

La producción de una descarga suprarrenal por punción del cuarto ventrículo

POR

R. CARRASCO FORMIGUERA

Eckhard (1) y otros autores han demostrado la certeza de la hipótesis de Cl. Bernard (2) de que la punción del suelo del cuarto ventrículo determina la transmisión de impulsos a lo largo de los nervios espláncnicos. Trabajos posteriores han dejado fuera de duda que la excitación directa (3) o refleja (4), (5), (6), del espláncnico determina la descarga suprarrenal de un producto que llega a la sangre en cantidad suficiente para ejercer sobre los demás órganos una acción idéntica a la adrenalina (*). De estos dos hechos era natural deducir la suposición de que la punción de Cl. Bernard produce una descarga de adrenalina. Mucho se ha trabajado y aún más se ha discutido sobre este punto. El objeto del presente trabajo es contribuir a la solución de este problema.

Mayer (9), Kahn y Starkenstein (10) y Biberfeld (11), han publicado experimentos en los cuales la *piqûre* no ha determinado glucosuria en animales adrenalectomizados, y han llegado a la conclusión de que en los animales normales la punción determina una descarga de adrenina que es la causa de la glucosuria que se observa.

(*) Salvo Popielski, todo el mundo admite que la excitación directa de los espláncnicos determina una descarga de adrenina. Gley y Quinquaud (8) sostienen que la adrenina liberada no llega a la sangre arterial en cantidad suficiente para influir sobre los demás órganos. Hechos bien demostrados actualmente hacen insostenible la hipótesis de Popielski, así como la de Gley y Quinquaud.

No fué excluída, sin embargo, en estos experimentos la posibilidad de que los esplácnicos hubieran sido lesionados durante la adrenalectomía ni la de que el estado general del animal influyera desfavorablemente sobre la función renal, ni se tuvo en cuenta el contenido de glucógeno del hígado (punto que como recuerdan Stewart y Rogoff (12) es de importancia primordial); por todo lo cual los resultados de estos experimentos no son concluyentes.

Jarisch (13) observó que la *piqûre* produce hiperglucemia en conejos a los cuales han sido seccionados los nervios hepáticos, siempre que al menos una suprarrenal y sus nervios se conserven intactos mientras que no se produce cuando por el contrario han sido seccionados los nervios de ambas suprarrenales, aun conservándose intacta la inervación hepática. Estos resultados cerrarían el problema si fueran incuestionables, pero una atenta lectura del trabajo hace ver, al mostrarnos sus diferentes puntos débiles, que lo son: los animales han sido anestesiados con éter, de efecto hiperglucémico en grado variable; en un sitio se acepta como hiperglucemia una cifra de 0.164 por 100 y en otro lugar se habla de 0.167 como "límite superior de la glucemia normal", y, finalmente, tan sólo se hizo una determinación de la glucemia después de la punción sin determinación previa alguna. De otro lado, Stewart y Rogoff (12), han demostrado que la *piqûre* puede producir hiperglucemia en condiciones en las que parece excluída la posibilidad de una descarga suprarrenal.

Resultados parecidos a los de Stewart y Rogoff dan sido obtenidos, aunque por métodos más discutibles, por Wertheimer y Battez (14) y por Freund y Marchand (15). Así, pues, lo conocido hasta ahora sobre la manera de comportarse la glucemia y la glucosuria después de la *piqûre*, no da luz alguna sobre nuestro problema.

Kahn (16), (17), (18), Starkenstein (19), Negrin (20), Negrin y Brücke (21) y Borberg (22), encuentran una marcada disminución de la reacción cromáfina de la médula suprarrenal después de la *piqûre*. Esto demuestra que algo sucede como resultado de la *piqûre*, pero no que lo provocado por ella sea una descarga de adrenina.

Kahn (16), (17), (18) ha observado también directamente que el contenido de las suprarrenales en adrenina disminuye por la *piqûre*. Su método cuantitativo ha sido criticado por Popielski (7), pero no debe ni ser discutida esta crítica, ya que los resultados de Kahn han sido confirmados por Sopeña (23) usando un método completamente distinto, el de Folin, Cannon y Denis (24). Las observaciones de Kahn y de Sopeña son un fuerte argumento a favor de una descarga de adrenina, única alternativa posible siendo muy im-

probable la sugerida por Popielski, que la adrenina sea destruída *in situ*. Kahn observa también que la *piqûre* determina cambios histológicos en la médula suprarrenal, parecidos a los observados en otras glándulas después de períodos de actividad secretora, p. e. vacuolización protoplasmática y desaparición de gránulos protoplásmicos. Esto conduce a la idea de una secreción adrenal. Nada, sin embargo, demuestra en estas experiencias de Kahn que la adrenina que haya salido de las glándulas suprarrenales haya llegado a la sangre arterial en cantidad suficiente para afectar otros órganos.

Neubauer (25) observa que la *piqûre* va seguida de oscilaciones y un rápido aumento de la presión sanguínea, seguida de una disminución gradual. Tres horas más tarde tenía lugar un nuevo aumento que atribuye a una descarga de adrenina, pero no comprueba esta suposición. Trendelenburg y Fleischauer (26) observaron que en animales fuertemente uretanizados la *piqûre* no produce aumento de la presión arterial y concluyen por ello que no puede haber descarga de adrenina. Esta deducción no está suficientemente justificada, ya que una descarga de adrenina puede ir acompañada de otros factores que disimulen sus efectos presores habituales. Yo mismo, de hecho, he observado disminuciones de la tensión arterial, acompañadas de muestras indudables de descarga adrenalínica, como será descrito más adelante. Además, los hechos aducidos por Trendelenburg y Fleischauer han sido contradecidos por una larga y muy precisa serie experimental de Negrin y Hernández Guerra (27). Estos observadores han demostrado que, por regla general, especialmente si, siguiendo el consejo de Pi y Suñer (*), han sido seccionados los neumogástricos, la *piqûre* va seguida de un aumento definido y sostenido de la presión arterial. Los mismos resultados han sido obtenidos por Cervera (28) al repetir estos experimentos. En estas experiencias, tan interesantes, no ha sido excluída la influencia de estímulos vasomotores, de manera que no pueden ser considerados como prueba de una descarga suprarrenal.

Watermann y Smit (29) encuentran que el suero no diluído de 4 c. c. de sangre extraída de dos conejos el día siguiente de haberles sido practicada la *piqûre* produce en 20 ó 30 minutos una midriasis notable en el ojo aislado de la rana usado según la técnica de Meltzer-Ehrmann (30). El mismo suero diluído 1:2 no da resultado alguno. Es evidente que no puede darse gran valor a tan pobres resultados obtenidos aun por un método tan cuestionable. Kahn recoge una mezcla de sangre de las venas suprarrenales y cava in-

(*) Conversación personal de Negrin con Pi y Suñer.

ferior por medio de un artificio parecido al de Cannon y de la Paz (31) y ensaya el suero mediante la preparación de Loewen-Trendelenburg (32) y observa que el suero de la sangre tomada después de la *piqûre* produce una vasoconstricción mucho más marcada que el de la sangre tomada antes. Kahn interpreta este resultado como prueba de una descarga de adrenina determinada por la *piqûre*. Criticando esta interpretación Stewart y Rogoff (12) sostienen que una simple disminución de la velocidad de la circulación podría determinar un aumento de la concentración de adrenina en la sangre de la vena cava sin que de hecho la producción de adrenina aumentase por encima de la cifra que estos autores pretenden dar como producción normal constante. La posibilidad de que la puntura pueda determinar un descenso de presión a consecuencia de la velocidad de circulación, hace especialmente pertinente esta crítica. Negrin (33), utilizando el llamado ojo desnervado según la técnica de Joseph y Meltzer (34), ha obtenido resultados que indican que después de la *piqûre* llega adrenina al ojo en suficiente cantidad para determinar la llamada reacción paradójica. Estos experimentos están sujetos a crítica porque el llamado ojo desnervado no lo está en realidad (4), la *piqûre*, con más motivo que otras intervenciones, podría producir una inhibición de la acción tónica del tercer nervio craneal, explicándose así la reacción observada. Elliot (35), como consecuencia de experimentos en los cuales después de la adrenalectomía obtenía aun una reacción paradójica incompleta, cree posible que ciertos metabolitos puedan influir sobre el llamado ojo desnervado, aunque el grado menor que la adrenina.

Finalmente, Houssay y Cervera (36), utilizando el método de von Anrep (37) y trabajando en perros con una pata posterior desnervada, y en muchos casos con la médula seccionada por debajo de la doceava vértebra dorsal y con los neumogástricos cortados, observan que la *piqûre* practicada con la circulación venosa suprarrenal bloqueada, determina una dilatación pasiva de la pierna, debida al aumento de la presión arterial y que si se desobstruye la circulación venosa suprarrenal dos o tres minutos después de la puntura se produce una contracción de la pierna desnervada. El método de Anrep y en general todos los basados en el uso de órganos desnervados *in situ* han sido criticados por Stewart y Rogoff, los cuales sostienen que los cambios observados en los órganos desnervados pueden ser producidos sin ningún aumento en la producción de adrenina, ya sea porque en una misma cantidad de tiempo pase por el órgano una mayor cantidad de sangre (por aumento de la presión sanguínea general y relajación vascular local), conduciendo más adre-

nina por minuto a través de los vasos del órgano, ya sea porque la sangre que llega al área desnervada contenga mayor cantidad de adrenalina, debido a que la sangre suprarrenal haya sido diluída en menor cantidad de sangre por vaso-constricción del área esplácnica. Cannon y Cannon y Rapport (4), (5) han demostrado experimentalmente que estas posibilidades teóricas no tienen nada que ver con los resultados obtenidos, con un determinado órgano desnervado, el corazón desnervado; pero, como la técnica de la pierna desnervada no ha sido hasta ahora sometida a un control en este sentido (*), los resultados quedan bajo la objeción de Stewart y Rogoff. Este comentario es aplicable a los resultados de Houssay y Cervera porque el aumento de la presión arterial y la constricción del área esplácnica después de la puntura pueden durar más de los dos o tres minutos, que estos autores tardan en desobstruir la circulación venosa suprarrenal.

Como puede verse han sido recogidos hechos en gran número que parecen indicar con más o menos fuerza que la picadura produce una descarga de adrenalina. Algunos de estos hechos, especialmente los recogidos por Negrin (33), trabajando con ojos desnervados; por Houssay y Cervera (36), con la técnica de la pierna desnervada y en menor grado algunos de los aportados por Kahn (16) (18) y por Sopena (23), tomados en cuenta separadamente o en conjunto, dejan pocas dudas respecto a que tenga lugar una descarga de adrenalina como consecuencia de la picadura. Debe admitirse, sin embargo, que hasta que un número suficiente de experimentos de control demuestre la falsedad de las objeciones sentadas contra las técnicas empleadas, no puede considerarse esta conclusión como inquestionable y definitiva.

Hunt (38), Levy (39), Gasser y Meek (40) y Anrep (37) observaron incidentalmente como el corazón desconectado del sistema nervioso central se contrae con un ritmo más rápido en determinadas condiciones experimentales, en las cuales la adrenalina circulante se encuentra probablemente aumentada; Cannon (41) propuso el corazón totalmente desnervado como medio de estudio del aumento de adrenalina en la sangre circulante. La eficacia y bondad de este método han sido plenamente demostradas por Cannon y Rapport (5). Este método es el utilizado en el presente trabajo.

(*) Al preparar la publicación de la versión catalana de estos trabajos, pero después de su publicación en lengua inglesa (45) y de su lectura en la Sociedad de Biología de Barcelona, Houssay ha publicado experimentos de control (46) de la técnica de Anrep, parecidos a los de Cannon y Cannon y Rapport, de manera que los trabajos de Houssay y Cervera quedan también fuera de la crítica teórica de Stewart y Rogoff.

Nuestros experimentos han sido siempre realizados sobre gatos anestesiados por una mezcla de cloralosa (0'03 gr. p. 1000), cloral 0'5 gr. p. 1000) y morfina (0'0005 p. 1000), por vía intraperitoneal, o principiando con éter y después una inyección de cloralosa por vía intravenosa, o éter y luego cloralosa intravenosa y cloral-morfina intraperitonealmente, o éter solo.

El corazón fué desnervado según la técnica de Cannon (4), con respiración artificial antes de abrir el tórax, continuada hasta terminar la experiencia para evitar posibles trastornos respiratorios de origen bulbar que pudieran disimular o disfrazar los cambios de frecuencia cardíaca debidos a la picadura. La presión arterial fué registrada en la femoral o en la carótida; el tiempo fué registrado en periodos de cinco segundos. La picadura se hizo siguiendo la técnica de Eckhard (1) para conejos, adaptada a los gatos. La perforación de la dura madre, operación preliminar indispensable, da siempre lugar a un descenso más o menos acusado de la presión arterial; siempre, exceptuando un animal que había sido utilizado anteriormente para otras experiencias, la presión arterial antes de la operación era superior a 100 mm. de Hg. En un caso, después de la operación preliminar y antes de la picadura, había bajado a 44 mg. Hg. En algunos experimentos, a pesar de la baja, la presión se mantuvo por encima de 100 mm. de Hg. Alguna vez, la manipulación instrumental cerca de la médula oblongada, dió lugar a un nuevo descenso de la presión. Por estos motivos fueron siempre leídas las presiones 10 segundos antes de la picadura, para comparar con las siguientes lecturas. En algunos casos de gran aceleración en el ritmo, han sido observadas irregularidades probablemente por bloqueo cardíaco, durante un período de cinco a diez segundos. La frecuencia cardíaca fué siempre medida por número de latidos en cinco segundos.

I. *La picadura aumenta la frecuencia del corazón desnervado.*
— En una serie de cuatro animales fué practicada la picadura después de la preparación ordinaria. Los resultados obtenidos han sido resumidos en el cuadro I; el registro gráfico del experimento número 2 ha sido reproducido en la fig. 1. En tres de los cuatro experimentos el primer ensayo de picadura fué seguido de un notable aumento de la presión arterial y de la frecuencia del ritmo cardíaco. En el cuarto animal, la primera picadura no tuvo influencia alguna sobre el ritmo ni sobre la presión. Una segunda tentativa fué seguida de un aumento insignificante de la frecuencia, con muy pocos cambios en la presión; una tercera picadura dió un resultado muy parecido a los de los otros tres experimentos.

CUADRO I

*Variaciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial
producidas por la picadura*

Número del experimento	10 segundos antes de la picadura		Variaciones máximas después de la picadura		Cambios 1 minuto después de la picadura		OBSERVACIONES
	Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial	
1	150	34	+ 48	+ 50	+ 45	+ 36	Picadura
2	176	99	+ 64	+ 51	+ 52	+ 35	id.
3	159	54	+ 65	+ 120	+ 51	+ 80	id. 1. ^a puntura.
	184	70	+ 22	+ 65			id. 2. ^a »
	180	75	+ 30	+ 65			id. 3. ^a »
	180	55	+ 18	+ 12			Punción de la médula oblongada debajo del cuarto ventrículo.
	180	48	+ 36	+ 42			Sección transversal de la médula oblongada debajo del 4. ^o ventrículo.
4	208	82	0				Picadura 1. ^a puntura.
	208	78	+ 4				» 2. ^a »
	212	90	+ 52	+ 62	+ 16	+ 13	» 3. ^a »

El éxito de la última puntura nos indica que las anteriores no fueron hechas en el lugar de elección. Por otra parte, los resultados obtenidos en el tercer experimento demuestran que en algunos casos es posible producir aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca por punturas y lesiones en distintos puntos situados entre el borde anterior del suelo del cuarto ventrículo y la región de la médula oblongada que se extiende por debajo. De estos experimentos se desprende que la picadura en puntos diferentes en el suelo del cuarto ventrículo produce un aumento considerable en la frecuencia del corazón desnervado.

II. *La picadura aumenta la frecuencia del corazón desnervado después de la sección de los nervios hepáticos.* — Después de haber demostrado Cannon que el efecto producido por la excitación directa o refleja de los espláncnicos sobre el corazón desnervado es solamente debido, en algunos casos, a descargas de adrenalina procedentes de las suprarrenales, Gley y Quinquaud (42) citan un caso y Stewart y Rogoff (43) varios, en los cuales esta excitación va seguida de aumento en la frecuencia cardíaca, a pesar de que la posibilidad de una descarga de adrenalina en la circulación general ha sido más o menos excluída. Cannon y Rapport (5) confirmaron esta observación y probaron que este efecto no se produce si se cortan los nervios que rodean la arteria hepática. Cannon y Uridil (44) demostraron más tarde que la excitación de los nervios del hígado puede provocar una descarga hepática capaz de provocar aceleración cardíaca. Por eso se debe, en observaciones como ésta, excluir el posible factor hepático; de acuerdo con esto, realizamos otra serie de experimentos, en los que, además de las operaciones preliminares descritas, fueron seccionados todos los filetes nerviosos que acompañan la arteria hepático-duodenal.

Los resultados de esta serie se encuentran resumidos en el cuadro núm. II.

CUADRO II

Cambios de frecuencia cardíaca y presión arterial producidos por la picadura después de la sección de los nervios hepáticos

Número del experimento	Número de punturas	De 10 segundos antes de la puntura		Variaciones máximas durante 1 minuto después de la picadura		Variaciones 1 minuto después de la picadura	
		Frecuencia cardíaca	Presión arterial	Frecuencia cardíaca	Presión arterial	Frecuencia cardíaca	Presión arterial
5	1	132	100	+ 27	- 28	+ 18	- 16
	2	138	95	+ 35	+ 20	+ 24	+ 8
	3	135	70	+ 21	+ 47	+ 15	+ 42
	6	154	82	+ 32	+ 38	+ 27	+ 38
	7	204	44	+ 24	+ 6	+ 11	- 7
	2	216	37	+ 36	+ 6	+ 24	- 5
	8	162	82	+ 29	+ 9	+ 18	+ 14
	9	157	136	+ 28	+ 39	+ 18	+ 6
	2	124	68	+ 35	+ 62	+ 35	+ 62
	11	208	125	+ 14	- 35	+ 14	- 29
	15	191	70	+ 56	+ 88	+ 54	+ 88

Estos resultados ofrecen algunas particularidades notables. En primer lugar la aceleración cardíaca, aunque considerable, es, por

regla general, menor que la observada en los experimentos de la primera serie.

Hay diferencias aun más notables en los efectos observados sobre la presión arterial; en algunos casos la elevación es muy débil, en otros falta, y en algunos se observa un descenso, el mismo observado en el experimento 4 de la primera serie; pero en todos los casos afortunados de esta serie, la puntura fué inmediatamente acompañada de una elevación rápida de la presión, seguida de un período estacionario más o menos pronunciado y de una nueva elevación, como puede verse en la fig. 1. En esta segunda serie, pero, hasta cuando se ha producido un aumento de presión considerable, como en los experimentos 9 y 13, ha sido éste más gradual. Si todo esto es debido a la eliminación de un posible factor hepático, o a una disminución de la actividad de los esplácnicos producida por la abertura de la pared abdominal o por la manipulación de su contenido, o, finalmente, si es solamente debido a la casualidad y depende del punto afectado por la puntura, es cosa que no ha sido determinada. Para resolver esta cuestión sería necesario un número de experimentos mucho mayor que los que hemos realizado.

Una tercera y muy importante peculiaridad es que en algunos casos, sin aumento de presión, y hasta con descenso, hay un notable aumento de la frecuencia cardíaca, lo que demuestra que en algunas circunstancias puede producirse uno de los efectos normalmente determinados por la excitación de los esplácnicos, dejando de producirse el otro; de hecho puede hasta producirse un fenómeno antagónico. La figura 2 ilustra este tipo de reacción.

Queda pues demostrado que la picadura produce un aumento de frecuencia en el corazón desnervado, hasta después de eliminar por una operación previa el posible factor acelerador hepático provocado por una estimulación directa o indirecta de los esplácnicos.

III. *La picadura no da lugar a la aceleración cardíaca cuando después de la exclusión del factor hepático se extirpa una suprarrenal y se bloquea completamente la otra.*—Como se ha dicho los experimentos de Cannon y Rapport (5) y de Canon y Uridil (44) prueban que la aceleración del corazón desnervado, por estimulación directa o refleja de los esplácnicos, es únicamente debida a una descarga de adrenalina y a la acción de un factor hepático, que se podría excluir, por la intervención de los nervios hepáticos.

Si estos hechos son también exactos para el caso de la estimulación de los esplácnicos producida por la picadura, los experimentos que preceden prueban que ésta da lugar a una descarga de alguna cosa desde las suprarrenales que llega a la circulación arterial y aumenta la

frecuencia del corazón desnervado. Se puede objetar, sin embargo, que la picadura acaso haga entrar en juego algún factor desconocido que no actúe por estimulación directa o refleja de los espláncnicos.

Para invalidar esta objeción hemos efectuado un experimento en el cual después de suprimir los nervios hepáticos, extirpamos la suprarrenal izquierda y aislamos completamente, por ligadura, la suprarrenal derecha. En estas condiciones la picadura fué seguida de un aumento de 10 milímetros de Hg, en la presión arterial. Para evitar la posibilidad de que este resultado negativo fuese debido a no acertar el punto de excitación (véase experimento 4, punturas 1 y 2, cuadro 1) estimulamos el suelo del cuarto ventrículo con una corriente tetanizante moderada, tal que, aunque los electrodos no estuviesen aplicados directamente en el punto de elección, la corriente difícilmente podía dejar de propagarse hasta el mismo. El resultado fué un aumento de la presión arterial de 24 milímetros de Hg acompañado de una disminución en la frecuencia cardíaca de cuatro contracciones por minuto.

Se había visto que resulta eficaz esta clase de estimulación, aunque sea hecha después de una o dos punturas en algunos de los animales de las series precedentes, incluso el experimento 2 en el cual la actividad espláncnica parecía estar considerablemente disminuída. En estos animales la posibilidad de una descarga desde las suprarrenales no había sido evitada.

El cuadro 3 contiene los principales resultados de estos experimentos.

CUADRO 3

Cambios en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial producidos por la estimulación farádica del suelo del cuarto ventrículo

Número del experimento	10 segundos antes de la puntura		Variaciones máximas durante el minuto siguiente a la estimulación		OBSERVACIONES
	Frecuencia cardíaca	Presión arterial	Frecuencia cardíaca	Presión arterial	
9	120	45	+ 45	+ 65	Suprarrenales intactas
11	204	95	+ 19	+ 15 - 24	Ibid.
10	139	68	- 4	+ 25	Suprarrenal izquierda extirpada, suprarrenal derecha bloqueada.

Así, pues, excluídos los factores suprarrenal y hepático, no fué posible el aumento de frecuencia en el corazón desnervado, ya sea con punturas, ya con faradización del suelo del cuarto ventrículo.

IV. Si después de la exclusión del factor hepático el flujo venoso de las suprarrenales es suprimido temporalmente, la picadura no va seguida de un aumento de frecuencia; pero si algún tiempo después de la picadura dejamos la luz de la vena suprarrenal expedita, sin ningún otro cambio en las condiciones circulatorias, aumenta entonces la frecuencia. — El experimento descrito en la sección precedente no se repitió, porque podía hacerse la objeción de que los resultados negativos fuesen debidos a algún factor desconocido puesto en juego por la operación en la región suprarrenal.

Para poner en claro este punto, hemos efectuado una serie de experimentos en los cuales, después de excluir el factor hepático por sección de los nervios hepáticos, los vasos del abdomen son ligados según la técnica descrita por Cannon y Carrasco Formiguera (6), de manera que las suprarrenales viertan sus productos en la circulación general exclusivamente por medio de las venas lumbo-adrenales y la vena cava inferior; si entonces ésta se pinza temporalmente por encima de las lumbo-adrenales se bloquea el paso de la sangre de las suprarrenales a la circulación general sin que produzca simultáneamente ninguna otra alteración circulatoria, y despinzando la cava abdominal se restablece solamente el paso de la sangre suprarrenal.

Preparado así el animal y pinzada la cava, se practicó la picadura y un minuto después se despinzó la cava.

Los principales resultados de los dos experimentos de este tipo están indicados en resumen en el cuadro 4 (*).

CUADRO 4

Variaciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial producidos por la picadura, con las suprarrenales aisladas de la circulación general y restableciendo después la comunicación.

Número del experimento	10 segundos antes del block		Variaciones máximas después de la punción durante el bloqueo		Cambios máximos dentro los dos minutos después de suprimir el bloqueo		Cambios 2 minutos después de suprimir el bloqueo	
	Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial
12	138	65	- 6	+ 0	+ 35	+ 20	+ 30	+ 8
13	156	51	- 6	+ 39	+ 75	+ 91	+ 11	+ 24

(*) El experimento 13 fué hecho con la intención de que fuese de este tipo, pero la autopsia demostró que existía una amplia comunicación, aunque indirecta, entre una glándula suprarrenal y la circulación general, por lo cual este experimento, prácticamente, puede considerarse como perteneciente a la serie extractada en el cuadro 2.^o

En la figura 3 se reproducen algunos trozos del registro gráfico del experimento 14 (trazado inferior).

Cuando la cava está pinzada, como no hay sangre suprarrenal en circulación, la frecuencia cardíaca, a pesar de la picadura, sigue baja, probablemente debidos a la ausencia de adrenina, que no penetra en la circulación general en estas condiciones experimentales. Cuando probablemente debido a la ausencia de adrenina, que no penetra en prarrenal colectada se vacía completamente en la circulación general; de ahí el notable aumento de frecuencia cardíaca que se produce.

Cannon y Carrasco Formiguera (6) bloquean con la técnica descrita la cava durante 45 segundos, provocando una disminución de la frecuencia cardíaca, y cuando vuelve a circular la sangre de la cava, sin ninguna estimulación, la frecuencia cardíaca recobra su nivel anterior. El restablecimiento de la frecuencia va en ocasiones precedido por un ligero aumento, por encima de la frecuencia original; en cinco experimentos este aumento llega a un promedio de seis contracciones por minuto, con un máximo de 12 contracciones; pero su duración es solamente de algunos segundos. Esta ligera aceleración puede atribuirse a la concentración de adrenina en la sangre estancada y también a una ligera estimulación local de las suprarrenales al pinzar y despinzar la cava.

En el experimento 14 se hizo un control de este tipo antes de la puntura: durante el período de aislamiento de la suprarrenal (1 minuto) la frecuencia baja de 170 a 153 por minuto; cuando se despinza la cava sube a 190 en 50 segundos; después de abrir la cava vuelve a 170 por minuto. En este caso es posible que los movimientos de la pinza hubiesen producido una ligera estimulación de las suprarrenales; de todos modos es enorme la diferencia en intensidad y en duración entre los resultados de este experimento control y los obtenidos por Cannon y Carrasco Formiguera en experimentos análogos.

CUADRO 5

Variaciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial durante y después del bloqueo de la sangre suprarrenal, sin hacer la picadura ni producir ningún estímulo voluntario (en el experimento 14 el periodo de obstrucción de la cava dura 1 minuto, y en los experimentos de Cannon y Carrasco Formiguera dura 45 segundos).

Condiciones antes del bloqueo		Variaciones máximas durante el bloqueo		Variaciones inmediatamente consecutivas al restablecimiento de la circulación		Variaciones 1 minuto después de restablecer la circulación		Número o fecha del experimento
Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial	Frec. cardíaca	Presión arterial	
168	67	- 9	+ 5	+ 24	+ 55	+ 2	+ 7	14 Enero 24. C. y C. F. Enero 24. C. y C. F. Enero 24. C. y C. F. Febrero 7 C. y C. F. Febrero 8 C. y C. F.
192		-12		+ 12		0		
216		-18		0		- 6		
216		-18		+ 6		0		
180		-10		+ 12		- 2		
168		-12		0		0		

Los gráficos de este control están reproducidos en la fig. 3 (gráfico superior). La comparación del cuadro 5 con el 4 muestra que la intensa y prolongada aceleración consignada en el cuadro 4 forzosamente es debida a algo que es descargado por las cápsulas suprarrenales en proporción muy aumentada a consecuencia de la picadura, pues la aceleración cardíaca obtenida en estos experimentos no se produce en cuanto se impide la llegada de la sangre adrenal y de nada más a las arterias coronarias. Resulta evidente que este factor suprarrenal es consecuencia de la picadura y que no es debido a los ligeros movimientos de la pinza en la cavidad abdominal, si se tiene en cuenta que la picadura fué la única diferencia que hubo entre los experimentos correspondientes al cuadro 4 y los correspondientes al 5, ya que los movimientos de la pinza dentro de la cavidad abdominal y todos los demás detalles experimentales fueron idénticos en ambas series de experimentos.

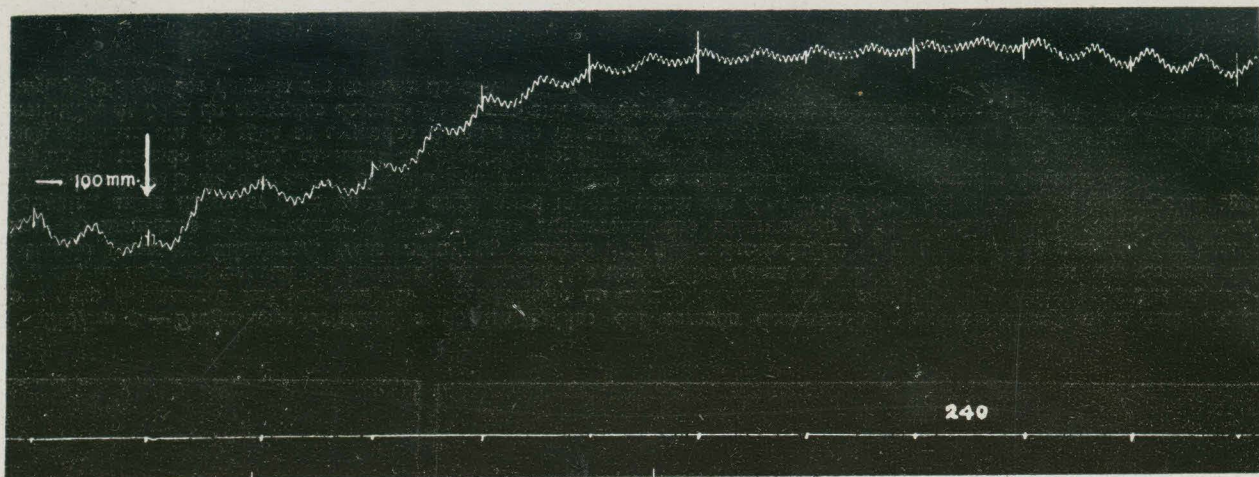
Como ya se ha dicho, Stewart y Rogoff (12) (43) pretenden que los fenómenos que se producen en los órganos desnervados como los antes descritos, en los que cabe algún papel a la actividad esplácica, pueden ser explicados sin aceptar ningún aumento en la secre-

ción adrenal. Explican estos hechos, ya sea por un mejoramiento de la circulación en los órganos desnervados, o por una especie de "redistribución de la sangre" que da lugar a un aumento de la irrigación y por consiguiente de la adrenina en el órgano desnervado por unidad de tiempo, o bien a una mayor concentración de adrenina en la sangre que irriga el órgano. Lo que ellos llaman la "secreción normal constante de epinefrina", sería esencial para la eficacia de la "redistribución" en este sentido, y la ausencia de este factor explicaría por qué la extirpación o aislamiento de las suprarrenales impiden que se produzca el efecto habitual. Cannon (4) y Cannon y Rapport (5) han probado, sin dejar lugar a dudas, que estas posibilidades teóricas no desempeñan ningún papel en el caso del corazón desnervado.

Algunos de mis resultados, tales como los de los experimentos 5 (puntura I), 7 y II, en los cuales aumentó la frecuencia cardíaca sin que se alterase, o bien disminuyendo la presión sanguínea, son incompatibles con la explicación de Stewart y Rogoff.

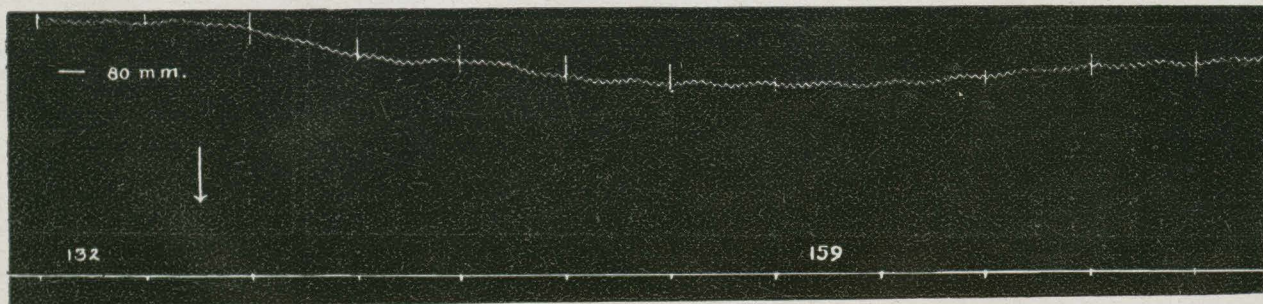
Eliminadas estas objeciones, los resultados de los experimentos últimamente descritos, añadidos a los hechos demostrados por los anteriores, tan solo pueden ser explicados admitiendo que el aumento de la frecuencia cardíaca determinado por la picadura después de seccionar los nervios hepáticos, es debido a algo descargado por las suprarrenales como resultado de la puntura. Si admitimos que este "algo procedente de las suprarrenales", que tiene el poder de acelerar el ritmo cardíaco, igual que la adrenalina puede ser llamado adrenina, no queda ninguna duda de que la puntura del suelo del cuarto ventrículo produce una descarga de adrenina por parte de las cápsulas suprarrenales (*).

(*) Hay que dejar bien sentado que el hecho de que la picadura determine una descarga de adrenina no significa necesariamente que la adrenina tenga algún papel en la hiperglucemia y glucosuria por picadura y mucho menos que sea el único factor; de la misma manera que el hecho de que pueda producirse hiperglucemia por picadura sin intervención de la adrenina, como parece que ha sido demostrado por Stewart y Rogoff (43), no quiere decir necesariamente que normalmente la adrenina no desempeñe ningún papel en la producción de estos fenómenos.

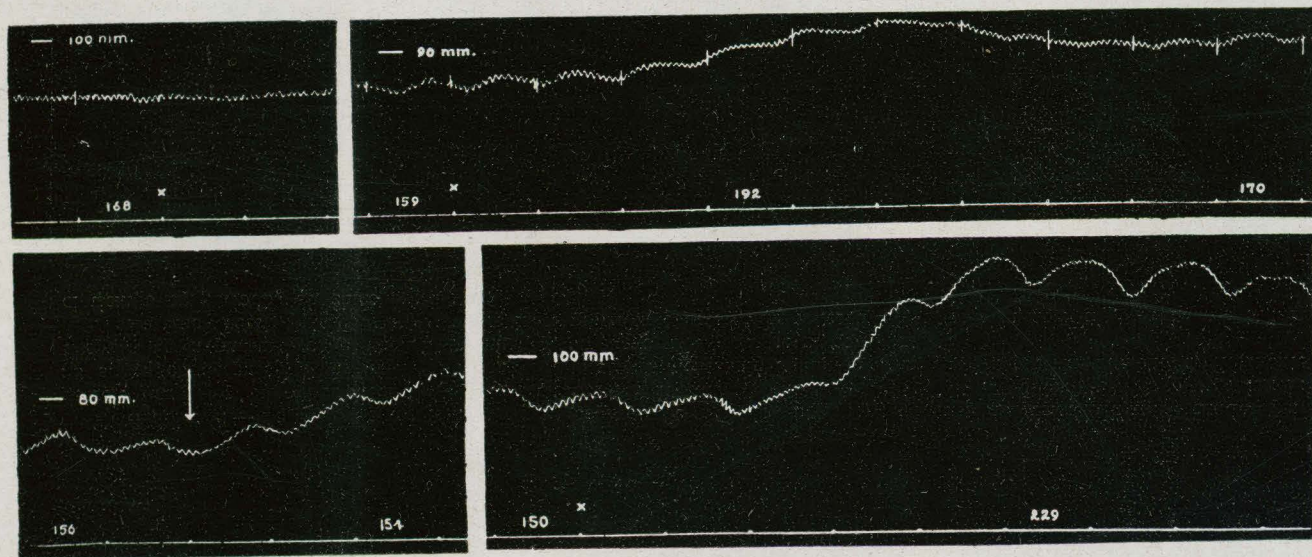


Gráfica 1.—Trazado de los latidos de un corazón desnervado en un experimento de *piqûre* (núm. 2, cuadro primero). La flecha indica el momento de la puntura. La frecuencia cardíaca inicial era 176 pulsaciones por minuto: 40 segundos después de la puntura alcanzó 240, después descendió lentamente. La presión arterial aumentó rápidamente después de la puntura, se estacionó y aumentó de nuevo al acelerarse el corazón.

La línea recta en este trazado y en los siguientes corresponde al cero de la presión arterial, y a la vez señala el tiempo en períodos de cinco segundos.



Gráfica 2.—Trazado de los latidos del corazón desnervado en un experimento de *piqûre* en que ésta se realizó después de cortados los nervios hepáticos (núm. 5, primera puntura, cuadro 2). La flecha indica el momento de la puntura. Antes de ésta la frecuencia cardíaca era de 132 por minuto: 30 segundos después era de 159. Un minuto después se sostenía en 150. Junto con la aceleración cardíaca hubo descenso de la tensión arterial.



Gráfica 3.—Fragmentos de trazados de los latidos del corazón desnervado en una experiencia en la cual: 1.º, el flujo venoso suprarrenal fué interrumpido y restablecido un minuto después, sin hacer ninguna puntura (trazados superiores), y 2.º, el flujo suprarrenal fué interrumpido, haciéndose una *piqûre* durante la interrupción, y un minuto después fué restablecido (trazados inferiores). Véase núm. 14, cuadros 4 y 5. La flecha indica el momento de la puntura. Las cruces indican los momentos en los cuales el flujo venoso suprarrenal fué interrumpido y restablecido. En el trazado superior, sin puntura, antes de aislar la circulación suprarrenal la frecuencia era de 168: al final del período de interrupción 159: 20 segundos después de restablecer el flujo suprarrenal llegó a un máximo de 192, y 30 segundos después era 170.

En el trazado inferior, mientras se efectuaba la *piqûre*, antes de interrumpir el flujo venoso suprarrenal, la frecuencia cardíaca era de 156: 15 segundos después de la puntura, era 154 (no había aumentado) al final del período de interrupción, de 50 a 60 segundos después de la puntura, era de 150. 30 segundos después de restablecer el flujo venoso, era de 229, y 90 segundos después era todavía de 167.

RESUMEN

1. Una revisión de la literatura demuestra que hay muchos hechos en favor de la tesis de que la *piqûre* produce una descarga de adrenina de las suprarrenales en cantidad suficiente para que ejerza alguna acción sobre otros órganos, pero estos hechos no son absolutamente concluyentes.

2. La puntura del suelo del cuarto ventrículo, de Cl. Bernard aumenta la frecuencia del corazón desnervado.

3. La picadura aumenta la frecuencia cardíaca aunque haya sido eliminado el posible factor hepático.

4. Si después que se ha eliminado el posible factor hepático, se bloquea el paso venoso desde las cápsulas suprarrenales de manera que la única variación que se introduzca en aquel momento sea la exclusión de la sangre adrenal de la circulación, se impide el aumento de la frecuencia cardíaca como respuesta a la picadura.

5. Si se deshace el bloqueo venoso, un minuto después de la puntura, la liberación de la sangre venosa adrenal va seguida de un aumento de la frecuencia cardíaca mucho más intenso y duradero que si no se ha practicado la *picadura durante el bloqueo*.

6. El aumento de la frecuencia cardíaca determina por la puntura cuando ha sido eliminado el posible factor hepático, es debido exclusivamente a alguna substancia descargada por las suprarrenales como a resultado de la excitación bulbar.

CONCLUSION

La puntura del suelo del cuarto ventrículo (*piqûre* de A. Bernard) produce una descarga de una substancia que, desde las suprarrenales, llega a la sangre arterial en cantidad suficiente para ejercer sobre otros órganos una acción idéntica a la de la adrenalina.

(Trabajo preparado en el Laboratorio de Fisiología de la "Harvard Medical School", en Boston).

BIBLIOGRAFIA

- (1) ECKHARD: *Beitr. z. Anat. u. Physiol.*, 1869, IV, 3.
- (2) BERNARD: *Lecons sur le Diabète*, Paris, 1877, p. 371.
- (3) STEWART, ROGOFF y GIBSON: *Journ. Pharm. Exper. Therap.*, 1916, VIII, p. 205.
- (4) CANNON: *American Journal of Physiology*, 1919, L, p. 399.
- (5) CANNON y RAPPORT: *Ibidem*, 1921, LVIII, p. 308.
- (6) CANNON y CARRASCO-FORMIGUERA: *Ibidem*, LXI, 1922, p. 215.
- (7) POPIELSKI: *Arch. f. d. gesamt. Physiol.*, 1918, CLXX, p. 245.
- (8) GLEY y QUINQUAUD: *Journ. d. Physiol. et de Path. Gén.*, 1918, XVII, p. 807.
- (9) MAYER: *Compt. Rend. de la Soc. de Biol.*, 1916, LX, p. 1123.
- (10) KAHN y STARKENSTEIN: *Arch. f. d. gesamt. Physiol.*, 1911, CXXXIX, p. 181.
- (11) BIBERFELD: *Arch. Exper. Path. u. Pharm.*, 1906, LXXX, p. 164.
- (12) STEWART y ROGOFF: *American Journal of Physiology*, 1918, XLVI, p. 90.
- (13) JARISCH: *Arch. f. d. gesamt. Physiol.*, 1914, CLVIII, p. 478.
- (14) WERTHEIMER y BATTEZ: *Arch. Internat. de Physiol.*, 1910, IX, p. 363.
- (15) FREUND y MARCHAND: *Arch. Exper. Path. u. Pharm.*, 1914, LXXVI, p. 32.
- (16) KAHN: *Arch. f. d. gesamt. Pyhsiol.*, 1911, CXL, p. 209.
- (17) KAHN: *Ibidem*, 1912, CXLVI, p. 578.
- (18) KAHN: *Ibidem*, 1917, CXLIX, p. 326.
- (19) STARKENSTEIN: *Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap.*, 1912, X, p. 78.
- (20) NEGRIN: *Arch. f. d. gesamt. Physiol.*, 1912, CXLV, p. 311.
- (21) NEGRIN y V. BRUCKE: *Treballs de la Soc. de Biol. de Barcelona*, 1914, II, p. 124.
- (22) BORBERG: *Skand. Arch. d. Physiol.*, 1913, XXVIII, p. 91.
- (23) SOPEÑA: *Boletín de la Soc. Española de Biología*, 1918.
- (24) FOLIN, CANNON y DENIS: *Journ. Biol. Chem.*, 1913, XIII, p. 477.
- (25) NEUBAUER: *Biochem. Zeitschr.*, 1912, XLIII, p. 335.
- (26) TRENDELENBURG y FLEISCHHAUER: *Zeitschr. f. exper. Med.*, 1913, I, p. 371.
- (27) NEGRIN y HERNÁNDEZ-GUERRA: *Boletín de la Soc. Española de Biología*, 1918.
- (28) CERVERA: *Treballs de la Soc. de Biol. de Barcelona*, 1917, V, p. 331.
- (29) WATERMANN y SMIT: *Arch. f. d. gesamt. Physiol.*, 1908, CXXIV, p. 198.
- (30) EHRMANN: *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1905, LIII, p. 97.
- (31) CANNON y DE LA PAZ: *American Journal of Physiology*, 1911, XXVIII, p. 64.

- (32) TRENDELENBURG: *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1910, LXIII, p. 161.
- (33) NEGREN: *International Congress of Physiologists*, París, 1920.
- (34) JOSEPH y MELTZER: *American Journal of Physiology*, 1912, XXIX, p. 34.
- (35) ELLIOTT: *Journ. Physiol.*, 1912, XLIV, p. 374.
- (36) HOUSSAY y CERVERA: *Compt. Rend. de la Soc. de Biol.*, 1920, LXXXIII, p. 1281.
- (37) ANREP: *Journ. Physiol.*, 1912, XLV, pp. 307 i 318.
- (38) HUNT: *American Journal of Physiology*, 1899, II, p. 444.
- (39) LEVY: *Heart*, 1913, IV, p. 342.
- (40) GASSER y MEEK: *American Journal of Physiology*, 1914, XXXIV, p. 63.
- (41) CANNON: *Science*, 1917, XLV, p. 463.
- (42) GLEY y QUINQUAUD: *Journ. de Physiol. et de Path. Gén.*, 1921, XIX, p. 355.
- (43) STEWART y ROGOFF: *American Journal of Physiology*, 1920, LII, p. 304.
- (44) CANNON y URIDIL: *American Journal of Physiology*, 1921, LVIII, p. 353.
- (45) CARRASCO FORMIGUERA: *American Journal of Physiology*, 1922, LXI, p. 254.
- (46) B. A. HOUSSAY: *La Prensa Médica Argentina*, IX, 1922, p. 490.

Publicado en AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, 1922, LXI, pág. 254, y en el volumen noveno de TREBALLS DE LA SOCIETAT DE BIOLOGIA, 1922, p. 129.