina. Hasta ahora, como en todos los demás casos de receptores, se desconocen las características químicas de dichos grupos específicos sensibles a 5-HT. Pero sí sabemos ya que la serotonina actúa sobre dos tipos de receptores en el íleon de cobayo: uno, bloqueable por el ácido lisérgico (LSA) o sus derivados y por la Dibencilina (fenoxibenzamina), al que por esto se le llama **receptor D**, sito a nivel de las células musculares lisas propiamente dichas; y otro, inactivable por morfina y atropina; el lugar bloqueable por la morfina es distinto que el bloqueado por la atropi-

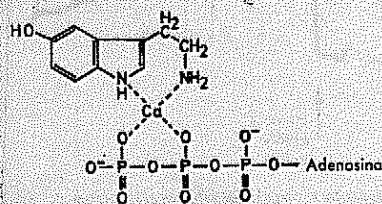


Fig. 19.—Representación de la asociación estructural entre 5-hidroxitriptamina-calcio y ATP

na; y puesto que ambas sustancias inhiben la transmisión colinérgica de modo diferente, a los puntos o sitios que afecta la acción de la morfina anulando la sensibilidad a la 5-HT se los considera dotados de **receptores M** (de morfina). Estos receptores M han sido localizados en el tejido nervioso intrínseco o plexo de Auerbach. En suma, los **receptores D y M** asientan a nivel de tejidos musculares y nervioso, respectivamente.

De todos modos, la musculatura lisa intestinal y el útero de diversas especies se contraen cuando se añaden al medio de perfusión pequeñas cantidades de 5-HT; y se relajan cuando se lava el sistema experimental con nuevas oleadas de líquido nutritivo. Todo esto sugiere que el lugar de acción de la 5-HT es a nivel de la membrana celular superficial. No obstante, hay objeciones a este supuesto.

VIII. Acción de nuestros extractos sobre la musculatura lisa no vascular.

En nuestras investigaciones hemos utilizado segmentos de yeyuno de gato, duodeno de conejo y útero de cobaya y coneja vírgenes. Todas estas piezas eran colocadas en copas de perfusión de órganos aislados conteniendo solución de Tyrode, a temperatura de 32° C, registrándose las contracciones mediante palancas de inscripción frontal que operaban sobre papel fajado a un quimógrafo.

En la figura 20 se aprecia la respuesta de un segmento de yeyuno a la adición al medio nutritivo de 10 microgramos de acetilcolina. El ascenso indicador del hipertono intestinal remata en una cima con forma de sierra dentada. La adición de atropina suprime el efecto acetilcolínico. Se demuestra así, una vez más, el carácter acetilcolínico estimulador de la musculatura lisa intestinal y el efecto bloqueador característico de la atropina.

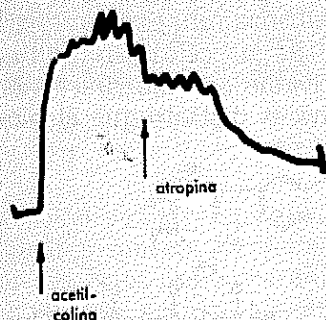


Fig. 20.—Registro de las acciones sucesivas de acetilcolina y atropina en intestino aislado de gato.

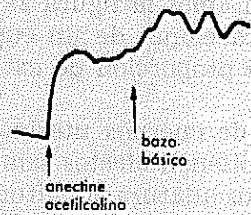
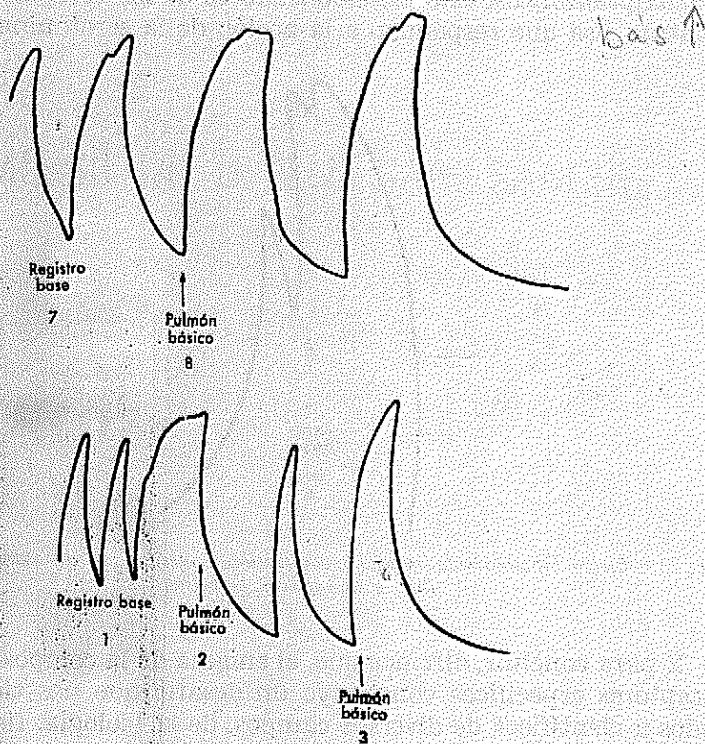


Fig. 21.—Registro análogo, con anectine, que equivale en su adición a 10 μ g de acetilcolina; posteriormente, la adición de extracto alcalino incrementa más el hipertono suscitado por el producto anterior.

En la figura 21, la agregación de anectine, en una proporción equivalente a 10 mcg. de acetilcolina, al baño de perfusión que contiene un segmento de yeyuno produce un hipertono intestinal bien manifestado. Pero la adición de 1 ml de extracto esplénico básico origina una nueva hipertonia. Sabemos, además, que la acción del extracto orgánico de carácter básico con características hipertonizantes no es contrarrestada por la atropina.



Figs. 22 y 23.—Efectos hipertonizantes despertados por extractos alcalinos sobre útero aislado.

Por otra parte, comentamos la figura 22, en la que se evidencia un refuerzo de las contracciones de un cuerpo uterino de cobaya si se agrega una mínima proporción de extracto alcalino al medio de perfusión.

En otros preparados de cuernos uterinos aislados, procedentes de cobayas vírgenes se obtienen efectos semejantes, de refuerzo del tono contráctil de la musculatura longitudinal, al añadir pequeñas proporciones de extractos alcalinos de pulmón (fig. 23), que se hacen más conspicuos tras la agregación al medio de perfusión de una nueva dosis mínima de un extracto alcalino pulmonar, sin que se hayan denotado jamás fenómenos taquifilácticos, pese a la reiteración en los añadidos del extracto mencionado.

En la figura 24 se pone de manifiesto el carácter hipotonizante, o sea contrario al comentado anteriormente, por la adición de extractos de pH ácido. Las contracciones uterinas, verdaderamente gigantescas en esta gráfica, se esfuman inmediatamente después de añadir a la copa de perfusión 1 ml de extracto ácido esplénico.

Los extractos ácidos son antiacetilcolínicos, o quizás anti-5-hidroxitriptamínicos, esto es, bloqueadores de los receptores de musculatura lisa que responden a la acción de la serotonina.

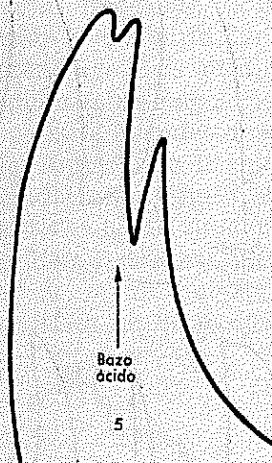


Fig. 24.—Efecto hipotonizante sobre las contracciones uterinas de un extracto ácido añadido a la copa de perfusión.

Y para concluir, diremos que, el enigma de la composición de los receptores específicos constituye un desafío que nos tiene emplazados a científicos de diversos campos, de la biología, física, química, etc. De la colaboración adecuada surgirán las soluciones que preconizamos.

CONTESTACIÓN

DEL

EXCMO. SR. DR. D. FÉLIX SANZ SÁNCHEZ

Excelentísimos señores:

Poder asistir a este acto es para mí motivo de doble satisfacción: primero, es un alto honor y agradable oportunidad intervenir en la primera recepción de esta Academia, y segundo, porque ello me depara la oportunidad de ensalzar la figura humana y merecimientos científicos del profesor Gandarias.

Muy difícil es glosar en breves palabras la vida de una persona, especialmente si esa vida ha sido muy intensa y si, como en este caso, quien tiene que hacerlo está unido a esa persona por una vieja amistad. Un amigo siempre está más cohibido al elogio y más cuando, por mi carácter, huyo de elogios inmerecidos. Por esto creo que la exposición de los méritos del profesor Gandarias va a ser excesivamente parca, porque su personalidad es para mí tan evidente que sobra exponerla con demasiado detalle.

Juan Manuel de Gandarias, llegó con su bagaje de ilusiones a estudiar Medicina a Valladolid, donde, queriendo hacer, busca adónde, y halla su "locus vocacional" en la Fisiología y Bioquímica, a las cuales seguirá ya toda su vida enrolado, en un quehacer cotidiano de unas ciencias que cada día se renuevan. En Madrid completa su preparación, alternando la enseñanza con el aprendizaje y con las posibilidades de vivir de su vocación. Nos conocimos por aquel entonces; algo de Fisiología y de Bioquímica aprendí de Gandarias, seguramente algo pude enseñarle de Farmacología. Su agudo ingenio, su gran capacidad de comprensión y su fuerte memoria eran para mí siempre motivo de admiración. Celebrábamos tertulias de amigos, cuya conversación era precisamente científica o paracientífica, donde la naturalidad de ignorar ciertas cosas no crea problemas conflictivos entre el que no sabía y el que enseñaba.

El doctor Gandarias quiere ampliar sus conocimientos, por ello se traslada en 1953 al University Laboratory of Physiology en Oxford, y posteriormente, en 1954 a 1955 al departamento de "Clinical Biochemistry" de la misma universidad, y a la "Isotope

School" de la Estación Atómica de Harwell. La vitalidad y el dinamismo del doctor Gandarias es puesta al servicio de una inquietud de saber y de desprendimiento por enseñar. Profesor de Fisiología de Trabajo en el Instituto de Medicina y Seguridad del Trabajo por los años 1957, de Fisiología Aplicada a la Medicina Deportiva en 1959. Todo ello compaginado con una labor de investigación que le permiten llegar a la cátedra con muchos merecimientos y le posibilitan para hacer brillantes oposiciones por sus condiciones pedagógicas y por la labor y preparación realizada.

Catedrático de Salamanca en 1960, el profesor Gandarias no quiere que ello sea sólo el premio a su esfuerzo o su saber, sino que se impone el lema de la perfección, escribe libros que los estudiantes necesitan, pero estos libros se agotan y se reeditan todos ellos: la Bioquímica, la Fisiología General, la Fisiología Especial, y los libros de prácticas de Fisiología Especial y de Fisiología General y Bioquímica; algunos han alcanzado la octava edición en diez años y una difusión muy amplia en nuestros ámbitos universitarios y los de hispano parlantes de allende. Creo que esto es mejor que hacer ningún comentario, ya que como se dice son de valor reconocido. Compagina esta labor con la investigación. Muchos alumnos pasan por su cátedra, en la que se hacen tesis doctorales o trabajos de investigación, o trabajos patrocinados para la ayuda a la investigación. Hacer un comentario analítico o simplemente enumerativo sería muy largo. Parece que el profesor Gandarias ha cultivado unas líneas de trabajo que podríamos decir son de Bioquímica Endocrinológica, campo bien escogido que le permitirá todavía en su larga vida realizar grandes aportaciones en este amplio mundo.

Después se hará cargo del Decanato de la Facultad de Medicina de esta Universidad, se convierte en el Académico Gandarias, sobre el que ya pesan muchas responsabilidades, nuestro mundo se convierte así en el acreedor del que más da o el que más puede ofrecer. Aquí, en una Academia donde el buen saber se reviste de una ética, donde el hecho científico se estima como verdad universal, el servicio es humanidad o profesión, es donde el Académico Gandarias va a desarrollar otra etapa de su vida, y ni que decir tiene, con su dinamismo, capacidad mental y desinterés. Gandarias es cronológicamente el número uno de este Centro, al cual está obligado a prestar su vida y su ciencia, que Dios le ilumine.

Como es protocolario hacer una glosa del discurso del recipiente, quiero hacer unos comentarios que más bien tiendan a enmarcarlo en nuestros conocimientos actuales, quizás con una opinión muy peculiar o personal.

Hay un grupo de sustancias de origen tisular que ellas o sus

precursores son producidas por organismos animales, o sus productos, y que tienen como característica fundamental la de ser muy activas fisiológica o farmacológicamente hablando. De constitución diferente, de actividades distintas o contrarias, se han venido denominando hormonas locales para diferenciarlas de las hormonas convencionales o de los neurotransmisores. Aunque es muy posible que en la actualidad todavía no podamos hacer una clasificación estrictamente química, sí conviene recordar que la mayoría de ellas son polipéptidos, ácidos grasos o lípidos de más o menos átomos de carbono, y en otros casos, fosfolípidos o de un carácter más diferente.

Estos agentes se llamaron también autofarmacológicos, pensando quizá más en sus posibles aplicaciones que en su estricta función en el organismo. Goodman y Gilman, utilizando la antigua terminología de Schaffer, los denominaron "autacoides", nombre que este último autor dio a las hormonas en 1916. Estos compuestos, es posible que tengan un papel en la homeostasis orgánica en unos casos, que sean originados por estímulos anormales, factores de injuria y agresión en otros, y son éstos los que desencadenarían su formación o su liberación.

Aunque la bioquímica de estos últimos años ha precisado las estructuras de muchos de estos compuestos, hay algunos de ellos que únicamente los conocemos por sus acciones, y es curioso que la sistemática de la investigación fisio-farmacológica ha seguido aquí un camino contrario al de la Farmacología Química, o sea, buscar la sustancia a través de su efecto y no investigar la acción farmacológica a partir de un cuerpo definido. Pero este planteamiento no ha sido tan simplista, ya que inmediatamente de conocido el efecto y la sustancia, se plantean los interrogantes de cuál es su función, si ésta es en la normalidad o en los procesos patológicos, y de aquí que se haya dicho el "slogan": "Tenemos sustancias que buscan funciones".

Los compuestos preformados o "genos" que se encuentran en el organismo originan sustancias activas por su liberación compartamental, por acciones fermentativas, o por inductores de enzimas. Así, la simple acción fisiológica o la injuria, o el proceso químico "in vitro", obrarían a través de los primeros. La serie de sustancias que se originan en los procesos inflamatorios, es el modelo más clásico que existe en la Biología de formación y liberación de sustancias activas, desencadenantes del proceso local y modificadores de la "función laesa".

Hay bastantes estudios en la bibliografía que pueden servir de modelo en la problemática de la investigación de estas sustancias activas, y así, por ejemplo, Rocha e Silva demuestra que diversos

componentes del plasma o extractos de órganos, al manejarlos "in vitro", generan sustancias activas. Si los métodos de extracción son muy drásticos, como dice Gaddum (1955), no podemos precisar hasta dónde es una sustancia fisiológica o un artefacto. Por ello los métodos seguidos por el doctor Gandarias tienden a simplificar las extracciones por un lado, y a seguir una sistemática de trabajo que tienda a eliminar las clásicas sustancias activas, como histamina, adenosina, catecolaminas, serotonina, etc. La investigación de estas sustancias se ha hecho en muchos casos eliminando por antagonistas específicos los posibles contaminantes, y después estableciendo diferencias y estimando la potencia relativa del producto problema. Para Bacq, todo este grupo de sustancias son anormales, consecuencia de una injuria o lesión, histo o bioquímica, y lo cierto es que es muy difícil distinguir lo que pudiéramos llamar normal y anormal. Dale, en 1933, ya mencionaba que un extracto de órganos con actividad es presuntivo que desempeñe un papel fisiológico, pero lo cierto es que la teleología de este problema no es muy simple, y por lo tanto los extractos del trabajo leído por el Dr. Gandarias pueden tener una significación fisiológica o bien, una significación farmacológica.

Es muy posible que este tipo de extractos deba incluirse en lo que se ha llamado "kininas" y que para nosotros sería mejor decir cinimas (del griego quinos, movimiento); algunos autores como Goodman y García de Jalón las denominan kalidinas. Lo más sorprendente de estos compuestos, de constitución no muy compleja, octa o decapeptidos, derivados del ácido prostaglandínico, etc., es que obran a dosis muy pequeñas, y así en algunos preparados biológicos, actúan a dosis de nano y picogramos, lo que sugiere puedan tener una potente actividad fisiológica. De hecho se sabe que hay relaciones con los medios transmisores, así, la adrenalina estimula la liberación de prostaglandinas, la bradiquinina libera adrenalina de las suprarrenales y la prostaglandina inhibe la acción lipolítica de la adrenalina. En un orden universal de cosas, y según nuestro criterio, las principales acciones de estas sustancias son modificadores de la membrana, y moduladores de la neurotransmisión, y así hay recientes experiencias que demuestran que el octapeptido angiotensina II es modulador de la formación del AMP cíclico.

La formación de estas sustancias activas se realiza modificado "in vitro" las mismas por la acción de ácidos, introducción de grupos NH_2 , por la acción de enzimas e "in vivo" por estímulos nerviosos, sustancias irritantes, y diversos procesos patológicos. El sistema universal que se ha señalado sería:

Cinogenasa + cinimógeno = cinina.

Cinima que, a su vez, sería destruida por una cinasa.

Para Armstrong (1970), el factor inicial de la formación de cininas, es la formación del factor de Hageman (Factor 12, promotor de la coagulación), que actuando sobre los precursores enzimáticos, daría lugar a la formación de kallikreina, C'1 esterasa, plasmina, factor de permeabilidad y otros, que con el cinimógeno formarían las subsiguientes cininas o kalidinas.

Las características más fundamentales de estas cininas, bajo el punto de vista de sus acciones son:

- a) Incrementan la permeabilidad vascular.
- b) Favorecen la emigración de leucocitos.
- c) Inducen dolor, es decir, son algógenas.
- d) Originan vasodilatación en casi todos los casos.
- e) Estimulan la fibra lisa, produciendo contracción en unos casos y relajación en otros.

Algunas de estas características son señaladas por el ponente y por ello nos inclinamos a pensar deberían ser incluidas en el grupo de las cininas. Es sabido que sustancias de este tipo han sido descritas en la literatura como originadas por la acción del frío y del calor sobre el plasma, por la acidificación o alcalinización del mismo, y hasta por el simple contacto con el vidrio (factor de superficie), pero es curioso señalar que Armstrong y col. han precisado que el factor Hageman sería también indispensable en estos casos.

Casi todos estos estudios han sido realizados en plasma, cuando se trate de extractos de órganos habrán de incluir también los factores propios de los mismos, que pueden aportar hechos diferenciales, aun dentro de un carácter de universalidad como presentan los extractos ácidos o alcalinos del ponente, que presentan comportamientos cualitativamente análogos, aunque se trate de órganos diferentes.

Los extractos de órganos han sido ampliamente estudiados por las escuelas alemanas y se les ha querido encontrar diversas aplicaciones farmacológicas. Estudios realizados por Broghammer y también por Mitenzwei los presentan con otros tipo de actividades, favoreciendo la cicatrización de las heridas, capacidad de regeneración de mieloblastos, aumento de $2O_2$ de preparaciones mitocondriales, inhibidores de lipolisis, etc.

Las aportaciones del profesor Gandarias en este campo presentan un indudable interés, una sistemática de continuar estos estudios, para poder perfilar detalles, que nos permitan un encu-

dramiento de estas sustancias y su papel fisiológico o su interés farmacológico. Un estudio comparativo con las descritas en la bibliografía nos indican que los extractos ácidos tienen comportamiento parecido a las kaliceínas y por otro lado se sabe que las sustancias polares liposolubles, no taquifilácticas, como las SRS "Slow Reacting Substance", que aparecen en la incubación de pulmón, en picados o extractos de órganos incubados a 37° con o sin adición de enzimas o venenos de serpientes o abejas, presentan también algunas analogías con las aquí descritas en medios alcalinos. Pero es indudable que esta sistemática o línea de investigación, que es muy interesante, debe ser continuada para perfilar ciertos detalles.

Hay que tener en cuenta que de hechos de esta índole se han deducido consecuencias científicas interesantes y también aplicaciones clínicas, o también la posibilidad de estudiar los inhibidores de las mismas como ha sucedido con las antibradikinas y antikaliceínas.

El Dr. Gandarias ha querido presentar a la Academia un trabajo cuya aportación personal es lo fundamental, sin necesidad de recurrir a revisiones o comentarios filosóficos de un tema, mezclando hechos científicos, paracientíficos o pensamientos más o menos literarios. Por ello hemos estimado oportuno hacer estos comentarios muy personales a su discurso.

Sean mis palabras finales de felicitación para el recipiendario que, desde este momento, se impone la obligación de servir a la grandeza de esta Institución, en la que le cabe el honor de ser el pionero de la misma.

Mi felicitación a la Academia de Bilbao por que un miembro activo, joven y con ideas nuevas y grandes propósitos, viene a iniciar la vida de este Centro, al que deseo una vida próspera y eficaz para servir los intereses del país y de esta tierra de hombres ilustres en las Ciencias y en las Artes, que aportaron hechos positivos al acervo común del humano saber.