

DEL INSTITUTO DE FISILOGIA
de la
Universidad de Concepción (Chile)
Director: Prof. Dr. H. Kallas

Acción cardiovascular de la saliva

(Con 6 figuras)

por

H. Kallas y B. Günther

(Recibido por la Redacción el 11—XII—1941)

INTRODUCCION

Numerosos autores han afirmado la existencia de sustancias vasoactivas en la saliva (Hunt, 1915, Guggenheim y Loeffler, 1916), pero sólo los trabajos más recientes se han ocupado en forma sistemática de los factores determinantes de la acción cardiovascular de la saliva.

Partieron estas investigaciones con los trabajos de Frey, Kraut y Werle entre otros (1926-1929, que lograron demostrar en la orina la presencia de una sustancia hidrosoluble, dializable, pobre en nitrógeno y de acción francamente hipotensora. Posteriores investigaciones de los mismos autores, como también los trabajos de Gley y Kisthinos (1928), revelaron que la fracción hipotensora de la orina provenía del páncreas. Este factor hormonal, la llamada "calicreína", se diferencia claramente de otras sustancias hipotensoras de origen pancreático (colina, acetilcolina, ácido adenílico e histamina). La sustancia es idéntica al "Angioxyl" (Elliot y Nuzum, 1931).

Es interesante hacer notar que ya Gibbs (1935), como también Feldberg y Guimaraes (1935) trataron de individualizar un cuerpo hipotensor en la saliva, que además poseía la propiedad de excitar la secreción salival. Según estos autores esta sustancia no puede identificarse con la acetilcolina u otra sustancia de provenienciá tisular. La propiedad hipotensora y la acción sobre la secreción salival no pueden atribuírsela a una misma sustancia, a pesar de que ambas son destruídas por la ebullición. En 1936 Ungar y Parrot se ocuparon nuevamente de la misma sustancia y sugirieron su identidad con la calicreína. Pensaron además en la posibilidad de que esta sustancia pudie-

se desempeñar un rol importante en la transmisión de impulsos vasodilatadores del nervio lingual. En 1936 Walawski realiza un extenso trabajo sobre la acción hipotensora y cardiovascular de la saliva, pero no hace referencia acerca de la naturaleza de la substancia que podría intervenir.

Koranyi y colaboradores (1937) demostraron en un minucioso estudio, que el principio hipotensor salival era idéntico a la calicreína. El descubrimiento de la existencia de este principio hormonal en la cavidad bucal, como también que el lugar de su formación eran las glándulas salivales mismas, es debido principalmente a dichos autores. Encontraron cantidades extraordinariamente elevadas de calicreína en la saliva humana (2600 unidades de calicreína en la saliva secretada durante el día; en casos patológicos, como por ejemplo en la nefroesclerosis, en la uremia, pudieron revelar hasta 40 000 unidades). La existencia de la calicreína salival fué confirmada más tarde por Werle y Rhoden (1936), como también por Werle y Korsten. Frey (1938) extrajo de una fístula salival humana 1.8 unidades por c. c. Nosotros en 1938 logramos extraer de las glándulas salivales del hombre cantidades apreciables de dicho principio activo.

En trabajos realizados en este Instituto (1938-1940), se han publicado los resultados sobre la calicreína salival en condiciones normales y patológicas. En el presente trabajo nos referiremos brevemente a una serie de experimentos relacionados con el mismo problema.

MÉTODOS

En nuestras investigaciones utilizamos saliva humana, recogida siempre en idénticas condiciones y filtrada a continuación. Se realizaron los experimentos en conejos y ranas (*Calyptocephalus Gayi*). La presión arterial se determinó en el conejo (narcosis con uretano) mediante un manómetro de mercurio, como también con un manómetro elástico. La saliva filtrada se inyectó en la vena marginal de la oreja del conejo.

Se midió también el volumen-minuto del corazón de rana perfundido con una solución fisiológica. Previa ligadura de los vasos pulmonares y de la ramificación derecha de la aorta, se procedió a colocar una cánula en la vena cava inferior, que estaba unida por medio de un tubo de goma con un frasco de Mariotte, que contenía la solución fisiológica. Otra cánula de vidrio, colocada en la aorta permite la salida del líquido, que era transportado por el corazón a cierta altura (presión arterial) y en el extremo se recogían las gotas en un tubo graduado para medir el volumen-minuto. La saliva era inyectada lentamente en el lado venoso.

Se utilizó también la preparación de Laewen-Trendelenburg, tal como se describió en los trabajos precedentes, con el fin de estudiar la acción de la saliva sobre los vasos periféricos.

Por primera vez se hicieron determinaciones de la cronaxia del corazón aislado de rana bajo la influencia de la saliva. Para

esto se utilizó un cronaxímetro con descarga de condensadores. Los electrodos impolarizables estaban formados por dos alambres de Ag-AgCl, uno de ellos fijaba el corazón sobre un trozo de corcho y el otro estaba clavado en la punta del ventrículo. Para conseguir la detención del corazón se había extirpado el seno venoso. La preparación era sumergida en la mezcla de saliva con solución de Ringer y solamente se retiraba de ella para hacer las mediciones.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

A) Influencia sobre la presión arterial del conejo.—Al comparar nuestros resultados referentes a la acción hipotensora en el conejo con los resultados de otros autores, se constata que la acción hipotensora está en relación directa con la cantidad de saliva inyectada. Esta observación concuerda con los experimentos realizados por Walawski (1936).

Si se inyecta 0.5 c. c. de saliva filtrada en la vena marginal, se produce un descenso de la presión arterial de corta duración. Se acentúa el efecto si se inyecta una dosis mayor (1 c. c.), que en algunos casos puede hasta ocasionar la muerte por detención de la actividad cardíaca. Cuando las dosis no son letales, el descenso de la presión puede perdurar hasta por 10 a 15 minutos, observándose además una franca **disminución de la presión diferencial**. En la paradentosis, como también en la gingivitis, el efecto hipotensor aumenta considerablemente (Tesis de Sandoval, 1941).

Es particularmente interesante que la inyección en la vena marginal de una dosis mayor de saliva (3 c. c. por Kg. de peso del animal) produce en el conejo una sintomatología sumamente grave: convulsiones tónico-clónicas, miosis, opistótonos, cianosis, relajación de los esfínteres y finalmente detención del corazón, asfixia y muerte.

También Schneider y Springorum (1939) observaron un colapso grave del animal, cuando se inyectaban preparados purificados de padutina.

Recientemente van Winkle jr. (1941), utilizando grandes dosis de calicreína (padutina) en palomas, pudo constatar una grave intoxicación con una sintomatología muy semejante a la que nosotros nos hemos referido más arriba. La **parálisis respiratoria precede a la detención del corazón**.

Era lógico pensar en la posible intervención de la histamina, colina o del ácido adenílico, pero las cantidades que pudiesen existir de estas sustancias en las pequeñas dosis de saliva que se han administrado en nuestros casos son tan insignificantes, que podemos excluir su participación.

B) Efectos de la saliva sobre los vasos periféricos.—La mayoría de los autores han encontrado con la "Padutina" una vasodilatación periférica en ciertos territorios, que explicaría en

parte la hipotensión arterial. Nosotros hemos observado, tanto con la saliva, como con la Padutina en la preparación de Laewen-Trendelenburg, una disminución del volumen del líquido que circula en la unidad de tiempo (vasoconstricción periférica; un efecto puramente adrenalínico). También este efecto adrenalínico es mayor con las salivas de parodonticos.

C) **Acción de la saliva sobre el trabajo del corazón perfundido de rana.**—Son muy escasos los datos en la literatura de nuestro alcance sobre la acción directa de la saliva sobre el corazón. Walawski (1936) describió en el corazón aislado del sapo y del conejo, una acción inótropa negativa, una prolongación de la fase diastólica y una constricción de las coronarias, por la acción de la saliva. Nuestras observaciones personales dieron los siguientes resultados:

Si se inyecta 0.5 c. c. de saliva filtrada en el lado venoso, se produce un pequeño aumento del volumen-minuto; en cambio una dosis mayor (más de 1 c. c.) produce un efecto doble: en primer lugar una **detención del ventrículo en diástole** durante un tiempo variable, que puede llegar hasta 30 minutos y que depende del volumen-minuto en el momento de la inyección (concentración de la saliva que llega al corazón). En seguida el corazón reinicia espontáneamente su actividad con un alza brusca del volumen-minuto, llegando a valores 2 ó 3 veces superiores a la cifra antes de la inyección (acción inótropa positiva). Este efecto perdura por largo tiempo (fig. 1). Durante la fase de detención del ventrículo, las aurículas generalmente continúan latiendo con su ritmo habitual, aunque más débilmente. Después de la fase del bloque aurículo-ventricular total (acción dromótropa negativa), el ventrículo se contrae inmediatamente

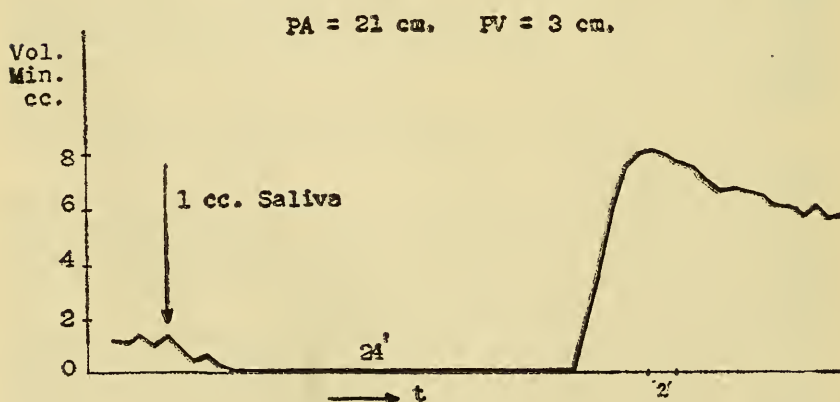


FIGURA 1.

Perfusión de corazón de rana. PA = presión arterial en cms. de agua. PV = presión venosa igualmente en cms. de agua. Vol. min. = volumen-minuto expresado en c. c. Tiempo t en minutos. Obsérvese la detención del trabajo cardiaco durante 24 minutos y la acción inótropa positiva ulterior.

con el mismo ritmo que la aurícula (o pasando por un período breve de disociación aurículo-ventricular incompleta). El **sístole ventricular** es mucho más intenso y energético que al comienzo del experimento.

La **atropina** no modifica el doble efecto típico de la saliva; sin embargo acorta ligeramente el tiempo de detención ventricular. La **histamina** (en dosis de 10 hasta de 100 gama) produce solamente un efecto inótropo positivo, de tal manera que no puede ser la substancia responsable de la acción de la saliva sobre el corazón (fig. 2). Entre las substancias vasodilatadoras estudiamos además la acción del **ácido adenílico**, componente principal del preparado Bayer "Lacarnol". Este produce una disminución repentina del volumen-minuto del corazón, junto con una modificación del ritmo (bradicardia característica del Lacarnol) con ausencia de la acción inótropa positiva (véase fig. 2).

PA = 25 cm. PV = 3 cm.

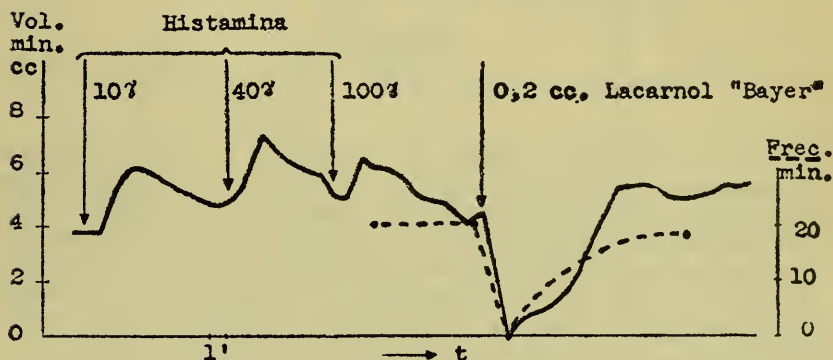


FIGURA 2.

Inyección sucesiva de dosis crecientes de histamina (expresadas en milésimos de miligramos). Sólo hay acción inótropa positiva. En seguida se inyectó 0.2 c. c. de Lacarnol (preparado rico en ácido adenílico) y se observa la disminución del volumen-minuto, pero sin inotropismo positivo posterior. La línea punteada indica la frecuencia por minuto.

La **Padutina** parece ser la única substancia que produce el doble efecto típico de la saliva, como puede apreciarse claramente en la fig. 3.

Si se calienta la saliva a la temperatura de 100° C durante media hora, el efecto inhibitor disminuye, manteniéndose igual la acción inótropa positiva, en contraposición con algunos autores ya anteriormente mencionados, que observaron una destrucción del principio activo por un calentamiento a 100° C durante 10 minutos. Esta discrepancia podría deberse a la diferente sensibilidad del test empleado en uno y otro caso, puesto que ellos usan como índice el descenso de la presión arterial en el perro y nosotros utilizamos la perfusión de un corazón aislado de rana (fig. 4).

Vol.
min.
cc

PA = 27 cm. PV = 3 cm.

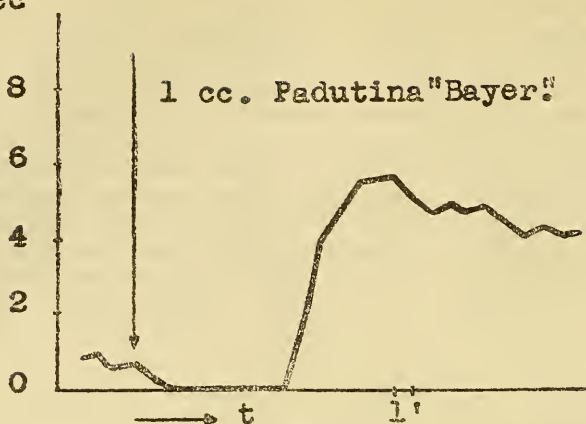


FIGURA 3.

Acción de la Padutina; idéntica al efecto de la saliva.

Es por demás conocida la existencia de una substancia inactivadora en el suero sanguíneo, que al cabo de algunos minutos anula la acción de la calicreína (Kraut, Frey y Werle, 1932). La reiniciación espontánea de la actividad cardíaca, después del período de paralización, podría ser motivada por la destrucción de la substancia activa en contacto con el corazón por un principio inactivador presente en el músculo cardíaco. Para revelar

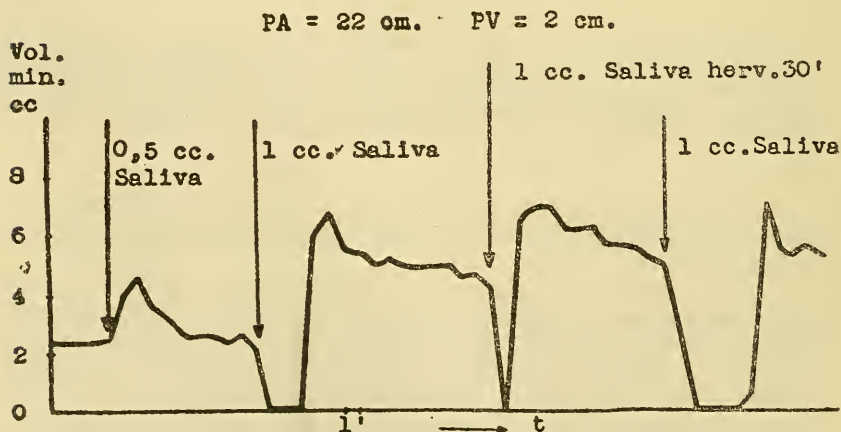


FIGURA 4.

Si se hierve la saliva durante 30 minutos el efecto inhibitor disminuye, sin que se modifique el efecto inótrupo positivo.

este principio hemos puesto la saliva en contacto con un corazón aislado, durante algunas horas, y en seguida hemos inyectado esta saliva. El efecto inhibitor se reduce considerablemente, de tal manera que con esto queda demostrado que en el músculo cardíaco debe existir este principio inactivador. Un corazón triturado y colocado en saliva (durante 30 minutos a 37° C, para acelerar la posible reacción) disminuye el efecto inhibitor de la saliva en forma indiscutible (fig. 5).

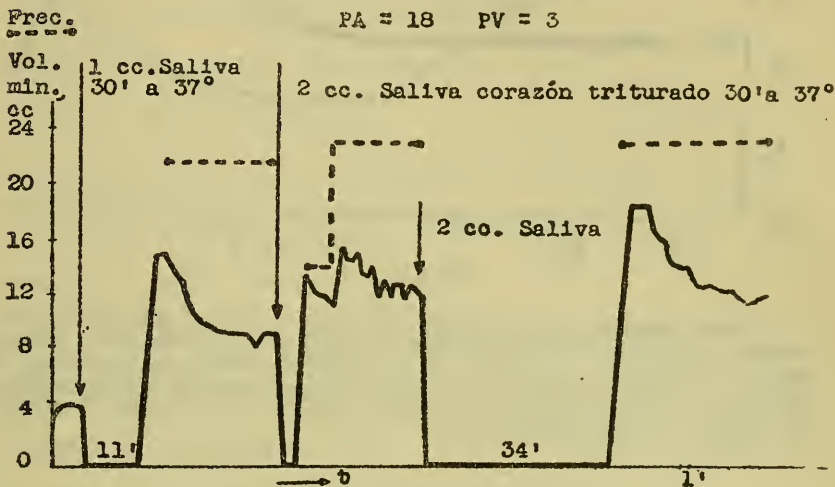


FIGURA 5.

Primera inyección de control (1 c. c. de saliva filtrada y calentada a 37° durante 30 minutos. Segunda inyección de la saliva que había estado en contacto con el corazón triturado durante 30 minutos a 37° C. Tercera inyección, control con saliva filtrada. Trazo punteado: frecuencia por minuto.

D) Estudio de la excitabilidad del corazón aislado de rana.—Con el objeto de evaluar más exactamente la acción inhibitora de la saliva sobre el corazón, hemos hecho determinaciones de la cronaxia cardíaca durante la acción de la saliva (fig. 6).

En los corazones de rana conservados durante largo tiempo en una solución de Ringer, se constata un descenso paulatino de la reobase, con una conservación de los valores de la cronaxia. Si al Ringer se agrega cantidades determinadas de saliva y se sumerge el corazón en dicha mezcla, se observa un aumento discreto de la reobase y un alargamiento considerable de la cronaxia, que en algunos casos puede hasta cuadruplicar su valor inicial. Si se vuelve a colocar en Ringer, la cronaxia del corazón tiende hacia sus valores iniciales (reversibilidad del fenómeno).

En conclusión puede decirse que la saliva produce una gran disminución de la excitabilidad cardíaca.

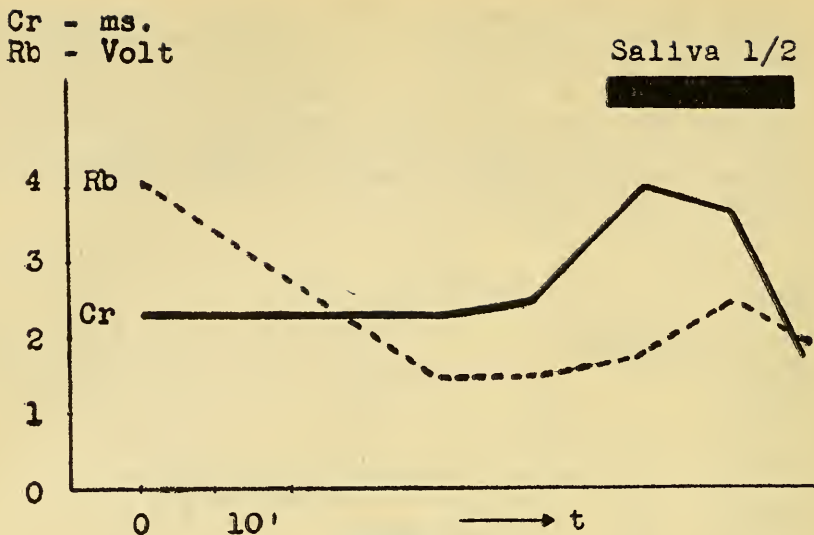


FIGURA 6.

Excitabilidad del corazón aislado de rana. La reobase (línea punteada) expresada en voltios y la cronaxia en milésimos de segundo (ms). Se sumerge el corazón en una mezcla de una parte de saliva con dos partes de solución de Ringer. Se observa un aumento de la cronaxia y de la reobase, que regresan rápidamente a sus valores iniciales, al sumergir el corazón en solución de Ringer solamente.

RESUMEN

1) La inyección de saliva filtrada en la vena marginal de la oreja del conejo produce una hipotensión arterial pasajera y con dosis mayores efectos letales.

2) En la preparación de Laewen-Trendelenburg se observa una marcada vasoconstricción por efecto de la saliva.

3) La saliva tiene una acción inótropa positiva sobre el corazón de rana (aumento del volumen-minuto) y con dosis mayores produce la detención del corazón por un tiempo variable, con reiniciación espontánea de su actividad, conjuntamente con un enorme aumento del volumen-minuto.

4) El efecto de la saliva no se debe ni a la histamina, ácido adenílico o a la colina, sino con toda probabilidad a la caliceína (Padutina), única substancia con la que se puede reproducir el efecto antes descrito.

5) En el músculo cardíaco debe existir un principio inactivador de la caliceína salival.

6) La ebullición durante media hora de la saliva no destruye totalmente el principio activo, en contraposición con las observaciones de otros autores.

7) La saliva produce un aumento reversible de la cronaxia cardíaca.

BIBLIOGRAFIA

- Elliot y Nuzum. cit. según Gaddum y Dale.—Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. G. Thieme, Leipzig. 1936.
- Feldberg y Guimaraes.—J. Physiol., 1935, 85:15-36.
- Frey y Kraut.—Hoppe-Seyl. Z. 1926, 157.
- Frey, Kraut y Werbe.—Klin. Wschr., 1932, 846.
- Frey.—Ber. ges. Physiol., 1938, 104:101.
- Gibbs.—J. Physiol, 1935, 84:33.
- Gley y Kisthinos.—C. R. Soc. Biol., París, 1928, 1899.
- Guggenheim y Loeffler.—Biochem. Z. 1916, 74:208.
- Hunt.—Cit. según Gaddum y Dale.
- Kallas y Poch.—Bol. Soc. Biol., Concepción, 1940, 14:117-122.
- Koranyi, Szenes y Hatz.—Dtsch. med. Wschr., 1937/I, 55.
- Sandoval.—Tesis, Concepción. 1941.
- Schneider y Springorum.—Dtsch. med. Wschr., 1939/II, 1643.
- Ungar y Parrot.—C. R. Soc. Biol., París, 1936, 1052.
- van Winkle jr.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1941, 46:220-222.
- Walawski.—C. R. Soc. Biol., París, 1936, 29.
- Werle, Rhoden.—Biochem. Z., 1936, 286.
- Werle y Korsten. cit. según Koranyi.—Koranyi y Szenes. Klin. Wschr., 1939, 544.
-

