

Atenea

Revista publicada por la Universidad de Concepción

COMISIÓN DIRECTORA:

Enrique Molina, Samuel Zenteno A., Luis D. Cruz Ocampo, Salvador Gálvez y Abraham Valenzuela C. (Secretario).
Eduardo Barrios, Representante General en Santiago
Editor y Agente General: CARLOS JORGE NASCIMENTO

AÑO IV

DICIEMBRE 31 DE 1927

NÚM. 10

Prof. Dr. Alejandro Lipschütz

La autonomía del corazón

III

La transmisión humoral de los impulsos vagales y simpáticos en el corazón

LA experimentación condujo al fisiólogo a la concepción de que el nódulo sinusal ejerce su influencia por substancias específicas sobre las otras partes del corazón privadas de autonomía. Aunque ya anteriormente previsto, este concepto sólo surgió últimamente de los nuevos hallazgos de *Demoor*, *Haberlandt*, *Rijlant* y otros.

En este lugar, debemos volver a los descubrimientos anteriores publicados por *Loewi*, el farmacólogo de Graz, en 1921. Los experimentos de *Loewi* fueron, en verdad, los primeros en dar base científica al concepto de substancias específicas originadas en el corazón. Los tratamos aquí en segundo lugar, solamente en razón de que se refieren, no a la autonomía, sino a los factores secundarios que influyen el ritmo, el vago y el simpático.

Todos ustedes conocen la inervación doble del corazón, por fibras del vago que lo moderan y por fibras del simpático que lo estimulan. No había duda alguna para nadie de que se trataba aquí de un fenómeno puramente nervioso.

Ahora, en 1921, *Loewi* hizo una relación sobre ciertos experimentos hechos con el corazón de la rana y del sapo, que fueron el punto de partida de una concepción nueva en cuanto a las relaciones existentes entre la fibra nerviosa que conduce el impulso y la fibra muscular que reacciona. *Loewi* trabajaba con el corazón aislado, junto con el vago y el simpático, que en la rana no pueden separarse; y fijó el corazón a una cánula con líquido de Ringer. Después de cierto tiempo, sacó suero del corazón. Entonces estimuló los nervios con la corriente farádica, y sacó de nuevo el suero para conservarlo. Las pruebas de Ringer de un período normal y de un período de estimulación se aplicaron nuevamente en el corazón. *Loewi* constató que el Ringer del período de estimulación vagal, introducido en el corazón, produce los fenómenos de la estimulación vagal, o sea, el corazón, bajo la influencia del líquido introducido, revela fenómenos de moderación, sin que se haga realmente la estimulación del vago; se observa disminución en la fuerza de las contracciones (acción inotropa negativa) y la disminución de la frecuencia (acción cronotropa negativa). La estimulación del vago por un minuto basta ya para que el líquido adquiriera la capacidad de actuar en el mismo sentido. Al contrario, el Ringer del período normal, introducido de nuevo en el corazón, no produce fenómeno alguno especial.

La estimulación del vago-simpático en la rana produce, en ciertos casos, una acción inotropa y cronotropa positiva; en estos casos, el líquido actúa también en el mismo sentido. Pero también se pueden separar experimentalmente la función vagal y la función simpática. *Loewi* empleó para esto la ergotamina, alcaloide que actúa sobre las terminaciones simpáticas, paralizándolas sin influir en las terminaciones vagales. En tal corazón, el líquido revela siempre una acción moderadora.

Loewi llegó a sus conclusiones con mucha reserva, diciendo

que después de estimular los nervios moderadores o aceleradores del corazón, se encuentran sustancias que pueden revelar acciones parecidas a las de la estimulación nerviosa. Existen, dice *Loewi* en su primer trabajo, dos probabilidades. Sería posible que, para la estimulación del vago o del simpático, se produzcan las sustancias respectivas en aparatos nerviosos que actúan sobre la fibra muscular del corazón por intermedio de estas sustancias. Pero también sería posible que sustancias producidas por la contracción del corazón actúen por coincidencia, de la misma manera que la estimulación nerviosa. Ya en su comunicación siguiente, *Loewi* demostró, mediante algunos experimentos, que las sustancias se producen solamente por estimulación nerviosa y no por las contracciones del corazón. La demostración más exacta es el experimento siguiente de *Loewi* y *Navratil*: al suero del corazón donador se agrega atropina; se lava el corazón con Ringer puro y se estimula por cierto tiempo el vago sin que se produzca ningún efecto, que viene a ser excluído por la acción de la atropina. El Ringer de tal período de estimulación vagal que no tuvo efecto, se introduce en el segundo corazón, para revelar aquí la acción típica de la estimulación vagal. El experimento demuestra claramente que la sustancia vagal se produce independientemente del estado funcional del corazón mismo. Debe tratarse necesariamente de sustancias que se originan en el vago, probablemente en sus terminaciones o en los ganglios intracardíacos respectivos; la fibra nerviosa misma no presenta, como lo sabemos, caracteres específicos. La atropina no inhibe la producción de la sustancia específica vagal: evidentemente, la atropina no inhibe el aparato terminal del vago como lo creíamos hasta aquí; pero sí, algo fuera del vago o algo que se encuentra entre el aparato terminal nervioso y la fibra muscular específica o regular.

Otra observación de *Loewi* y *Navratil* lo confirma. Si el Ringer activo de un período de estimulación vagal se pone en un corazón atropinizado, no se produce el efecto vagal: existe la sustancia vagal, pero ella, evidentemente, no encuentra el substrato de reacción en la fibra cardíaca.

Todos estos experimentos revelan que de los hallazgos de *Loewi* se derivan consecuencias graves para toda la fisiología del corazón. Si son justos, habrá necesidad de revisar mucho nuestros conceptos sobre los mecanismos de la autorregulación en el corazón.

Inmediatamente después que se publicaron los primeros trabajos de *Loewi*, muchos investigadores, en casi todos los países del mundo, comenzaron sus estudios experimentales para verificar y extender los descubrimientos de *Loewi*. Se hicieron estos experimentos, no solamente en poiquiloterms, sino también en homoioterms, en ratones, conejos y gatos. Se unieron, por una especie de anastomosis vascular, dos ratones para demostrar que la estimulación del vago de un animal causa el efecto moderador en el segundo. Se obtuvo sangre del corazón de un conejo o de un gato durante la excitación del vago, y una prueba de esta sangre se introdujo en la circulación de un segundo animal, que reveló los fenómenos de moderación, sin sufrir la excitación directa del tronco de su vago (Dushl). También se hicieron experimentos con corazones aislados, en mamíferos (Rijlant). Es una lista larga la de investigadores y la de experimentos posteriores a los trabajos clásicos de *Loewi*.

Muchos son los investigadores que confirmaron los hallazgos de *Loewi*. Pero hubo también opositores. Últimamente, *Asher* y sus colaboradores comunicaron un experimento muy curioso. En vez de usar un primer corazón donador se sirvieron de una pequeña pelota de caucho. El líquido de la pelota produjo, en el segundo corazón, el mismo efecto que el líquido tomado de un corazón después de la excitación del vago simpático. Pero, cuando se lee la conferencia de conjunto pronunciada por *Henri Frédéricq* en Mayo pasado, en la Sociedad de Biología de París, no puede negarse que las observaciones de *Loewi* nos han conducido a un camino nuevo y de gran importancia. En los últimos años, no solamente se verificaron y extendieron los hallazgos de *Loewi*, sino que también se profundizaron muy seriamente. Se demostró que la excitación del vago en un perro produce en otro animal, unido por vía sanguínea con el primero,

la caída de la presión arterial, característica de la estimulación del vago. *Brinkman* y sus colaboradores demostraron en la rana y en el conejo, que por la excitación del vago, el líquido respectivo adquiere capacidad para producir los fenómenos motores de la estimulación vagal en la pared del estómago o del intestino. Y, finalmente, se comunicaron hallazgos interesantísimos según los cuales, aun por la estimulación de nervios de los músculos del esqueleto, se producen sustancias específicas que se encuentran en el líquido que pasa por el músculo. Tales son las observaciones de *Cannon*, en los Estados Unidos, de *Houssay*, en Buenos Aires, quienes observaron que el líquido pasado por los músculos durante la excitación del nervio ciático, estimula el centro vasoconstrictor. *Hess*, en Suiza, y *Brinkman*, en Holanda, constataron que el líquido del músculo estimulado produce en el estómago de la rana el fenómeno motor de la estimulación vagal. Y con mucha razón *Frédéricq* recuerda aquí que ya en 1913 *Demoor* constató que la saliva que se secreta por estimulación de la cuerda del tímpano, estimula, al inyectarse en la circulación, la secreción salivar.

Si se establece el hecho de que la estimulación del nervio actúa sobre el órgano final por intermedio de sustancias producidas por la estimulación misma, o, en otras palabras, si aceptamos la idea de una *transmisión humoral o química de la estimulación nerviosa*, se presenta inmediatamente la gran cuestión de saber de qué carácter son las sustancias responsables. Hace más de veinte años, *Howell* y *Duke* constataron que en el líquido de Ringer, en el corazón aislado de la rana, se acumula potasio; algunos años después, constataron lo mismo para el corazón aislado del perro. Diferentes investigadores, aunque no todos, confirmaron estos hallazgos. *Asher* y sus colaboradores constataron que la cantidad de potasio aumenta especialmente cuando se estimula el vago, mientras que por la estimulación del simpático (en el corazón de la tortuga) se acumula calcio en el suero. Y aquí se pregunta si las sustancias por intermedio de las cuales actúan el vago y el simpático, la sustancia vagal y la sustancia simpática, son idénticas al potasio y al calcio,

siendo el potasio, como supuso *H. Zondek*, el moderador vagal, y el calcio el estimulador simpático.

Loewi examinó esta cuestión y la ha resuelto negativamente, por las razones experimentales siguientes. Como hemos visto ya, la substancia vagal no produce efecto alguno sobre un segundo corazón, si en el último se han paralizado las terminaciones nerviosas del vago por la atropina. Pero el potasio produce su efecto en el corazón a pesar de la atropina. Esto es una indicación bastante clara de que la substancia vagal no puede identificarse con el potasio. También, otra consideración es de gran peso. Hemos oído ya que la substancia vagal del corazón estimula los movimientos del estómago y del intestino; pero el potasio no produce un efecto semejante. *Loewi* y *Navratil* han discutido también la cuestión de las posibles relaciones entre la substancia vagal y la colina. Hace unos años, *Magnus* y sus colaboradores demostraron que en el intestino aislado se produce la colina, que por su parte, en concentraciones mínimas, estimula los movimientos del intestino mismo. Aun mucho más fuerte es la acción de un derivado de la colina, de la acetil-colina, que actúa sobre el intestino en cantidades realmente infinitesimales. Ahora, *Loewi* mismo, encontró el hecho de que la cantidad de colina aumenta en el suero del corazón aislado, si se produce la estimulación vagal. Pero, dice *Loewi*, la concentración de la colina no es bastante grande para explicar los fenómenos vagales. Mucho más fuerte es la acción de la acetil-colina, que revela ciertos caracteres comunes con la substancia vagal. *Loewi* y *Navratil* constataron que la substancia vagal se hace inactiva, si queda durante cierto tiempo en contacto con un extracto acuoso del miocardio. La acetil-colina también disminuye su actividad si está en contacto con el extracto del miocardio, mientras que la colina se conserva intacta. El extracto cardíaco actúa sobre la substancia vagal y la acetil-colina por un fermento, perdiendo su acción el extracto cardíaco si se calienta hasta 56°. Extractos del intestino y del hígado actúan también de manera idéntica sobre la sustancia vagal y la acetil-colina, destruyéndolas. Se trata, según *Loewi* y *Navratil*, de una

saponificación de la acetil-colina. *Loewi* considera probable que la sustancia sea idéntica a la acetil-colina, aunque todavía no hay seguridad en ello. Por la influencia destructora del fermento del miocardio, se explica, según *Loewi*, el hecho de que la sustancia vagal introducida en el corazón cese muy pronto de actuar, como cesa también muy pronto el efecto de la estimulación vagal. Hay, en este sentido, un pleno paralelismo entre los efectos de la estimulación vagal y los efectos de la introducción del Ringer del período vagal. *Loewi* y *Witamowsky* estudiaron las propiedades químicas de la sustancia vagal, llegando a la conclusión de que se trata de una sustancia termoestable, con un peso molecular no muy alto, perdiendo su acción por diálisis el suero activo del corazón. La sustancia resiste al secarse; y, mientras resiste a los ácidos, es destruída por los álcalis; se disuelve en alcohol y es insoluble en éter.

Debemos reconocer que estamos todavía muy lejos de identificar químicamente las sustancias que servirían como intermediarios entre la fibra nerviosa y la fibra muscular del corazón. Pero todo indica, como lo hemos visto, que se trata de sustancias específicas, en el sentido de que se originan solamente en ciertos puntos del organismo. Es muy importante también el hecho de que la sustancia vagal del corazón de los mamíferos, como diferentes autores lo demostraron, actúe también sobre el corazón de la rana. No son diferentes las sustancias respectivas en las distintas especies animales (*Demoor* y *Rijlant*). Es lo mismo que caracteriza a los hormones, que, sin excepción, son idénticos en las diferentes especies. Baste recordar la insulina, la adrenalina, la pituitrina, la tiroxina y la foliculina. Esta semejanza con los hormones nos seguirá ocupando.

Otra cuestión interesante se presenta aquí. Hemos oído, en la última conferencia, que los centros autónomos del corazón producen una sustancia específica que estimula las contracciones cardíacas. ¿No es idéntica la sustancia específica sinusal o aurículo-ventricular con la sustancia aceleradora que se produce por estimulación de las fibras simpáticas del corazón? Según *Haberlandt*, no lo es. Con la ergotamina, que paraliza el sim-

pático, el último se excluye; pero un corazón con ergotamina continúa produciendo y reaccionando a la manera típica de la sustancia sinusal. Según *Loewi*, la sustancia aceleradora se destruye, como la adrenalina, por los rayos de fluorescencia y ultravioletas; al contrario, los mismos rayos no destruyen, dice *Haberlandt*, la sustancia sinusal o aurículo-ventricular. Pero parece que esta cuestión no está resuelta todavía.

Los experimentos de *Loewi* interesan al fisiólogo, no solamente desde el punto de vista de la fisiología del corazón. La teoría de *Loewi* implica un concepto nuevo sobre la transmisión del impulso de la fibra nerviosa al órgano de reacción. Es claro que una concepción que tanto influenciaría todo el pensamiento en la fisiología y en la medicina, necesita, para su establecimiento, una base absolutamente sólida. Tanto más cuanto que también los nuevos hallazgos sobre las sustancias específicas sinusal y aurículo-ventricular, tienen relación íntima con el problema de transmisión de impulsos a las células reaccionantes. El estímulo que normalmente se origina en el nódulo sinusal y, en ciertas condiciones, en los nódulos inferiores, se *conduce* por el sistema y se *transmite* a la fibra muscular. Hasta aquí identificamos esta conducción con la de una fibra nerviosa o muscular. Pero, ¿cómo se conduce y se transmite el estímulo *químico* que se origina en el sistema específico del corazón? Y en vista de todos los nuevos hallazgos sobre las relaciones que se establecen en el corazón por intermedio de sustancias específicas, entre fibras nerviosas y fibras musculares, el problema se complica aun más. Tocamos aquí, en verdad, el muy amplio problema del mecanismo de la conducción y de la transmisión de impulsos a órganos terminales.

Frédéricq, que ha confirmado él mismo los hallazgos de *Loewi*, se pregunta si realmente tenemos el derecho de basar una nueva teoría sobre los descubrimientos relatados, o si se trata simplemente de la coincidencia de que se produce una sustancia activa que acompaña la excitación nerviosa. Pero, dice *Frédéricq*, todavía es impresionante el hecho de que la nueva sustancia actúa sobre el órgano terminal, *precisamente en el*

mismo sentido que la excitación nerviosa misma. Hemos indicado ya que los hallazgos de *Loewi*, a pesar de haber sido confirmados por tantos investigadores, no dejó de tener opositores. La discusión que surgió en la Sociedad de Biología de París después de la conferencia de *Frédéricq*, fué muy animada. Tomaron parte en esta discusión *Lambert*, *Gley*, *Rijlandt*, *Tournade*, *Zunz* y otros, que han experimentado sobre el problema de la transmisión humoral de estimulaciones nerviosas en el corazón. A pesar de la crítica de detalles, todos constataron que sus experimentos concuerdan o que no se oponen al hecho fundamental descubierto por *Loewi*; o sea, que se originan en el corazón sustancias específicas cuando se produce la estimulación del vago y del simpático: sustancias que producen el efecto característico de la estimulación del vago o del simpático.

¿Qué relación tienen las sustancias que se originan en los nódulos del sistema específico, y las otras que se originan al estimularse el vago y el simpático; qué relación tienen con los *hormones*, el gran grupo de sustancias reguladores específicas del organismo?

Haberlandt ha discutido largamente esta cuestión y llegó a la conclusión de que son también *hormones* éstos dos grupos nuevos de sustancias específicas. Habla él del «*hormón del corazón*» o del «*hormón del movimiento cardíaco*». Debe reconocerse que las nuevas sustancias específicas, aunque químicamente no identificadas, revelan caracteres comunes con los *hormones*. Hemos insistido ya en que no son distintas según la especie animal y en que no se destruyen al calentarse. ¡Pero esto no basta para declararlos «*hormones*»! Hablando de *hormones*, tenemos en vista sustancias específicas entregadas por un órgano a la sangre para ejercer su acción sobre otros órganos a gran distancia del lugar de su origen. Según lo que enseña el experimento, esto no corresponde a las sustancias específicas del corazón. La sustancia sinusal, la sustancia vagal actúa *en el corazón mismo*. Entregadas a la sangre, la sustancia vagal y las del músculo estriado, se mostraron en ciertos experimentos capaces de actuar también sobre el estómago. Pero hasta

aquí nada indica que se trate de relaciones realmente fisiológicas. De esta manera, parece que no hay razón para englobar las nuevas substancias específicas en el grupo de hormonas, si queremos evitar una confusión. O tal vez tiene razón *Richet* joven, proponiendo llamarlos hormonas «*homoorgánicas*», esto es, hormonas que actúan sobre el mismo órgano en que se originan.

• • •

Cuando se lee el trabajo clásico de *Harvey*, la teoría de los movimientos del corazón parece definitivamente establecida. Probablemente, los médicos de los siglos XVII y XVIII tenían la impresión de que no hay mucho que agregar a la obra clásica del gran anatómico y fisiólogo inglés. Pero el desarrollo de la fisiología del corazón en el siglo XIX y en las décadas de que somos contemporáneos, revela que el problema de los movimientos del corazón es mucho más complejo de lo que anteriormente parecía. Pensad solamente en la complejidad que se introdujo con el descubrimiento de los hermanos *Weber* en el año 1845, sobre la influencia moderadora del vago en el corazón, y por el descubrimiento, hecho veinte años después, de los nervios aceleradores del corazón. Pensad en los estudios de muchos autores sobre la disposición de los diferentes fascículos musculares en el miocardio y su valor funcional. Pensad en el descubrimiento de *Ludwic* y *Cyon*, referente al nervio depresor. Pensad en los nuevos conocimientos que se inauguraron con los descubrimientos de *Kent* y de *His*, y que fueron continuados por *Aschoff*, *Tawara*, *Keit* y *Flack*. Pensad en el gran desarrollo de la electrocardiografía después de *Einthoven*; y pensad, finalmente, en los hallazgos nuevos de *Loewi* sobre la transmisión humoral de las estimulaciones vagal y simpática; en los hallazgos de *Demoor*, *Haberlandt* y *Rijlant* sobre los hormonas que se originan en el sistema específico del corazón. ¡Qué complejidad de hechos bien establecidos se sobrepuso al sistema de *Harvey*! Pero para aquéllos que tienen los ojos abiertos, se re-

velará lo mismo en todas las ramas de la fisiología. La contracción muscular y la conducción en la fibra nerviosa; el reflejo en sus diferentes formas; la secreción de las glándulas digestivas; la regulación de los movimientos respiratorios: todos estos conocimientos fisiológicos parecían ya sólidamente fundados; y sin embargo, una enormidad de nuevos hallazgos debían cambiar totalmente el aspecto científico de tales fenómenos. Lo que pasó con la fisiología del corazón, es solamente una página en la historia de la ciencia fisiológica y médica y de la ciencia en general. No se termina con un hallazgo tal o cual la obra de la investigación científica, ni se resuelve definitivamente ningún problema, ni hay fin en la Ciencia, como no lo hay en el Universo.

Tal vez algunos de ustedes encontrarán estas palabras desconcertantes, y tanto más cuanto que mis palabras constatan solamente los hechos tales como son. Pero no hay razón para desconcertarse; al contrario, los hechos, así como están, pueden animarnos, pues podemos disfrutar, en lo que nunca se resuelve definitivamente, de un problema científico. Hemos comenzado la historia nacional hace solamente cien años, más o menos; la Universidad de Santiago cuenta con una historia de unos 80 años y nuestra Escuela de Medicina, en Concepción, con sólo tres. A primera vista, podría parecer que llegamos un poco tarde en la investigación científica, cuando los otros más felices han cumplido ya, logrando los frutos del árbol de la sabiduría. Esta idea triste no corresponde a la realidad de la Ciencia, como hemos visto. El árbol de la Ciencia es inmortal y florece sin fin. Nunca se llega tarde en la Ciencia. Todo aquel que tiene el deseo y que tiene la mentalidad científica puede disfrutar de la riqueza del árbol inmortal. Y tal vez los muchos experimentos nuevos y brillantes sobre los cuales tuve yo la fortuna de hablar a ustedes en estas conferencias, los muchos nuevos hallazgos que enriquecieron nuestros conocimientos sobre los movimientos del corazón, tal vez servirán a aquéllos de entre los que me oyen, que son los más jóvenes, como estímulo para extender también su mano al fruto preciado del árbol de Ciencia. Yo os lo ruego: ¡hacedlo!

BIBLIOGRAFÍA

Como base, me han servido: el gran trabajo de conjunto de *R. Tigersted* (Die Physiologie des Kreislaufs. 2. Aufl. Cuatro tomos, 1921-1923); el tomo «Corazón» del «*Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*» (T. VII-1, 1926); el resumen de *L. Haberlandt* en el t. XXV de los «*Ergebnisse der Physiologie*» (1926); el libro reciente de *L. Haberlandt* (Das Hormon der Herzbewegung, 1927); los trabajos originales de *P. Rijlant* en «*Archives internat. de Physiologie*», los de *O. Loewi* en «*Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*», de *Haberlandt*, de *v. Skramlik* y de muchos otros; la conferencia de *H. Frédéricq* en la Société de Biologie de París, en 1927 (con una bibliografía muy completa) y la discusión respectiva.