

Instituto de Fisiología  
Barcelona  
(Prof. J. Jiménez Vargas)

## **Sobre algunos efectos de extractos musculares en relación con el problema del shock**

por JOSÉ MONCHE ESCUBÓS y JESÚS LARRALDE

(Recibida para publicar el 14 de Abril de 1947)

### INTRODUCCION

En un trabajo anterior sobre el shock experimental producido con extractos musculares (LARRALDE, en prensa), hemos comprobado la influencia, generalmente reconocida, de los extractos de músculo en la patogenia del shock. Pero, como aun son indudablemente muy deficientes los conocimientos actuales acerca de los efectos fisiológicos tanto de los derivados adenílicos, como el trifosfato de adenosina o los extractos musculares ricos en estas substancias, hemos iniciado una serie de investigaciones sobre sus diversos efectos, comenzando por el estudio comparativo de la acción circulatoria central y periférica de los extractos obtenidos.

### PARTE EXPERIMENTAL

Efectuada una revisión bibliográfica de métodos de obtención de extractos activos (1) (2), hemos operado según la técnica que describimos a continuación.

Los inconvenientes de orden práctico que ofrecen los métodos de obtención de tales extractos con fines de pura inves-

tigación, derivados de la concentración final de los mismos a baja temperatura y de la eliminación simultánea de las considerables cantidades de líquidos que los acompañan, no descritos con suficiente detalle en la literatura consultada, nos han obligado a introducir ciertas modificaciones de técnica que nada afectan a la índole del proceso de obtención, pero que, en cambio, se traducen en una mayor rapidez y comodidad de orden práctico experimental, a expensas de pérdidas de disolvente no recuperable.

A fin de operar dentro de las mayores garantías de estabilidad del agente activo, hemos procedido a la extirpación del músculo en el animal recién sacrificado. Los trozos de músculo una vez reducidos a papilla, muy rápidamente, se han introducido en los frascos con el líquido de extracción, conteniendo dos litros de acetona purísima alcalinizada con 160 c. c. de una disolución de sosa cáustica aproximadamente normal. En conjunto se reunieron 2710 gr. de músculo esquelético procedente de varios perros. Al cabo de varios días fué filtrado el producto a través de un lienzo, y el residuo escurrido a fondo mediante el mismo lienzo desechándose la torta resultante. El líquido filtrado es sumamente molesto concentrarlo a presión reducida, a base de elementos de laboratorio, por observarse una abundante formación de espuma durante el proceso, con el consiguiente riesgo de pérdida de material, debido a vomitar el aparato por tal concepto, en el curso de la destilación a presión reducida.

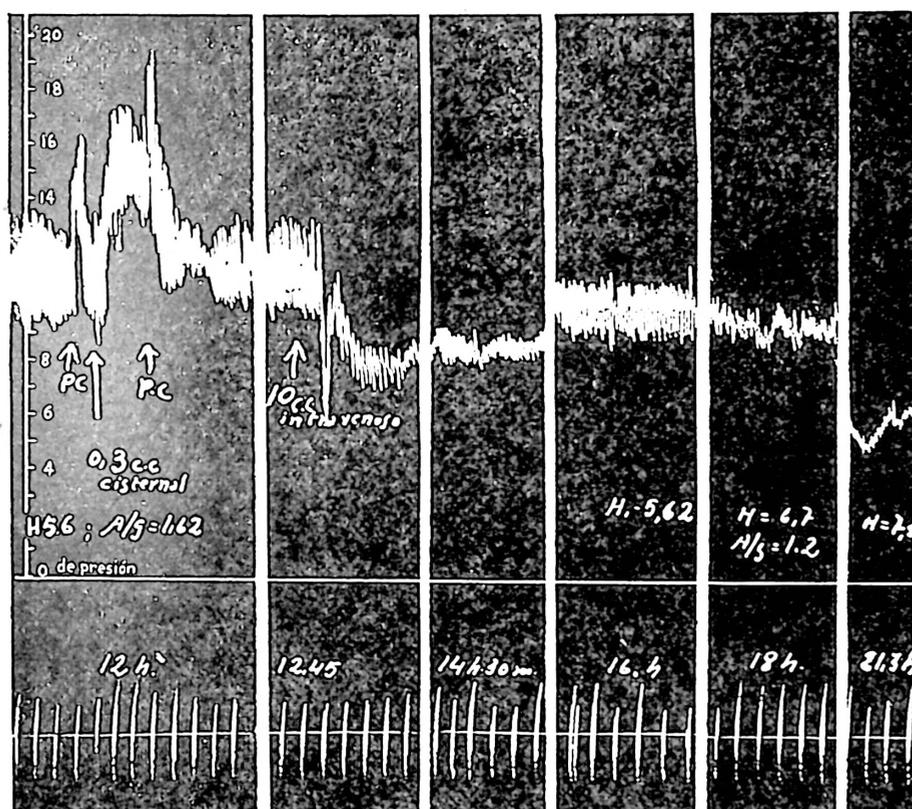
Para obviar este inconveniente hemos concentrado el líquido en una cubeta esmaltada de gran superficie, sometiéndole a la acción de una fuerte corriente de aire, con lo cual quedó eliminada toda la acetona en el intervalo de unas cuatro horas, separándose gran cantidad de grasa.

Decantado y centrifugado cuidadosamente el líquido residual, previo lavado del mismo con tetracloruro de carbono, se le trasladó a un embudo de decantación para lavarlo repetidas veces con éter hasta completar la eliminación total de los últimos restos de grasa, y se añade cloruro sódico en cantidad suficiente para isotonizarlo. Cada c. c. del extracto preparado de esta manera contiene la substancia activa de 5,3 grs. de músculo fresco.

Efectuamos las experiencias en perros anestesiados con dial. Primero inyectamos la substancia activa por vía intracisternal.

Cuando el animal se recupera del efecto, practicamos la inyección endovenosa.

Observamos en general una elevación de presión en respuesta inmediata a la inyección intracisternal de unas décimas de c. c. de la disolución. En algunos casos la elevación va precedida de un ligero descenso. El efecto es transitorio y al



cabo de pocos minutos la presión vuelve a su nivel anterior. La gráfica siguiente muestra claramente el efecto registrado. A veces se observa, coincidiendo con el máximo de presión, un breve período de apnea, pero en general hay una aceleración ligera de la frecuencia respiratoria, que hemos de atribuir a un aumento de excitabilidad de los centros bulbares producido por la sustancia activa que se acusa marcadamente en la respuesta circulatoria, y que afecta también, aunque menos acusadamente, al centro respiratorio. Se registra además en esta gráfica el efecto comparativo de la eliminación funcional de los senos

carotídeos, por breve pinzamiento de carótidas, efecto que también corresponde a un aumento de excitabilidad del centro vasomotor.

Cuando la presión vuelve a su nivel normal no se aprecia apenas variación de la presión diferencial. La frecuencia cardíaca tarda más tiempo en normalizarse, pero siempre a los pocos minutos de retorno de la presión al nivel del comienzo del comienzo. En la gráfica que comentamos, la frecuencia era al principio de 60 pulsaciones. Se acelera hasta 78 coincidiendo con el máximo de presión, aumenta ligeramente a medida que la presión desciende para volver rápidamente a la frecuencia de antes de la inyección pocos minutos después. La inyección endovenosa administrada cuando la presión y la frecuencia cardíaca ya se han normalizado por completo, produce siempre un descenso inmediato y brusco cuya intensidad inicial, como es lógico, es función de la dosis administrada. La presión suele recuperarse por completo después de un período variable, cuya variación depende también de la dosis. En algunos casos, sin embargo, como el que corresponde a la gráfica que citamos, después de un período de normalidad circulatoria que sigue a la fase de hipotensión comienza a descender paulatinamente la presión diferencial, se observa aceleración progresiva de la frecuencia y hemoconcentración. Estos fenómenos se acentúan lentamente durante varias horas y el animal muere en un típico cuadro de colapso.

## DISCUSION

El efecto que describimos en la parte experimental parece comprobar lo observado sobre el comportamiento fisiológico de sustancias vasodilatadoras como el potasio, efecto que hemos estudiado en un trabajo anterior (J. JIMÉNEZ VARGAS y MONCHE ESCUBÓS (3), con conclusiones que confirman lo observado por otros autores. En nuestras experiencias el extracto muscular utilizado, de fuerte acción hipotensora por inyección endovenosa, es hipertensor a dosis adecuadas por inyección intracisternal, efecto que depende de excitación directa de los centros bulbares con acción predominante sobre el centro vasoconstrictor. La respuesta al pinzamiento de carótidas es muy marcada durante el máximo del efecto presor, incluso

comparativamente es más intensa que la que se obtiene antes de la inyección intracisternal del extracto, dato este que parece indicar análogamente el aumento de la excitabilidad central. Durante el máximo de presión la frecuencia cardíaca se acelera, lo que también revela la excitabilidad aumentada del centro cardio-acelerador. Que la excitabilidad central persiste elevada durante más tiempo de lo que dura la elevación tensional, se deduce también del hecho de que la aceleración de la frecuencia todavía se mantiene cuando ya se ha normalizado la tensión.

Buchtal y colaboradores (4) han observado que el TFA excita el músculo normal y denervado. Más recientemente Feldberg y Hebb (5), comunican que la inyección de TFA excita las células del ganglio cervical superior, observación que coincide con la de KAHLSON y LUNDBERG (citado por FELDBERG). Las investigaciones nuestras constituyen un dato más sobre la acción estimulante central de los derivados adenílicos, puesto que nuestros extractos, por la técnica seguida, contienen una fuerte concentración de TFA. La posible influencia del efecto central de esta substancia en la patogenia del shock, es problema que tratamos en experiencias que tenemos en curso. Ahora sólo hemos de comentar brevemente el efecto tardío de una dosis única endovenosa que hemos podido observar en algunos casos, aunque esto es objeto también de investigaciones ulteriores. De este hecho puede deducirse que el efecto hipotensor de la inyección es pasajero, mientras que el efecto colapsante de la misma substancia es irreversible y al parecer en cierto modo independiente de la hipotensión.

Esto podría interpretarse, o bien como una consecuencia de que la acción colapsante, sea el que sea el punto de acción, se ejerce muy lentamente, o bien en el sentido de que el colapso es por lo menos en parte efecto indirecto de la substancia inyectada y que habría una alteración del metabolismo celular, responsable de la irreversibilidad del proceso, trastorno que se desarrollaría durante el período de latencia transcurrido desde que el animal se recupera de la hipotensión hasta que aparecen los síntomas iniciales del shock.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Pequeñas dosis de extractos musculares inyectadas por vía intracisternal tienen una acción excitante sobre los centros bulbares.

Del hecho de que se observe un período de presión arterial normal, entre la fase de hipotensión producida por inyección intravenosa de extracto y el comienzo del colapso, se deduce que el extracto ejerce una acción tóxica que es distinta de la acción vasodilatadora.

## Summary

By means of the intracisternal injection of muscle extracts a light transitory increase of arterial pressure is observed.

The intravenous injection of a dose of strong hypotensive action determines an immediate decrease of arterial pressure and it is observed in some cases that after normalisation, the pressure decreases again progressively and the animal dies with a typical manifestation of collapse. From this fact the authors conclude that the collapsing toxic action is different from the vasodilatory one.

## Bibliografía

1. JIMÉNEZ VARGAS, J. y MONCHE ESCUBÓS, J. — *Med. Clin.*, 1, 96, 1943.
2. BIELSCHOWSKY, M. y GREEN, H. N. — *Lancet*, 2, 153, 1943.
3. VINKE, E. — *Darstellung von Hormonpräparaten*, S. Hirzel Leipzig, 1938, p. 124-126.
4. BUCHTHAL, F., DEUTSCH, A. & KNAPPEIS. — (1944). *Acta Physiol. scand.*, 8, 271.  
 BUCHTHAL, F. & FOLKOW, B. — (1944). *Acta Physiol. scand.*, 8, 312.  
 BUCHTHAL, F. & KAHLSON, G. — (1944). *Acta Physiol. scand.*, 8, 317.  
 BUCHTHAL, F. & KAHLSON, G. — (1946). *Acta Physiol. scand.*, 11, 284.
5. FELDBERG, W. y HEBB, C. — *J. Physiol*, 105, p. 32. 1946.