

# Un siglo de vida libre (1878-1978) Nuevos conceptos de homeostasis\*

## New Concepts on Homeostasis

JOAQUIN LUCO, MARIA ISABEL BEHRENS

Laboratorio de Neurofisiología, Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

(Recibido el 3 de abril de 1980)

LUCO, J. BEHRENS, M.I. Un siglo de vida libre (1878-1978). Nuevos conceptos de homeostasis. (News Concepts on Homeostasis). *Arch. Biol. Med. Exp.* 13:209-212, 1980.

Claude Bernard, en 1878, en uno de sus libros menos citados *Leçons sur les Phénomènes de la Vie* (1) analiza lo que fue su más brillante idea: "Un organisme complexe doit être considéré comme une réunion d'être simples qui sont les éléments anatomiques et qui vivent dans le milieu liquide intérieur. La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie indépendante".

Cerca de 50 años después, el famoso biólogo Haldane recalcó: "Nunca antes un fisiólogo había expresado una idea de tanta fecundidad". Barcroft dudó del aserto de Bernard y preguntó: "¿Libertad de qué?".

Cannon, en su clásico libro *The Wisdom of the Body* (2) contestó: Libertad de los altos niveles del sistema nervioso y de los músculos que ellos gobiernan".

Bernard expresó que los animales que han alcanzado una alta organización son poseedores de lo que él llamó "vida constante o libre". Estos organismos están situados en el medio exterior; sin embargo, los elementos de los tejidos viven en el medio interior, hábitat que es independiente —dentro de ciertos límites— de los cambios del medio exterior.

Bernard llega a formular que la existencia del ser no ocurre en el medio exterior, sino que en el medio líquido interior, el cual fue designado por Cannon como la matriz fluida de un organismo.

La armonía en la regulación del medio interno es en parte consecuencia de una continua actividad del sistema nervioso, conclusión obtenida por Bernard basándose especialmente en el estudio de la regulación de la temperatura. A los nervios vasomotores él los llamó térmicos y, como es sabido, pertenecen al sistema autónomo o involuntario.

Cannon llegó más lejos, agregó concepciones nuevas a las ideas de Bernard y, en su larga vida de experimentación, aportó preciosos datos sobre la regulación de la inestabilidad del organismo vivo. Al referirse a la libertad de los altos niveles del sistema nervioso, considera que normalmente estos niveles no intervienen en las funciones que él llama domésticas, funciones que regulan la homeostasis de un organismo superior (temperatura, glicemia, etc.). Esta redistribución de funciones permite que los niveles superiores del sistema nervioso estén especialmente "dedicados al ejercicio de las relaciones inteligentes con el mundo que nos rodea"; en otros términos, a las actividades que expresan lo más humano, la voluntad. Nos referimos a actividades manuales e intelectuales, vivencias emocionales, penas y alegrías, labor creativa o destructiva, odio o amor. Así se entiende que somos libres.

Cannon acuñó el término homeostasis (estado semejante) para designar la constancia del medio interno que concede vida libre. Re-

\*Artículo invitado.

sulta paradójico el hecho de que el vocablo haya ido desapareciendo de la literatura y que, en cambio, el concepto que encierra se haya ido enriqueciendo.

Es así que numerosas e importantes regulaciones descritas más recientemente pueden ser incluidas en el concepto de homeostasis.

Tomaremos como modelo reacciones de aprendizaje. Un hecho aprendido simple—como caminar, patinar, conducir un automóvil, etc.— implica en las primeras etapas la necesidad de un amplio campo temporoespacial de neuronas, incluyendo probablemente las del nivel superior; pero a medida que el aprendizaje se va adquiriendo, el proceso tiende a irse transformando en un acto más semejante a un reflejo que a un acto propiamente voluntario. Se puede llegar a tal extremo que el acto independiente de la voluntad sea más eficiente y rápido que si en él interviniese la propia voluntad. Se trata, de acuerdo a nuestro criterio, de una mayor riqueza de libertad en el sentido expresado anteriormente. Libertad se ha referido hasta ahora a procesos innatos; en cambio la ampliación del concepto de libertad se relaciona con procesos adquiridos con un aprendizaje y, como tal, el refuerzo es una necesidad.

Un ejemplo experimental quizá aclare nuestra posición. Un insecto, para aprender un condicionamiento, requiere de la integridad de su sistema nervioso. No obstante, una vez adquirida la reacción adecuada, basta sólo un ganglio metamérico para evocar la respuesta positiva (3). En otros términos, se necesita un mayor substrato neuronal (en el contexto temporoespacial) para el proceso de adquisición que para el proceso de retención de lo aprendido (memoria) y para evocar el pasado. Interpretamos esta situación como la liberación de los sistemas neuronales que tienen la función de ir dejando engramas en niveles inferiores del sistema nervioso, lo que permite adquirir nuevos aprendizajes.

\* \* \*

La regulación del medio interno de Bernard, o la homeostasis de Cannon, conllevan un amplio espectro que abarca todos los tejidos y sistemas de un organismo. Hoy podríamos llamarla homeostasis general. Sin embargo, exis-

te una regulación homeostática que sólo concierne a determinados sistemas o estructuras. Ella no involucra todo el medio interno o la matriz fluida, se realiza sólo en ciertos sitios de esta matriz, los cuales fueron designados por Luco como "medio íntimo" (4). La homeostasis general se efectúa entre el medio externo y el medio interno, en cambio la homeostasis local ocurre entre el medio interno y el medio íntimo.

El ejemplo más conocido de medio íntimo es la matriz fluida que baña el sistema nervioso central. La barrera hematoencefálica permite que la composición del medio íntimo difiera de la del medio interno general. Otro ejemplo menos conocido es el de ciertos insectos fitófagos. La hemolinfa de estos insectos contiene una alta proporción de iones potasio que excede la concentración de sodio. Esta diferencia no permitiría la conducción del impulso nervioso. Sin embargo, los nervios pueden conducir, porque a lo largo de cada neurona hay una estructura capaz de mantener en el medio íntimo concentraciones de sodio y potasio adecuadas para la conducción del impulso nervioso (5).

La homeostasis local también ocurre en estructuras que no poseen barreras como las que se acaban de mencionar. Basta la íntima contigüidad de sus elementos celulares. Así, por ejemplo, la matriz fluida del hiato sináptico tiene una composición diferente de la del medio interno general. Diferencia debida a que cada hiato sináptico recibe metabolitos tanto del nervio como del elemento inervado; dichos metabolitos sólo ejercen efecto en la función sináptica. Su rápida catabolización implica un aislamiento fisiológico entre el medio íntimo del hiato y el medio interno.

Hay casos especiales que valdría recordar, como el de las papilas gustativas. Requieren para su existencia—mejor dicho para su permanencia—de un hábitat que posea un factor liberado por los terminales nerviosos que están en íntimo contacto con las papilas (6). En otras palabras, dichos factores enriquecen el medio íntimo con un algo que no existiría sin nervios.

El caso de la pata de la salamandra también es interesante. No basta un medio interno regulado para su regeneración, es necesaria la presencia de terminales nerviosos (7).

Los elementos nerviosos no intervienen en el tejido epitelial. Necesita, para llegar a tener su propia textura, de una sustancia elaborada por las capas que inician la génesis del epitelio, que probablemente también se encarga de mantener la estructura epitelial (8).

\* \* \*

Los conceptos de homeostasis local y medio íntimo nos llevan a considerar que quizá puedan constituir un algo igual a lo que se entiende por funciones tróficas.

Hoy resulta difícil distinguir entre regulación homeostática local y efecto regulatorios tróficos.

Trofismo es un vocablo cuyo significado es demasiado amplio y por lo tanto es necesario precisar lo que se entiende como tal. Etimológicamente, "trófico" viene del griego y concierne a nutrición. En latín, implica un algo que da fuerza y aliento. Pero no todo lo que da fuerza y aliento atañe a lo trófico. El significado es más preciso y, de acuerdo a nuestro planteamiento, los factores tróficos sólo se refieren a situaciones de homeostasis local.

Entre las numerosas funciones tróficas, hay una que ha sido especialmente estudiada, la función neurotrófica.

La definición más aceptada es la formulada por Guth (9): "Correlaciones entre neuronas y elementos que ellas inervan, que se caracterizan por su larga duración y su capacidad de iniciar o de controlar modificaciones moleculares. Son por lo tanto responsables de la integridad estructural química y funcional de los conjuntos celulares inervados".

Esta definición es parcial, ya que se refieren al efecto trófico de una neurona sobre el elemento inervado; pero hoy día sabemos que hay efectos tróficos provenientes de las estructuras inervadas y que actúan sobre la neurona inervante.

Así interpretamos el factor de crecimiento neuronal de Rita Levi-Montalcini (10). Es sabido que el 85% de este factor es secretado por la glándula salival submaxilar. Esta glándula está inervada por fibras adrenérgicas y colinérgicas. Ambos tipos de neuronas, al ser esti-

muladas, producen secreción salival de distinta composición química, siendo cuantitativamente mucho más importante la proveniente de la activación colinérgica. Difícil fue entender que una glándula tuviera necesidad de doble inervación y que respondiese a dos transmisores químicos distintos. Hoy podemos sugerir que quizá el papel más importante de las terminales adrenérgicas en la glándula submaxilar sea el transporte axonal del factor de crecimiento nervioso metabolizado por la glándula y llevado —por el proceso de progresión axoplásmica— hasta las neuronas que residen en el ganglio cervical superior. La función de este factor es, en primer lugar, favorecer el desarrollo y mantener el eutrofismo de estas neuronas, una vez que han alcanzado su maduración. No hay que olvidar que el ganglio cervical superior pertenece funcionalmente al sistema que regula la irrigación encefálica.

Respecto a las influencias mutuas entre el elemento presináptico y postsináptico, hay un ejemplo de gran claridad, estudiado principalmente en un ganglio simpático (11, 12). Durante el desarrollo, las neuronas localizadas en la médula espinal llegan a inervar a las neuronas que residen en el ganglio simpático cervical superior. Las neuronas inervantes son colinérgicas y, parte de las inervadas, adrenérgicas. Ahora, para que una neurona sea colinérgica, requiere la capacidad de sintetizar en su perikarion acetilcolinotransferasa y —a su vez— la adrenérgica requiere para ser tal sintetizar tirosina hidroxilasa. Es interesante anotar que si no se establece una íntima contigüidad entre una neurona y otra, ninguna de las dos adquiere sus características propias. Es un proceso que precisa de la homeostasis local, además de la general. En otros términos, requiere procesos metabólicos de dos elementos celulares en íntima relación espacial. A su vez, esta colaboración intercelular repercute en la homeostasis general. Es bien sabido que las regulaciones del medio interno están bajo el control del sistema nervioso autónomo y que, para ello, es necesaria la presencia de terminales colinérgicos y adrenérgicos. El mecanismo de la influencia intercelular no es bien conocido. Se puede suponer que basta el contacto íntimo o que existen factores tróficos que actúan en uno u otro sentido.

La homeostasis es un proceso innato. Sin embargo, se ha podido demostrar que sus mecanismos pueden ser modificados en determinadas situaciones experimentales, como por ejemplo en una reinervación heterogénea (13, 14). El cambio de inervación adrenérgica por colinérgica de un efector (reinervación heterogénea) induce por parte del elemento inervado la síntesis de metabolitos necesarios para la homeostasis local que exige la nueva condición experimental.

\* \* \*

Hemos considerado que libertad biológica implica la existencia de numerosos sistemas reguladores de la organización de un ser. Y hemos postulado que la libertad biológica depende esencialmente de dos tipos de homeostasis, la general y la local. Y hemos dicho que ambos grupos de regulaciones están al servicio de las estructuras superiores (en sentido fisiológico) del sistema nervioso central. Para ser más explícitos: un individuo que por razones patológicas sólo conserva una vida vegetativa no posee libertad biológica, aun cuando sus sistemas reguladores estén activamente funcionando.

Claude Bernard —hace cien años— suponía que un organismo estaba formado por un conjunto de seres simples. Hoy día el desarrollo de la biología celular demuestra que la organización de la célula es tan rica como el conjunto que constituye un organismo complejo. Esta posición nos lleva a pensar en la necesidad de la existencia de mecanismos reguladores intracelulares y a sugerir que algunos de ellos puedan ser análogos a los que ocurren en la homeostasis general o local. Los organelos podrían corresponder a los elementos anatómicos de Claude Bernard y el citoplasma al medio líquido donde ellos habitan. Es justo entonces hablar de una homeostasis intracelular. Sin embargo, en esta ocasión no entraremos a analizarla.

Propiedad esencial del ser vivo es la capacidad de mantener estabilidad dinámica en un sistema de naturaleza inestable. La muerte se

puede entonces definir como la cesación de la inestabilidad. La vida nunca *es*, siempre *está siendo*. Posee un régimen de permanente desaparición y reaparición. El substrato que la alberga tiene la capacidad de hacerse a sí mismo, característica denominada por Maturana y Varela (15) como "autopoiesis". Estos autores han definido la autopoiesis como un "sistema homeostático que tiene a su propia organización como la variable que mantiene constante".

La propia organización de cada tipo de organismo debe mantenerse constante para que pueda permanecer en el tiempo. En otros términos, poseer memoria.

Ya lo pensó San Agustín en el siglo IV a.C., al expresar: "No he podido comprender la fuerza de mi memoria, a pesar de que ella constituye la esencia del ser yo mismo".

#### REFERENCIAS

1. BERNARD CLAUDE. *Les Phénomènes de la Vie*. Paris, 1878.
2. CANNON WALTER B. *The Wisdom of the Body*. London, 1932.
3. WEN-CHEN, L., ARANDA y LUCO J.V. *Animal Behav.* 18:725, 1970.
4. LUCO J.V. *Anales de la Facultad de Medicina.* 44:351, 1959.
5. HOYLE G. *Nature (Lond)* 169:281, 1952.
6. ZALEWSKI A. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 228:344, 1974.
7. SINGER M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 228:308, 1974.
8. RUDLANI PH., JIMÉNEZ DE ASUA L., *Biochim. Biophys. Acta* 560:91, 1979.
9. GUTH, L. *Neuroscience Res. Prog. Bull.* 7:1, 1969.
10. LEVI-MONTALCINI R. *Harvey Lect.* 60:217, 1966.
11. BLACK, I.B., HENDRY, I.A., IVERSEN, L. *Brain Res.* 34:229, 1971.
12. BLACK, I.B., HENDRY, I.A., IVERSEN, L. *J. Neurochem.* 19:1367, 1972.
13. LENNON, A.M., VERA, C.L., REX, A., LUCO, J.V. *J. Neurophysiol.* 30:1523, 1967.
14. INESTROSA, N., MÉNDEZ, B., LUCO, J.V. *Nature (Lond.)* 280:504, 1979.
15. MATURANA, H., VARELA, F. *De Máquinas y Seres Vivos*. Ed. Universitaria, Santiago, 1972.