

ORIGINALES

REFLEJO HIPOTENSOR POR MECANISMO PRESOCEPTOR DE PUNTO DE PARTIDA VENOCARDIACO

I COMUNICACIÓN.

Su demostración y estudio experimental.

P. DE LA BARREDA.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Departamento de Medicina Experimental.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

SUMARIO: Introducción y planteamiento.—Bases de discusión.—Metódica.—Resultados comentados.—Figuras: Su explicación.—Resumen y conclusiones.—Bibliografía.

JIMÉNEZ DÍAZ, en su reciente monografía *Nuevos horizontes en la patogénesis*, al tratar de la asistolia, tema que le viene apasionando desde que inició en España el sondeo del corazón^{1, 2}, revive con actitud reflexiva lo que tal problema clínico exige del médico, insistiendo en la dificultad para explicar y comprender los mecanismos de sostenimiento del círculo. Se han hecho progresos, tanto en los aspectos hemodinámicos como en los del conocimiento de la energética cardíaca, pero persisten muchas perplejidades en la valoración de mecanismos fisiopatológicos aceptados como clásicos. En la bibliografía española se encuentran aportaciones y revisiones de conjunto en publicaciones y lecciones de cátedra muy buenas, pero hay muy poco, que sepamos, de investigación intencionada en experimentación animal.

En este trabajo nos proponemos presentar los resultados obtenidos investigando en perros el reflejo hipotensor desencadenado al estimular, por perfusión a presión, con suero fisiológico en lado venoso de la circulación, en la proximidad de cavidades derechas, a través de la yugular externa de ese lado. La hipotensión lograda se admite como provocada por estimularse estructuras sensoriales presensibles.

BASE DE DISCUSIÓN.

BERKLEY³, en 1894, demostró por primera vez la existencia de terminaciones nerviosas espe-

ciales en la superficie interna del corazón sin relación aparente con vasos, ganglios o micardio. La prueba de la naturaleza sensorial de dichas estructuras fué dada por estudios de degeneración postdenervación⁴. Tales resultados no fueron siempre aceptados⁵ o han sido interpretados como terminaciones del vago^{6, 7}. Su descripción ha dependido de la técnica de coloración empleada. Para NONIDEZ y para PANNIER serían arborizaciones perimusculares, morfológicamente similares a las que se tiñen en el seno carotídeo. PANNIER, con GOORMAGATIGH⁸, se ocupan de la localización anatómica en el corazón de esos grupos de células nerviosas y de su posible actuación en los mecanismos de la barostasis, recopilando en una excelente revisión la bibliografía existente. Tales estructuras actuarían como preso y quimioceptores, aceptándose que predomina en la aurícula derecha y en el ventrículo izquierdo, aunque no de manera exclusiva. Las revisiones de DAWES y COMROE⁹ y la de AVIADO y SCHMIDT¹⁰ detallan también de manera exhaustiva estos aspectos.

AVIADO y SCHMIDT¹⁰ admiten esta valoración como esquemática por la dificultad técnica en los experimentos que la sustentan. Adscriben al vago la vía aferente, que transmitiría el impulso sensorial del corazón al sistema nervioso central, pero los intentos para determinar cuál de las ramas cardíacas del vago pueda ser la responsable son contradictorias. Valoran que experimentos con vagos cortados en el cuello no obtienen reflejo. En lo referente al hipotensor, que es el que más especialmente nos interesa en este trabajo, no podía ser enteramente debido a la bradicardia, porque el flujo periférico permanecía constante, y también señalan lo mismo en ausencia de bradicardia. En tal reflejo hipotensor habría un componente vasodilatador, pero la localización del lecho vascular dilatado, coronario, renal, periférico o pulmonar requiere ser investigado.

A partir de la publicación de BAINBRIDGE¹¹, en el año 1915, estableciendo que la rápida inyección intravenosa de sangre defibrinada o de solución salina causaba en el perro anestesiado una aceleración del ritmo cardíaco sin cambio en la presión arterial ni en la respiración, y que tal aceleración cardíaca se debía a un reflejo que partiría de la cava y de la aurícula derecha, pudiendo ser abolido por sección de los vagos en el cuello, adquirió mucho auge; pero tal reflejo, conocido clásicamente como reflejo de Bainbridge, ha ido poco a poco perdiendo en importancia, sobre todo en lo que a la regulación de la frecuencia cardíaca se refiere. También lo ha

(*) Este trabajo fue presentado con fecha 26 de febrero de 1957 en el Ministerio de Educación Nacional, integrando la documentación exigida para ser admitido a las oposiciones de las cátedras de Patología y Clínica Médica de la Facultad de Medicina de Salamanca y de Cádiz.

perdido por las contradicciones de base experimental que abundan en la bibliografía; pero nos parece a nosotros que será siempre un mérito de BAINBRIDGE el haber iniciado un tipo de experimentos que en los momentos actuales, con la posibilidad de nuevas técnicas de exploración de

tanto, estímulos diversos, frío, dolor, etc., o reacciones más complejas, hay que aceptar intervención en estas respuestas de regulación refleja de frecuencia; pero volviendo a la actitud reflexiva que aconseja nuestro maestro JIMÉNEZ DÍAZ, un mejor conocimiento de qué vías mediadoras intervienen en estas regulaciones exquisitas justifican todo intento de aportación, aunque la modestia de medios y resultados apunten sólo tentativamente una posibilidad objetivada de interpretación.

METÓDICA.

Dieciocho perros, de peso variable, con promedio de 10 a 15 kilos.

Anestesia: Morfina-luminal.

Registro de presión arterial en femoral con disposición de conexión habitual a manómetro de mercurio con flotador de inscripción sobre cilindro ahumado ¹³.

Vena femoral de la otra extremidad canulada con plástico para las inyecciones de drogas. Perfusión de cavidades derechas por cánula colocada en yugular externa derecha en campo operatorio, disecado ampliamente para control de colaterales a la entrada del tórax. La cánula

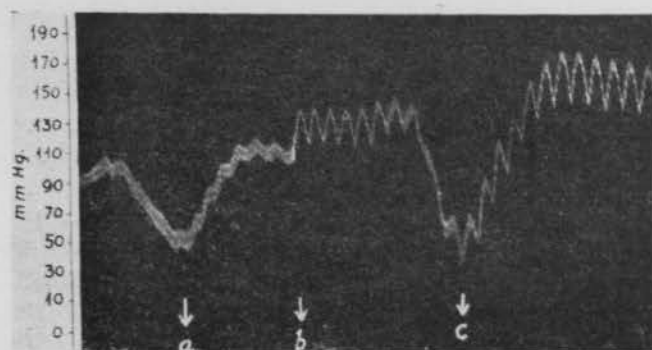


Fig. 1.—Reflejo hipotensor de punto de partida presoeceptor antes y después de cortar los vagos.

- Registro en arteria femoral del descenso de presión al provocar el reflejo.
- Colocación de la respiración artificial y sección de los vagos en el cuello.
- Registro de la respuesta hipotensora provocada por el reflejo a pesar de tener el animal los vagos cortados.

las constantes circulatorias, apasionan por el extraordinario interés que tienen, y aunque es cierto que ya en la regulación refleja de la frecuencia cardíaca, más que al reflejo ya rebajado, en su importancia, de BAINBRIDGE, lo que valoramos más es que los sistemas simpáticos y parasimpáticos están ligados recíprocamente en su representación central y que *el retardo reflejo del corazón puede producirse, aun en el animal vagotomizado, en virtud de la inhibición central del tono simpático*. Los reflejos que estimulan el simpático son en general mucho menos definidos que los reflejos parasimpáticos, y en la mayor parte de los casos, como dice FULTON ¹², el corazón es uno de los tantos órganos que participan en la descarga generalizada; por

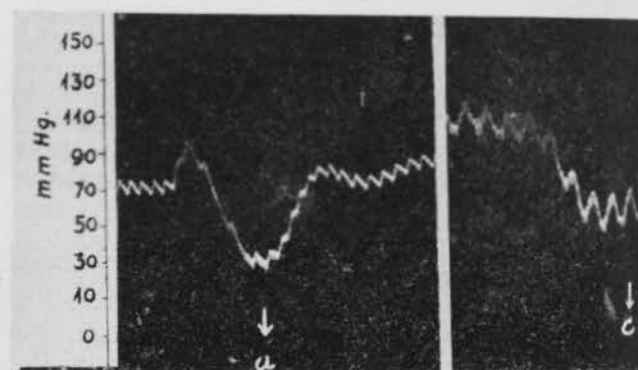


Fig. 3.—Reflejo hipotensor en animal eviscerado antes y después de cortar los vagos.

- Registro del reflejo hipotensor por estímulo presoeceptor en animal eviscerado.
- Después de seccionar los vagos en el cuello y colocar la respiración artificial se provoca y registra el reflejo hipotensor.

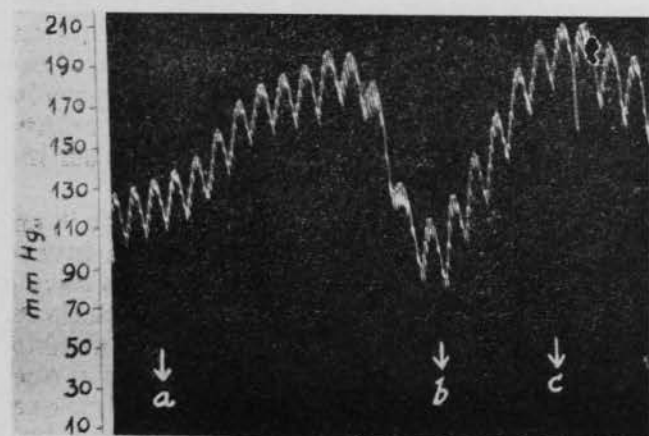


Fig. 2.—Reflejo hipotensor con carótidas primitivas pinzadas.

- Pinzamiento simultáneo de ambas carótidas primitivas en perro con vagos cortados y con respiración artificial. Se observa la progresiva elevación de la presión.
- Se provoca y registra la persistencia de la respuesta hipotensora al reflejo presoeceptor.
- Se suprime el pinzamiento.

está conectada a un manómetro de agua. En éste se coloca una llave de tres vías y se conecta a un frasco lavador en el que se coloca la solución salina fisiológica que llena el sistema y con dispositivo de pera de goma para realizar las insuflaciones. El tiempo de perfusión por insuflación es de quince segundos; el número de emboladas, 20, y la cantidad media de unos 100 c. c.; la presión de perfusión controlada previamente sobre manómetro de mercurio en circuito cerrado ha sido 30 a 70 milímetros.

Las inyecciones de drogas, histamina, adrenalina, acetilcolina y noradrenalina han sido, a partir de soluciones recién preparadas, de 10 gammas por c. c., inyectando dosis variables de 5 a 50 gammas, según el tipo de experimento.

La dibenamina se ha inyectado en solución por perfusión lenta, en dosis total de 30 mg. por kilo de peso, valorando resultados a partir de la hora de finalizada la inyección.

El T. E. A. en dosis variables, según respuesta controlada de aumentar la sensibilidad a la noradrenalina, siguiendo el criterio de PAGE.

Evisceración.—Según la técnica de MARKOWITZ y como detallamos en otro trabajo ¹⁴. En las experiencias de sección de vagos se ha tenido como normal colocar la respiración artificial.

RESULTADOS COMENTADOS.

Como se ve en la figura 1, la perfusión va seguida de una respuesta hipotensora evidente, la cual se obtiene y registra de igual forma a pesar de haber seccionado los vagos. Este resultado ha sido coincidente en todos los experimentos. Ante este hallazgo, que es constante y sin ninguna dificultad técnica especial para su obtención, nuestra orientación en el análisis del fenómeno hipotensor ha sido la siguiente: ¿Partiría el impulso de una actuación del seno carotídeo al llegarle la sangre mezclada al suero con algo o por algo del propio corazón? Pensando así, pinzamos simultáneamente las dos carótidas para provocar el clásico reflejo sinusal de elevación de la presión arterial por disminución de cantidad de sangre, y en esas circunstancias (fig. 2 b) el reflejo se produce igual. No podía ser por tanto una condición hemodinámica en el seno que se provocase con la mezcla perfundida. Partiendo entonces de la idea de una inhibición central cuya vía aferente no podía-

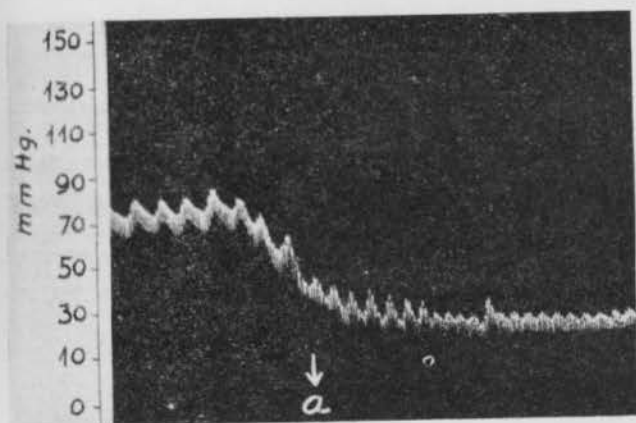


Fig. 4. — Inversión del efecto adrenalinico "Fenómeno de Dale".

Perro dibenaminizado en el que no se logra provocar el reflejo hipotensor y en el que en a se registra el fenómeno de inversión presora de la adrenalina. Fenómeno de Dale.

mos demostrar, y que por consecuencia la acción vasodilatadora se ejercería en algún territorio, pensamos si ésta podía ser el área esplácnica, decidiendo por tanto experiencias de evisceración, confirmando que tal evisceración poco afecta el reflejo hipotensor (fig. 3). Decidimos abordar la explicación por el lado farmacológico, y dado el parecido de la respuesta gráfica con la que se obtiene con histamina, sospechamos que pudieran ser sustancias histaminoides las causantes de la hipotensión, y del estudio comparado en animal dibenaminizado, y en los tratados con pirebenzamina pudimos confirmar que no era histamina (fig. 6).

En las experiencias con dibenamina, en las que el reflejo está abolido, se han registrado los fenómenos conocidos de inversión de la adrenalina (fig. 4) y también que la respuesta acetilcolina no está abolida (fig. 5) y si lo estaba el reflejo. La provocación del reflejo en fase expe-

rimental de hipertensión por estímulo de los cabos centrales del vago en el cuello con nuestra técnica habitual, y lo mismo en fase de hipertensión por inyección de noradrenalina, modifica el reflejo, pero no llega a la anulación (figura 7); la valoración de estos resultados por

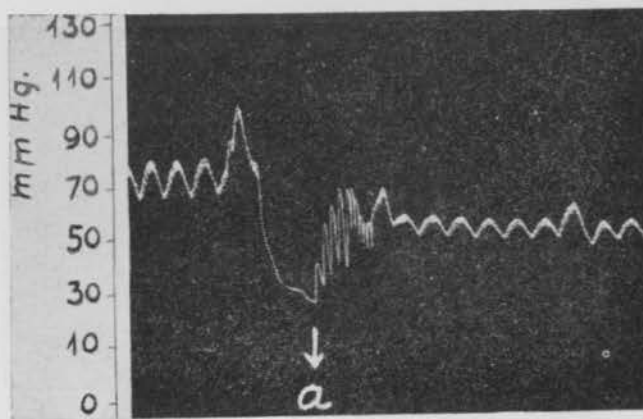


Fig. 5. — Hipotensión acetilcolínica.

Perro dibenaminizado en el que está abolido el reflejo hipotensor presceptor y en el que se registra (a) la respuesta hipotensora de la acetilcolina.

las condiciones experimentales de su realización no nos parecen muy concluyentes. Decidimos potenciar la respuesta noradrenalinica con T. E. A. y analizar el reflejo en estas condiciones, obteniendo de manera concluyente el registro de elevación de la presión por la noradrenalina sin influirse en nada con el reflejo (fig. 8). En estas condiciones experimentales han bastado 5 gammas de noradrenalina, mientras que cuando no está el animal sensibilizado por la acción del T. E. A. con dosis de 30 a 50 gammas no llegan a permitir ver una anulación del reflejo. Creemos de interés por tanto el valorar el resultado de anulación del reflejo en la situación de animal bajo los efectos del T. E. A. Nos parece, pues, que hay razones de base experimental para que como clínicos tengamos en cuenta que en la asistolia, como sugiere JIMÉNEZ DÍAZ, el propio

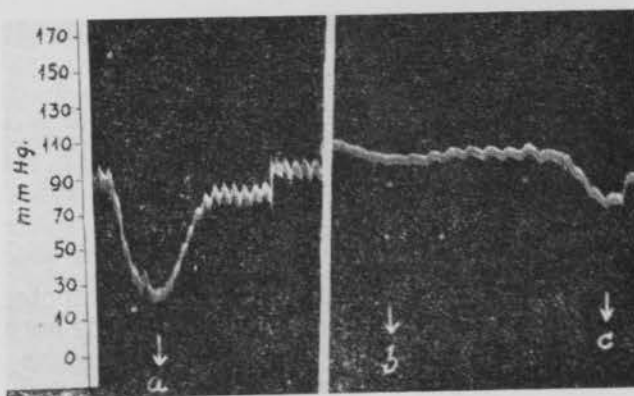


Fig. 6. — Anulación de la acción de la histamina con pirebenzamina y persistencia del reflejo hipotensor presceptor.

- Gráfica de la respuesta hipotensora de la histamina.
- La acción hipotensora de la histamina está anulada por acción de la pirebenzamina.
- Se registra el efecto hipotensor del reflejo presceptor que no está anulado.

corazón sea el origen, por vía neuroquímica, de reacciones coordinadas que, contra lo frecuentemente supuesto, son mecanismos de compensación para ayudar al mejor trabajo del corazón adecuando los otros factores del círculo. Estos resultados apoyarían tal punto de vista.

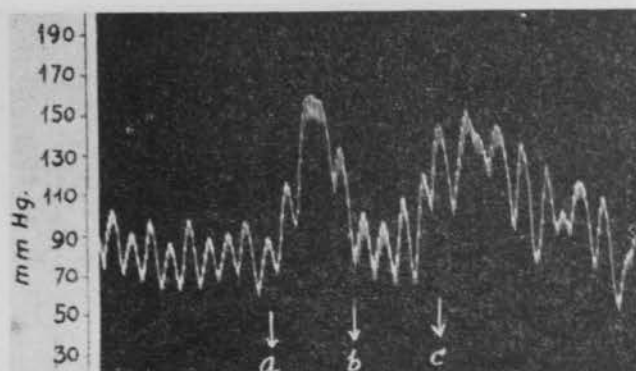


Fig. 7. — Reflejo en fase presora noradrenalínica.

- a) Elevación de la presión por noradrenalina.
- b) Registro del reflejo hipotensor presor.
- c) Continuación del efecto hipertensor.

Otros aspectos complementarios íntimamente relacionados con estos fenómenos, y posibles de objetivar, como modificación de actividad eléctrica E. C. G., flujo coronario, volumen minuto y transmisión en circulación cruzada, están en estudio y serán objeto de otras publicaciones.

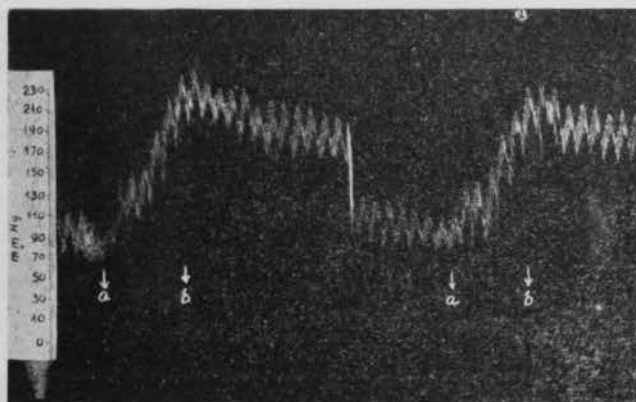


Fig. 8. — Reflejo anulado por acción del T. E. A.

- a) Elevación por noradrenalina en perro sensibilizado con T. E. A.—b) No se logra obtener el reflejo hipotensor presor. (Prueba doble.)

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

En este trabajo se estudia el reflejo hipotensor, provocado a perros por perfusión de suero fisiológico a presión, de cavidades derechas a través de la yugular externa.

Se demuestra que tal reflejo persiste aunque estén seccionados los vagos en el cuello.

El estímulo presor del seno carotídeo provocado por pinzamiento simultáneo de ambas carótidas primitivas no impide la provocación del reflejo.

En el perro eviscerado el reflejo se da también antes y después de seccionar los vagos.

El estudio farmacológico demuestra que el efecto vasodilatador, base del reflejo, no es debido a histamina, ni a acetilcolina, ni a inversión adrenalínica.

La dibenamina anula el reflejo.

En el perro sensibilizado con T. E. A. el reflejo también está anulado en fase presora noradrenalínica y no lo está en la experiencia con noradrenalina o estímulo del cabo central de vago en perros no tratados con T. E. A.

Se insiste en la importancia de estos mecanismos para los conceptos clínicos de compensación en la asistolia.

Nota.—Quiero testimoniar mi gratitud al doctor MORROS RODRÍGUEZ por la colaboración que me ha prestado en la realización de este trabajo y al profesor JIMÉNEZ DÍAZ por las posibilidades de su realización.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Nuevos horizontes en la patología. Edit. Paz Montalvo, 1956.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Med. Clin., 21, 390, 1953.
3. BERKLEY, H.—Johns Hopk. Rep., 4, 248, 1894.
4. NETTLESHIP, W. A.—J. Com. Neurol., 64, 115, 1936.
5. MEYLING, H. A.—J. Anat., 83, 66, 1949.
6. NORDSTRÖM, J. F.—Am. Anat., 68, 151, 1949.
7. PANNIER, R.—Arch. Internat. Pharmacodyn., 64, 1940.
8. GOORMAGHTIGH, N. y R. PANNIER.—Arch. Biol., 50, 455, 1939.
9. DAWES, G. S. y J. H. COMROE, Jr.—Physiol. Rev., 34, 167, 1954.
10. AVIADO, D. M., Jr. y C. F. SCHMIDT.—Physiol. Rev., 35, 247, 1955.
11. BAINBRIDGE, F. A.—J. Physiol., 50, 65, 1915.
12. FULTON, J. F.—Tratado de Fisiología de HOWEL-FULTON. Edit. Labor, 1951.
13. JIMÉNEZ DÍAZ, BARREDA y cols.—Circulation, 9, 903, 1954.
14. BARREDA y MONCADA.—Rev. Clin. Esp., 1956.

SUMMARY

This paper studies the hypotensive reflex elicited in dogs by perfusion of right heart cavities with saline under pressure through the external jugular vein.

It is proved that that reflex persists after division of the vagi in the neck.

The pressor stimulus of the carotid sinus induced by simultaneous clamp of both common carotid arteries does not prevent the production of the reflex.

The reflex also occurs in the eviscerated dog, both before and after division of vagi.

Pharmacological studies prove that the vasodilator effect on which the reflex is based is not due to histamine or acetylcholine; nor is it due to adrenalin inversion.

Dibenamine abolishes the reflex.

In the T. E. A.-sensitized dog the reflex is likewise abolished in the noradrenalin pressor stage; it is not, in noradrenalin tests or in stimulation of the central end of the vagus in dogs which have not been treated with T. E. A.

Emphasis is laid on the importance of these mechanisms in the clinical conception of compensation of asystolia.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird über den blutdrucksenkenden Reflex berichtet, welcher in Hunden mit einer über die äussere Drosselvene in die rechten Hohlräume druckperfundierten physiologischen Kochsalzlösung hervorgerufen wurde.

Es konnte nachgewiesen werden, dass dieser Reflex auch bei durchschnittenen Halsvagus weiter anhält.

Der Reflex wird auch durch ein gleichzeitiges Einklemmen beider gemeinsamer Karotis und den dadurch entstehenden drucksteigernden Reiz im Karotidensinus nicht aufgehoben.

Im eviszerierten Hunde besteht der Reflex auch vor und nach der Durchschneidung des Vagus.

Das pharmakologische Studium hat ergeben, dass die Grundlage des Reflexes, nämlich die gefässerweiternde Wirkung weder auf Histamin, Azethylcholin noch Adrenalininversion zurückzuführen ist.

Dibenamin hebt den Reflex auf.

Auch bei mit T. E. A. sensibilisierten Hunden wird der Reflex in der Druckphase von Noradrenalin zunichte gemacht, hingegen aber keineswegs in den Experimenten mit Noradrenalin oder durch Reiz des zentralen Vaguszipfels in Hunden, die nicht mit T. E. A. behandelt wurden.

Es wird die Bedeutung dieses Mechanismus für die klinischen Begriffe der Kompensation in der Asystolie besonders betont.

RÉSUMÉ

Dans ce travail on étudie le reflet hypotenseur provoqué sur des chiens par perfusion de sérum physiologique à pression, de cavités droites à travers de la jugulaire externe.

On prouve que cet effet persiste quoique les vagues soient sectionnés au cou.

Le stimulus presseur du sein carotidéen provoqué par pincement simultané des deux carotides primitives, n'empêche pas la provocation du reflet.

Dans le chien éviscéré, le reflet se présente aussi avant et après sectionner les vagues.

L'étude pharmacologique prouve que l'effet vasodilatateur, base du reflet, n'est pas dû à l'histamine ni à l'acétylcholine ni à inversion adrénalinique.

La dibénamine annule le reflet.

Dans le chien sensibilisé avec T. E. A., le reflet est également annulé dans la phase activante noradrénalinique et ne l'est pas dans l'expérience avec noradrénaline ou stimulus du bout central du vague, chez des chiens non traités avec T. E. A.

On insiste sur l'importance de ces mécanismes pour les concepts cliniques de compensation dans l'asystolie.

VALOR DE LA DETERMINACION QUIMICA DE HIERRO EN LA ORINA EN EL DIAGNOSTICO DE LA HEMOCROMATOSIS

J. M. PALACIOS MATEOS.

Profesor adjunto de Patología Médica.
Catedrático: Profesor V. GILSANZ.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

El diagnóstico de la hemocromatosis es, en los casos típicos, empresa fácil, puesto que la asociación de cirrosis, diabetes, pigmentación cutánea e hipoplasia sexual es lo suficientemente conspicua como para dejar pocas posibilidades de error a un observador medianamente capacitado. Pero hay otras ocasiones en que las dificultades diagnósticas aumentan por faltar uno o varios de estos síntomas fundamentales, no siendo raro que antes del diagnóstico exacto se formulen los de cirrosis, diabetes, Addison, etcétera, que un mejor estudio del enfermo o la evolución de los acontecimientos demuestran luego eran inexactos.

Las pruebas diagnósticas a que puede recurrirse, cuando se duda del diagnóstico de hemocromatosis y se desea confirmarlo, se basan todas en la demostración de la existencia de hierro en los diferentes tejidos, bien sea realizando una tinción con ferricianuro potásico de un trozo de piel obtenido por biopsia, bien efectuando la prueba de Fishback, o estudiando microscópicamente el sedimento urinario teñido con ferricianuro (prueba de Rous) o, como método más exacto, efectuando una biopsia hepática y aplicando en ella las reacciones del hierro.

Pero tanto la biopsia cutánea como la prueba de Fishback son muchas veces negativas, en casos de hemocromatosis, por deberse la pigmentación cutánea solamente a melanina. La técnica de Rous no es tampoco demasiado segura y entraña además la necesidad de efectuar una serie de maniobras no difíciles, pero sí engorrosas. Y finalmente la biopsia hepática, aunque prácticamente inofensiva, supone una punción molesta para el enfermo, y que siempre entraña un riesgo, por pequeño que éste pueda ser.

En el curso de unos trabajos que he efectuado sobre el contenido en hierro del plasma en diferentes procesos, llegó incidentalmente a mis manos orina de un enfermo de hemocromatosis que estaba estudiando el profesor LÓPEZ GARCÍA, cosa que me sugirió la posibilidad de aplicar a la orina el método de Ramsay que utilizaba para las determinaciones en el suero. Obtuve una cifra alta, que me animó a proseguir estos estudios, efectuando al tiempo una serie de determinaciones en normales y en otras afecciones, con los resultados que expongo en este trabajo, que no deseo se considere como definitivo, sino tan sólo como una comunicación previa o adelanto de una investigación sólo iniciada.