



### Selección de trabajos de Raymond Ahlquist

Ahlquist, R.P. (1945). The sympathomimetic vasodilating action of the aliphatic amines. *J Pharmacol Exp Ther.*, vol.85, pp. 283-7.

Ahlquist, R.P. (1946). The interaction of sympathomimetic pressor amines; inversion of the vonedrine pressor action by paredrine. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.*, vol. 35, n° 11), pp. 48-50.

Woodbury R.A.S.; Ahlquist, R. P. et al (1946). The inactivation of pitocin and pitressin by human pregnancy blood..*J Pharmacol Exp Ther.*, vol. 86, pp. 359-65.

Woodbury, R.A.; Ahlquist, R.P. (1946). The cutaneous vasodilating action of pitressin. *J Pharmacol Exp Ther.*, vol. 86, n°1, pp. 14-21.

Ahlquist, R.P. ; Woodbury, R.A. (1946). The influence of benzylimidazoline (prisco) on sympathomimetic vasoconstrictors and vasodilators. *Fed Proc.*, vol. 5, n°1 Pt 2, p.161.

## Raymond P. Ahlquist (1914-1983)

*José L. Fresquet Febrer*  
Universitat de València, España

Versión en pdf de:  
<http://www.historiadelamedicina.org/ahlquist.html>

*Diciembre, 2022*

Cuando murió Ahlquist, en una nota histórica, Wenger y Grenbaum señalaban que su teoría sobre los adrenergicos alfa y beta constituía una nueva llamada de atención sobre las relaciones interdependientes entre la investigación básica y la investigación clínica [1].

Los sensores situados en la superficie celular se denominan receptores. Permanecieron sin identificar durante décadas. A pesar de ello los científicos lograron desarrollar fármacos que actuaban específicamente a través de los mismos. No obstante, los mecanismos de acción continuaron siendo un misterio durante mucho tiempo. El farmacólogo Raymond Ahlquist fue uno de los que contribuyó al conocimiento de los mismos.

Existen pocas biografías de Ahlquist y, a pesar de que se trata de un personaje contemporáneo, los datos de las mismas difieren bastante, especialmente en lo que se refiere a fechas de nacimiento y muerte, estudios y puestos ocupados a lo largo de su vida. Trataremos de elegir aquéllos en los que hay más consenso.

Ahlquist nació en Missoula, Montana, el 26 de julio de 1914. Sus padres procedían de Suecia y educaron a su hijo en un ambiente de amor por la cultura y las lenguas. Su padre era auditor de la Compañía Ferroviaria Northern Pacific Railway.

Según R.C. Little pasó su infancia en Everett, Washington, y obtuvo el grado de bachiller en Farmacia en 1935 en la Universidad de Washington, Seattle. En 1937 terminó el máster en Farmacología y en 1940 ganó el doctorado en Farmacología (phD), todo ello en la Universidad

Ahlquist, R.P. ; Huggins, R.A.; Woodbury, R.A. (1947). The pharmacology of benzyl-imidazoline (Priscol). *J Pharmacol Exp Ther.*, vol. 89, n° 3, pp. 271-88.

Ahlquist, R.P. (1947). A note on the synergism of the central nervous system stimulants. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.*, vol. 36, n°12, pp. 414.

Ahlquist, R.P.; Woodbury, R.A. (1947). Influence of drugs, and uterine activity upon uterine blood flow. *Fed Proc.*, vol. 6, n° 1, p. 305.

Remington, J.W.; Hamilton, W.F.; Ahlquist, R. P. (1948). Interrelation between the length of systole, stroke volume and left ventricular work in the dog. *Am J Physiol.*, vol. 154, n° 1, pp. 6-15.

Ahlquist, R. P. (1948). A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.*, vol.153, n° 3, pp. 586-600.

Ahlquist, R.P. (1948). Comparative effects of sympathomimetic amines on the vasomotor resistance of the kidney, mesentery and leg. *Fed Proc.*, vol. 7, n° 1 Pt 1, p. 202.

Ahlquist, R.P. (1949). Influence of acute epinephrine hypertension on calculated resistance of canine femoral vascular bed. *Am J Physiol.*, vol. 159, n° 3, pp. 471-5.

Ahlquist, R.P. ; Hobensack, B.; Woodbury, R.A. (1949). A pharmacological study of N-methyl-N-cinnamyl-2-phenyl-propylamine. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.* , vol.38, n° 8, pp. 425-8.

Ahlquist, R.P.; Hensen, J.P. (1950). The sympathomimetic depressor agents: a review. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.*, vol. 39, n°7, pp. 382-8.

Ahlquist, R.P. (1950). The action of various drugs on the arterial blood flow of the pregnant, canine uterus. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.*, vol. 39, n°7, pp. 370-3.

Ahlquist, R.P. (1952). An automatically controlled injector system. *J Appl Physiol.* , vol. 5, n° 1, pp. 48-50.

de Washington, en Seattle, bajo la supervisión de J.M. Dille [2] .

Después Ahlquist fue contratado por la Facultad de South Dakota en Brookings. Transcurridos cuatro años se trasladó como profesor asistente de Farmacología en el Medical College de Georgia, Augusta. Fue promovido luego, en 1946, a profesor asociado y en 1948 a profesor numerario y jefe del Departamento de Farmacología, sucediendo a Robert A. Woodbury (1904-2001) que había sido jefe de Departamento desde 1943 [3]. Con él colaboró en el estudio del efecto de las catecolaminas sobre el sistema cardiovascular y sobre los vasos del útero. Sus trabajos y técnicas sirvieron de base para el desarrollo de nuevas perspectivas en la investigación fisiológica [4].

Desde 1963 hasta 1970 sirvió como Decano asociado de la Escuela de Medicina y como coordinador de investigación. En 1970 volvió a ocupar el puesto de catedrático de Farmacología hasta 1977 cuando fue nombrado Profesor "Charbonier" de Farmacología.

Se casó con Dorothea Duff cuando estaba en la Universidad de Washington. Falleció el 15 de abril de 1983 en Augusta, Georgia.

Ahlquist trabajó, sobre todo, en farmacología cardiovascular y especialmente en los receptores adrenérgicos. Cuando estaba en la Facultad de South Dakota estudiaba las aminas alifáticas y tenía interés en la función adrenérgica. Estaba intrigado por los efectos paradójicos de la administración de catecolaminas que producían respuestas de excitación y de inhibición en muchos órganos. Se consideraba que la respuesta producida por algunas aminas simpaticomiméticas era el resultado de un efecto depresor sobre el miocardio. Ahlquist, en cambio, creía que la respuesta depresora se debía a la vasodilatación periférica que producían.

Ahlquista ensayó en ratas, perros, gatos y otras especies cinco catecolaminas: norepinefrina, metilnorepinefrina, isoproterenol, cobefrina y epinefrina. Las respuestas se investigaron además en preparaciones de tejidos aislados, incluida la contracción y relajación de varios músculos lisos vasculares y uterinos, la dilatación de la pupila y la estimulación de la contracción del miocardio [5].

Demostó que el orden relativo de la potencia vasoconstrictora demostrada para estos compuestos (y por su efecto sobre la contracción uterina, la dilatación pupilar y la inhibición de la motilidad intestinal) no era paralelo a su orden de eficacia en la vasodilatación, la estimulación miocárdica y la inhibición uterina. La epinefrina mostró la mayor potencia y el isoproterenol la menor para las respuestas vasoconstrictoras; la potencia del isoproterenol fue mayor y la de la epinefrina la menor para el otro

Remington, J.W.; Ahlquist, R.P. (1953). Effect of sympathomimetic drugs on the Q-T interval and on the duration of ejection. *Am J Physiol.*, vol.174, n<sup>o</sup>1, pp. 165-70.

Sydow, V.; Ahlquist, R.P. (1954). Cardiovascular actions of some simple nucleic acid derivatives. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.*, vol.43, n<sup>o</sup> 3, pp.166-70.

Ahlquist, R.P.; Taylor, J.P.; Rawson, C.W. Jr; Sydow, V.L. (1954). Comparative effects of epinephrine and levarterenol in the intact anesthetized dog. *J Pharmacol Exp Ther.* Vol. 10, n<sup>o</sup>3, pp. 352-60.

Ahlquist, R.P. (1956). Visceral functions of the nervous system. *Annu Rev Physiol.*, vol.18, pp. 339-58.

Levy, B.; Ahlquist, R.P. (1957). Inhibition of the adrenergic depressor response. *J Pharmacol Exp Ther.* , vol.121, n<sup>o</sup>4, pp.414-20.

Batley, L.L.; Blich, P.G. junior, Ahlquist, R.P. (1957). The drug therapy of hypertension. *Med Clin North Am.*, vol. 41, n<sup>o</sup>2, pp. 471-84.

Mccutcheon, R.S.; Ahlquist, R.P. (1959). Analysis of adrenergic drug action. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.*, vol. 48, pp. 647-9.

Ahlquist, R. P. (1959). Adrenergic receptive mechanism of canine ileum. *J Pharmacol Exp Ther.*, vol. 127, pp.146-9.

Levy, B.; Ahlquist, R.P. (1960). Blockade of the beta adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* , vol.130, pp. 334-9.

Levy, B.; Ahlquist, R. P. (1961) An analysis of adrenergic blocking activity. *Pharmacol Exp Ther.*, vol.133, pp. 202-10.

Ahlquist, R. P. (1962). The adrenergic receptor-detector. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, vol. 139, pp.38-41.

Levy, B.; Ahlquist, R.P. (1962). A

conjunto de respuestas que incluían vasodilatación y estimulación cardíaca [6].

En el siglo XIX se aceptaba la idea de que la estimulación del sistema nervioso simpático implicaba cambios en el organismo siempre que estuvieran implicadas una o más sustancias que indujeran esta acción. Hubo una primera hipótesis que proponía la existencia de dos neurotransmisores, uno de excitación, la simpatina E, y el otro de inhibición o simpatina I. Esta idea fue propuesta por Walter Bradford Cannon (1871-1945) y Arthur Rosenblueth (1900-1970).

La segunda hipótesis sostenía que en vez de dos neurotransmisores había dos tipos de mecanismos detectores para un mismo transmisor. O lo que es lo mismo, que había dos tipos de receptores. Esta idea se desarrolló sobre todo entre 1906 y 1913.

En 1948 Ahlquist publicó su trabajo “A study of the adrenergic receptors” en el *American Journal of Physiology*. Ahí propuso la presencia de dos tipos de receptores adrenergicos que llamó alfa y beta, y postuló que había solamente un mediador simpático-adrenérgico, la epinefrina, para los dos tipos de receptores, los alfa y los beta. La farmacología de aquella época quizás no estaba preparada para aceptar la hipótesis e incluso Henry H. Dale (1875-1968), uno de los más destacados farmacólogos de entonces, la ignoró [7].

Tiempo después Ahlquist seguía viendo a un receptor como un “concepto”, más que como una “entidad”: “Aunque el concepto de receptor es muy útil para describir las acciones de los fármacos, las respuestas de los tejidos y las relaciones estructura-actividad, deben tenerse en cuenta” [8].

No fue hasta diez años después que la hipótesis de Ahlquist fue demostrada. En 1958 C.E. Powell y I.H. Slater en los Laboratorios Lilly, y N.C. Moran y M.E. Perkins en la Escuela de Medicina de Emory, mostraron respectivamente que la diclorisoprenalina bloqueaba de forma selectiva los efectos inhibitorios sobre los vasos sanguíneos, el útero y los bronquios y el estímulo simpático del corazón. Utilizaron el término “agente bloqueador beta adrenoceptor”. Se iniciaba así una era de grandes posibilidades terapéuticas [9].

Durante 1976 y 1977, Ahlquist revisó la situación de los fármacos adrenérgicos alfa y beta, lamentando que había un número limitado de los mismos disponibles para uso clínico en los Estados Unidos [10].

Ahlquist también participó en el estudio de las acciones de la efedrina [11]. La *Ephedra vulgaris* var. *Helvética* contiene un alcaloide que es su principio activo, la efe-

study of sympathetic ganglionic stimulants. *J Pharmacol Exp Ther.*, vol. 137, pp. 219-28.

Takasaki, K.; Ahlquist, R.P. (1963). Adrenergic receptive mechanism in the pulmonary circulation in dogs. *Jpn J Pharmacol.*, vol.13, pp.18-26.

Zuspan, F.P.; Nelson, G.H.; Ahlquist, R.P. (1964). Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancy I. Nonesterified fatty acids and cardiovascular alterations. *Am J Obstet Gynecol.*, vol. 90, pp. 88-98.

Zuspan, F.P.; Nelson, G.H.; Ahlquist, R.P. (1965). Epinephrine infusions in normal and toxemic pregnancies. II. Plasma Glucose, nonesterified fatty acid, and epinephrine-norepinephrine alterations. *Am J Obstet Gynecol.*, vol. 92, n° 2, pp.102-6.

Zuspan, F.P., Whaley, W.H.; Nelson, G.H.; Ahlquist, R.P. (1966). Placental transfer of epinephrine. I. Maternal-fetal metabolic alterations of glucose and nonesterified fatty acids. *Am J Obstet Gynecol.*, vol. 95, n° 2, pp. 84-9.

Ahlquist, R. P. (1966). The adrenergic receptor. *J Pharm Sci.*, vol. 55, n° 4, pp. 359-67.

Ahlquist, R. P. (1967). Development of the concept of alpha and beta adrenergic receptors. *Ann N Y Acad Sci.*, vol. 139, n° 3, pp. 549-52.

Whaley, W.H.; Zuspan, F.P.; Nelson, G.H. (1967). Ahlquist RP. Alterations of plasma free fatty acids and glucose during labor. *Am J Obstet Gynecol.*, vol. 97, n°7, pp. 875-80.

Zuspan, F.P.; Nelson, G.H.; Ahlquist, R.P.; Williams, S. (1967). Alterations of urinary epinephrine and norepinephrine. The antepartum, intrapartum, and postpartum periods. *Am J Obstet Gynecol.*, vol. 99, n° 5, pp. 709-21.

Ahlquist, R. P. (1972). Olympic reason for generic drug names. *N Engl J Med.*, vol. 19, n° 18, p. 937.

Ahlquist, R. P. (1973). Pharmacology of pressor agents on the systemic

drina. Sus efectos son parecidos a la epinefrina pero más prolongados. Todos sus efectos son comparables a los de la estimulación simpática. Su efecto más sobresaliente es la estimulación circulatoria que se debe en gran parte a la estimulación del mecanismo acelerador cardíaco, ejercido simultáneamente sobre los ganglios y las terminaciones. Los demás efectos son parecidos a los de la epinefrina. Se inhibe y relaja el intestino, se estimula el útero, se dilatan los bronquios y se produce midriasis después de la exposición local o sistémica de efedrina. El fármaco se absorbe eficazmente en los intestinos o después de una inyección subcutánea o intramuscular. Sus soluciones son estables indefinidamente cuando se exponen a la luz y al aire y no se descomponen por ebullición. La efedrina se ha probado clínicamente como estimulante circulatorio, con resultados favorables [12].

Ahlquist recibió numerosos premios por su contribución al campo de la farmacología. Estos incluyen el Premio Lasker en Medicina, el Premio Gairdner en Medicina, el Premio E.B. Wilson de la Sociedad Estadounidense de Química Biológica, el Premio de Investigación en Farmacología de la Asociación Estadounidense de Farmacéuticos y el Premio de Investigación en Farmacología de la Academia Estadounidense de Farmacología. Formó parte de numerosos consejos editoriales de revistas, entre las que cabe mencionar el *Journal of Clinical Pharmacology*, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *American Heart Journal*, y *Journal of Autonomic Pharmacology* [13].

Además de su trabajo en el campo de la farmacología cardiovascular, Ahlquist también contribuyó al desarrollo de la farmacología clínica. Esto incluyó el desarrollo de una prueba para detectar el uso de drogas.

Ahlquist murió el 28 de enero de 1983 en Georgia. Su contribución al campo de la farmacología cardiovascular fue enorme y aún se sigue estudiando hoy en día.

## Bibliografía

–Black, J.W. (1976). Ahlquist and the development of beta-adrenoreceptor antagonist. *Postgraduate Medical Journal*, vol. 52, Suppl. 4, pp. 11-13.

–Bylund, D.B. (2007). Alpha- and beta-adrenergic receptors: Ahlquist's landmark hypothesis of a single mediator with two receptors. *Am. J. Physiol. Metb.*, vol. 293. pp. E1479-E1481.

–Chen, K.K.; Schmidt, C.F. (1924). The action of ephedrine, the active principle of the Chinese drug Ma Huang. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 24, n° 5, pp. 339-357.

–Little, R.C. (1987). Profiles in Cardiology: Raymond P. Ahl-



circulation. *Semin Drug Treat.*, vol. 3, n° 3, pp. 231-40.

Ahlquist, R.P. (1973). Adrenergic receptors: a personal and practical view. *Perspect Biol Med.*, vol.17, n° 1, pp. 119-22.

Ahlquist, R. P. (1973). Isoproterenol in cardiology. *Am Heart J.*, vol. 86, n° 2, pp.149-51.

Ahlquist, R.P. (1974). Teaching of clinical pharmacology in the medical curriculum. *J Clin Pharmacol.*, vol.14, n°2, pp. 84-5.

Matheny, J.L.; Ahlquist, R.P. (1974). Adrenoceptor alteration by temperature in iris dilator muscle of rabbit. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, vol. 209, n°2, pp. 197-203.

Carrier, G.O.; Matheny, J.L.; Ahlquist, R.P. (1974). Autonomic drug-receptor interaction in the presence and absence of extracellular calcium in mammalian myocardium. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, vol. 212, n°2, pp. 185-94.

Fonteles, M.C.; Jerram, D.; Matos, F.J.; Ahlquist, R.P. (1974). Pharmacological activity of the major alkaloid from *Peschiera affinis*. *Planta Med.*, vol.25, n° 2, pp. 175-82.

Carrier, G.O.; Matheny, J.; Ahlquist, R.P. (1975). Adrenergic drug-receptor interaction in the presence of strontium (Sr++) in mammalian myocardium. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, vol. 218, n°1, pp. 11-8.

Matheny, J.L.; Ahlquist, R.P. (1975). Metabolic inhibition and adrenoceptor interconversion. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, vol. 218, n°1, pp. 4-10.

Ahlquist, R. P. (1976). Adrenergic beta-blocking agents. *Prog Drug Res.*, vol. 20, pp. 27-42.

Matheny JL, Ahlquist, R.P. (1976). Role of neuronal and extraneuronal factors in temperature mediated responsiveness of adrenoceptors. *Arch Int Pharmacodyn Ther.*, vol. 224, n° 2, pp.180-9.

Carrier, G.O.; Ahlquist, R.P. (1976). The influence of extracellular calcium

quist (1914-1983). *Clin. Cardiol.*, vol 10, pp. 583-584.

-López Muñoz, F.; Álamo, C. (2005). *Historia de la psicofarmacología*. 2 vols. Buenos Aires-Madrid, Panamericana.

-Prüll, C.R.; Maehle, A.H.; Halliwell, R.F. (2008). *A short history of the drug receptor concept*. London, Palgrave Macmillan.

-Wenger, N.K.; Greenbaum, L.M. (1984), From Adrenoceptor Mechanisms to clinical Therapeutics: Raymond Ahlquist, PhD, 1914-1983. *JACC.*, vol. 5, n° 2, pp. 419-421.

## Notas

- [1]. Wenger, N.K.; Greenbaum, L.M. (1984), p. 419
- [2]. Little, R.C. (1987), p. 583; Prüll, C.R.; Maehle, A.H.; Halliwell, R.F. (2008), p. 126
- [3]. Prüll, C.R.; Maehle, A.H.; Halliwell, R.F. (2008), p. 126
- [4]. Prüll, C.R.; Maehle, A.H.; Halliwell, R.F. (2008), p. 127
- [5]. Prüll, C.R.; Maehle, A.H.; Halliwell, R.F. (2008), p. 128
- [6]. Prüll, C.R.; Maehle, A.H.; Halliwell, R.F. (2008), pp. 128-129
- [7]. Black, J.W. (1976), p. 11
- [8]. Bylund, D.B. (2007)
- [9]. Wenger, N.K.; Greenbaum, L.M. (1984), pp. 419-420
- [10]. Wenger, N.K.; Greenbaum, L.M. (1984), pp. 419-420
- [11]. Prüll, C.R.; Maehle, A.H.; Halliwell, R.F. (2008), 127
- [12]. Chen, K.K.; Schmidt, C.F. (1924), p. 339.
- [13]. Little, R.C. (1987), p. 584.

[Imagen procedente de la National Library of Medicine, Fuente: <http://ihm.nlm.nih.gov/luna/servlet/view/search?q=B09697&res=1>]

on muscarinic receptors in vascular smooth muscle. Arch Int Pharmacodyn Ther., vol. 223, n° 2, pp. 23-30.

Ahlquist, R. P. (1976). Present state of alpha and beta adrenergic drugs. II. The adrenergic blocking agents. Am Heart J., vol. 92, n° 6, pp. 804-7.

Ahlquist, R. P. (1976). Present state of alpha- and beta-adrenergic drugs I. The adrenergic receptor. Am Heart J., vol. 92, n° 5, pp. 661-4.

Ahlquist, R. P. (1977). Propranolol in hypertension, J Clin Pharmacol., 17, n° 2-3, pp. 93-4.

Ahlquist, R.P. (1977). Adrenoceptor sensitivity in disease as assessed through response to temperature alteration. Fed Proc., vol. 36, n°12, pp. 2572-4.

Ahlquist, R.P. (1977). Present state of alpha and beta adrenergic drugs III. Beta blocking agents. Am Heart J., vol.93, n° 1, pp. 117-20.

Matheny, J.L; Carrier, G.O.; Ahlquist R.P. (1977). Role of neuronal and extraneuronal uptake in responses of rabbit iris dilator muscle to levarterenol and phenylephrine. J Pharm Sci. , vol. 66, n° 1, pp. 93-5.

Ahlquist, R. P. (1979). Propranolol in clinical medicine. Am Heart J., vol. 97, n° 2, pp. 137-40.

Ahlquist, R.P. (1979). Statement of the American College of Clinical Pharmacology on Drug Regulation Reform Act. J Clin Pharmacol., vol.19, n° 2-3, pp.165-6.

Ahlquist, R. P. (1979). Adrenergic receptors and others. Fourteenth Annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetzky Memorial Lecture. Anesth Analg. , vol. 58, n°6, pp. 510-5.

Ahlquist, R. P. (1979). Sotalol: another beta adrenergic blocking agent? J Clin Pharmacol., vol. 19, n° 8-9 Pt 2, pp. 495-6.