

ESTUDIOS REFERENTES A LA SUBSTANCIA RECEPTIVA

(NOTA PREVIA)

por

J. NEGRÍN

I. LA ACCIÓN DE LAS SALES DE BA, CA Y MG SOBRE LOS VASOS

Varias razones, unas de orden fisiológico, de índole farmacodinámica otras, han conducido a admitir que entre la terminación nerviosa y la célula inervada existen una o más sustancias intermedias con propiedades fisiológicas y farmacotrópicas especiales, aunque sin *substrátum* morfológico conocido. Los autores ingleses, que se han ocupado preferentemente del estudio de estas sustancias, las han denominado con el nombre genérico de «*receptive substance*», o, en el caso concreto de la inervación muscular «*myoneural junction*».

El hecho de que el período de latencia sea al hacer la excitación directa de un músculo, aproximadamente una milésima de segundo más breve que cuando se excita a través del nervio (1), lo que a veces significa una demora de un cuarenta por ciento en la transmisión de la excita-

(1) Descontando, naturalmente, el tiempo que tarda el impulso excitador en atravesar el nervio.

ción (1), denota que, al atravesar ésta la terminación nerviosa, sufre un retraso, debido quizá a que su paso al músculo no es directo e inmediato, sino que el estímulo nervioso se transforma al llegar a la placa motriz. Precisamente es verosímil que la placa motriz tenga un metabolismo intenso, pues es la parte más vulnerable de la cadena neuromuscular y la que con mayor rapidez se fatiga. Si se excita, p. e., el nervio de un preparado neuromuscular de rana, el músculo deja bien pronto de contraerse, pudiendo localizarse la fatiga en algo, que ni es el nervio propiamente dicho ni tampoco la estructura inervada. Está de más especificar aquí los hechos que permiten afirmar lo antedicho y que evidencian que, en el sistema neuromuscular, hay una zona intermedia, de un dinamismo más frágil, y que posee, verosímilmente, un recambio nutritivo mucho más intenso que ambos extremos de la cadena.

Otro argumento que habla a favor de la existencia de las sustancias receptoras lo ha dado Keith-Lucas estudiando las *características* (2) de diversos sistemas neuro-

(1) Burdon-Sanderson ha encontrado para el *sartorius* de la rana un período de latencia de 0'0025 segundo, después de descartar los errores debidos a la inercia propia de los aparatos de inscripción corrientes, los cuales motivan un alargamiento aparente del período de latencia.

(2) Es sabido que para excitar un tejido variando la intensidad de una corriente eléctrica que le atraviese, es preciso que los cambios de intensidad se realicen con una aceleración mínima definida. Si las variaciones de intensidad se llevan a cabo en forma continua y con suficiente lentitud, se puede — empezando con corrientes *sub-minimales* — hacer pasar a través del preparado, sin producir efecto alguno, corrientes de intensidad muy superior a la que empleada bruscamente provocaría una reacción máxima. Es este el fenómeno que se conoce con el nombre de *Einschleichen*.

También queda sin efecto la excitación si los cambios de intensidad de la corriente son excesivamente rápidos; existiendo para cada tejido, y aun para cada variedad de un tejido dentro del mismo animal, una velocidad de cambio de intensidad con efecto reaccional óptimo. Waller ha llamado *característica* de un tejido irritable a esta modalidad típica de su reacción.

musculares. En el extremo distal del *sartorius* de la rana, donde ya había demostrado Kühne que no existen arborizaciones nerviosas terminales, sólo se encuentra, según Keith-Lucas, una sola *característica*, correspondiente a la fibra muscular para la cual el tiempo óptimo del cambio de intensidad de la corriente excitadora es de dos centésimas de segundo. El nervio tiene una *característica* de tres milésimas de segundo, que naturalmente es imposible poner de manifiesto si se curariza previamente al animal. Además existe en todo el músculo, excepto en la parte tibial, una substancia con una *característica* de cinco cienmilésimas de segundo, y que sería la llamada «*myoneural-junction*». K. Lucas ha podido demostrar en algunos casos la existencia de cuatro o cinco características correspondientes a otras tantas substancias receptoras.

Además de estas razones de orden fisiológico existen otras, no menos valiosas, que hacen necesaria la admisión de substancias receptoras con propiedades farmacotrópicas específicas. Fué, justamente, el estudio de la acción de algunos fármacos el que condujo a reconocer la existencia de las substancias intermedias. Sabido es que la adrenalina produce un efecto semejante al provocado por la excitación de los nervios simpáticos, efecto que persiste aún después de la degeneración simpática, lo que hizo presumir a Langley que la adrenalina actuaba directamente sobre la musculatura lisa. Elliot, después de confirmar los descubrimientos de Langley, hizo resaltar el hecho de que la acción de la adrenalina sobre la musculatura es tal, que origina excitación o inhibición, según sea el efecto que produzca la excitación de la inervación simpática correspondiente.

Más tarde, Brodie y Dixon encontraron que la apocodéina paraliza las terminaciones simpáticas, haciendo

desaparecer la acción de la adrenalina, sin que por ello pierda su excitabilidad la fibra muscular.

Brodie y Dixon admitieron que la terminación simpática no degenera, y que sobre ella actúa la adrenalina, creyendo que la red nerviosa descrita por Fletcher en el *retractor penis* de la rata, era su equivalente morfológico. Esta red terminal no desaparece si se secciona sólo el nervio motor o el inhibidor, siendo preciso la sección de ambos nervios para que la red degenera. Si se admite la existencia de una red nerviosa periférica semejante en la musculatura lisa, se podría atribuir a la permanencia de la terminación, el que subsista la acción de la adrenalina después de la degeneración del simpático.

Elliot examinó el comportamiento de diversos músculos con respecto a la adrenalina, después de la enervación completa. Después de la degeneración de los nervios simpáticos post-ganglionares que inervan el *retractor penis* del perro, la acción de la adrenalina era mucho más intensa que normalmente. Después de descentralización y enervación, la excitación del *pelvicus* y del hipogástrico no surtía, naturalmente, efecto alguno. Sin embargo, originaba la adrenalina un relajamiento inmediato de la vejiga. La inyección o instilación de adrenalina en el ojo de un gato al que previamente se le había extirpado el ganglio ciliar y el cervical superior y se le habían seccionado los nervios ciliares, producía una dilatación pupilar máxima, mientras que la fisostigmima sólo ocasionaba una miosis en el ojo normal que servía de contraste. Estos hechos prueban que la adrenalina ejerce una acción más intensa después de suprimida la inervación, y que la red nerviosa de Fletcher no puede ser considerada como el punto sobre el cual actúa la adrenalina, porque su integridad depende del ganglio periférico, mientras que los efectos de la adrenalina persisten aún después de destruido dicho ganglio.

Ya Kühne demostró que después de la intoxicación con curare hay en el músculo una substancia, que no es la fibra muscular misma, fácilmente excitable con corrientes de muy corta duración.

Finalmente Langley encontró que la acción de la nicotina sobre la musculatura es inhibida por el curare y que ambos efectos perduran después de la degeneración del nervio motor. Fué este hecho el que sugirió a Langley la idea de admitir la existencia de substancias receptoras.

Hemos creído interesante el estudiar el mecanismo de acción de diferentes vasoconstrictores y vasodilatadores, esperando al mismo tiempo determinar las propiedades y el comportamiento de las substancias receptoras correspondientes a la inervación autónomo-simpática.

Hemos escogido para nuestros estudios el preparado de Læwen-Trendelenburg, que consiste en la irrigación, a presión constante, de las extremidades posteriores de la rana (hemos utilizado sapos con frecuencia) a través de la aorta abdominal, después de ligar en conjunto los vasos de las vísceras. El líquido que se perfunde fluye entonces por la vena situada en la pared abdominal anterior, en la cual se ha insertado una cánula de vidrio. Registrando el número de gotas que caen por minuto, se puede apreciar las variaciones que produce la inyección de substancias constrictoras o dilatadoras. A fin de dar mayor relieve a estas variaciones, se representan gráficamente en un sistema de coordenadas en el que la ordenada expresa el número de gotas y la abscisa el tiempo en minutos.

Como criterio para decidir si un fármaco actúa o no sobre la substancia receptiva, nos servirá el saber si su acción es o no inhibida por la nicotina y vuelta a restablecer por el curare.

Por de pronto nos hemos limitado a fijar cualitativa y cuantitativamente el efecto del bario, calcio y magnesio,

como preliminar indispensable para poder entrar en el estudio del mecanismo de su acción (1).

LA ACCIÓN DE LAS SALES DE BARIO

Es de un interés primordial el fijar el mecanismo de acción de los diferentes vasoconstrictores, comparándolos principalmente con la adrenalina, cuya manera de actuar es la mejor conocida. Aquí resumiré el resultado de nuestros estudios preliminares con el $\text{Cl}_2 \text{Ba}$, cuyo estudio experimental ha sido realizado por mi discípulo Hernández-Guerra, quien ha notificado algunas de nuestras conclusiones en la Sociedad Española de Biología.

La bibliografía sobre la acción vasoconstrictora del cloruro bórico es sumamente extensa y ha sido recopilada hasta 1903 por Schedel. Los trabajos más recientes se encuentran resumidos en un estudio de Cathcart y Clark (2), de donde tomamos referencias de aquellos trabajos, que no nos ha sido posible consultar directamente.

El problema de la acción constrictora del cloruro bórico, fué abordado primeramente por Thomson en 1886, quien dedujo de sus experimentos que las sales de bario actuaban directamente sobre las paredes vasculares, lo que confirmó Kobert haciendo perfusiones a través de la vena porta. Bary, en cambio, estudiando los efectos de la perfusión de una solución de cloruro bórico a través del riñón y sobre trozos de intestino delgado aislados, sacó la conclusión de que la excitación del sistema nervioso origina la vasoconstricción, aunque el bario tiene también una acción directa sobre la pared muscular del vaso.

(1) Próximamente publicaremos los resultados obtenidos acerca de la acción del bario, cuyo estudio ya hemos ultimado.

(2) Cathcart y Clark: «The action of barium chloride on the vascular system». *Journal of Physiology*, tomo 50, pág. 118, 1915.

Boehm no logró decidir si el bario excitaba el sistema nervioso simpático o la musculatura lisa. Ringer y Sainsbury, en experimentos que se asemejan por su técnica a los nuestros, pues fueron realizados con tortugas decapitadas a las que perfundía a través de la aorta abdominal con un líquido que contenía $\text{Cl}_2 \text{Ba}$, confirmaron una disminución del calibre vascular, que por haber sido destruido el sistema nervioso central, atribuían a una acción directa del $\text{Cl}_2 \text{Ba}$ sobre la musculatura del vaso. Schedel se adhiere a la opinión de Ringer y Sainsbury. Dixon (1) llega a afirmar que por su acción constante sobre la substancia muscular, puede ser considerado el bario como reactivo específico para denotar la presencia de fibras musculares en un tejido; y Gottlieb y Meyer (2) dicen que «probablemente los únicos tóxicos que en general excitan directamente a la célula muscular lisa, son la digital y las sales de bario».

Bien examinados, los trabajos antedichos no nos fuerzan a admitir una acción selectiva y específica del bario sobre la musculatura lisa. La argumentación de Ringer y Sainsbury carece de valor y el planteamiento del problema es hoy día diferente.

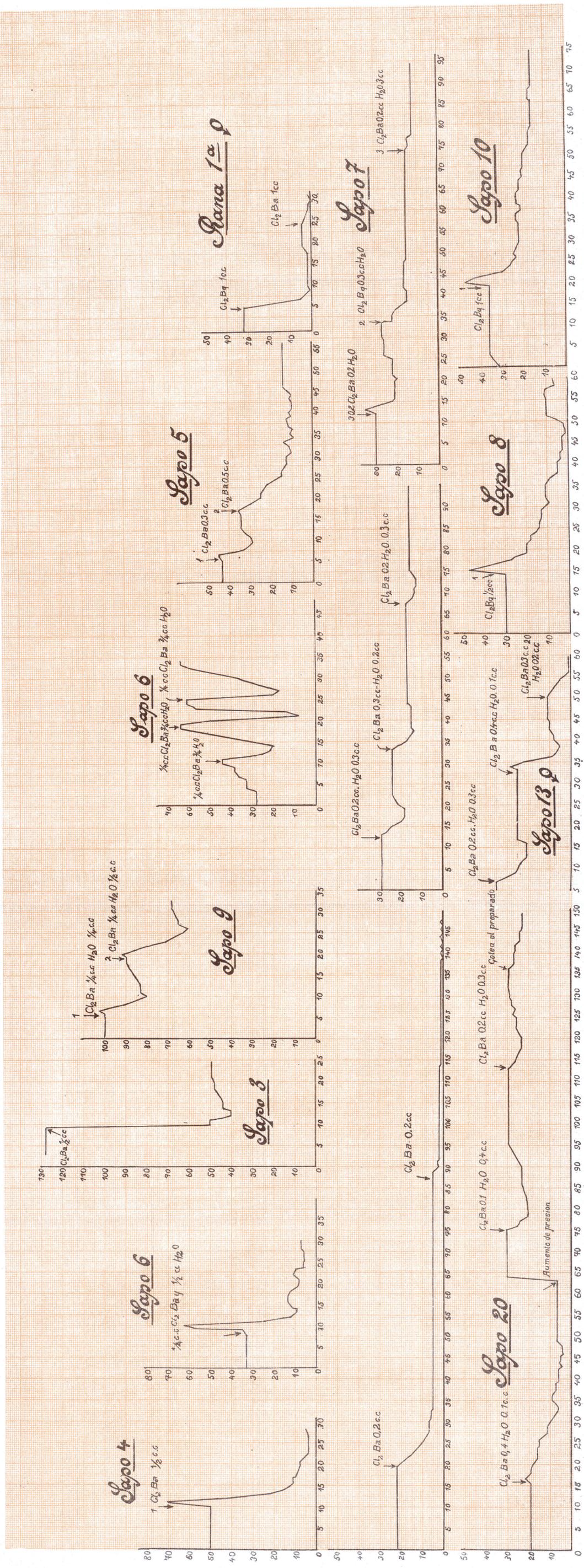
Recientemente Cathcart y Clark (3) han tratado de dilucidar la cuestión, estudiando las variaciones de presión arterial en conejos, a los cuales se inyectaba cloruro bórico en la vena yugular y sometía a la acción combinada de nicotina y curare.

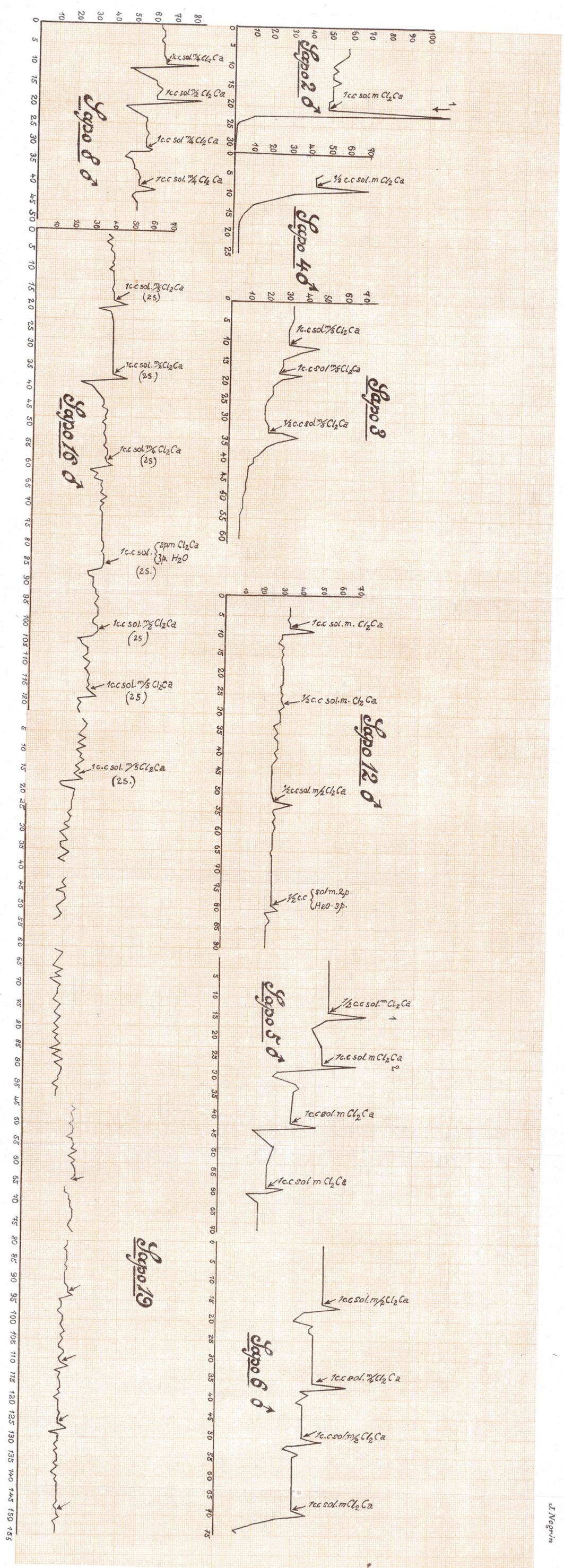
El $\text{Cl}_2 \text{Ba}$ en dosis de medio centímetro cúbico de una solución al uno por ciento, provocaba constantemente un notable aumento de la presión arterial. El aumento de

(1) Dixon: *Manual of Pharmacology*, pág. 109.

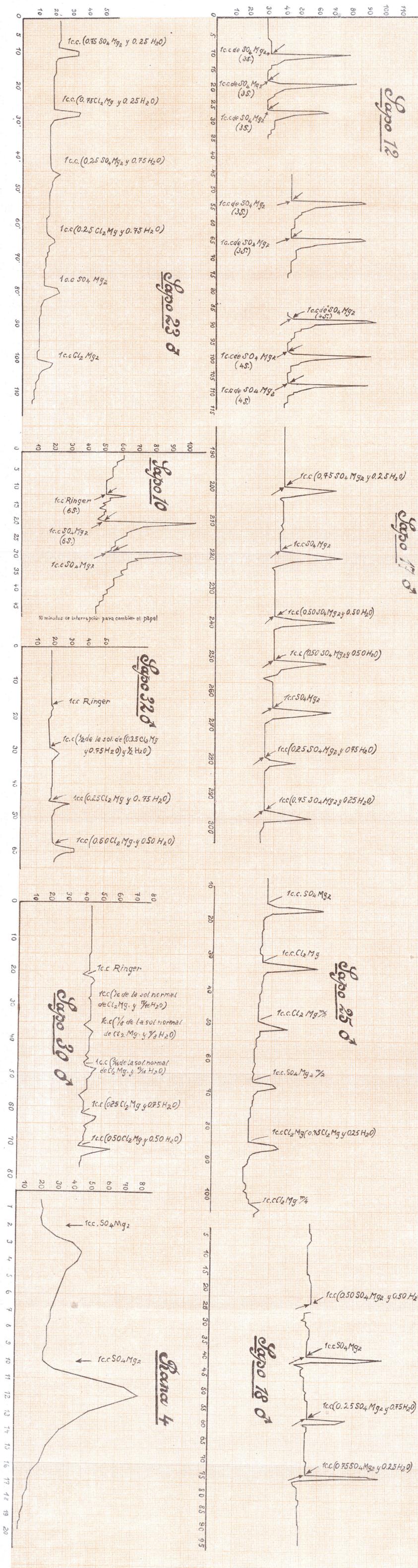
(2) Gottlieb y Meyer: *Allgemeine Pharmakologie*, pág. 376, 1911.

(3) Loc. cit., pág. 121.





J. Negri



presión era anulado por una inyección de nicotina y se volvía a restablecer inyectando curare.

Lo expuesto parece indicar que la acción del bario no se ejerce, como generalmente se admite, sobre la fibra muscular lisa, ni quizá tampoco sobre la terminación nerviosa, sino más bien sobre alguna substancia receptiva intermedia.

Nosotros planeamos y empezamos nuestros trabajos antes de conocer la memoria de Cathcart y Clark y continuamos nuestras investigaciones después de conocer sus resultados por juzgar conveniente examinar si llegaríamos a idénticas conclusiones con un estudio más directo de la acción del Ba sobre los vasos, que el que permite la presión arterial.

Aquí daremos los resultados obtenidos con 25 animales (entre ranas y sapos) en nuestro estudio preliminar sobre la acción del Cl_2Ba :

La sensibilidad de los preparados hacia el Cl_2Ba es muy diversa. Su intensidad varía para un mismo preparado dentro de ciertos límites, y alcanza un valor máximo y constante después de haberlos perfundido con solución de Ringer durante unas horas.

Generalmente la vasoconstricción es tan intensa y duradera que el número primitivo de gotas no vuelve a restablecerse. Sólo inyectando cantidades pequeñas para que la vasoconstricción no sea muy grande, es posible lograr que el número de gotas vuelva, o se aproxime, al cabo de cierto tiempo, a las que daba el preparado antes de hacer la inyección. Véanse las curvas de los sapos 9, 6 y 20.

En los casos en que la vasoconstricción es persistente en grado máximo, es posible aumentarla inyectando nuevamente cloruro bórico. Véanse las curvas de la rana 1 y parte de las curvas de los sapos 7 y 20, así como las dos curvas no marcadas.

No es posible encontrar siempre una relación de proporcionalidad entre la vasoconstricción y la cantidad de cloruro bórico inyectado. Sólo en preparados muy sensibles se puede hallar una proporcionalidad no tan estrecha como la que existe para la adrenalina. Véanse las curvas de los sapos 9, 6, 5, 20, 13 y la segunda curva no marcada que corresponde a la rana 3.

La cantidad mínima de cloruro bórico cuyo efecto puede ser apreciado es de un miligramo.

La acción del cloruro bórico sobre los vasos de la rana además de vasoconstrictora parece ser tóxica, pues mientras la adrenalina permite se restablezca el tono vascular primitivo, no acontece en general lo mismo después de inyectar las sales de bario (1).

LA ACCIÓN DE LAS SALES DE CALCIO (2)

Resumiremos los resultados más importantes de 22 experimentos realizados con sapos y ranas.

Según se puede observar en la generalidad de las gráficas, después de la inyección del cloruro cálcico se inicia siempre un aumento del número de gotas, más constante, duradero e intenso que el que, debido al aumento de presión, se produce con el cloruro bórico. Sin embargo, no nos atrevemos a atribuirlo a una acción específica del calcio. Nos reservamos el volver en otra ocasión sobre

(1) Después de haber presentado esta comunicación hemos seguido el estudio de la acción combinada de la nicotina, curare y bario. Próximamente daremos cuenta de los resultados obtenidos.

(2) La bibliografía referente a la acción del calcio y el magnesio la analizaremos al hacer la publicación referente al mecanismo de su acción.

Los experimentos realizados con estas sales han sido llevados a cabo en su mayoría por los Sres. Medinaveitia (José) y Marqués, quienes han presentado una nota en la Soc. Esp. de Biol.

este particular, después de realizar algunos experimentos de control que juzgamos indispensables para resolver la cuestión.

Al aumento de flujo del líquido sigue a veces una vasoconstricción tan intensa que el preparado deja de gotear.

El calibre de los vasos no vuelve a su nivel primitivo cuando la concentración de la solución inyectada es próxima a la *normal*.

Entre la vasoconstricción y la concentración de la solución de calcio existe cierta proporcionalidad.

La cantidad mínima de calcio necesaria para provocar una vasoconstricción es de ocho a diez miligramos.

Al final de las curvas del calcio reproducimos dos curvas cuyo único interés estriba en que reproducen variaciones rítmicas del tono vascular, en cuya interpretación no entramos por ahora (1).

LA ACCIÓN DEL MAGNESIO

Los estudios realizados con las sales de magnesio son los que a nuestro entender nos han proporcionado datos de mayor interés.

La simple inspección de las curvas que presentamos — cuyo análisis detallado haremos al estudiar el efecto combinado del magnesio, el curare y la nicotina — indica que la inyección del magnesio produce una notable vasodilatación.

La vasodilatación no es persistente y el calibre normal

(1) El Sr. Bellido nos ha llamado la atención sobre la posible relación que puede existir entre las variaciones rítmicas del tono vascular, observadas por nosotros, y las del ritmo de la secreción urinaria ya descritas por él.

del vaso se restituye en un período de tiempo que varía entre tres y diez minutos.

En preparados sensibles la vasodilatación es proporcional a la concentración de la solución inyectada.

La cantidad mínima de magnesio que produce un efecto vasodilatador es de tres miligramos. La determinación de la dosis mínima ofrece cierta dificultad porque es preciso fijar cuándo la vasodilatación empieza a ser producida por el magnesio, descartando el efecto del aumento de presión originado por la inyección. Para ello es necesario estudiar comparativamente la acción de las inyecciones de soluciones muy diluídas de sulfato o cloruro de magnesio y de Ringer, inyectándolas en tiempos iguales a fin de averiguar cuándo puede estimarse el aumento del número de gotas como debido a la acción vasodilatadora del magnesio.

Laboratorio de Fisiología de la Junta para Ampliación de Estudios.