

# Desde hace cien años a esta parte en Fisiología (1915-2015)

Jorge de Costa Ruiz

Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia.  
jocoru@um.es

## INTRODUCCIÓN

El transcurso de 100 años en cualquier ciencia puede suponer un cambio total, sobre todo si, en el año 0, esa ciencia está naciendo o aún no lo ha hecho. Sin embargo, en 1915, la Fisiología referida al ser humano era una disciplina plenamente asentada. Las llamadas escuelas francesa y alemana de Fisiología estaban firmemente desarrolladas. Hacía casi un siglo que François Magendie había hecho sus trabajos sobre el sistema nervioso, 80 años que Johannes Müller había publicado su primera edición del *Handbuch der Physiologie* y 70 desde que Carl Ludwig había publicado su diseño del quimógrafo<sup>[4]</sup>. Se cumplían 50 años de la publicación de la *Introducción al estudio de la medicina experimental* de Claude Bernard<sup>[5]</sup>, donde se desarrolló el concepto de medio interno. Walter B. Cannon, el autor del concepto de homeóstasis, ya estaba estudiando la función de la glándula adrenal en las situaciones de emergencia en los animales, lo que llevó al establecimiento de la importancia de esa glándula en las respuestas de “lucha o huida” (fight or flight)<sup>[7]</sup>. Pero la inesperada prolongación de la I Guerra Mundial detuvo muchos proyectos, sobre todo en Europa. De hecho, no hubo concesión de premios Nobel de Fisiología o Medicina entre los años 1915 y 1918, siendo el último concedido antes de este periodo el de Robert Bárány por sus estudios sobre fisiología y patología del aparato vestibular<sup>[1]</sup>.

España se libró de la marea autodestructiva del resto de Europa, lo que facilitó el mantenimiento de una actividad científica, aún incipiente, consistente en la construcción de laboratorios de Fisiología, tanto docentes como de investigación. Los focos fueron las Universidades de Barcelona y de Madrid, gracias al favorable ambiente intelectual de ambas capitales que propició, a lo largo del siglo XIX, la ruptura del aislamiento científico de España<sup>[4]</sup>. La creación, en 1907 y a la sombra de la Institución Libre de Enseñanza, de la Junta para la Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas supuso el cambio definitivo en este sentido, hasta el punto que se ha denominado a esa época la *Edad de Plata* de la ciencia española. La Junta estuvo presidida por Santiago Ramón y Cajal desde su creación hasta la muerte de éste en 1934. Dependiente de la Junta, se fundó el Instituto Nacional de Ciencias, cuya función era completar los estudios y realizar trabajos de investigación en diversas

áreas: geología, zoología, botánica, paleontología y prehistoria, histología e histopatología del sistema nervioso, física, química, matemáticas y fisiología general, laboratorio este último que comenzó a funcionar en 1916 bajo la dirección de Juan Negrín. Desgraciadamente, la Junta fue desmantelada al final de la guerra civil en 1939, creándose a partir de su estructura el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

En la Universidad de Madrid, en 1915, era catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina José Gómez Ocaña (figura 1), quien potenció enormemente el trabajo experimental, tanto a nivel docente como investigador (hasta la reforma educativa de 1900, la enseñanza de las ciencias en general era exclusivamente teórica). Fue autor del texto *Fisiología humana teórica y experimental*, cuya última edición se hizo en 1915. Quizás fue el primer fisiólogo español con proyección internacional, participando en Congresos Internacionales de Fisiología, de cuyo comité organizador formó parte, y manteniendo una estrecha relación con algunas de las figuras europeas en este campo, como Charles Richet e Ivan P. Pavlov. Trabajó sobre la localización cerebral de funciones orgánicas y sobre el tiroides. Y, curiosamente, también fue presidente de la Real Sociedad Española de Historia Natural en 1909<sup>[4,11]</sup>.

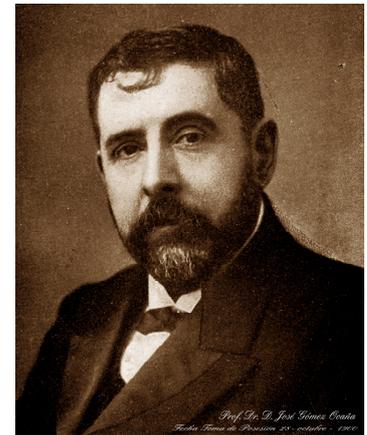


Figura 1. José Gómez Ocaña  
<http://www.bancodeimagenesmedicina.es/banco-de-imagenes/retratos/gomez-ocana-jose-461.html>

En 1907 se creó el Institut d'Estudis Catalans, y en 1915 ya estaba consolidado como el más importante impulsor de la investigación científica en Cataluña, siendo uno de los puntales de la sección de ciencias August Pi i Sunyer (figura 2). Catedrático de Fisiología de la Universidad de Barcelona desde 1916, destacó no sólo por su intenso trabajo científico, si no por el potente grupo de investigación que creó.

Inicialmente trabajó en los mecanismos fisiológicos de la inmunidad celular, para posteriormente abordar estudios de fisiología experimental sobre los reflejos quimiorreceptores y su papel en los movimientos respiratorios.

Desgraciadamente Pi i Sunyer fue uno de los muchos intelectuales y científicos que tuvo que exiliarse al final de la guerra civil <sup>[4,11]</sup>.



**Figura 2. August Pi i Sunyer**  
<http://www.metgesalexili.cat/ub-professorat.html>

En 1915 sólo existían en España dos Facultades de Ciencias con estudios de Ciencias Naturales: las de las Universidades de Barcelona y de Madrid, en la primera, de muy reciente creación (1910), mientras que la segunda los impartía desde 1857, aunque se modificaron notablemente en 1900, con la reforma de ese año del ministro García Alix. Estos estudios incluían tanto materias de Biología como de Geología, contando, como novedad, con una Organografía y Fisiología Animal en el tercer curso de la licenciatura, dando así más importancia a asignaturas de mayor carácter experimental <sup>[3]</sup>.

## CIENT AÑOS DE EVOLUCIÓN DE CONOCIMIENTOS

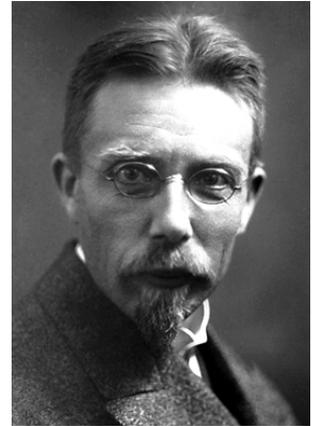
Como he indicado más arriba, en 1915 el cuerpo doctrinal de la Fisiología como ciencia estaba firmemente asentado y, por ello, su evolución está siendo un proceso en continuo crecimiento desde antes de esa fecha. Resulta muy difícil resumir en pocas páginas detalles de esos cambios, por lo que sólo voy a indicar los descubrimientos más importantes, siguiendo la línea de los hitos descritos en la web de la American Physiological Society y de uno de los índices de los descubrimientos más relevantes en cualquier campo científico como es el premio Nobel, en este caso el de Fisiología o Medicina <sup>[1]</sup>.

### • ANTON JULIUS CARLSON

Sueco de origen, estudió en EEUU y se doctoró en la Universidad de Stanford, pasando luego a la de Chicago. Después de un tiempo trabajando sobre el control nervioso del corazón del cangrejo cacerola, realizó una serie de estudios sobre la regulación del apetito, la fisiología del tiroides, el páncreas y la porción sensorial del sistema nervioso vegetativo. También realizó trabajos sobre el sistema nervioso de algunos ofidios y la lamprea. En 1916 publicó *The Control of Hunger in Health and Disease*. (<http://www.the-aps.org/fm/presidents/introajc.html>).

### • AUGUST KROGH

En 1920, August Krogh (figura 3) recibía el premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus estudios sobre el mecanismo regulador de la circulación capilar en el músculo esquelético, pues fue el primero en describir cómo se ajusta el flujo sanguíneo a las necesidades metabólicas de los tejidos mediante la apertura y cierre de las arteriolas y los esfínteres precapilares. Un premio que, de alguna manera, se daba también a una larga y productiva actividad científica. Krogh fue un pionero de la



**Figura 3. August Krogh**  
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1920/krogh-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1920/krogh-facts.html)

Fisiología Comparada (era, de hecho, catedrático de Zoofisiología en la Universidad de Copenhague). Hizo su Tesis doctoral sobre la respiración cutánea y pulmonar en los anfibios, que presentó precisamente en 1915. Con posterioridad al premio, también trabajó en problemas de osmorregulación, publicando un primer texto sobre el tema en 1939. También construyó instrumentos relacionados con el estudio de la respiración, como un espirómetro y un dispositivo para medir la tasa metabólica. A él también se le debe la adaptación para los gases de la ecuación de Fick para la difusión y el establecimiento del principio que lleva su nombre para el uso experimental de los animales como modelo para estudiar problemas de fisiología humana <sup>[10]</sup>.

### • EL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA

En 1921 Frederick Grant Banting y Charles Best publicaron el descubrimiento de la Insulina y su papel en la regulación de la glucemia. Esto supuso el rápido desarrollo del tratamiento de la diabetes, con lo que se liberó a la humanidad de las consecuencias de una enfermedad que podía llevar a la muerte, permitiendo a los afectados desarrollar una vida de calidad equivalente a la de los individuos sanos. Además, este descubrimiento supuso el surgimiento de la endocrinología como una disciplina diferenciada. Banting recibió en 1923 el premio Nobel de Fisiología o Medicina, junto con John James Rickard Macleod, por este descubrimiento <sup>[1]</sup>.

### • LA FISIOLOGÍA DE LA MICROCIRCULACIÓN

Sólo 6 años después de que Krogh recibiera el premio Nobel, Eugene M. Landis publicaba los primeros cálculos de

valores de la presión sanguínea en arterias, capilares y venas. Diseñó nuevos métodos para estudiar la microcirculación en el mesenterio de la rana, así como la permeabilidad de los capilares y los gradientes de presión que permiten la filtración-reabsorción en ellos <sup>[14]</sup>.

#### • ENTRANDO EN EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO

Desde que Cajal demostró que el sistema nervioso era una red constituida por elementos individuales, se abrió la puerta a responder a la pregunta de cómo la información viaja por esa red y contribuye al funcionamiento global del sistema. Durante los años 30, 40 y 50 del siglo pasado diversos grupos de un lado y otro del Atlántico fueron encadenando diversos descubrimientos trascendentales y, por ello, merecedores del premio Nobel. Así, en 1932 lo recibían Sir Charles Scott Sherrington y Edgar Douglas Adrian por sus descubrimientos sobre las funciones de las neuronas y ciertas zonas del sistema nervioso. En 1936 Sir Henry Hallett Dale y Otto Loewi, se hacían merecedores de él por sus estudios referentes a la transmisión química de los impulsos nerviosos en las sinápsis, descubriendo varios neurotransmisores. Corneille Jean François Heymans lo mereció en 1938 por sus hallazgos sobre los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos y su papel en los reflejos que regulan la respiración. La segunda guerra mundial supuso, además de la tragedia humana, un parón en las actividades investigadoras básicas y en la apreciación de sus resultados. No obstante, en 1944 la Fundación Nobel otorgaba este galardón a Joseph Erlanger y Herbert Spencer Gasser por sus descubrimientos relativos a las funciones altamente diferenciadas de las fibras nerviosas individuales.

Pero quizás el descubrimiento más notable referido al sistema nervioso de esta época fue el de la base iónica del potencial de membrana y del potencial de acción de las neuronas, resultado de una serie de trabajos desarrollados por Sir John Carew Eccles, Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley durante las décadas de los 30, 40 y 50, que les llevaron a descubrir los mecanismos iónicos implicados en la excitación y la inhibición en las porciones periféricas y centrales de la membrana de la célula nerviosa. Ello les valió el premio Nobel en Fisiología o Medicina de 1963, un año después de que lo recibieran Watson y Crick por desvelar la estructura del ADN <sup>[1]</sup>. Ellos demostraron que el gradiente de concentración de los iones inorgánicos, fundamentalmente  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , a un lado y otro de la membrana celular y la diferente permeabilidad de ésta a aquellos, son responsables de que las membranas estén cargadas eléctricamente, y que cualquier alteración de ese status suponga un cambio en el potencial de la membrana. También que los potenciales de acción, uno de los lenguajes del sistema nervioso, dependen

de un incremento súbito y limitado en el tiempo de la permeabilidad de membrana de la neurona al ión  $\text{Na}^+$ , con lo que éste entra a la cara interna de aquella, despolarizándola. La recuperación del potencial de membrana ocurre debido a que, además de que disminuya la permeabilidad de la membrana a los iones  $\text{Na}^+$ , aumenta la de los iones  $\text{K}^+$ , con lo que éstos salen hacia la cara externa de la membrana. El que se produzcan cambios en la permeabilidad de los iones implica que en la membrana deben existir canales específicos de cada ión inorgánico con la posibilidad de que se abran y se cierren según los estímulos, eléctricos o no, que le lleguen. A todo esto pudieron llegar, empleando como material biológico axones gigantes de calamar y un equipamiento que, a la luz de la tecnología actual en un laboratorio de neurofisiología, se podría considerar primitivo, empleando osciloscopios y no ordenadores como los que existen ahora. Además, desarrollaron las ecuaciones que permitieron predecir los cambios en la permeabilidad de la membrana para los iones en cada fase del potencial de acción, partiendo de un determinado gradiente de concentración de los iones a través de aquella y que estos cambios de permeabilidad estarían mediados por canales que atraviesan la membrana. En los tiempos en los que se hicieron los experimentos los conocimientos sobre todas estas estructuras eran escasos, por lo que los trabajos de Hodgkin y Huxley fueron también una anticipación a multitud de estudios que comprobaron las evidencias que subyacían en los procesos descritos por ellos. Tuvieron que pasar casi 40 años para poder caracterizar estructural y funcionalmente los canales iónicos (en 1991 Erwin Neher y Bert Sakmann recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos acerca de la función de los canales iónicos individuales en las células <sup>[1]</sup>). Además, las ecuaciones incluidas en sus trabajos han permitido el desarrollo de programas de simulación para ordenador <sup>[2]</sup>. Se da también la circunstancia de Huxley que trabajó sobre los mecanismos de la contracción muscular, publicando sus resultados casi simultáneamente con los del equipo de Hugh Huxley (que no tenía ninguna relación con Andrew) <sup>[1]</sup>.

La expresión externa final del funcionamiento del sistema nervioso es el comportamiento del animal que lo posee. El estudio de éste requiere una metodología muy distinta a la del análisis del interior del cerebro, aunque sean necesariamente complementarias, en la que la observación en las condiciones más naturales posibles permita el establecimiento de pautas, así como su asociación con situaciones por las que vaya pasando cada individuo. En esta línea, sus descubrimientos acerca de la organización y la obtención de patrones de comportamiento individual y social hicieron que el premio Nobel de 1973 fuera para Karl von Frisch, Konrad Lorenz and Nikolaas Tinbergen <sup>[1]</sup>.

El telencéfalo, los hemisferios cerebrales, asume las funciones más complejas del sistema nervioso. Ambos hemisferios están conectados por millones de fibras nerviosas, de manera que un hemisferio tiene siempre información de lo que hace el otro. Sin embargo, poco a poco se ha ido sabiendo que las funciones de ambos hemisferios no son simétricas. En 1981, el premio Nobel de Fisiología o Medicina también tuvo como protagonista el sistema nervioso, y una parte recayó en Roger W. Sperry por sus descubrimientos en relación con la especialización funcional de los hemisferios cerebrales. Por otro lado, una de las funciones sensoriales más importantes en el ser humano son las visuales. Hasta poco tiempo antes de la década de los 80, se pensaba que la imagen del entorno que se forma en la retina se proyectaba en la corteza cerebral como si ésta fuese una pantalla. David H. Hubel y Torsten N. Wiesel demostraron que la imagen que se forma en la retina en realidad se somete a un análisis paso a paso en un sistema de células nerviosas de la corteza cerebral ordenadas en columnas. En este sistema, cada célula tiene su función concreta y es responsable de un detalle específico en el patrón de la imagen retiniana. Por ello, en 1981, la otra parte del premio Nobel de Fisiología o Medicina correspondió a Hubel y Wiesel por sus descubrimientos sobre el procesamiento de información en el sistema visual <sup>[1]</sup>. También por sus trabajos sobre el sistema sensorial, en este caso en el campo de la quimiorrecepción olfativa, en 2004 el premio fue otorgado conjuntamente a Richard Axel y Linda Buck por sus descubrimientos sobre los receptores y la organización del sistema olfativo <sup>[1]</sup>.

Otra de las funciones importantes del sistema nervioso es la capacidad de hacer consciente el reconocimiento de dónde estamos, cómo encontrar el camino para ir a un sitio, y cómo podemos almacenar esta información de manera que podamos encontrar rápidamente la ruta la siguiente vez que hagamos el mismo camino. John O'Keefe, May-Britt Moser y Edvard I. Moser descubrieron la existencia en el cerebro de un sistema de posicionamiento, un "GPS interno", que permite orientarnos en el espacio, lo que demuestra una base celular para una función cognitiva superior. Por ello recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2014 <sup>[1]</sup>.

#### • DEL LENGUAJE QUÍMICO EN LA REGULACIÓN DE LAS FUNCIONES

Los avances tecnológicos fueron permitiendo la depuración de las técnicas para determinar la presencia y liberación de moléculas que intervienen en el funcionamiento del sistema nervioso y del endocrino. Ello les permitió a Sir Bernard Katz, Ulf von Euler y Julius Axelrod realizar los trabajos que les hicieron merecedores del premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1970 por sus descubrimientos sobre

los neurotransmisores en las terminaciones nerviosas y los mecanismos para su almacenamiento, su liberación y su inactivación. Treinta años después, la Fundación Nobel también premió nuevos trabajos realizados en estos temas, concediendo el premio a Arvid Carlsson, Paul Greengard y Eric R. Kandel por sus descubrimientos acerca de la transducción de señales en el sistema nervioso <sup>[1]</sup>.

Otro hito importante es el descubrimiento de las señales intracelulares y, en concreto, el del AMPc. Éste fue el primer mediador intracelular en ser descubierto como intermediario entre la unión de una hormona o un neurotransmisor a su receptor de membrana y la respuesta a nivel de la célula. El principal responsable de estos estudios fue Earl W. Sutherland, al que se le concedió, en 1971, el premio Nobel de Fisiología o Medicina por sus descubrimientos en relación con los mecanismos de la acción de las hormonas <sup>[1]</sup>. Veintitrés años después (1994), Alfred G. Gilman y Martin Rodbell recibieron también el premio Nobel por su descubrimiento de las proteínas G y el papel de estas proteínas en la transducción de señales en las células <sup>[1]</sup>.

Un universo casi infinito se abrió cuando se comprendió que los mediadores de señales químicas entre las células podrían ser también polipéptidos. Pero había que disponer de las técnicas adecuadas para estudiar la ubicación de sus lugares de síntesis y los mecanismos de liberación a los líquidos extracelulares. Y esto es lo que llevaron a cabo los investigadores que recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1977: Roger Guillemin y Andrew V. Schally, por sus descubrimientos en relación con la producción de hormonas peptídicas en el cerebro, y a Rosalyn Yalow, por el desarrollo de las técnicas de radioinmunoensayo para la determinación de aquellas <sup>[1]</sup>.

Aunque el dogma de que el sistema endocrino estaba formado por glándulas concretas ya se había diluido en la realidad de los conocimientos, la posibilidad de que los mediadores químicos se formaran a partir de los ácidos grasos constituyentes de la membrana de cualquier tipo celular fue una novedad, incluyendo el hecho de que actuaran a nivel local y en muy diversas funciones. Este es el caso de las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leukotrienos y otros derivados de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas. Este conocimiento fue impulsado por el trabajo de Sune K. Bergström, Bengt Samuelsson y John R. Vane, que recibieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1982, por sus descubrimientos acerca de las prostaglandinas y sustancias relacionadas biológicamente activas <sup>[1]</sup>.

Pero, una vez que las técnicas analíticas se desarrollaron suficientemente, se pudo comprobar que las sustancias reguladoras con actuación local o paracrina eran más regla

que excepción. Así, se pudo comprobar que el mantenimiento del estado de diferenciación en los distintos tejidos, e incluso la propia diferenciación durante el desarrollo embrionario, depende de una serie de factores de crecimiento, en su mayoría de naturaleza peptídica. Así, el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1986 fue otorgado conjuntamente a Stanley Cohen y Rita Levi-Montalcini por sus descubrimientos sobre los factores de crecimiento <sup>[1]</sup>.

En 1915 a nadie se le habría ocurrido que un gas como el NO (óxido nítrico) pudiese actuar como señal química en el sistema circulatorio y en otros lugares, como en los fotóforos bioluminiscentes de las luciérnagas: las dificultades tecnológicas impedían el desarrollo de estudios competentes sobre el tema. Sin embargo, 80 años después sí ha sido posible, y los grupos de investigación de Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad merecieron el premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1998 por sus descubrimientos sobre el óxido nítrico como una molécula de señalización en el sistema cardiovascular, donde ejerce una acción fundamentalmente vasodilatadora, por ejemplo, en el lecho vascular cardíaco, explicando el efecto de la nitroglicerina <sup>[2]</sup>. La exclusión de Salvador Moncada de este galardón, que hizo importantes aportaciones a este descubrimiento, reconocidas por la comunidad científica, generó el lógico descontento en la opinión pública internacional.

### • ¿CÓMO SE CONCENTRA LA ORINA EN EL RIÑÓN DE LOS MAMÍFEROS?

Aunque no es un tema que haya merecido la distinción específica de un premio Nobel, el mecanismo de concentración de la orina en el riñón de los mamíferos sí tiene un interés histórico, en tanto es un ejemplo de cómo un dispositivo estructural complejo consigue no sólo esta capacidad, adecuada para la vida en el medio aéreo terrestre en el que la principal limitación es la disponibilidad de agua, sino que aquella sea variable en función de la propia disponibilidad de agua, y que, además, el riñón sea también capaz de regular la excreción o retención de iones. En la primera mitad del siglo XX era conocido que los mamíferos podían formar una orina más concentrada que sus líquidos corporales y que la concentración era mayor o menor en función inversa de la disponibilidad de agua del individuo. Además, las técnicas de micropunción permitieron constatar que la concentración osmótica del intersticio renal aumentaba progresivamente de la corteza a la médula. Esto llevó al entendimiento de que la permeabilidad al agua, regulable por la vasopresina, del epitelio de los túbulos colectores, que llevan la orina formada de la zona cortical a la pelvis renal, permite la reabsorción de aquella y, por tanto, la mayor o menor concentración de la orina que finalmente irá por los uréteres hacia el exterior. Pero la pregunta más difícil de responder es qué mecanismos son los responsables de la

creación del gradiente de concentración cortico-medular del intersticio renal. La existencia de un elemento estructural peculiar, el asa de Henle, un segmento intermedio de la nefrona que hace un recorrido de ida y vuelta de la corteza a la médula renal, señaló a esta estructura como responsable de aquel gradiente. Pero la cuestión no era simple, ya que se fue viendo que el epitelio de la rama descendente del asa de Henle no es estructural y funcionalmente, en cuanto a permeabilidad al agua e iones y a la capacidad de transporte de NaCl, igual que el de la ascendente, el cual, además, presenta zonas diferenciadas en esos sentidos. El resultado es que el sistema funciona como un mecanismo multiplicador de contracorriente, según propusieron en primer lugar Kuhn y Ruyffel, y que fue luego modificado por Kokko y Rector, mecanismo que crea y mantiene el gradiente de concentración osmótica cortico-medular. Aunque todavía quedan puntos oscuros al modelo morfofuncional propuesto más recientemente por Knepper, Jen y Stephenson, es un claro ejemplo de la utilización de distintas técnicas, microscópicas, funcionales, simulación con modelos matemáticos, para comprobar el ajuste de las observaciones <sup>[15]</sup>.

### EL SURGIMIENTO DE LA FISIOLÓGÍA COMPARADA

Los primeros textos completos de Fisiología Animal Comparada son coetáneos de los de Fisiología Humana. Así, en 1839, William Benjamin Carpenter publicó en Inglaterra "Principles of General and Comparative Physiology", apareciendo en Estados Unidos en 1854 una edición especial y distinta de este texto <sup>[8]</sup>. Además, en la primera mitad del siglo XIX, varios autores insistieron en desarrollar un enfoque comparado de la fisiología, y algunos realizaron experimentos en distintas especies de invertebrados <sup>[13]</sup>. Por otro lado, de alguna manera los Nobel de Krogh, Timbergen, Lorentz y von Fritz lo eran por trabajos realizados en animales, además de que muchos de los experimentos que han llevado a avances claros en Fisiología se han hecho en animales de experimentación. Esto quiere decir que la Fisiología Animal ha ido creciendo de manera paralela y entrelazada a como lo ha hecho el todo que en realidad es la Fisiología. Como se trata de hacer un perfil histórico de un siglo y el abanico de cambios y tendencias es tan amplio y el espacio limitado, me voy a limitar a hablar de los cuatro científicos que, a juicio del que esto escribe, han rebasado fronteras en esta rama de la Fisiología en este periodo de tiempo.

### • CLIFFORD LADD PROSSER (1907-2002)

Zoólogo de formación, inicialmente hizo estudios de neurofisiología en invertebrados, llegando a colaborar tanto con Walter Cannon en Estados Unidos como con John Eccles en Inglaterra. En 1939 desembarcó en la Universidad de Illinois en Urbana, donde ejerció su actividad docente e

investigadora en el Departamento de Fisiología y Biofísica hasta su jubilación. Durante la segunda guerra mundial formó parte del equipo que estudió los efectos de altos niveles de radiación sobre humanos y animales. Su contribución científica más importante se refiere a la neurofisiología de invertebrados, si bien participó de manera esencial al desarrollo de conceptos sobre los mecanismos de adaptación al medio ambiente en general, y en la aclimatación térmica en ectotermos en particular. A nivel docente, su contribución más importante fue el denso texto “Comparative Animal Physiology”, en sus cuatro ediciones desde 1950 hasta 1991, que fue semillero de muchos estudiantes de grado y de postgrado, entre los que se incluye el firmante de este texto [12]

#### • KNUT SCHMIDT-NIELSEN (1915-2007)

Nació en Noruega, pero se formó en Dinamarca nada menos que con August Krogh, con cuya hija se casó. Aquel le orientó a estudiar los problemas de osmorregulación en cangrejos marinos. La segunda guerra mundial le encontró entre Noruega y Dinamarca, cuando ambas estaban ocupadas por los alemanes, volviendo finalmente a Copenhague, de donde tuvo que huir a Suecia antes del final de la guerra. Tras ello, volvió a Copenhague. Las limitaciones de la postguerra le llevaron a Estados Unidos, al Swarthmore College, en Pensilvania, donde empezó a trabajar en adaptaciones a la vida desértica en roedores. En 1952 pasó al Departamento de Zoología de la Duke University (el era zoólogo de formación), donde realizó la mayoría de sus trabajos. Éstos estaban principalmente relacionados con la osmorregulación en ambientes extremos, pasando un año en el norte de África estudiando las adaptaciones de los camellos al desierto, o en Asia estudiando, entre otras cuestiones, la adaptación al medio marino de la rana cancrívora. Fue un pionero en lo que se refiere a la realización de medidas fisiológicas en el campo y en el laboratorio, y en el reconocimiento de la relación íntima entre el medio ambiente de un animal y sus adaptaciones fisiológicas. También llamó la atención sobre la importante incidencia que tiene el tamaño corporal de un animal sobre sus funciones y sobre el interés de ello a la hora de desarrollar cualquier protocolo experimental, escribiendo

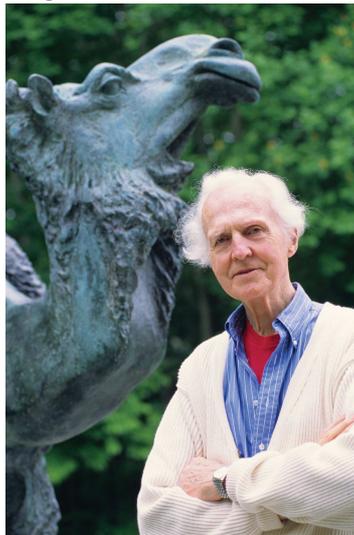


Figura 4. Knut Schmidt-Nielsen [18]

una documentadísima monografía sobre el tema. También reconoció que la locomoción supone típicamente un desafío extremo para los sistemas fisiológicos. Sus amenos libros de texto han significado un enorme cambio en la manera de enseñar la Fisiología Animal, como le ha ocurrido al autor de estas líneas. Escribió también un libro de memorias llamado, como no, “The camel’s nose: memoirs of a curious scientist” [18].

#### • WILLIAM S. HOAR (1913-2006)

Zoólogo de formación, desde 1939 trabajó un tiempo en las Universidades de New Brunswick y de Toronto, además de en la Junta de Investigación de Pesca de Canadá. En 1945 fue nombrado catedrático de Zoología y Pesca de la Universidad de Columbia Británica, donde estuvo trabajando prácticamente hasta su muerte en 2006. Su línea de investigación siempre estuvo relacionada con la fisiología de los peces, siendo autor de más de 100 publicaciones científicas, así como editor del Canadian Journal of Zoology y de la serie monográfica multivolumen Fish Physiology, editada desde 1969 hasta la actualidad. También fue autor de otro de los libros texto seminales de fisiología animal comparada, General and Comparative Physiology, que incluía multitud de datos referentes a invertebrados que tan útiles nos han sido a muchos profesores para ilustrar esa parte de los contenidos de las asignaturas de la materia, tan reducidos en otros textos.

#### • PETER WILLIAM HOCHACHKA (1937-2002)

Casi siempre trabajando en el Departamento de Zoología de la Universidad de Columbia Británica, este canadiense de ancestros auténticamente canadienses acumuló una producción científica ciertamente envidiable. Desde sus primeros trabajos sobre las consecuencias metabólicas del ejercicio, estableciendo una relación entre la dieta, las reservas hepáticas de glucógeno y la producción de lactato en la trucha, y de la aclimatación a la temperatura en los peces. Puso por primera vez de manifiesto que la aclimatación a la baja temperatura podía ocasionar un aumento en la síntesis de determinadas enzimas con objeto de compensar el efecto cinético adverso de la temperatura.



Figura 5. Peter William Hochachka [16].

Una progresión que llega hasta su último libro sobre Adaptación Bioquímica (subtitulado Mecanismos y procesos en la evolución fisiológica), en colaboración con su discípulo, colega y amigo de los primeros tiempos, George N. Somero. Durante esos más de 40 años estudiando, tanto en el campo como en el laboratorio, la manera en la que los mecanismos de producción de ATP se modifican para adaptarse y permitir que las diferentes especies animales puedan funcionar en ambientes muy diversos, sobre todo en aquellos casos en los que la disponibilidad de oxígeno es muy limitada. Por ejemplo, los invertebrados de zonas litorales que deben interrumpir su respiración durante la marea baja al quedar expuestos al aire, por lo que tienen que recurrir al metabolismo anaerobio. Pero si sólo produjesen lactato, éste se acumularía rápidamente, con lo que otros procesos metabólicos se verían perjudicados, al menos por la acumulación de ácido, por lo que sus rutas metabólicas se han adaptado para generar otros productos finales alternativos (propionato, alanopina, octopina, etc.). Otros ejemplos: los salmones durante las extenuantes migraciones reproductoras, las focas durante el buceo obligatoriamente en apnea, los carpines, esos peces brillantes de color rojo de los estanques, cuya capacidad de producir etanol (en lugar de ácido láctico) cuando se enfrentan a aguas deficientes en oxígeno fue puesta de manifiesto en primer lugar por su grupo, o el caso de las poblaciones humanas viviendo en los Andes o en el Himalaya<sup>[9]</sup>. Como afirmó su colega Somero, Hochachka fue una de las fuerzas más creativas en la fisiología comparada de la segunda mitad del siglo pasado. Su carrera fue realmente una aventura exploratoria, tanto en el sentido intelectual como en el geográfico. En síntesis, uno de los científicos más influyentes en la transformación de la fisiología comparada<sup>[16]</sup>.

## LA FISIOLÓGIA ANIMAL EN ESPAÑA

La investigación y la docencia de Fisiología Animal en España han ido mayoritariamente asociadas a las Universidades en las Facultades de Ciencias o Biología, pero también en las de Veterinaria y Farmacia, dado que, durante algún tiempo, la denominación de las plazas docentes de esta disciplina era la misma y los contenidos a impartir en cierto modo similares, aunque los programas dependían, y así lo hacen en la actualidad, de la iniciativa de los propios profesores y de los departamentos implicados. La evolución de la actividad científica en este área durante este último siglo ha sido paralela a la del resto de las ciencias: crecimiento lento a partir de la reforma de 1900 hasta 1939, con el fin de la guerra civil y la disolución de la Junta de Ampliación de Estudios, lenta recuperación desde 1944 y la reestructuración de los planes de estudio en las universidades y el crecimiento del CSIC, sitios en los que se llevaba a cabo la poca investigación que la situación económica permitía. En 1953 se establece el primer plan de estudios de Licenciado en

Biología, por lo que, hasta esa fecha, los egresados con conocimientos de biología y, por ello, más próximos a los de Fisiología Animal, lo son como Licenciados en Ciencias Naturales. La primera promoción de biólogos termina sus estudios en 1957 (solamente nueve licenciados), habiendo cursado una asignatura de Fisiología Animal (ya no aparece vinculada a la Organografía) en el quinto curso. Hasta 1964 las únicas Universidades que impartían la Licenciatura en Ciencias Biológicas eran la Complutense de Madrid y la de Barcelona, pero a partir de esa fecha se van aprobando sus estudios en otras: Autónoma de Barcelona, Granada, La Laguna, Oviedo, León, Santiago de Compostela, Sevilla, Valencia y la privada de Navarra<sup>[6]</sup>. Esto supuso un crecimiento de profesorado vinculado a estos estudios, incluidos los de Fisiología Animal, aunque con un muy limitado reflejo en desarrollo de la investigación debido a las enormes limitaciones presupuestarias. El crecimiento continuó hasta que en prácticamente todas las universidades españolas hay estudios de grado en Biología. La mejora de la situación económica durante este periodo hasta 2008 lo permitió, cubriendo inicialmente la contratación de personal, y posteriormente la subvención de proyectos de investigación, haciendo más fácil la internacionalización de los grupos mediante estancias en centros tanto europeos como de otros continentes, la elaboración de proyectos conjuntos, etc. Sin embargo, en ningún caso se formó un grupo equiparable, en cuanto a su, digamos, compromiso en la investigación en fisiología animal comparada, al que ha crecido alrededor de cualquiera de los cuatro científicos mencionados en el apartado anterior. Los más próximos son aquellos que investigan en fisiología de peces, en muchas ocasiones con vinculación a la acuicultura, tanto en universidades como en centros del CSIC. Hacer una descripción, ni siquiera esquemática, de los grupos de investigación actuales relacionados de alguna manera con la fisiología animal escapa del tamaño de este artículo, por lo que sólo citaré brevemente a los centros que fueron pioneros en este periodo en la docencia en Fisiología Animal en Facultades de Ciencias/Biología y de los cuales surgieron profesores e investigadores que se repartieron por centros de todo el territorio español.

### • UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

La asignatura de Organografía y Fisiología Animal en la Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense de Madrid fue impartida por profesores de otras materias hasta que se creó la cátedra de igual nombre y que ocupó el Dr. Salustio Alvarado Fernández (1897-1981) desde 1932 hasta 1968. Licenciado en Ciencias Naturales, se formó en el área de la histología, fue catedrático de Instituto en Girona, realizó una estancia de dos años en Alemania para efectuar unos estudios de botánica y, ya en la cátedra universitaria y tras la guerra civil que colapsó todas las actividades docentes e

investigadoras, trabajó en el Centro de Investigaciones Biológicas sobre histología, citología y organografía de diversas especies de invertebrados. Pero quizás lo que más trascendió de su actividad científica y docente fue la publicación de numerosos libros de texto de Biología y de Ciencias Naturales para prácticamente todos los niveles educativos. El autor de este artículo estudió el bachillerato e incluso la Biología del primer curso de la licenciatura en Ciencias Biológicas con libros de don Salustio, que, por cierto, incluían unas excelentes ilustraciones para entonces, la mayoría de ellas realizadas a plumilla<sup>[17]</sup>.

Tras la jubilación de don Salustio, accedió a la cátedra, ya con el nombre de Fisiología Animal, el Dr. Arsenio Fraile Ovejero. Farmacéutico de formación, pero biólogo de convicción, tenía una enorme vocación docente, con una amena capacidad comunicativa, aunque sólo utilizara palabra, tiza y pizarra para dar sus clases, vocación que mantuvo intacta hasta pocos días antes de su muerte en 1987. Aunque su línea de investigación siempre estuvo relacionada con la histamina y otras aminas biógenas en el cerebro de mamíferos, era poseedor de una gran erudición en Fisiología Comparada (por ello era temido por los opositores para plazas docentes en Facultades de Ciencias/Biología) conocimientos e inquietudes que nos supo transmitir a sus discípulos. Esta erudición le llevó a participar en la traducción y la elaboración de varios textos de Fisiología Animal. Con riesgo de ser injusto por omisión (perdonadme, la brevedad obliga, pero os recuerdo a todos), citaría, de entre sus discípulos y colaboradores, a Rosa Arahetes Portero, que se especializó en metabolismo lipídico, a Mónica de la Fuente, que lo hizo en inmunología y envejecimiento, y, cómo no, a Mercedes Alonso Bedate, directora de la Tesis de quien esto escribe, que mantuvo hasta su jubilación en 2005 la curiosidad suficiente como para conservar una intensa actividad investigadora que le llevó desde la embriología de anfibios hasta el estudio de la regulación endocrina de la ingesta en peces, camino en el que le han acompañado M<sup>ª</sup> Jesús Delgado e, inicialmente, Gustavo Barja, que derivó hacia la fisiología comparada del envejecimiento.

#### • UNIVERSIDAD DE BARCELONA

En la Universidad de Barcelona, la asignatura de Organografía y Fisiología Animal era impartida por catedráticos de otras disciplinas, hasta que en 1944 se creó una cátedra propia a la que accedió el Dr. Francisco Ponz Piedrafita, en la que se mantuvo hasta su traslado a la Universidad de Navarra en 1966. Le sucedió, ya con el nombre de Fisiología Animal, un discípulo suyo: el Dr. José Planas Mestre, que impulsó, hasta su muerte en 1995, el crecimiento de su departamento tanto en personal como en líneas de investigación, siempre dentro de un perfil de Fisiología Comparada. El profesor Planas además fue

promotor en España de la European Society for Comparative Physiology and Biochemistry. Formó a multitud de discípulos, entre los que destacaría, otra vez con riesgo de ser injusto por omisión, a Joaquim Gutiérrez Fruitós (Guti), que desarrolla, con su equipo, una intensa actividad investigadora en endocrinología y metabolismo en peces, así como a Lluís Palacios o Ginés Viscor.

#### • UNIVERSIDAD DE MURCIA

La docencia en Fisiología Animal en la Facultad de Biología (entonces sección en la Facultad de Ciencias) empezó en el curso 1978-79, cuando llegaron al cuarto curso los alumnos de la primera promoción. Los profesores contratados para ello, Pilar Mendiola y quien esto escribe, tuvieron que adaptarse a la carencia de espacio y de presupuesto, lo que les permitió realizar la actividad con 45.000 pesetas (270 euros) y empleando el equipamiento del laboratorio Loustau, entonces aún utilizado como laboratorio de prácticas de Biología. También se inició la actividad investigadora con el desarrollo de una Tesis sobre metabolismo de anfibios anuros en relación con el tipo de actividad locomotora. A continuación se incorporó otro profesor, Javier Martínez López, de la primera promoción de biólogos de esta Universidad. La incorporación del Dr. Salvador Zamora Navarro en 1983, con su bagaje de Nutrición Humana y de Nutrición en Acuicultura, y del Dr. Juan Antonio Madrid Pérez en 1991, con el suyo de Cronobiología, supuso el despegue definitivo en actividad docente, con la adaptación a los cambios legislativos, y el nacimiento y consolidación del grupo de investigación de Nutrición (de nuevo voy a ser injusto por la omisión en aras de la brevedad del largo listado de nombres de sus componentes – perdonadme, pero también os tengo en mi mente–; se puede encontrar en la web de la Universidad de Murcia), hasta llegar a ser el de mayor producción científica de la Universidad de Murcia.

#### REFERENCIAS

1. All Nobel laureates in physiology or medicine (2015). Nobel Foundation. Estocolmo, Suecia.  
[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/)
2. Álvarez de Toledo Naranjo, G. (1996). Axón. V 1.0. Sevilla.  
<http://www.secf.es/index.php/es/docencia/simulacionesordenador>.
3. Baratas Díaz, L.A. y Fernández Pérez, J. (1992). La enseñanza universitaria de las Ciencias Naturales durante la Restauración y su reforma en los primeros años del siglo XX. *Llull: Revista de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas*, 15 (28): 7-34.  
<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=62102>
4. Barona Vilar, J.L. (1991). *La fisiología: origen histórico de una ciencia experimental*. Akal, Madrid. 63 págs. ISBN: 84-7600-747-7

5. Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Éditions Garnier-Flammarion, Paris. 318 págs.  
[http://classiques.uqac.ca/classiques/bernard\\_claude/intro\\_etude\\_medecine\\_exp/intro\\_etude.html](http://classiques.uqac.ca/classiques/bernard_claude/intro_etude_medecine_exp/intro_etude.html)
6. Camprubí i García, P. (1997). *La profesión de biólogo: los estudios universitarios, las competencias profesionales, la organización colegial*. Colegio Oficial de Biólogos, Madrid. 536 págs. ISBN: 84-920903 6 7
7. Cannon, W.B. (1915). *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: An account of recent researches into the function of emotional excitement*. Appleton, 338 págs.  
<https://archive.org/details/bodilychangesinp00cannrich>
8. Carpenter, W.B. (1854). *Principles of comparative physiology*. 4 ed. London : J. Churchill, 1854, 770 págs.  
<http://books.google.es/books?vid=OFLspXORiNjghwWSD-Tl&id=uN-U-GJwHHOC&pg=PR3&dq=comparative+physiology>
9. de Costa Ruiz, J. (2003). Obituario: A Peter W. Hochachka. *Eubacteria*, 11: 18-19. <http://www.um.es/eubacteria/Eubacteria11.html>
10. Hurst, J.W., Fye, W.B. y Zimmer, H.G. (2006). August Krogh. *Clin. Cardiol.*, 29 (5): 231-233. <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960290514>
11. López Piñero, J.M. y Bujosa Homar, F. (2015). La web de las biografías. MCNBiografías. Madrid. <http://www.mcnbiografias.com/app-bio/>
12. Meisami, E., Best, P., Buetow, D., Ducoff, H. y Greenough, B. 2015. C. Ladd Prosser: May 12, 1907 - February 3, 2002. The American Physiological Society. Rockville Pike, Bethesda, MD. <http://www.the-aps.org/mm/Membership/Obituaries/C-Ladd-Prosser.html>
13. Natchin, Yu.V. y Chernigovskaya, T.V. (1997). Evolutionary physiology: history, principles. *Comp. Biochem. Physiol.*, 118A (1): 63-79. [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9629\(96\)00442-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-9629(96)00442-2)
14. Renkin, E.M. (2004). Eugene M. Landis and the physiology of the microcirculation. *Am. J. Physiol.*, 287 (5): H1889-H1890. <http://dx.doi.org/10.1152/classicessays.00018.2004>
15. Sands, J.M. y Layton, H.E. (2009). The physiology of urinary concentration: an update. *Semin. Nephrol.*, 29 (3): 178-195. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.008>
16. Somero, G.N. y Suárez, R.K. (2005). Peter Hochachka: Adventures in biochemical adaptation. *Annu. Rev. Physiol.*, 67(1): 25-37. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.041904.120836>
17. Teixidó Gómez, F. (2015). Los biólogos españoles. Madrid. <http://www.biologia-en-internet.com/fteixido/>
18. Vogel, S. (2008). Knut Schmidt-Nielsen. 24 September 1915 - 25 January 2007. *Biogr. Mem. Fell. R. Soc.*, 54 319-331. <http://dx.doi.org/10.1098/rsbm.2008.0010>