

## Houssay y la investigación biomédica

Estas reflexiones celebran el cincuentenario del Premio Nobel conferido al Profesor Bernardo A. Houssay en 1947. Se refieren, centralmente, a la investigación biomédica en la perspectiva de su espíritu y de la historia de su tiempo. Por investigación biomédica se entiende toda aquella que atañe a la biología y la fisiología más la química y la física relacionadas (bioquímica y biofísica), proyectándose al conjunto de la medicina en sus variados aspectos teóricos, básicos y clínicos.

Desde el tiempo de Galeno, creador de la investigación fisiológica experimental<sup>1</sup>, la investigación en todas las áreas de la biología y la medicina se expandió sin descanso a lo largo de estos casi dos mil años, con ritmo y resultados variables según los países y los tiempos, y también según los hombres que la practicaron. En un principio se trataba de resolver los mecanismos fisiológicos del organismo pero luego se fueron agregando el estudio de la contracción de las enfermedades y su difusión y epidemiología, las características de sus agentes causales —parásitos, microbios, virus, tóxicos, factores ambientales, transcurso del tiempo— y la búsqueda y el hallazgo, a veces por serendipismo, de causas y mecanismos determinantes de enfermedades todavía desconocidos. Al mismo tiempo, la tecnología cambió en forma desconcertante, desde la más simple hasta la obligada por la biología molecular.

La progresión de los conocimientos se cumplió inexorablemente en un continuo, con una singular aceleración circunstancial impulsada por algunos grandes hombres, como William Harvey, no el único, y ocasionalmente interrumpida por fatalidad de la historia. Dicha progresión está sujeta a la influencia de factores de múltiple naturaleza, económicos, políticos o inherentes a la organización de la propia investigación, a la cual corresponde aportar los esquemas para su defensa y solución de los problemas que en su constante avance la acechan.

Dada la multiplicidad de senderos por los que avanza la investigación biomédica no puede esperarse un paralelismo estricto entre ellos, ni en celeridad ni en logros, aunque todos ansíen encontrarse algún día en un "punto omega", donde las ciencias hayan resuelto todas sus búsquedas, lo que en realidad no existe, ni existirá.

Como en todas las ciencias el avance en la investigación biomédica se integra en quantas, cada una producto, o por lo menos fuertemente influida, por la que la precede. Como dice Ortega y Gasset *el pasado no perdona*, y por eso, si pretendemos bosquejar la conducción de la investigación biomédica en la era de Houssay, debemos comenzar recordando cómo se cumplía en ese inmediato pretérito.

Aquí hubo uno de esos hombres singulares, o empleando una terminología más moderna, *de excelencia*, que, como Harvey (reconociendo las proporciones a que obliga la historia) imprimen a su época, en el campo en que operan, un carácter singular. Ese hombre fue Houssay. Su historia todos la conocen y no es preciso agregar sino unas pocas palabras.<sup>2-3</sup> Omitiendo, por lo ínfimos, algunos borrosos intentos previos, fue el primer fisiólogo argentino que publicó un trabajo de investigación fisiológica experimental en este país. Fue en 1915. Trataba de la poliuria hipofisaria en batracios<sup>4</sup>, iniciando una larga serie de trabajos sobre los extractos hipofisarios, reunidos en su tesis de profesorado, merecedora del Premio Nacional de Ciencias<sup>5</sup> en 1922 y un conjunto mucho más amplio de investigaciones endocrinológicas en el sapo<sup>6</sup>. Esos extractos hipofisarios eran los del lóbulo posterior, pues en esos primeros tiempos había decidido no ocuparse de los del lóbulo anterior, cuya importancia reconoció desde el principio, postergándolos "hasta obtener resultados bien seguros, convencido como estoy de la inocuidad de las publicaciones prematuras".<sup>5</sup>

Además de profesor de Fisiología, Houssay era, desde 1919, Director del Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de Buenos Aires. En ese Instituto, bajo su dirección personalmente participativa, trabajaban sus discípulos, ex alumnos y ayudantes de trabajos prácticos, casi todos ejecutando su tesis de doctorado y aunque de hecho lo eran, por lo menos transitoriamente, ninguno se consideraba un "investigador". No obstante, con el tiempo no pocos alcanzaron esta honrosa investidura. Por esta actividad no gozaban de sueldo. Muchos lograron un premio interno. Uno, al igual que el maestro, alcanzó el Premio Nobel.

Los años borran muchos recuerdos y para retrotraerse a esos tiempos *de antes* convendrá describirlos con cierta detención, aunque sea a uno solo como muestra, para evitar las dudas insolubles

que ahora se nos plantearían si tratáramos de evocar cómo el Reverendo Hale manejaba su yegua y el caño. Por lo pronto debe saberse que la mayoría de las huestes de Houssay llegaba a su Instituto soñando con algún descubrimiento, pero ignorante de toda tecnología experimental. El mismo asumía la enseñanza desde los primeros pasos, dándose el caso singular de un gran maestro enseñando codo a codo al más ignorante de los discípulos, y no sólo a uno, sino a muchos. Los temas de las investigaciones eran de extraordinaria variedad, y se cumplían en ranas, sapos, perros, ratas, conejos, cobayos y ocasionalmente un gato y hasta algún caballo, una cabra, una oveja o una vaca, y no dejaban de lado ninguna función del organismo, comprendiendo la fisiología endocrinológica, metabólica, circulatoria, digestiva, nerviosa, renal, dentaria, etc. No existen estadísticas, pero es casi seguro que todo trabajo iniciado se terminaba y se publicaba. Para que el lector tenga una muestra de los trabajos de aquellos tiempos me atrevo a sintetizar uno que conozco bien, pues fue mi tesis de doctorado en medicina, titulada *Papel de la hipófisis en la regulación de la diuresis. Estudio experimental en el Bufo arenarum Hensel*<sup>7</sup>, iniciado en el año 1934. Como es natural el proyecto del trabajo fue trazado por el propio Houssay, y consistía en resolver los siguientes puntos, en aquellos tiempos sujetos a ardua controversia; 1) si la llamada poliuria hipofisaria era debida a lesión hipofisaria o tuberal; 2) si era consecuencia de un aumento de la permeabilidad cutánea o por un mecanismo renal; 3) cómo se cumplía la acción antidiurética de la supuesta hormona pituitaria, y 4) si los resultados obtenidos en el sapo eran válidos para los mamíferos. Comencé el trabajo aprendiendo la técnica de la hipofisectomía en el sapo, en un principio practicada por el propio Houssay. Como parte complementaria, la orina acumulada en la vejiga y la cloaca era recogida a intervalos de 24 horas cosiendo una jareta perianal para obligar la retención urinaria. Durante toda la observación los animales eran mantenidos en jarros individuales.

Utilicé más de mil sapos y después de dos años llegué a las siguientes conclusiones<sup>7</sup>: 1) La poliuria es debida a la extirpación del lóbulo nervioso de la hipófisis; el lóbulo anterior no participa en este efecto. 2) La poliuria es corregida por los extractos comerciales del lóbulo nervioso (pitresina) o de una suspensión de lóbulo posterior de los propios batracios (acción antidiurética). 3) La poliuria se cumple por un mecanismo renal, con aumento consecutivo y pasivo de la absorción cutánea de agua. 4) El mecanismo renal consiste en disminución de la reabsorción de agua por el túbulo renal distal, que es regida por la hormona antidiurética, suprimida la cual por la hiposectomía, ocasiona la poliuria. 5) Tanto durante la poliuria como en la antidiuresis ocasionada por la inyección de hormona antidiurética, la circulación en los glomérulos, observada directamente, se mantiene sin variantes. 6) En ambas condiciones, poliuria o antidiuresis, la filtración glomerular medida por depuración de inulina, se conserva normal. 7) Ni el lóbulo glandular de la hipófisis ni la tiroides, participan en este proceso. 8) La absorción cutánea de agua es un proceso pasivo consecutivo a la pérdida renal de agua. 9) La conclusión general de este estudio es que la hipófisis –su lóbulo nervioso o posterior– por medio de su hormona antidiurética, regula el metabolismo hídrico y la diuresis, estimulando la reabsorción de agua en el túbulo distal del nefrón.

Investigaciones biomédicas de este tipo, o mucho más complejas, exigentes de una mayor creatividad se multiplicaban, hasta conducir, desde poco antes de la década de 1930 con las investigaciones sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, el metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes, que cimentaron su reconocimiento universal como fisiólogo y el Premio Nobel de 1947. Esto fue la consecuencia obligada de sus dotes intrínsecas como paradigma de la investigación biomédica. Al mismo tiempo, quedó definitivamente consagrado como el creador y arquetipo de la investigación biomédica en este país. Llamémosle, la *investigación houssayana*.

Rodolfo Q. Pasqualini

Sucre 3435, 1430 Buenos Aires

1. Nuland S. Doctors; The biography of Medicine. The paradox of Pergamon, Galen. New York: Alfred A. Knopf, 1988, p 37.
2. Pasqualini RQ. Houssay y el serendipismo. *Medicina (Buenos Aires)* 1981; 41: 827-30
3. Pasqualini RQ. La formación de un fisiólogo: B.A. Houssay. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 681-5
4. Houssay BA. La poliuria hipofisaria. *Prensa Med Argent* 1915; 1: 452-3.
5. Houssay BA. La acción fisiológica de los extractos hipofisarios. 2a Edición, Buenos Aires: A. Flaiban, 1922.
6. Houssay BA. What we have learned from the toad concerning hypophysial function. *N Engl J Med* 1936; 214: 913.
7. Pasqualini RQ. Papel de la hipófisis en la regulación de la diuresis. Buenos Aires: El Ateneo, 1939.