

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LXI

15 DE ABRIL DE 1956

NUMERO 1

REVISIONES DE CONJUNTO

LA CIRCULACION CEREBRAL

A. MONCADA MONEU.

Hospital Provincial. Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.

Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ.

SUMARIO: 1. Las vías vasculares.—2. El flujo sanguíneo cerebral: sus variaciones.—3. Gobierno vasomotor de la circulación cerebral.—4. La regulación de la circulación cerebral.—5. Algunas características de la anoxia cerebral.

1. LAS VÍAS VASCULARES.

Como se sabe ya hace bastante años, el sistema nervioso central recibe la sangre recién salida del ventrículo izquierdo, en parte por la carótida externa y en parte por la carótida interna y la vertebral. Ya hace tiempo se viene señalando la existencia de una circulación intracraneal y otra extracraneal, y, sobre todo, nos solemos encontrar esto cuando leemos algo sobre la jaqueca. Pues bien, la circulación arterial exocraneal corre a cargo de la carótida externa por medio de algunas de sus colaterales y de sus dos ramas terminales; la circulación arterial intracraneal está representada por el "polígono de Willis", que está formado entre la carótida interna y el tronco basilar, y éste, a su vez, se origina por unión de la arteria vertebral de uno y otro lado. Del polígono, que forma como una corona alrededor de la silla turca y cuyos vasos se encuentran entre la aracnoides y la piamadre, bañados por el líquido cefalorraquídeo, parten una serie de ramas para las circunvoluciones y los núcleos centrales, que en suma son las que van a nutrir el sistema nervioso central; como característica importante, estas ramas son terminales anatómicamente consideradas, y si bien las arterias cerebrales (anterior, media o silviana y posterior) tienen algunas anastomosis, se admite que fisiológicamente son terminales.

SEBILEAU¹ señaló que la carótida interna es la verdadera continuación de la primitiva y que, por tan-

to, podría admitirse que sólo hay una carótida, que parte del mediastino y va al cerebro y la carótida externa vendría a ser tan sólo una colateral. El cerebro se nutre también por la vertebral, pero, sobre todo, por la corriente de la carótida interna; la vertebral irriga al bulbo, protuberancia, cerebelo, pedúnculos cerebrales y tubérculos cuadrigéminos.

Existen una serie de comunicaciones anastomóticas entre los vasos arteriales intra y extracerebrales, lo que representa un amplio margen defensivo para tejido tan noble como es el nervioso, y hasta tal punto son abundantes estas anastomosis, que pueden considerarse dentro de la circulación normal cerebral, y así VEGA DÍAZ² señala que un área cerebral puede recibir menos sangre no sólo por oclusión de su vaso directo, sino también porque no le llegue la de otros tributarios. Trabajos relativamente recientes de HEYMANS demuestran la existencia de estas comunicaciones; existiría la posibilidad de una derivación de la sangre hacia la carótida externa o interna, según las necesidades del momento.

Otro dispositivo similar lo constituye la circulación tiroidea, como ha demostrado REIN, y estudios mediante la inyección de una sustancia colorante, a los que más tarde haremos alusión, hablan en favor de estas comunicaciones arteriales. En este mismo sentido son muy demostrativas las experiencias de ligaduras carotídeas efectuadas en perros y en personas en caso de heridas arteriales del cuello, tan frecuentes en las épocas de guerra^{3, 4 y 5}; ellas nos dicen que no sólo hay comunicaciones entre las circulaciones arteriales intra y extracraniales en un mismo lado, sino, en caso necesario, también contralateral y, sobre todo, son manifiestas las anastomosis entre ambas carótidas externas, y se ha visto, cuando se interrumpe la circulación meníngea de un lado (ligadura de la carótida primitiva o de la externa), cómo aumenta la circulación en la carótida interna contralateral, lo que SCHNEIDER ha llamado "reflejo meníngeo"; cuando se liga la carótida primitiva, pasa sangre de la carótida interna a la externa, en un intento de equilibrar las circulaciones intra y extracraniales de un mismo lado. Las vías arteriales por las que se desarrollan estas anastomosis son múltiples, y para comprobarlo no

hay más que seguir en una Anatomía el trayecto y comunicaciones de los ramos colaterales y terminales de carótidas y vertebrales: quizá una de estas vías más importantes sea la de la arteria espinal anterior. Desde luego las anastomosis son más evidentes para la circulación venosa que para la arterial, como luego veremos.

Tanto para las arterias intra como exocraneales, de las arteriolas, pasamos a los capilares, y de éstos nace la circulación venosa de retorno que, en última instancia, está representada por la vena yugular interna, por las venas yugulares externas, anteriores y posteriores, y por las vertebrales. Como características generales de las venas cerebrales podemos señalar el que tengan mayor volumen que las arterias, paredes débiles, desprovistas de fibras musculares, multiplicidad de anastomosis, ausencia de válvulas y el que las más de ellas no sigan en todo el trayecto de las arterias del mismo nombre. El desagüe venoso más importante está representado por la yugular interna, que a través de los senos venosos craneales recibe todas las ramas venosas que corresponden a las ramas terminales y colaterales de la carótida interna; como todos los grandes troncos arteriales, la carótida sólo va acompañada de una vena—yugular interna o vena carótida de Sebileau—, si bien GRABIELLE señaló hace años cómo en algunas ocasiones existe, a veces, un conducto venoso colateral acompañándola, que puede llegar a ser muy importante.

Los senos craneales son conductos venosos excavados en el espesor de la duramadre, que sucesivamente convergen hasta llegar a un tronco común, el seno lateral, que a nivel del agujero rasgado posterior se continúa por la vena yugular interna; la pared de los senos está constituida por una túnica externa fibrosa formada por la duramadre y una túnica interna endotelial similar a la de las venas, y así, cuando el seno sale de la duramadre para ser una simple vena, se continúa directamente con la túnica interna de esta última; no poseen válvulas y la sangre puede circular, en uno y otro sentido, del seno de mayor presión al de menor. Unos senos en mayor cantidad que otros, poseen en su interior las cuerdas o bridas de Willis, que de modo irregular van de uno a otro lado de su pared, y que en los senos cavernosos llegan a formar un auténtico retículo. Anexos a los senos son los "lagos sanguíneos de Trocard", cavidades lacunares (dilatación de las venas meníngicas o diploicas), que comunican con los senos y con las venas cerebrales, por tanto auténticos reservorios de sangre venosa. Muchas clasificaciones se han hecho sobre los senos, y la más clara parece la de QUAIN y LANGE, que los dividen en dos grupos: postero-superior, cuya vía de salida es el seno lateral (longitudinal superior, longitudinal inferior, recto, laterales y occipitales posteriores) y el grupo antero-inferior, que está representado por los senos cavernosos con sus ramas aferentes (coronario de Ridley, vena oftálmica, senos esfenoparietales de Breschet y venas del seno esfenoidal) y sus ramas eferentes (seno petroso superior, petroso inferior, occipital transverso, carotideo venoso y senos petro-occipitales de Englisch o petro-occipitales inferiores de Trollard). Todos los senos craneales señalados reciben multitud de venas emisarias (venas superficiales o de las circunvoluciones, venas profundas y venas de la base y polígono venoso subencefálico), y si bien acaban por confluir en el seno lateral muy cerca de la "prensa de Herófilo", a la cual continúa, para derivar luego la sangre hacia la yugular interna, existen una serie de comunicaciones venosas con los vasos exocraneales que hacen posible que por éstos, desagüe parte del retorno intracraneal, derivación que en algunas circunstancias puede ser notable.

Se han descrita ya de antiguo hasta diez vías anastomóticas entre las dos circulaciones craneales¹.

1. La vena oftálmica, entre el seno cavernoso, y la vena facial, y en ocasiones puede invertirse la corriente hacia la facial.
2. Venas raquídeas, entre el seno occipital transverso (por delante) y los senos occipitales posteriores (por detrás) y algunas venas extracraneales (plexo condileo anterior, emisaria condilea posterior y vena mastoidea); cuando se ligan las yugulares internas basta este desagüe.
3. Venas meníngicas medias, entre el seno longitudinal superior y los plexos pterigoideos.
4. Vena emisaria de Santorini, entre el seno longitudinal superior y una de las ramas de la temporal superficial.
5. Vena mastoidea, entre el seno lateral y la red venosa de la nuca.
6. Vena emisaria occipital, entre la "prensa de Herófilo" y las venas occipitales.
7. Seno petro-occipital, que une el seno cavernoso con la yugular interna y las venas del confluente condileo anterior.
8. Vena condilea posterior, entre el seno lateral y la vena vertebral.
9. Venas emisarias del plexo cavernoso, entre el seno de igual nombre y los plexos pterigoideos.
10. Vena estilomastoides.

Incluso ECKER, y posteriormente HEUBNER y CADIANI, señalaron la existencia de finas comunicaciones arterio-venosas en los vasos de la pia, que VULPIAN, SAPPEY y DURET jamás encontraron y TESTUT las comprobó, si bien no se definió por ser sus experiencias en cerebros de adultos y viejos.

En cuanto a las venas yugulares externas y las anteriores, se consideran como integrantes del sistema venoso cerebral superficial; clásicamente la yugular externa se originaría por la unión de las venas temporal superficial y maxilar interna, pero desde SEBILEAU se piensa que las yugulares externas y anteriores son una derivación del sistema venoso intracraneal. Ambas ulteriormente desembocan generalmente en la subclavia por orificios independientes o, a veces, en un orificio común; las yugulares anteriores se anastomosan contralateralmente entre sí por dos arcos, uno prehioides, que es inconstante, y otro 1 ó 2 cm. por encima del esternón. Las yugulares posteriores y las venas vertebrales nacen del confluente occipito-vertebral y recogen sangre intra y exocraneal, desembocando en el tronco venoso braquiocefálico; las venas vertebrales sólo corresponden con la arteria del mismo nombre en el trayecto raquídeo de ésta. De la unión entre la subclavia y la yugular interna nace el tronco venoso braquiocefálico, que al fusionarse con su homólogo del otro lado, constituyen la vena cava superior; la yugular interna posee en su extremo más inferior dos válvulas en un intento de impedir el refluo venoso. Con este esquema trazado de la circulación cerebral¹ y², tenemos ya, pues, la sangre venosa del cerebro dispuesta a entrar en la aurícula derecha.

Si ahora revisamos la circulación cerebral de forma global, señalaremos los trabajos de SHENKIN, HARMEL y KETY, mediante la inyección carotídea de azul de Evans³, a lo que ya hicimos breve alusión; dichos autores, aprovechando aquellos sujetos en los que se iba a practicar una arteriografía cerebral, disecaron la bifurcación carotídea, canulando ambas yugulares internas, la carótida interna del lado de la inyección y también una arteria femoral, y llegaron a la conclusión, inyectando el contraste en la carótida interna o en la externa, que la sangre que va al cerebro por un lado vuelve casi en su totalidad por el mismo lado, casi toda ella por la yugular interna; la yugular externa lleva, aproximadamente, un 20 por 100 de la circulación intracraneal y, por

el contrario, la yugular interna no recoge sangre extracraneal.

Llegado este momento, podemos comprender la enorme capacidad defensiva con que cuenta el sistema nervioso central, y más concretamente el cerebro, puesto que, como luego veremos, es ésta la zona que claudica primero ante la anoxia; ello supone una garantía de vida; pero, a su vez, la similitud de la circulación cerebral de los animales superiores habituales de experiencia con respecto a la humana, es causa de una gran dificultad para el estudio experimental de estos problemas.

2. EL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL; SUS VARIACIONES.

Múltiples son los procedimientos que se han utilizado para medir el flujo cerebral, unos más primitivos que otros. En un principio se obtuvieron los datos a través de la observación directa de la circulación retiniana o de otros territorios cerebrales, o bien midiendo con termopilas la temperatura de un área del cerebro o la temperatura de la yugular interna (GIBBS y cols., en 1933). FERRIS, en 1941⁸, mide el paso de sangre comparativamente a la velocidad de salida del líquido cefalorraquídeo, previa punción lumbar, haciendo una compresión constante en las venas del cuello (60 mm. de Hg), para que así la presión del líquido cefalorraquídeo se mantenga constante (200 mm. de agua), y el autor señala que en su método el cráneo hace de pletismógrafo, comparando tal medida a la del flujo sanguíneo en una extremidad, determinada pletismográficamente. Otro método es por medio del contador de corriente de burbuja⁹. GIBBS y cols.¹⁰ lo hicieron a través de la inyección de azul de Evans; también se ha medido a través de la diferencia arteriovenosa de oxígeno, pero quizá los datos más exactos son los de KETY y SCHMIDT utilizando el óxido nítrico¹¹. Ultimamente se trabaja bastante utilizando un "medidor de flujo (Outflow Recorder)", cuyo fundamento es el registro manométrico intermitente en virtud de un dispositivo eléctrico. Los datos sobre el flujo cerebral están recogidos por GRANDE COVIÁN¹², tomando o calculando las cifras a partir de trabajos de otros autores; nosotros lo resumimos en un cuadro, donde el flujo va expresado en centímetros cúbicos por 100 gr. de tejido cerebral y por minuto.

CUADRO I

FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL Tomado de GRANDE COVIÁN¹².

| AUTORES | Sitio de estudio | Flujo sanguíneo cerebral en c. c. por 100 gramos de tejido y por minuto |
|-------------------------------|-----------------------------|---|
| HILL y NABARRO (1855) | Perro anestesiado | 140 |
| GAYDA (1914) | Diez perros no anestesiados | 109 |
| GAYDA (1914) | Seis perros no anestesiados | 141 |
| HOU (1926) | Perro | 130-180 |
| HIMWICH y NAHUM (1932) | Perro | 140 |
| YAMAKITA (1922) | Conejo | 136 |
| EVANS, GRANDE y HSU (1935) | Perro | 130 |
| SCHMIDT, KETY y PENNES (1945) | Mono | 47 |
| KETY y SCHMIDT (1948) | Hombre | 54 |

Como puede verse, las cifras señaladas por los diversos autores no son coincidentes. Actualmente sólo se da valor a las obtenidas por KETY y SCHMIDT, en 1948, debido a que el método del óxido nítrico en manos de dichos autores parece ser bastante exacto, dentro de los posibles errores inherentes a todo método experimental; tiene la gran ventaja de que, prácticamente, es de fácil aplicación a la clínica humana, y así el sujeto puede inhalar una mezcla de óxido nítrico, hallando su concentración en la sangre arterial y en la yugular interna, con ulterior obtención de datos, aplicando el principio de FICK; no comentamos este principio, puesto que en otras comunicaciones ha ocupado la atención de diversos autores. De esta forma se calcula un flujo cerebral normal de 54 c. c. por 100 gr. de cerebro y por minuto, lo que representa 756 c. c. para toda la masa cerebral por minuto, y esto viene a ser el 19 por 100, aproximadamente, del volumen minuto normal en reposo. Los autores del método vieron que las cifras obtenidas de esta forma en el mono coincidían con las logradas en el mismo animal tomadas directamente. No obstante a que otros autores, utilizando este método, han obtenido cifras discordantes, parece ser que las correctas son las de KETY y SCHMIDT.

En 1947, GIBBS y cols. han determinado el flujo sanguíneo cerebral mediante la inyección a presión constante de azul de Evans directamente en la carótida interna, determinando después su concentración en la yugular; así obtienen en siete sujetos un flujo cerebral normal de 617 c. c. por minuto¹³.

El flujo sanguíneo cerebral depende de varios factores; es directamente proporcional a la presión arterial e inversamente proporcional a la resistencia vascular cerebral. Se define la resistencia vascular cerebral, como el número en milímetros de Hg de presión arterial media, necesario para conducir 1 centímetro cúbico de sangre a través de 100 gr. de tejido por minuto⁹; depende, a su vez, de otros factores: calibre de los pequeños vasos, cantidad de masa cerebral, presión del líquido cefalorraquídeo y, por último, de la presión venosa.

No nos vamos a ocupar aquí de las alteraciones del flujo cerebral cuando aumenta la masa encefálica o la presión del líquido cefalorraquídeo, así como tampoco del trastorno producido por caída de la presión arterial más o menos duradera o por aumento de la presión venosa, que serán objeto de una próxima publicación. Sólo nos vamos a referir a continuación a las variaciones del flujo determinadas por acción de productos metabólicos, fármacos y hormonas, cuyo punto de acción parece ser la red arteriolar.

KETY y SCHMIDT¹¹ han podido comprobar en un grupo de siete sujetos normales un aumento del flujo cerebral de un 35 por 100, cuando respiran una mezcla pobre en oxígeno; por el contrario, en ocho sujetos han visto una disminución de un 13 por 100 cuando respiran una mezcla rica en oxígeno. En ambos casos, las variaciones del flujo no determinaron ninguna variación en el consumo de oxígeno cerebral. De la misma manera se ha estudiado la acción del anhídrido carbónico, y así su aumento produce un aumento del flujo y éste disminuye cuando lo hace el carbónico¹⁴ y¹⁵. SCHIEVE y WILSON han demostrado que la acidosis aumenta el flujo cerebral y que la alcalosis lo disminuye¹⁶. Sin embargo, el estímulo vasodilatador cerebral más importante es el aumento de CO₂, y es esto precisamente una característica específica de la circulación cerebral,

como señalaron WOLFF y LENNOX¹³. GIBBS y cols.¹⁰, con el método del azul de Evans, comprobaron que el aumento de CO₂ a la par que aumenta el flujo cerebral disminuye el consumo de O₂ y de glucosa, y LENNOX, GIBBS y GIBBS¹⁰ observaron que la respuesta al aumento de carbónico es válida para niveles normales de O₂, pero cuando disminuye la tensión parcial de O₂, pasa a ser éste el mayor excitante vasodilatador. Como luego veremos, todo parece indicar que el estímulo intracerebral más importante es el CO₂ y que las variaciones de O₂ actuarían a través de la presión arterial extracerebral. Con respecto a si las variaciones del flujo cerebral se acompañan de cambios en el consumo de O₂ cerebral, como señala GRANDE, en un primer estadio, el aumento del flujo cerebral iría solo, y si este mecanismo no ha sido suficiente, entonces aumentaría el consumo de O₂ a expensas de un aumento en la diferencia arteriovenosa del mismo en la sangre cerebral, y cuando todo esto falla, se produciría la disminución del consumo cerebral de O₂ con todas sus consecuencias.

Varios autores (FORBES, COBB, SCHMIDT y HENDRIX) vieron cómo la respuesta vasoconstrictora era más débil para los vasos del cráneo que para los del resto del organismo, y WOLFF y LENNOX¹³ comprobaron que los habituales vasodilatadores producen respuesta en los vasos extracraneales y apenas en los intracraneales; en general, podemos afirmar que los vasos cerebrales tienen mayor facilidad a la respuesta vasodilatadora que a la vasoconstrictora, y así la lista de vasoconstrictores cerebrales es relativamente corta, y a más de la acción del aumento de O₂ antes señalada, contamos con la disminución del flujo cerebral que produce la noradrenalina, acción que no se ejercería a través de un aumento de la presión arterial, sino directamente en los vasos cerebrales; BARREDA ha comprobado que el estímulo del cabo central del vago produce liberación de la sustancia vasoconstrictora, noradrenalina o similar, en las mismas arteriolas cerebrales. Otros vasoconstrictores cerebrales son el cloruro de bario, alcohol etílico y metílico y la ergotamina; la acción de esta última es doble, pues se dice que, a la par que simpaticolítica, es vasoconstrictora, y esta última, sobre todo, para los vasos extracraneales.

La lista de los vasodilatadores es más larga, y así, en primer lugar, la gran respuesta al aumento del CO₂, sobre todo de los vasos intracraneales; el aumento del flujo cerebral por la disminución del O₂ podría explicarse, sobre todo por su acción sobre la presión arterial. Otros vasodilatadores, señalando que, sobre todo actúan en la circulación extracraneal, son la adrenalina, acetilcolina, histamina, ácidos nicotínico, pirúvico y láctico, nitritos, papaverina, morfina, codeína, narcóticos, anestésicos, tiroxina, cardiazol, apresolona, óxido de carbono, iones calcio y potasio, etc. Señalaremos que la adrenalina localmente es vasoconstrictora, y que se ha dicho que la acción vasodilatadora de los nitritos es tanto para los vasos extra como para los intracerebrales; que la histamina dilata los vasos extracerebrales a la par que produce vasoconstricción intracerebral, y que la respuesta a la apresolona sólo tiene lugar cuando se inyecta intraventricularmente, y esto por acción simpaticolítica. Volvemos a comprender aquí la enorme dificultad que presenta la circulación cerebral, en virtud de sus numerosas anastomosis y, sobre todo, por la complejidad de la vía venosa de salida, para un estudio farmacológico del contraste en la respuesta de los vasos intra y extracraneales. El

mecanismo íntimo de acción de todas estas sustancias, es de incierta explicación; quitando el que algunas de ellas puedan obrar a través de una variación en la presión arterial, es difícil, cuando actúan sobre los vasos cerebrales, dilucidar si lo hacen directamente sobre la pared arterial o a través de impulsos vasomotores, o incluso si es por mediación de una alteración en los sistemas enzimáticos cerebrales.

3. GOBIERNO VASOMOTOR DE LOS VASOS CEREBRALES.

CLAUDIO BERNARD y BROWN-SEQUARD demostraron la existencia de nervios vasoconstrictores en el organismo, al seccionar y excitar, respectivamente, el simpático cervical, y posteriormente, el primero de los investigadores, demostró la realidad de los nervios vasodilatadores, al excitar la cuerda del tímpano. A partir de entonces se ha venido discutiendo la existencia de vasomotores cerebrales, hasta los trabajos de WOLFF en 1930¹³ y de FORBES en 1934 y 1938, con demostración histológica por STÖHR y PENFIELD. Actualmente, todo parece indicar que los vasomotores cerebrales mantienen un tono vasoconstrictor medio sobre el que actuarían influencias vasodilatadoras, según las exigencias de flujo sanguíneo por parte del cerebro.

Desde los trabajos de LUDWIG, se admite que el control vasomotor se verifica a través de un centro vasomotor situado en el bulbo raquídeo, al que, según STARLING¹⁴, llegan impulsos aferentes de todas las partes del cuerpo (sobre todo por medio de los vagos), pero también de la corteza cerebral y de los centros superiores del cerebro. WIGGERS¹⁵ resume muy bien las experiencias verificadas para demostrar la existencia de dicho centro, y así señala que las secciones de la médula por debajo del segundo segmento lumbar no modifican la presión arterial del organismo, pero ascendiendo progresivamente de ese nivel, conforme la sección medular es más alta, la caída de la presión arterial es mayor; en todos estos casos, al cabo de pocas horas, vuelve a elevarse la presión en virtud de la existencia de centros vasomotores medulares, mas cuando el corte se hace en el bulbo, muy cerca del núcleo del facial, la caída de la presión es más intensa, y si en estas condiciones se destruye a continuación la médula, la caída es aún más duradera, pero a veces puede volver a recuperarse debido a un cierto tono vascular autóctono, como señala HOUSSAY¹⁶. La sección por encima del cuarto ventrículo no produce alteración de la presión arterial, como en 1934 demostró BRAUN MENÉNDEZ. Por otra parte, la estimulación de un pequeño punto cerca de la fovea inferior del cuarto ventrículo, es seguida de un aumento de la presión arterial y de una disminución en general del tamaño de algunas vísceras.

Nosotros debemos considerar el centro vasomotor no sólo excitable a través de impulsos aferentes en su mayor parte ascendentes, sino también por medio de la composición de la sangre que le irriga.

El estudiar la sensibilidad del centro vasomotor ha ofrecido sus dificultades. MATHISON estudió en el gato curarizado y con los vagos cortados, para evitar otras influencias, el efecto sobre la presión arterial cuando se obstruye la respiración artificial, y observó cómo al cabo de un corto tiempo se producía un aumento de la tensión sanguínea, con posterior caída después de un minuto aproximadamente. STARLING repitió esta experiencia con resultado similar y la explicó como un estímulo del centro vasomotor que produce constricción generalizada (período de hipertensión) hasta que la enorme re-

sistencia periférica con la que lucha un corazón progresivamente anóxico acaba por vencer, y es en este momento cuando cae la presión arterial; que las cosas son así se comprueban sacando el corazón con rapidez y viendo entonces que empieza a latir con más violencia en nuestras manos y el papel de la anoxia coronaria se obtiene si en vez de sacar el corazón ponemos de nuevo en marcha el aparato de respiración artificial, con lo que veremos cómo la contracción cardíaca acaba por vencer el aumento de las resistencias periféricas, logrando normalizar la presión arterial con ayuda del cese del estímulo vasoconstrictor. Cuando en los animales de experiencia, pero sobre todo en el perro, se paraliza la respiración artificial estando los vagos indemnes, el aumento de la presión arterial es muy ligero: en la gráfica de la misma destacan las oscilaciones del sístole ventricular y la caída mortal de la presión se presenta más tarde; STARLING lo explicó como un estímulo del vago que determina un ahorro del trabajo del corazón y el estímulo sería el aumento de la presión intracraneal y todo incremento de ésta actuaría sobre el centro del vago, y así en esta experiencia de asfixia no se observa la acción sobre el corazón si a la entrada de la sangre arterial por el cerebro se coloca una válvula de mercurio que evita el aumento de presión en la circulación cerebral.

El mismo STARLING estudió el efecto sobre la presión arterial, de la ligadura de la tráquea o bien de la ligadura de las arterias cerebrales y sobre más o menos los fenómenos que se producen son como los ya descritos. Quiso ver por separado si el estímulo vasoconstrictor se debía a la disminución del O_2 en la sangre o al aumento del CO_2 , y concluyó que ambos podían ser el excitante a través de la acidosis. Todas estas experiencias son muy interesantes, pero no son demostrativas en cuanto a la excitación del centro vasomotor, puesto que entran en acción otras estructuras vasculares, como los senos aórtico y carotídeos, por ejemplo.

Por esto ANREP y STARLING, y posteriormente otros autores, han estudiado las variaciones de la presión arterial en preparados experimentales de perfusión aislada cerebral; los citados investigadores irrigaron la cabeza de un perro por medio de un preparado cardiopulmonar y comprobaron cómo un aumento de la circulación craneal se acompaña de una disminución de la presión arterial y viceversa.

HEYMANS²¹ y = ha estudiado en perros con circulación cruzada, en los que la cabeza es irrigada por la circulación general de otro perro, la sensibilidad del centro vasomotor; todo parece indicar que el estímulo más eficaz es el aumento de la tensión parcial de CO_2 y, en casos extremos, también puede actuar el acúmulo de ácidos como el láctico e incluso la disminución de la tensión parcial de O_2 , según ya señalaron HEYMANS y MC DOVALL. La disminución del CO_2 produce relajación del centro vasomotor con hipotensión por vasodilatación generalizada. Independientemente del estímulo a través de la sangre que le baña, el centro vasomotor recibe impulsos de otras zonas sensibles vasculares, por medio de los nervios vasomotores que modulan constantemente su actividad, con lo cual la presión arterial se mantiene según las exigencias que necesita el organismo en un momento dado y ya veremos dentro de poco el gran papel que esto desempeña en el mantenimiento de una circulación cerebral adecuada.

Acerca de la misión del centro vasomotor de mantener un tono vasoconstrictor medio, se ha esgrimido en su favor la observación, en ciertas condiciones, en el registro de la presión arterial, de unas ondas descritas por TRAUBE y posteriormente estudiadas por HERING y MAYER, entre otros. En perros anestesiados con morfina-luminal, con los vagos seccionados y con respiración artificial, el estudio de la gráfica de la presión arterial nos demuestra varias clases de ondas: las oscilaciones de las contracciones del corazón, la inscripción de los movimientos respiratorios y además se observa, en tercer lugar, unas ondas de tipo más lento, que son las ondas de Traube o de Traube-Hering. Si en las condiciones experimentales antes señaladas se para el aparato de respiración artificial, sólo aparecen las contraccio-

nes del corazón y las ondas de Traube; estas ondas, gráficamente tienen una amplitud vertical no constante, a la par que en sentido horizontal describen una lenta ondulación. Se explicaron ya hace tiempo como expresión de impulsos del centro vasomotor sobre los vasos, que modulan constantemente el tono constrictor de los mismos; se han observado en los estados de asfixia, anoxia, intoxicación morfinica, curarización parcial, en determinados momentos de la hemorragia experimental, en las operaciones en que se deja al descubierto la médula espinal del animal, por grandes dosis de digital o de estrofantó, etc. Se pensó podrían deberse a contracciones periódicas del bazo o intestinales (NOLF y PLUMIER, BARCROFT y NISIMARU); pero GRINDLEY, HERRICK y BALDES, por una parte, y WIGGERS y cols. por otra, comprobaron cómo esto no era cierto. Actualmente, y a partir de los trabajos de GREEN, LEWIS y WERLE en 1943²², se admite que las ondas de Traube son expresión de una actividad constante del centro vasomotor.

Tenemos, pues, que el sistema nervioso no sólo se regula su circulación, sino que también actúa sobre la circulación del resto del organismo, y dentro de poco veremos cómo este segundo aspecto es, a su vez, un mecanismo que asegura el flujo sanguíneo cerebral.

4. LA REGULACIÓN DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL.

Por encontrarse los vasos cerebrales dentro de un caparazón óseo inextensible, se viene diciendo que el factor más importante para el mantenimiento de la circulación cerebral es la presión arterial, y cierto es que en la clínica hay numerosos ejemplos de sintomatología por parte del cerebro cuando se produce una caída tensional. En el año 1783, MONRO señaló que el ingreso de sangre por las arterias cerebrales obliga a una salida equivalente por las venas (principio de MONRO-KELLIE); de esto se deduce que los cambios de irrigación cerebral se verificarán sobre todo por variación en la velocidad de circulación²⁰.

Sin embargo, como hemos visto hace un momento, la realidad de un gobierno vasomotor cerebral es indudable; esto representa un segundo mecanismo que mantiene la circulación craneal, junto con la existencia de una circulación colateral. En tercer lugar, la nutrición cerebral utiliza los complejos sistemas enzimáticos que aseguran desde el transporte de O_2 , hasta la utilización del mismo y la normal cadena de los procesos metabólicos intermedios, pues no hemos de olvidar que la importancia de la circulación del organismo es en última instancia el asegurar y mantener la nutrición de aquella porción de tejido que le corresponde.

Cuando disminuye la circulación cerebral, dejando aparte por su oscuridad la posibilidad de una cierta capacidad vicariante de los sistemas enzimáticos, surgen una serie de mecanismos compensadores, que podemos esquematizar, para mayor claridad de exposición, en cerebrales y extracerebrales, y que vamos a revisar a continuación:

I. *Mecanismos cerebrales.*—Como dice GRANDE, la adaptación de la circulación cerebral a sus necesidades de O_2 es de una finura extraordinaria, y así, cuando la cantidad que le llega disminuye, el cerebro puede mantener su consumo de O_2 dentro de los límites normales por medio de un enlentecimiento de su corriente; éste puede muy bien producirse por un aumento del CO_2 , pues como ya vimos, es el más claro agente vasodilatador cerebral, y como consecuencia práctica de tal dilatación, el

aprovechamiento de O_2 será mayor, y por tanto, habrá un aumento de la diferencia arteriovenosa del mismo. Cuando esto es insuficiente, el cerebro disminuirá su actividad funcional en un intento de ahorro de O_2 , y si esto aún no basta, es cuando se ven surgir otros mecanismos compensadores, quizá más groseros.

Ya vimos cómo cuando aumenta la tensión parcial de CO_2 que baña al sistema nervioso central, incluido el centro vasomotor, se originan una serie de impulsos que actúan en la periferia, determinando una vasoconstricción generalizada, con aumento de la presión arterial, y por ello, con un posible mayor aflujo de sangre al cerebro. En cuanto a la intimidad de este aumento de las resistencias periféricas, se puede explicar como respuesta contráctil de la musculatura lisa de las arteriolas a la liberación intravascular de noradrenalina; si pensamos así, es teniendo presente la demostración por JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA y otros colaboradores, de una auténtica secreción interna por parte de la pared arterial, y así demostraron de forma clara y objetiva, cómo al estimular los cabos centrales de ambos vagos, se libera en la pared arterial una sustancia de efecto vasoconstrictor y similar al de la noradrenalina. Podemos, pues, pensar, que al ser estimulados los quimioceptores vasculares cerebrales, así como el centro vasomotor, se producen impulsos que se resolverán en la suelta de noradrenalina en los vasos periféricos; el estímulo más claro es el aumento de CO_2 , y curiosamente éste, a la par que aumenta las resistencias periféricas, actuando localmente sobre los vasos cerebrales, produce una vasodilatación de los mismos, luego se trata de un maravilloso mecanismo de defensa en el que se reúnen la presión arterial aumentada y la dilatación vascular cerebral, que es precisa y justamente lo necesario en esos momentos; la vasodilatación cerebral facilita el mayor aprovechamiento del O_2 , y, además, por otra parte, representa una menor resistencia a la sangre que le llega, lo cual tiende a facilitar el efecto compensador del aumento de la presión arterial.

En el pasado mes de noviembre, SIMON ROEBARD y WALTER STONE²¹, han publicado sus experiencias sobre cómo el aumento de la presión intracraneal en el perro y en la rata da lugar al aumento de la presión arterial; previa trepanación parietal, inyectan por dentro de la duramadre suero salino con control del aumento de la presión intracraneal consecutiva, así como de la presión arterial por un manómetro conectado con una arteria femoral, y en estas condiciones observan cómo el aumento de la presión dentro del cráneo, produce paralelamente un aumento de la presión arterial, que es rápido, y algo más tarde, un aumento de la contracción del corazón (en la rata), y un aumento de la cantidad de sangre circulante. En realidad se trata de una experiencia grosera, puesto que el estímulo de los presorreceptores distribuidos por los vasos cerebrales no tienen la finura de los quimioceptores y, por otra parte, la realidad clínica nos dice que en la hipertensión intracraneal la existencia de hipertensión arterial consecutiva no es la regla.

Sin embargo, tienen las citadas experiencias el valor de mostrar cómo la eliminación quirúrgica o farmacológica del sistema nervioso vegetativo anula los efectos del aumento de presión intracraneal, así como de recordar una vez más el posible papel de un aumento de la cantidad de sangre circulante en la elevación de la presión sanguínea; des-

de luego, al producirse una acción constrictiva arteriolar por acción de la noradrenalina, zonas vasculares con papel de reservorio sanguíneo en el actual sentido de sangre que circula más lentamente, deben lanzar su sangre a la circulación general, y como el primer paso es la vía venosa, el aumento de la presión a la entrada de la aurícula derecha, en virtud de la ley de STARLING, producirá un aumento del volumen de expulsión del ventrículo izquierdo. Independientemente de estas experiencias citadas, ya con anterioridad se viene pensando en la participación de los presorreceptores cerebrales, y así, una disminución de la presión de la sangre que irriga sus vasos cerebrales, sería el estímulo adecuado que actuaría aumentando la presión arterial (PAGE, TAYLOR, etc.); sin embargo, el papel de estos barorreceptores es más grosero y lento que el de los quimioceptores.

Pero aparte de estos mecanismos defensivos, no obstante se haya dicho que en los vasos cerebrales, por su encierro en un caparazón óseo, los cambios de calibre no revisten importancia, es esta variación otra posibilidad defensiva. Que los vasos craneales pueden variar de calibre es una realidad; en primer lugar, es por variaciones dilatadoras locales, como se verifica el mayor aporte sanguíneo a una zona hiperactiva en un determinado momento; en segundo lugar, por experiencias de perfusión craneal se ha podido comprobar cómo existen drogas vasodilatadoras y vasoconstrictoras, y en tercer lugar, no tenemos más que recordar cómo los síntomas prodrómicos de la jaqueca se explican por una primera fase en la que se produce la constricción de los vasos intracraneales. Precisamente el decir que la inextensibilidad del cráneo implica la dificultad de una vasomoción, da a entender que la dificultad está en la dilatación más que en la constricción, y "precisamente" cuando hicimos una lista de la acción farmacológica sobre el flujo cerebral, ya señalamos cómo contrasta la abundancia de vasodilatadores con la escasez de los vasoconstrictores; en los momentos actuales no hay otra forma de explicar este contraste, sino como características peculiares en la riqueza de vasomotores cerebrales o, en última instancia, en peculiaridades especiales de los vasos cerebrales en lo tocante a estructuras de secreción en su pared.

Otra cosa es ya lo que ha sido señalado por diversos autores, respecto a un posible juego antagónico vasomotor entre la circulación intra y extracerebrales, y si esto es cierto, ya es más fácil admitir la dificultad que impondría el caparazón óseo a la vasomoción. Son éstos una serie de interesantes problemas que la investigación irá resolviendo en el futuro. Algunos autores piensan que el aumento de CO_2 , o más ampliamente la desviación del pH hacia la acidez, inhibiría la acción de la colinesterasa, con el consiguiente aumento local de acetilcolina, responsable de la relajación de la musculatura lisa vascular; también podría obrar en igual sentido una disminución de la secreción normal de noradrenalina, responsable del mantenimiento de un cierto tono vasoconstrictor; pero en fin, se trata de fenómenos aún oscuros.

En cuarto lugar, la posibilidad de una defensa a través de un aumento de la circulación colateral es cierta, si bien por entrar estas anastomosis dentro ya de la circulación normal cerebral, deben lógicamente desempeñar aquí menor importancia que en otros órganos, por ejemplo, que en la circulación coronaria; su máximo valor defensivo debe mani-

festarse en los procesos oclusivos vasculares cerebrales, concretamente, embolia y trombosis.

El posible papel de un centro vasomotor cerebral o de los centros diencefálicos, que por medio de un aumento de la presión arterial pueden regular la circulación cerebral, lejos de estar demostrado, permanece aún en la oscuridad. En cuanto al papel de la hipófisis, no existe aún uniformidad de criterio, y el hecho de que SUECIA, FOLKOW y UVNAS (cita RAAB) hayan descubierto fibras simpáticas colinérgicas originadas en el hipotálamo, hace pensar existan otras adrenérgicas para que el sistema se complete; esto podría en el futuro explicar ciertas hipertensiones de la clínica (arterioesclerosis cerebral, traumatismos de cráneo, poliomiélitis bulbar, focos hemorrágicos y encefalitis bulbares...). No es el momento de insistir más sobre estos aspectos.

II. Mecanismos extracerebrales.—Indudablemente es el mantenimiento de la presión arterial el factor más decisivo que asegura la circulación por los diversos órganos y, por tanto, por el cráneo. Del conflicto entre el continente y el contenido surge la presión arterial y son dos los factores fundamentales para su mantenimiento: por una parte, el ventrículo izquierdo, y por otra, las resistencias periféricas. Que esto es así se comprenderá en seguida fácilmente: cuando nos enfrentamos en el laboratorio con el problema de lograr un preparado circulatorio similar al cardiopulmonar de Starling, surgen bastantes problemas dentro de lo que podríamos llamar mecánica experimental, y entre éstos destacan fundamentalmente dos, la necesidad de que el circuito artificial arterial a partir del ventrículo izquierdo no sea excesivamente largo, pues entonces el sistole ventricular puede ser insuficiente para acarrear la sangre hasta el reservorio venoso, y el segundo problema que hemos de solventar, es el colocar una resistencia periférica artificial entre el ventrículo izquierdo y el reservorio, si se quiere lograr el éxito del preparado. El papel del sistole ventricular izquierdo para mantener una circulación adecuada por los diversos órganos, se ve también en este otro ejemplo: cuando se quiere lograr una circulación cruzada, es casi imprescindible colocar entre uno y otro perro una bomba intermedia que facilite el paso de la sangre por el circuito artificial. Además contamos en clínica con numerosos ejemplos de déficit cerebral circulatorio por fallo del sistole ventricular izquierdo o por disminución de las resistencias periféricas. La cantidad de sangre circulante, como es natural, es un tercer factor digno de tenerse en cuenta.

Cuando se produce la caída de la presión arterial, se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores, y aunque pensando con gran rigor pudiera parecer que esto no entra dentro de la circulación cerebral estrictamente considerada, la realidad práctica, tanto clínica como experimental, necesita de esta amplitud que defendemos, máxime siendo el organismo un todo con esa exquisita y maravillosa correlación funcional, que le caracteriza y nos inquieta de continuo. Es difícil condensar este amplio aspecto del mecanismo compensador de la presión y recurrimos de nuevo al esquema con el ánimo de hacernos más fácil comprender.

a) **Mecanismo vascular.**—Ya hace tiempo conocemos el papel en la regulación de la presión arterial de dos formaciones vasculares sensibles: los senos aórtico y carotídeo; adelantaremos que actualmente se piensa que ambos son sensibles, sobre todo a la

disminución de la presión arterial y a la baja de la tensión parcial de O_2 de la sangre arterial, que es la que los baña.

Fué HERING el que en 1923 descubrió la sensibilidad del seno carotídeo y comprobó cómo la elevación de la presión interna del vaso o la compresión externa del mismo producían una disminución de la presión arterial, que él se explicaba en parte por bradicardia y en parte por vasodilatación refleja; al mismo tiempo observó una serie de fibras que se originan en la bifurcación de la carótida primitiva y que constituyen un nervio—el nervio del seno—que va a parar al glosofaríngeo y que al ser estimulado eléctricamente produce también una disminución de la presión arterial.

DE CASTRO²⁰, entre otros (HEYMANS, REGNIERS y BOUKAERT), ha venido estudiando las características macro y microscópicas del seno carotídeo. El nervio del seno se origina, por una parte, en el interior de la pared carotídea y son las fibras sensibles a la distensión (presorreceptores) y, por tanto, a las variaciones de la presión máxima, de la mínima y de la presión arterial media, como demostraron en 1933 MC CREA, WIGGERS y BRONK²⁰ y²¹; el otro grupo de fibras nacen del tejido cromafín de la carótida (glomus carotícus) y son sensibles sobre todo a la disminución del oxígeno (quimioceptores) (WINDER, BERNTHAL, GELLHORN y LAMBERT). Todo esto se ha comprobado experimentalmente merced a un dispositivo especial, cual es aislar el seno carotídeo del resto del organismo menos en lo tocante a inervación, y haciendo variar la presión interna y la composición del líquido de perfusión; trabajando en estas condiciones se ha visto que la excitación mecánica de los presorreceptores produce una disminución de la presión arterial, mientras que la estimulación de los quimioceptores (aumento del CO_2 , disminución del pH, pero sobre todo disminución de O_2) produce, por el contrario, una elevación de la presión arterial. Posteriormente, ya se piensa que los presorreceptores son sensibles también a la disminución de la presión arterial.

Con vistas a lo que nos interesa de elevación de la presión arterial, cuando ésta disminuye, para que pueda mantenerse por parte de los diferentes territorios orgánicos el gasto sanguíneo que necesitan, podemos enfocarlo así. En primer lugar, cuando cae la presión arterial, se produce, entre otras cosas, un aumento de la presión venosa, y que esto se verifica por vía refleja nos lo dice el que no ocurra si se denerva el seno²² y²³; la elevación de la presión venosa, en virtud de la ley de Starling, aumenta el volumen de expulsión del ventrículo izquierdo en un intento de elevar la presión arterial. No queremos entrar de lleno en el íntimo problema de cómo se eleva la presión venosa y sólo diremos que hoy sabemos no está regulada y mantenida por la transmisión del latido arterial o por la succión de la corriente de la cava sobre las colaterales; conocemos el mecanismo venipresor de Henderson y a esto hemos de añadir una redistribución de la sangre con aumento de su cantidad circulante; la inyección de adrenalina produce las dos últimas cosas.

En segundo lugar, cuando disminuye la tensión parcial de O_2 en la sangre arterial, son estimulados los quimioceptores carotídeos y se produce un reflejo sobre la respiración que aumenta su profundidad. Ya HEYMANS y colaboradores vieron en 1927 que pinzando las arterias carótidas en el hombre o haciendo una compresión externa aumentaba transitoriamente la respiración y que ésta disminuía por la elevación brusca artificial de la presión arterial; pero aquí se trata de estímulos mecánicos y no químicos, que tienen como característica, a diferencia de estos últimos, el ser transitorios. Cuando el mismo grupo de autores, en el dispositivo de seno carotídeo aislado, variaron la composición del líquido de perfusión en lo tocante a disminución de O_2 , vieron cómo se producía un aumento en la profundidad de las respiraciones. Hace relativamente poco, estos problemas han sido revisados por GESSELL, SCHMIDT y COMROE.

WIGGERS ha estudiado últimamente los cambios respiratorios que se producen por asfixia en el animal anes-

tesiado cuando se le liga la tráquea; hiperpnea que va aumentando hasta alcanzar un valor máximo, para luego ir decreciendo hasta llegar a la apnea; después vienen una serie de bocanadas violentas inspiratorias y espiratorias con las alas de la nariz dilatadas, la boca abierta y movimientos de la cabeza y de los miembros, que se pueden repetir varias veces, hasta la apnea final y la muerte. Como aquí se mezclaban los efectos de la hipercapnia, anoxia y acidosis, quiso estudiar estos factores por separado.

Observando los efectos de la hipercapnia (aumento de CO_2) por método espirométrico, ha visto cómo las alteraciones en la dinámica respiratoria son muy parecidas a las que se producen ligando la tráquea en un animal.

Provocando acapnia (disminución de CO_2), haciendo que el sujeto respire con profundidad y a base de que las espiraciones no sean extensas, comprobó cómo el sujeto puede llegar a la apnea respiratoria, no reanudándose la respiración hasta que el contenido de CO_2 en alvéolos y en sangre se va acercando otra vez a los límites normales. Inyectando en animales diversos ácidos, observó un aumento de la respiración.

Otro punto que nos interesa es el estudio aislado de la anoxia. También lo ha estudiado WIGGERS, disponiendo de un espirómetro que contiene cal sodada, para que el anhídrido carbónico espirado sea absorbido, y manteniendo la respiración de tal forma que el sujeto o el animal, según el caso, inspire siempre el mismo aire, que cada vez tendrá menor volumen de oxígeno por ciento. En estas condiciones, pequeñas variaciones en la tensión de O_2 no influyen sobre la respiración, y cuando el déficit es por debajo del 14 por 100, ya se observan pequeñas alteraciones en la profundidad o en la velocidad de la ventilación; cuando la disminución es del 12,5 por 100, se observa evidente cianosis y mayor profundidad de la respiración, con mayor intensidad cuando el déficit es de 8 a 6 volúmenes por 100, encontrándose entonces en la mayor parte de los sujetos normales un aumento del volumen minuto. Utilizando animales, si se prosigue la experiencia, la hiperpnea es sustituida por apnea y a veces se observa respiración de Cheyne-Stokes y luego viene la muerte; se ha fijado la concentración mínima de O_2 en el aire, compatible con la función del centro respiratorio y, por ello, con la vida, en unos 5 volúmenes por 100.

El problema de la estimulación del seno carotídeo se ha estudiado también registrando la corriente de acción del nervio del seno, con lo que se obtienen dos tipos de ondas: unas, en forma de agujas o elevaciones e intercalándolas picos más pequeños; se han interpretado las primeras como consecuencia de los estímulos que se originan en cada sístole (presorreceptores), y las segundas, como respuesta a los estímulos químicos.

A pesar de haber existido numerosas controversias, se piensa actualmente que los quimiorreceptores carotídeos son sensibles a las variaciones en la tensión parcial de O_2 de la sangre, mientras que el centro respiratorio tiene una selectiva sensibilidad a las variaciones del CO_2 . Pero esto no es todo, pues aparte del papel del seno carotídeo, elevando la presión venosa y aumentando la profundidad de las respiraciones, hemos de añadir que BRONK²⁷ ya señaló cómo las respuestas presoras del seno carotídeo se acompañan de fenómenos vasodilatadores; en general, la excitación mecánica de los presorreceptores produce vasodilatación y la estimulación química de los quimiorreceptores, vasoconstricción (WINDER, BERNTHAL, GELLHORN y LAMBERT), alcanzando esta última su mayor intensidad en las extremidades y algo menos en los vasos intestinales, pero siempre con diferencia al resto del sistema vascular (BERNTHAL y SCHMIDT). Para un grupo de autores (HEYMANS, BROOKS, BERNTHAL y otros) la disminución de la presión arterial por vasodilatación, cuando previamente aumente, sería una inhibición de la vasoconstricción por acción del centro vasomotor, con papel nulo de los vasodilatadores, opinión que no han compartido ROSENBLUTH y CANNON.

En lo tocante a las formaciones sensibles de la aorta, la estructura es en todo similar a la descrita para el

seno carotídeo (preso y quimiorreceptores): la diferencia estriba aquí en que la vía aferente del corazón y de la aorta sigue la vía del nervio vago, si bien algunos investigadores señalaron que estas fibras se originan, en parte, en la adventicia y media de la aorta, y en parte, en cuerpos epiteliales que rodean la aorta, arteria pulmonar y origen de las coronarias (KATZ, SAPHIR, NONIÉZ y SHEEHAN). La existencia de esta zona sensible la conocemos desde que CYON y LUDWIG, en 1866, excitaron el nervio aórtico, al que llamaron nervio depresor por los efectos que obtuvieron; posteriores trabajos señalaron que su estimulación iba seguida de vasodilatación, sobre todo en los vasos del área esplácnica, y en menor grado en los vasos cerebrales, coronarios, pulmonares y musculares: de aquí que se pensase que su papel sería el actuar de estabilizador de la presión arterial frente a los factores que intentaran elevarla (nervios moderadores de Hering). Hoy sabemos que, por ejemplo en el perro, la estimulación del cabo periférico del vago determina vasodilatación con hipotensión y bradicardia y que el estímulo del cabo central produce efectos inversos. Actualmente, el papel del seno aórtico se explica así: cuando se produce un aumento de la presión arterial, el estímulo de los presorreceptores, al actuar sobre los centros cardiomodulador y vasomotor, produciría por vía refleja una bradicardia y vasodilatación, respectivamente, con lo cual la presión arterial se normalizaría; la disminución de la presión arterial obraría por idéntico, pero inverso mecanismo, con taquicardia y vasoconstricción. La estimulación de los quimiorreceptores, sensibles sobre todo a la disminución de la tensión parcial de O_2 , produciría un aumento en la profundidad de la respiración similar a lo señalado para el seno carotídeo.

En general, tanto para el seno aórtico, como para los senos carotídeos y otras posibles estructuras vasculares similares, los presorreceptores tienen su importancia en la regulación refleja de la presión arterial y apenas influencia sobre la respiración; a los quimiorreceptores les ocurre lo contrario, representan un mecanismo de urgencia y prácticamente su influencia sobre la respiración es grosera, si comparamos su sensibilidad al O_2 con la del centro respiratorio al CO_2 . Estos quimiorreceptores representan, según COMROE y SCHMIDT, el "último moriens" del mecanismo regulador de la respiración, y esto tiene su importancia práctica, por ejemplo, en el tratamiento de los enfermos con bronconeumopatía crónica en su último período; estos enfermos acaban manteniendo su respiración, y con ello la vida, una vez que el centro respiratorio pierde su sensibilidad al aumento de CO_2 , gracias a la entrada en función de los quimiorreceptores vasculares, sensibles a la disminución del O_2 ; de aquí que si a uno de estos enfermos situado en esta etapa de su vida, le damos a respirar O_2 puro, lejos de beneficiarle, podemos provocar el desenlace fatal, al romperle el hilo por el que se mantenía con vida.

Además de estas zonas vasculares de sensibilidad reguladora, se han descrito estructuras similares en el tejido subendotelial del conducto de Botal, en la vena cava superior e inferior y en las venas pulmonares (TAKINO, DALY, HOCHREIN, NONIÉZ y otros); varios autores han visto cómo la distensión de los vasos mesentéricos, origina impulsos en los corpúsculos de Paccini que les rodean (GAMMON, BRONK, HEYMANS, BOUCKAERT, FARBER y Hsu), y por este mecanismo han explicado MAYERSON y otros el aumento de la presión arterial que se produce en conejos con las vías sensibles aórtica y carotídeas cortadas, cuando se les lanza al suelo desde una cierta altura.

Llegado este momento, volvemos a sacar las experiencias de JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA y otros colaboradores acerca de la secreción de una sustancia

hipertensora por la propia pared arterial, cuando en el perro se excita el cabo central de ambos vasos^{21, 22, 23, 24, 25, 26, 27} y²⁸. Al igual que existen zonas claramente sensibles, como los senos aórtico y carotídeos, con impulsos que actúan sobre la respiración y la presión venosa y también como señalamos sobre el calibre de los vasos, y del mismo modo que han sido descritas otras estructuras vasculares sensibles cuya realidad no es momento de discutir, las citadas experiencias hacen presumir la existencia de múltiples estructuras, invisibles de momento al microscopio, repartidas a lo largo de la pared arteriolar, quizá más abundantes en unos territorios que en otros, que desempeñan un importante papel en la regulación de la presión arterial. Es decir, a lo largo de la pared arteriolar deben existir una serie de sensores, a más de quimioceptores, de los que parte una vía aferente con ulterior llegada de una vía eferente que, al actuar sobre la estructura secretora, daría lugar a la liberación de la sustancia vasoconstrictora, por su efecto sobre la musculatura lisa vascular. La disminución de este reflejo normal, con la consiguiente menor producción de noradrenalina o sustancia muy similar, podría ser responsable de la vasodilatación; con ello no queremos negar la existencia de un directo efecto vasodilatador, pues si se excita el cabo periférico de un nervio mixto nada más seccionado, por lo general se obtiene una vasoconstricción, y si esto se verifica a los cuatro días de la sección, el efecto es una vasodilatación y el fenómeno se explica como que los efectores vasoconstrictores degeneran antes que los vasodilatadores²⁹. Además tenemos otro hecho, cual es que la estimulación del cabo central de cualquier nervio sensitivo produce efectos reflejos sobre el calibre vascular, y así los estímulos moderados producen vasoconstricción, y los intensos, vasodilatación (HOUSSEY). En vista de estos fenómenos se ha venido pensando que existiría en un primer estadio una vasodilatación por el cese de la acción vasoconstrictora, y en un segundo estadio, por acción de los vasodilatadores, llamándose a la primera vasodilatación pasiva y a la segunda activa. De todas formas, creemos que las intimidades del sistema nervioso vegetativo deben ser revisadas.

Por tanto, podemos concluir diciendo en la forma que nos interesa aquí, que cuando disminuya el flujo sanguíneo por los diversos órganos, y entre éstos por el cerebro, se pondrá en marcha una serie de mecanismos defensivos vasculares entendidos en el sentido amplio que hemos pretendido mostrar; el que sean más o menos evidentes dependerá de peculiaridades etiológicas y patogenéticas del trastorno, y así diferente será el caso de la perturbación cerebral y los mecanismos compensadores que surjan en el shock, bronconeumopatía crónica o estenosis aórtica, por poner varios ejemplos. Esto se comprenderá más adelante, cuando revisemos las repercusiones cerebrales de diversas enfermedades a través de un mecanismo vascular.

b) *Mecanismo renal*.—GOLDBLATT observó que la isquemia renal experimental producida por ligadura parcial de la arteria renal iba seguida de una hipertensión³⁰, y HOUSSEY comprobó que se debía al paso a la sangre de una sustancia particular³¹. Trabajos independientes de BRAUN MENÉNDEZ y colaboradores, por una parte³², y de PAGE y cols., por otra³³, nos demostraron que el riñón isquémico produce una proteína (renina), que al pasar a la sangre y actuar como fermento, transforma a una α -globulina que en ella existe (hipertensinógeno) en una

sustancia de acción marcadamente hipertensora (hipertensina). Se conoce también la existencia de un fermento destructor de la hipertensina: la hipertensinasa.

Por otra parte, se ha comprobado cómo en el período reversible o compensador del shock, la isquemia renal es mayor en proporción a la que debía corresponderle al gasto cardíaco disminuido^{34, 35}, y así, mientras éste disminuye en un 50 por 100, el flujo renal lo hace en un 20-25 por 100; RAAB señala³⁶ cómo en casos de feocromocitoma se pueden llegar a producir lesiones, cuyo mecanismo probablemente sea la anoxia renal.

Lo que nos interesa aquí es recalcar cómo cuando desciende la presión arterial se puede poner en marcha el mecanismo defensivo renal, que al producir sustancias especiales y éstas salir a la sangre, se logre un aumento de las resistencias periféricas y una posible acción directa sobre el corazón, con lo que, en suma, al mejorar la presión arterial, se asegure el flujo adecuado por los órganos.

En cuanto a las estructuras glandulares responsables, se ha venido considerando el posible papel del aparato yuxtaglomerular³⁷, que se ha comparado como una miniatura del seno carotídeo; el descubrimiento hace unos meses por JIMÉNEZ DÍAZ³⁸ de la metacromasia de la íntima de las arteriolas renales, es de un gran valor, y por tanto, el mecanismo renal puede ser incluido en el mecanismo vascular. Sin embargo, el que la enervación del pedículo renal, la sección de los espláncnicos y la extirpación de los cuatro últimos ganglios torácicos no evite la hipertensión experimental producida por la isquemia renal, hace pensar que no interviene el mecanismo reflejo; pero, por otra parte, en trabajos experimentales que hacemos con BARREDA, tenemos la impresión de que al excitar el cabo central del vago se libera también la sustancia vasoactiva en las mismas arteriolas renales.

c) *Papel de las suprarrenales*.—La hipertensión en los casos de feocromocitoma y síndrome de Cushing y la presión arterial baja en los casos de enfermedad de Addison, son hechos que hacen presumir una intervención suprarrenal en la regulación de la presión arterial. Luego se ha visto cómo en los casos de feocromocitoma, de las catecolaminas que se vierten a la sangre, casi la totalidad es adrenalina, así como que la inyección experimental de ésta no reproduce el cuadro de la hipertensión y sí, en cambio, la inyección de noradrenalina. También se ha visto cómo la DOCA o la Aldosterona, recién descubierta, produce muy tardíamente hipertensión, con un primer período de hipervolemia, y se ha explicado la hipertensión a través de la lesión renal. Actualmente se tiende a pensar que el papel de las hormonas suprarrenales es producir una mayor sensibilidad de la pared arterial a la respuesta noradrenalínica, siendo el sodio un mediador indispensable para la producción del fenómeno y la disminución del potasio obraría en igual sentido³⁹.

d) *Otros mecanismos*.—Quedan otros posibles mecanismos, como el papel de las gonadas y del tiroideo, pero su explicación es incierta y oscura y por ello nada más los mencionamos.

Están, pues, revisados los mecanismos compensadores que aseguran la circulación por los órganos y, entre éstos, por el cerebro; la importancia del mantenimiento de un flujo sanguíneo cerebral se comprende con sólo recordar que las neuronas

son los elementos celulares más diferenciados: por eso para el cerebro es de gran trascendencia la existencia de dichos mecanismos.

5. ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DE LA ANOXIA CEREBRAL.

El cerebro, como señala GRANDE COVIÁN¹², es la zona del sistema nervioso con más alto metabolismo, y así, el consumo de O₂ cerebral representa el 20 por 100 del consumo de O₂ de todo el organismo, mientras que su peso es sólo el 2 por 100 del peso corporal; de todo esto podemos inferir la necesidad de una continua y suficiente circulación cerebral. Como es lógico esperar, es la corteza, la zona cerebral más sensible a la falta de O₂ y la primera región que da sintomatología ante la anoxia; el organismo, tan sabiamente creado, cuenta con esto, y así es precisamente el cerebro la zona de más rica vascularización. HOUGH y WOLFF¹³ estudiaron en el gato la riqueza en capilares de diferentes regiones nerviosas y sus cifras las resumimos en el cuadro adjunto.

CUADRO II

VASCULARIZACIÓN DE ALGUNAS REGIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN EL GATO

Sacado de HOUGH y WOLFF¹³.

| REGIONES | Longitud total de vasos en mm./mm ² de tejido | Vascularización relativa por 100 |
|----------------------------------|--|----------------------------------|
| Corteza parietal | 871 | 100 |
| Ganglio geniculado | 795 | 91 |
| Ganglio simpático cervical | 737 | 85 |
| Putamen | 640 | 73 |
| Ganglio trigémino | 513 | 59 |
| Globus pallidum | 509 | 58 |
| Nervio | 412 | 47 |
| Sustancia blanca | 372 | 43 |

Cuando se produce anoxia cerebral, existe una característica que es bien conocida por el clínico, cual es que la sintomatología cerebral depende del grado y duración de la anoxia. Así, un primer grado de anoxia cerebral, es el mareo al esfuerzo que, por ejemplo, podemos sacar en el interrogatorio de los enfermos con bronconeumopatía crónica, que van a la asistolia del ventrículo derecho a través de la hipertensión del círculo menor; también en las lesiones mitrales, con predominio de estenosis. Luego viene ese cajón de sastre que son los síncope, con su peculiaridad de una pérdida de conciencia en general no muy duradera y, por último, tenemos el gran accidente del ictus cerebral, desde sus formas poco duraderas, hasta el coma cerebral, a veces mortal.

Todo esto justifica el que se pensase en la existencia de un "centro de la conciencia", y así, DANDY, en 1946, lo refirió a los núcleos basales, cosa negada poco después por MEYERS, que estirpó dicha zona en enfermos parkinsonianos sin producir pérdida de la conciencia. Por eso hasta la fecha tenemos que pensar que la conciencia del hombre está, no en un grupo circunscrito y especializado de células nerviosas, sino en un grupo difuso y extenso de neuronas, como son las células corticales, y ello en dependencia con un estado mínimo de su actividad funcional; cuando la función de dichas células

bajase de un cierto nivel, vendría la pérdida de la conciencia. LENNOX, GIBBS y GIBBS¹⁴ han señalado, midiendo el contenido de O₂ en la yugular, que la conciencia se pierde cuando dicha concentración es inferior al 2 por 100; los mismos autores dan como cifra normal de O₂ yugular el 30 por 100, y no nos debe extrañar que la primera cifra sea tan baja, puesto que como indicábamos líneas atrás, uno de los primeros mecanismos defensivos del cerebro ante la anoxia, es el mayor aprovechamiento del O₂ a base de un aumento en su diferencia arteriovenosa, expresión de un enlentecimiento circulatorio cerebral.

Algunos piensan que cuando se produce la anoxia cerebral, la corteza sacrificaría parte de su circulación, para que otras zonas del sistema nervioso también recibiesen O₂, y como manifestación de este ahorro se objetivaría la pérdida de conciencia, y GRANDE dice que la pérdida de conciencia del individuo en posición erecta puede considerarse como otro mecanismo defensivo más, cual es asegurar el retorno de la sangre al corazón, a base de una disminución de la circulación cerebral (aquí se trata de asegurar el funcionamiento del corazón a base de que éste disponga de sangre y de una presión venosa adecuada).

La compresión de los vasos del cuello mantenida ocho segundos produce rápida inconsciencia en el hombre (RONSON y cols. en 1943); cuando experimentalmente en animales la isquemia cerebral dura de quince a veinte segundos, cesa la actividad eléctrica cerebral (SIMPSON y DERBYSHIRE), y si la duración es de más de dos minutos, las alteraciones cerebrales generalmente son irreversibles¹⁵. Estudios de otros autores, bien de observación clínica en casos de paradas ventriculares o condiciones similares en su repercusión sobre la irrigación cerebral, a veces con estudios histopatológicos, bien de trabajos experimentales en animales con registro electroencefalográfico y ulterior estudio microscópico de las lesiones, vienen más o menos a indicarnos lo mismo.

Ya señalaron GÓMEZ y PIKE, en 1909, y posteriormente comprobaron otros (TUREEN y GREENFIELD, GERARD y otros, INCHAM, etc.), que la isquemia cerebral va afectando escalonada y sucesivamente a las células piramidales corticales, a las de Purkinje, médula, bulbo y, finalmente, ganglios espinales. ROR¹⁶ habla de una disección filética o funcional en estratos, de las zonas del sistema nervioso cuando se produce la anoxia, que va afectando, primero, a las zonas filogenéticamente más recientes, y así el orden sucesivo del cese de actividad sería: corteza-región subcorticodiencefálica-mesencéfalo-protuberancia-médula espinal, primero en su región apical y, por último, en la caudal. El mismo autor saca conclusiones prácticas de este escalonamiento, preconizando la posibilidad de una fina observación clínica en la cabecera de los enfermos con ictus cerebral, al saber analizar la sintomatología neurovegetativa: en la primera fase cortical existiría un predominio del sistema parasimpático con reacción simpática de alarma en cuanto el médico se acerca al enfermo; en la segunda fase (subcortico-diencefálica), el predominio sería del simpático; en la fase mesencefálica oscilaría entre uno y otro sistema vegetativo, y en la fase medular, francamente parasimpático.

Nos quedaría ahora revisar los procesos que afectan a la circulación cerebral; pero esto es lo suficientemente interesante y extenso para que motive una próxima publicación.

BIBLIOGRAFIA

1. TESTUT y LATARET.—Tratado de Anatomía humana. Salval, ed., S. A., 1944.
2. VERA DIAZ, F.—Síncopes cardiovasculares. IV Congreso Nacional de Cardiología. Segunda Ponencia. Sevilla, 1953.
3. COUDRAY, G.—Presse Méd., 98, 886, 1920.
4. NUSSELT, H.—Der Chirurg., 17, 503, 1947.
5. WÜST HNO.—Wegweiser für die ärztliche Praxis, 10, 453, 1949.
6. DE LA VILLA.—Lecc. de Anat. Topogr. Madrid, 1945.
7. SHENKIN, H. A., HARMEL, M. H. y KETY, S. S.—Arch. Neurol. and Psychiat., 60, 3, 1948.
8. FERRIS, E. B.—Arch. Neurol. and Psychiat., 46, 377, 1941.
9. SCHMIDT, C. F., KETY, S. S. y PENNES, H. H.—Arch. Neurol. and Psychiat., 143, 33, 1945.
10. GIBBS, F. A., MAXWELL, H. y GIBBS, E. L.—Arch. Neurol. and Psychiat., 57, 137, 1947.
11. KETY, S. S. y SCHMIDT, C. F.—Am. J. Physiol., 143, 53, 1945.—J. Clin. Invest., 27, 476, 1948; 27, 484, 1948.
12. GRANDE COVIAN, F.—Rev. Clin. Esp., 39, 1, 1950.
13. GIBBS, F. A., MAXWELL, H. y GIBBS, E. L.—Arch. Neurol. and Psychiat., 57, 2, 1947.
14. SCHIEVE, F. J. y WILSON, W. P.—Amer. J. Med., 12, 106, 1952.
15. WOLFF, H. G. y LENNOX, W. G.—Arch. Neurol. and Psychiat., 23, 1, 097, 1930.
16. LENNOX, W. G., GIBBS, E. A. y GIBBS, E. L.—J. Neurol. and Psychiat., 1, 240, 1938.
17. SENSENBACH, W., MADISON, L. y OCHS, L.—Am. J. Med., 11, 259, 1951.
18. STARLING, E. H.—Fisiología humana, tomo II. Edit. Publul, 1927.
19. WIGGERS, C. J.—Fisiología normal y patológica. España-Calpe, S. A., 1949.
20. HOUSSEY y otros.—Fisiología humana. El Ateneo, 1951.
21. HEYMANS, C. y BOUCKAERT, J. J.—La sensibilité réflexogène. Herman. Paris, 1934.
22. HEYMANS, C. y BROUHA, L.—Le tonus vasculaire. Journées internat. periodiques de Cardiolog. de Royat. Bruselas, 1937.
23. GREEN, LEWIS y WERLE.—Proc. Soc. Biol. and Med., 53, 228, 1943 (cit. WIGGERS).
24. HERING, H. E.—Die Karotidsinusreflex, Steinkopff. Dresde and Leipzig, 1927 (cita WIGGERS).
25. DE CASTRO, F.—Trab. Lab. Inv. Biol., 25, 331, 1928.
26. MC CREA y WIGGERS.—Am. J. Physiol., 103, 417, 1933 (cit. WIGGERS).
27. BRONK.—The Harvey Lectures Baltimore, 29, 245, 1934 (cit. WIGGERS).
28. MC DOWALL, R. J. S.—Physiol. Rev., 15, 98, 1935 (cit. WIGGERS). The Control of the Circulation of the Blood. Longmans. Green & Co. London, 1938 (cit. WIGGERS).
29. FRANKLIN, A.—Monograph on Veins. Charles C. Thomas. Springfield, 1937 (cit. WIGGERS).
30. BARREDA, P., JIMÉNEZ DIAZ, C. y MOLINA, A. F.—Rev. Esp. Cardiol., 1, 1, 1947.
31. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P. y MOLINA, A. F.—Rev. Clin. Esp., 24, 417, 1947.
32. BARREDA, P., MOLINA, A. F. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Bull. Int. Med. Res. Madrid, 1, 53, 1948.
33. MOLINA, A. F., BARREDA, P. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Bull. Int. Med. Res. Madrid, 2, 115, 1949.
34. MOLINA, A. F., MACHADO, B., BARREDA, P. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Bull. Int. Med. Res. Madrid, 2, 123, 1949.
35. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P., SOUTO, J. y ALCALÁ, R.—Rev. Clin. Esp., 39, 243, 1950.
36. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P., MOLINA, A. F. y ALCALÁ, R.—Rev. Clin. Esp., 43, 374, 1951.
37. BARREDA, P., MOLINA, A. F., ALCALÁ, R. y JIMÉNEZ DIAZ, C.—Rev. Clin. Esp., 44, 300, 1952.
38. JIMÉNEZ DIAZ, C., BARREDA, P., MOLINA, A. F. y ALCALÁ, R.—Rev. Clin. Esp., 53, 158, 1954.
39. GOLDBLATT, H.—Ann. Intern. Med., 2, 69, 1937.
40. HOUSSEY, B. A. y cols.—J. Physiol., 94, 281, 1938.
41. BRAUN MENÉNDEZ y cols.—Hipertensión arterial nefrógena. El Ateneo. Buenos Aires, 1943.
42. PAGE, I. H. y CORCORAN, A. C.—Hipertensión arterial. Edit. Alfa. Buenos Aires, 1946.
43. LAUSON, H. D., BRADLEY, W. E. y COURNAND, A.—J. Clin. Invest., 23, 281, 1944.
44. PHILLIPS, R. A. y otros.—Am. J. Physiol., 145, 314, 1946.
45. VAN SLYKE, D. D.—Ann. Int. Med., 28, 701, 1948.
46. RAAB, W.—Rev. Clin. Esp., 56, 297, 1955.
47. HARTMAN y otros.—Arch. J. d. Ges. Physiol., 298, 239, 1936 (cit. WIGGERS).
48. JIMÉNEZ DIAZ, C. y MORALES PLEGUEZUELO, M.—Rev. Clin. Esp., 52, 342, 1955.
49. HOUGH, H. B. y WOLFF, H. G.—J. Comp. Neurol., 71, 427, 1939.
50. ROF CARBALLO, J.—Ibys, enero-febrero, 1952.
51. SIMON RODBARD, M. D. y WALTER STONE, A. B.—Circulation, 12, 883, 1955.

ORIGINALES

EL EXAMEN DE LA REGULACION GLUCEMICA EN ALGUNOS ESTADOS ENDOCRINOS

A. SÁNCHEZ AGESTA y J. NÚÑEZ CARRIL.

Clínica Médica Universitaria y Sección del C. S. de I. C. Granada.

Profesor: E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

En los últimos años hemos sido testigos de un considerable progreso en el examen funcional de las glándulas inductoras: basta recordar las sucesivas modalidades desarrolladas para la evaluación de la respuesta córtico-adrenal bajo el estímulo de ACTH o en la relativa perfección con que juzgamos de la función tiroidea por medio del I^{131} o mediante la estimación de la fracción activa hormonal del I proteico plasmático. Similar consideración podría hacerse de los restantes órganos de este sistema inductor.

Sin embargo, gran número de estas pruebas

—por cierto, las más rigurosas—se hallan fuera del alcance de la práctica corriente no sólo por su complejidad, sino también por exigir, como las efectuadas por isótopos, medios que únicamente se encuentran en un centro especializado. Además, en el examen de un enfermo endocrino nuestro interés no debe circunscribirse de modo exclusivo a conocer la eficiencia inductora de la glándula responsable, sino que debe proyectarse también a la repercusión que aquélla tiene sobre un aspecto determinado del metabolismo o la función de un sistema, de cuyo conocimiento a su vez puede obtenerse un juicio que matize o complete el adquirido por pruebas más directas que se dirigen a cuantificar su secreción hormonal.

Es en estos dos últimos aspectos en los que el examen de la regulación glucémica sigue manteniendo su interés en algunas endocrinopatías, porque nos informa sobre un sector del ciclo metabólico hidrocarbonado y porque, inversamente, de su conducta derivamos conclusiones sobre el estado de ciertas increciones