

Sesión científica del día 6 de marzo de 1931

PRESIDENCIA DEL DR. PI SUÑER

El tono respiratorio de las zonas reflexógenas sino-carotídea y cardio-aórtica. — Mecanismo nervioso de las funciones respiratorias.

POR EL PROF. DANIELOPOLU

(DE BUCAREST)

Sabemos que el centro respiratorio que se encuentra en el bulbo es autónomo; en efecto, puede funcionar cuando se interrumpen todas sus conexiones nerviosas. Pero gracias a estas conexiones, el centro respiratorio es influido por diferentes factores nerviosos. Solamente trataremos aquí de los factores que mantienen o modifican en forma refleja, el tono respiratorio.

Desde hace mucho tiempo, conocemos que la inspiración y la expiración influyen de una manera refleja los centros respiratorios. Las investigaciones de Fr. Frank, de Knoll, de Hunt i otros, han demostrado, además, que la excitación del corazón y de la aorta modifica también el tono de los centros respiratorios. Y hace algunos años, por último, al describir el reflejo respiratorio sino-carotídeo, hemos sostenido que el seno carotídeo mantiene el tono de los centros respiratorios del bulbo, y que hay tres zonas que influyen de una manera refleja éstos centros: la *zona alveolar*, la *zona cardio-aórtica* y la *zona sino-carotídea*.

Haremos ahora un resumen de nuestras experiencias sobre los animales y de nuestras investigaciones clínicas; y luego describiremos el concepto a que hemos llegado en lo referente al mecanismo nervioso de las funciones nerviosas.

Nuestras investigaciones han sido especialmente llevadas a cabo sobre el *seno carotídeo*. Sabemos desde Hering que en la bifurcación de la carótida primitiva hay un punto que, al ser excitado, produce reflejos circulatorios y que, al mismo tiempo, mantiene el tono del corazón y los vasos, pues su supresión funcional, por tracción de las carótidas primitivas, modifica el funcionalismo de dichos órganos: es el seno carotídeo. Hering describió el reflejo circulatorio. Y algunas observaciones anteriores debidas a Czermak, o Knoll, a Pagano y a Solmann y Brown, hacían entrever la existencia de esta zona reflexógena; pero a Hering cabe la gloria de haber establecido exactamente la existencia del reflejo circulatorio sino-carotídeo.

En 1927 hemos descrito con nuestros colaboradores Nacrou y Proca el reflejo respiratorio y hemos sostenido que el seno carotídeo mantiene por sus fibras centripetas, el tono de los centros respiratorios. Lo mismo que en el caso del reflejo circulatorio sino-carotídeo, se habían señalado en este sentido en la literatura ciertos hechos que habían pasado desapercibidos a los fisiólogos o que no tenían explicación. Czermak comprimía el paquete vasculo-nervioso del cuello y provocaba un reflejo respiratorio en el hombre. Pagano, inyectando ácido prúsico en la carótida, provocaba fenómenos respiratorios. Solmann y Brown lograban los mismos efectos con la tracción de la carótida. Nosotros mismos, con Simici y Dimitri ya habíamos hecho notar, en 1924, el hecho de que la compresión del paquete vasculo-nervioso del cuello produce un efecto respiratorio, con la sola condición de que esta compresión se ejerza inmediatamente por debajo del ángulo del maxilar. Moissejeff, en 1927, al estudiar el reflejo sino-carotídeo, hace notar en pocas palabras, el hecho de que la hipertensión, en el segmento arterial compuesto de la carótida primitiva, el seno y de las ramas terminales, producía apnea. Pero ninguno de los autores había pensado en el seno carotídeo. Czermak creía que excitaba el vago; nosotros mismos nos sorprendíamos de que el vago pudiera excitarse tan sólo por debajo del ángulo del maxilar, sin pensar en este momento en el seno carotídeo. Moissejeff no hizo más que consignar la apnea, en pocas palabras, sin afir-

mar que este fenómeno fuese debido a la excitación del seno, sin sostener que era un reflejo, sin determinar su punto de partida. Pagano qu., en 1900, provocó efectos respiratorios inyectando ácido prúsico en la carótida primitiva, no había podido establecer tampoco el mecanismo del fenómeno ni su localización. Tal era el estado de la cuestión, en 1927, cuando publicamos nuestros primeros trabajos, en los cuales describíamos lo que hemos llamado "reflejo respiratorio sino-carotídeo". Hemos probado de una manera indudable, que al excitar, por compresión digital, o al distender interiormente el seno con una pinza de forci-presión especial, se produce un reflejo respiratorio de hiperpnea, apnea o difásico. Afirmábamos de una manera categórica, en aquel momento, que este reflejo es absolutamente independiente del dolor e independiente del reflejo circulatorio; que el tono de los centros respiratorios es mantenido, en parte, por el seno carotídeo y que el factor natural que lo mantiene a nivel del seno — de una manera refleja — es mecánico; pero que también es posible que intervenga un *factor químico*, representado por ciertas substancias contenidas en el plasma sanguíneo. Posteriormente, nuestras investigaciones han demostrado que la distensión del seno por medio de un pequeño globo o de suero fisiológico a presión, da lugar a los mismos fenómenos reflejos respiratorios.

Heymans continúa nuestras investigaciones en 1930 y confirma la existencia del reflejo respiratorio sino-carotídeo, y la hipótesis que habíamos enunciado de que el tono es mantenido no solamente por un factor mecánico, sino también por un factor químico. Numerosas investigaciones ulteriores, que sólo hemos publicado en parte, han confirmado nuestro criterio de 1927.

Resumiré todas las investigaciones sobre esta cuestión, hechas en colaboración con Macrou, Proca, Aslañ y Manesco, y de las cuales algunas no han sido todavía publicadas. Pero ante todo insistiré, con ciertos detalles, sobre las condiciones que debe cumplir un buen método de estudio del fenómeno.

Los numerosos trabajos que han salido a luz estos dos últimos años sobre el reflejo respiratorio sino-carotídeo, pecan en un punto capital. Los autores confunden a menudo el tono y la excitabilidad y preconizan métodos que pueden inducirnos a error. Se perfunde a menudo el seno, *cuyas ramas terminales han sido ligadas*, mediante la bomba de Dale-Schuster. Incluso este medio de perfusión, está lejos de imitar el estado natural de la perfusión del seno por la sangre, o sea la acción de los factores que mantienen, normalmente, de una manera refleja, el tono de los centros respiratorios sino-carotídeos. *Debemos usar un método en el cual el seno sea perfundido por la sangre del mismo animal, a la presión del animal, con la frecuencia cardíaca del animal, sometido a la influencia de las oscilaciones respiratorias y de la composición química de la sangre del mismo animal.* Añadiremos, por último, que la ligadura de las ramas terminales, incluso incompleta, cambia las condiciones naturales de excitación del seno carotídeo, que se encuentra sometido entonces a una presión diferente de la que se produce cuando las arterias terminales son libres.

He aquí porque, para estudiar *el tono respiratorio sino-carotídeo*, preferimos el método más sencillo y el que más se acerca a las condiciones fisiológicas, análogo a los métodos clásicos que se empleaban en fisiología para estudiar el tono de un nervio. Sin tocar el seno carotídeo, *estando libres sus arterias terminales*, estudiamos los efectos sobre la respiración de la supresión funcional del seno por oclusión de ambas carótidas primitivas. *La oclusión de ambas carótidas primitivas* produce modificaciones respiratorias que son inversas de las producidas por la sangre circulando bajo presión en el seno. *Hacemos la desoclusión brusca de las carótidas primitivas.* La sangre llega bruscamente al seno, lo distiende y da lugar a fenómenos de excitación del seno carotídeo. Mientras las carótidas primitivas están obstruidas, estudiamos los efectos de la supresión del tono respiratorio. Pero cuando desobstruimos bruscamente las carótidas primitivas, los fenómenos que se producen, representan el tono respiratorio natural. En efecto, la llegada brusca de sangre a nivel del seno carotídeo, en una cavidad que está vacía, no puede compararse al estado de distensión permanente del seno durante la circulación natural. La maniobra de desoclusión brusca de la carótida primitiva es un medio de estudiar no el tono respiratorio, sino *la excitabilidad respiratoria del seno carotídeo*. Heymans emplea la oclusión y la desoclusión de las carótidas primitivas, pero con todas o la mayor parte de las ramas terminales ligadas. La oclusión de la carótida pri-

mitiva en estas condiciones, no permite darnos cuenta de la supresión del tono respiratorio natural, por el hecho de que la ligadura de las arterias terminales aumenta la distensión del seno carotídeo y hace las condiciones anormales.

Así pues, debe hacerse la experiencia estando libres las arterias terminales.

Es necesario, para eliminar la influencia de la anemia cerebral (que, además, no parece producirse en el perro cuando obstruimos la carótida primitiva, por quedar libres las arterias vertebrales), repetir la experiencia, ligando las arterias terminales del seno. Pero es con las arterias terminales libres, que el tono respiratorio sino-carotídeo es normal, y solamente en estas condiciones la oclusión de las carótidas primitivas puede darnos resultados correspondientes a la supresión del tono normal.

El mismo razonamiento puede repetirse naturalmente para el *tono circulatorio sino-carotídeo*.

En el estudio de la *excitabilidad* debemos percatarnos de las modificaciones que pueden producir los cambios de presión mecánica y las modificaciones en la composición química, sobre la pared del seno carotídeo. Hemos empleado diferentes medios de excitación mecánica del seno. Obstruimos ambas carótidas primitivas, *estando libres las arterias terminales*. Al cabo de poco tiempo, desobstruimos las carótidas primitivas. La sangre que llega bruscamente a nivel del seno, produce un reflejo respiratorio. Pero, desgraciadamente, este reflejo no se produce siempre, pues la excitación del seno debe ser a veces bastante larga para provocar el reflejo sino-carotídeo.

Ligamos las arterias terminales del seno carotídeo, y distendemos el seno con suero fisiológico, o mejor, con sangre desfibrinada de perro, mediante una jeringa o un irrigador.

Distendemos también con una pinza especial, cuyas ramas llegan hasta la cavidad del seno y que se puede abrir a voluntad por un mecanismo exterior, o con un globo de caucho introducido por la arteria carótida primitiva, hasta el seno.

De todos estos medios, es el primero el que más se acerca a las condiciones naturales; todos los demás son más o menos anormales.

Como hemos sostenido anteriormente, creemos que el centro de la respiración está influido por tres zonas, que hemos llamado: *zona reflexógena alveolar, zona reflexógena cardio-aórtica y zona reflexógena sino-carotídea*. Las fibras centripetas de la zona reflexógena sino-carotídea están contenidas en los nervios del seno, las de las otras zonas están contenidas, en el perro, en el vago. Actualmente empezamos investigaciones para darnos cuenta de si existen aún otras fibras centripetas (que no sigan el camino vagal) que partan de estas zonas y que influyan sobre los centros respiratorios. En todo caso, el estudio del tono o de la excitabilidad respiratoria del sino-carotídeo debe hacerse *antes y después de la sección de ambos vagos*, o sea, antes y después de la exclusión más o menos completa de la zona reflexógena y respiratoria. Es un estudio que ha sido descuidado por los autores que se han ocupado del reflejo respiratorio sino-carotídeo.

Consignaremos ahora muy brevemente los resultados de nuestras experiencias sobre el tono y la excitabilidad respiratoria sino-carotídea.

Nuestras experiencias demuestran que la *supresión del tono respiratorio sino-carotídeo, produce, generalmente, una exageración de la actividad de los centros respiratorios*. Pero hay excepciones. En algunas de nuestras experiencias, la misma maniobra provocaba una disminución de esta actividad; en otras, un fenómeno difásico (excitación seguida de inhibición de los centros respiratorios); en otra, un fenómeno polifásico (excitador-inhibidor-excitador). Esto prueba que, generalmente, el tono respiratorio sino-carotídeo normal es inhibidor de los centros respiratorios. Pero las investigaciones en que la supresión del tono respiratorio provocaba una inhibición o un fenómeno polifásico o difásico, nos hacen creer que la influencia refleja del seno sobre la respiración es mucho más compleja. *Creemos que el tono respiratorio sino-carotídeo, actúa al mismo tiempo a través de dos grupos de fibras centripetas, excitadoras e inhibitoras: que predomina generalmente el grupo inhibitor, pero que puede predominar asimismo el grupo excitador.*

Esta hipótesis nos permitirá quizás explicar muchas modificaciones patológicas de naturaleza refleja en la respiración.

Con nuestras investigaciones, muy numerosas, y de las cuales hemos citado aquí solamente algunas experiencias, creemos habernos puesto al abrigo de toda objeción. Efectivamente, los fenómenos provocados por la supresión del tono respiratorio sino-carotídeo no son debidos a la ane-

mia cerebral, pues lo mismo se producen cuando las ramas terminales del seno están ligadas. No se trata de modificaciones secundarias, debidas a la intervención de la zona cardio aórtica, fenómenos secundarios a la elevación de la presión sanguínea producida por la oclusión de la carótida primitiva, puesto que aparecen también cuando en ciertas experiencias no sube la presión. No son tampoco modificaciones secundarias, debidas a la intervención de la zona cardioaórtica, que es también una zona reflexógena respiratoria. En las experiencias consignadas anteriormente, los vagos estaban seccionados. Debemos hacer, no obstante, experiencias de control sobre el asa de Vieussens por donde no es imposible que también pasen fibras centripetas que influyan sobre los centros respiratorios.

Por algunos de nuestros trazados, en que hemos observado el fenómeno difásico y polifásico, se podría creer que la fase inhibición es secundaria a la de excitación y viceversa. Pero si examinamos atentamente los trazados, nos percataremos bien de que, en gran parte, las diferentes fases representan un fenómeno reflejo independiente y quizás solamente en parte un efecto secundario.

La excitabilidad la probamos en nuestras experiencias (llevadas a cabo desde 1927 hasta la fecha) por los fenómenos respiratorios que podemos provocar por la desoclusión brusca de las carótidas primitivas; la distensión del seno-carotídeo por medio de una pinza o de un líquido introducido a presión, o de un globo introducido en el seno, la compresión exterior y la tracción del seno-carotídeo.

La excitación por uno de los medios antedichos, produce, ya una inhibición, ya una excitación, ya un reflejo difásico de los centros respiratorios (excitador-inhibidor, inhibidor-excitador). En el mismo animal hemos podido provocar por excitaciones de duración diversa, ya sea una inhibición, ya sea una inhibición seguida de excitación del centro respiratorio cuando cesábamos de excitar el seno, ya sea una inhibición-excitación de la respiración mientras lo excitábamos, ya sea una excitación de la respiración cuando excitábamos el seno o bien cuando dejábamos de excitarlo.

Lo mismo que en nuestras investigaciones publicadas en 1927 nos hemos puesto al abrigo de toda objeción. Demostramos, en efecto, que: *el reflejo respiratorio sino-carotídeo es un reflejo independiente del reflejo circulatorio*, porque se da lo mismo cuando el reflejo circulatorio no existe y porque no está influido en lo más mínimo por la forma del reflejo circulatorio, que puede ser depresor o presor; *el reflejo respiratorio sino-carotídeo no es debido a la anemia cerebral* que podamos provocar al comprimir el seno carotídeo, porque se presenta asimismo cuando la carótida primitiva o las arterias terminales han sido previamente ligadas; *el reflejo sino-carotídeo no se debe a la excitación de los nervios vecinos*. Hemos constatado que al tocar la laringe puede promoverse un reflejo respiratorio. Pero, como ya hemos demostrado en 1927, el reflejo sino-carotídeo se presenta igualmente cuando se excita el seno interiormente.

Los fenómenos difásicos que hemos descrito son claramente fenómenos de excitación de las ramas centripetas del seno-carotídeo. Por las razones antedichas, no podemos considerar la polipnea de nuestros trazados como debida a la apnea premonitoria, ni la apnea como debida a la polipnea precedente. Bien se ve que se trata de fenómenos difásicos o polifásicos en los cuales cada fase es, en parte al menos, independiente, en su producción, de la fase precedente. Los fenómenos difásicos prueban lo que anteriormente hemos sostenido: el seno posee dos clases de fibras centripetas que influyen sobre el centro respiratorio: *las fibras inhibidoras y las fibras excitadoras*. La excitación atañe a la vez las terminaciones de las dos clases de fibras antagonistas, predominando su acción sobre el grupo inhibidor o sobre el excitador, o bien, en el reflejo difásico, primero sobre el uno y luego sobre el otro.

En algunas de nuestras experiencias una distensión del seno de cierta duración provocaba, mientras se distendía el seno, una inhibición de los centros respiratorios.

Cuando cesaba la distensión, empezaba una fase de excitación de los centros, que, por las razones anteriormente expuestas, no puede considerarse como secundaria a la fase de inhibición y que nosotros interpretamos en la siguiente forma. La distensión excita simultáneamente las terminaciones de dos grupos de fibras centripetas, predominando la excitación del grupo centripeto inhibidor, lo cual oculta la excitación del grupo excitador. Cuando la distensión termina, los centros respiratorios escapan a la influencia refleja del grupo inhibidor y el grupo excitador sólo con-

tinúa actuando sobre los centros. Encontramos un fenómeno análogo cuando excitamos el extremo central de ciertos nervios que contienen al mismo tiempo fibras centripetas depresoras y presoras.

Decíamos hace un momento que los autores que se han ocupado del reflejo respiratorio sino-carotídeo, han descuidado el comparar este reflejo antes y después de la sección de los vagos. Nos ha parecido interesante, desde nuestras primeras investigaciones de 1927, examinar el reflejo respiratorio sino-carotídeo, estando intactas o interceptadas las otras vías reflejas. Hemos estudiado, en el gato y el perro, los efectos de la oclusión de las carótidas primitivas comparativamente, antes y después de la vagotomía bilateral, o antes y después de la refrigeración de ambos vagos. Generalmente hemos obtenido los resultados siguientes: los fenómenos respiratorios debidos a la supresión del seno carotídeo (por oclusión de ambas carótidas), son poco intensos mientras los vagos están intactos, y al contrario, se hacen más patentes después de la vagotomía. A veces estos fenómenos no se observan antes de la vagotomía, apareciendo después de ésta operación. En una experiencia antes de la vagotomía, la oclusión de las carótidas primitivas no produjo ningún fenómeno respiratorio, mientras que después de la vagotomía, la misma maniobra provocó, durante la oclusión, una excitación de los centros respiratorios, y en el momento de la desoclusión, una inhibición de estos centros.

Las investigaciones comparativas de excitación mecánica (comprensión externa o distensión interna del seno), antes y después de la vagotomía, nos han dado, tanto en las experiencias de 1927 como en las experiencias recientes, los resultados siguientes:

Muy a menudo, el reflejo respiratorio sino-carotídeo, que era excitador antes de la sección de los vagos, se hace inhibitorio después de la vagotomía. Por otra parte, mientras los vagos están intactos, el reflejo de apnea se produce raramente; es, en cambio, harto frecuente después de la vagotomía. A veces el reflejo excitador antes de la vagotomía, se vuelve difásico después de ella. Lo mismo que el reflejo inhibitorio, el reflejo difásico es más frecuente cuando los vagos están cortados que cuando están intactos. Otras veces el reflejo respiratorio sino-carotídeo, excitador antes de la vagotomía, continua siendo excitador, pero se hace mucho más intenso después de la vagotomía. Es un reflejo excitador enorme que se acompaña, a menudo, de convulsiones respiratorias.

Estas diferencias, antes y después de la vagotomía, son debidas a la supresión por la sección de ambos vagos, de las dos zonas reflexógenas, alveolar y cardio-aórtica. Por otra parte, para estudiar aisladamente el reflejo y el tono respiratorio sino-carotídeos e impedir la influencia secundaria de las otras zonas reflexógenas respiratorias, se deben hacer estas experiencias después de la vagotomía. *Pero si queremos percatarnos del normal funcionalismo del seno, o sea de su funcionamiento en relación con las otras zonas reflexógenas, debemos hacer investigaciones comparativas antes y después de la vagotomía.* Ahora bien, los diferentes autores que se han ocupado de esta cuestión han descuidado este estudio. Las investigaciones comparativas nos permiten concluir que una excitación del seno carotídeo, cuando todos los nervios (vagos inclusive) están intactos, produce modificaciones del tono respiratorio de varias formas.

Por una acción directa: reflejo respiratorio sino-carotídeo que parte del seno y es llevado a los centros respiratorios por las fibras centripetas que unen el seno a estos centros.

Indirectamente, por mediación de la zona reflexógena alveolar: las modificaciones de amplitud y frecuencia de los movimientos respiratorios provocados por la excitación del seno influyen sobre esta zona reflexógena la cual, a su vez, modifica el influjo que transmite normalmente al centro respiratorio por las fibras centripetas contenidas en el vago.

Indirectamente, por mediación de la zona reflexógena cardio-aórtica: las modificaciones de la presión sanguínea influyen sobre esta última zona reflexógena, la cual, a su vez, modifica el influjo que transmite normalmente a los centros de la respiración, por el vago.

Debemos añadir, por último, que las modificaciones respiratorias cambian la composición química de la sangre que directamente o de una manera refleja (por las zonas reflexógenas) influye sobre el tono de los centros respiratorios.

Así pues, resumiendo, si es indispensable, para demostrar el reflejo respiratorio sino-carotídeo, trabajar después de la vagotomía, no es menos necesario, para estudiar el funcionalismo na-

tural del seno, comparar los resultados obtenidos antes y después de esta operación en el mismo animal.

Las investigaciones que acabo de exponer y que me permitiré confirmaros con mis trazados, nos han dado una convicción personal sobre el mecanismo de regulación del tono de los centros respiratorios.

Hasta nuestras primeras investigaciones, que han demostrado en 1927, el papel del seno carotídeo en la regulación refleja del tono de los centros respiratorios, el concepto clásico de la regulación del tono de los centros respiratorios, era el siguiente: los centros respiratorios son autónomos y su tono es mantenido, por una parte por la sangre y por otra, de una manera refleja, en primer lugar por las fibras centripetas contenidas en el vago, procedentes de los pulmones, y en segundo lugar por las fibras centripetas que vienen del corazón y de la aorta. Hasta 1927, y aun algunos años después, los fisiólogos, incluso los que, como Heymans, se han ocupado especialmente de la influencia refleja de la circulación sobre los centros respiratorios, sostenían que *la región del corazón y de la aorta, es el sólo punto del aparato circulatorio que mantiene el tono de los centros respiratorios*. En 1927 hemos establecido el papel del seno carotídeo en la regulación del tono de los centros respiratorios. Heymans en 1930-1931, modifica su opinión anterior y confirma nuestro modo de ver. Pero cae ahora en el extremo contrario, descuidando más o menos las otras zonas reflexógenas que influyen sobre los centros de una manera refleja.

Nuestras investigaciones sobre la excitabilidad mecánica centripeta del vago y sobre la fisiología del seno carotídeo, antes y después de la excisión de las otras zonas reflejógenas (o sea antes y después de la vagotomía), nos permiten formular el concepto siguiente del mecanismo de regulación de los centros respiratorios: el tono de los centros respiratorios es mantenido, por una parte por la sangre, y por otra, de una manera refleja, por tres zonas que hemos denominado: *zona reflexógena alveolar, zona reflexógena seno-carotídea y zona reflexógena cardio-aórtica*.

Conocemos la existencia de centros respiratorios en la substancia reticulada del bulbo. Ciertos fisiólogos sostienen, también, la existencia de un centro inhibitor situado más arriba. Los centros respiratorios son autónomos, pues pueden funcionar cuando están aislados de todas sus conexiones. El excitante directo se halla en la sangre. Encontramos, desde este punto de vista, una cierta analogía de funcionamiento entre el centro respiratorio y el nódulo sino-auricular del corazón, que rige la contracción cardíaca. Lo mismo que este último, el centro respiratorio transforma una excitación continua traída por la sangre, en una función rítmica. Después de haber almacenado la energía necesaria para formar su estímulo y promover una inspiración, entra en una fase refractaria, durante la cual, almacena de nuevo la energía necesaria para el estímulo que produce la inspiración siguiente. En este concepto, la inspiración sería análoga al sistole cardíaco, la expiración, al diástole. El centro normotrope que solamente debe gobernar un sólo órgano, reside en el mismo órgano. El centro de la respiración que, durante la inspiración gobierna la contracción sinérgica de toda una serie de músculos, dependientes de centros alejados unos de otros, se encuentra en el neuroeje. Lo mismo que en el corazón, el centro autónomo respiratorio, separado de todas sus conexiones, presenta un ritmo que es diferente del ritmo respiratorio que produce este centro cuando sus conexiones están intactas. Es que, a pesar de ser autónomo, este centro está regulado por influencias externas, de las cuales conocemos actualmente la zona reflexógena seno-carotídea, la zona reflexógena cardio-aórtica y la zona reflexógena alveolar.

Hablaremos en primer lugar de la *zona reflexógena alveolar*. La mayoría de los fisiólogos admiten que las fibras centripetas que vienen de los pulmones por los vagos son inhibitoras. Y, en efecto, generalmente, la sección o la refrigeración de los vagos produce una excitación de los centros respiratorios. Pero, en las experiencias de sección o de refrigeración de los vagos, y en las de excitación mecánica por otra, hemos notado una variabilidad muy grande en los resultados de una experiencia a otra. Por una parte, la excitación mecánica del vago produce, a menudo, un fenómeno difásico, compuesto de dos fases, de inhibición y de excitación. Estas investigaciones nos hacen creer que *el vago tiene fibras centripetas excitadoras y fibras centripetas inhibitoras de los centros respiratorios*. Ciertos fisiólogos han sostenido la existencia de fibras inspiradoras y expiradoras. Decían que la distensión de los alveolos en la inspiración, excita las

fibras expiradoras y provoca la expiración; que el colapso de los pulmones excita las fibras inspiradoras y provoca la inspiración. Es así, dicen ellos, la expiración llama la inspiración, y la inspiración llama la expiración. Pero, primeramente, es muy difícil admitir que fibras centripetas que tienen todas la misma estructura, que terminan todas en el mismo punto, cuya excitación es siempre mecánica, sean unas, las expiradoras, excitadas exclusivamente al final de la inspiración, y las otras — las fibras inspiradoras — al fin de la expiración; que, en otros términos, la excitación mecánica haga esta selección entre las fibras inspiradoras y expiradoras. Por otra parte, si comprendemos la excitación mecánica de las fibras expiradoras producida por la distensión inspiradora de los alveolos, no sabríamos comprender la excitación de las fibras inspiradoras al final de la expiración, a menos de producirse un verdadero colapso del pulmón. Pero, el pulmón no está completamente colapsado al final de la expiración, pues los alveolos están todavía distendidos por el aire residual y el aire de reserva.

Concebimos de la manera siguiente la influencia refleja de los movimientos respiratorios sobre el tono de los centros. El pulmón envía dos clases de fibras centripetas, inhibitoras y excitadoras. Ambas son excitadas durante los movimientos respiratorios. Al final de la expiración, la distensión mediana de los alveolos, producida por el aire residual y el de reserva, mantiene una excitación permanente de las dos clases de fibras centripetas, y mantiene también, de una manera refleja, el tono de los centros respiratorios. Así, pues, existiría una excitación permanente representada por la distensión de los alveolos al terminar la expiración, a la cual se sumarían las excitaciones rítmicas, producidas por cada inspiración. Si quisiéramos comparar la presión alveolar durante la expiración y durante la inspiración con la presión sanguínea, diríamos que el estado de distensión alveolar permanente (representada por el estado de distensión de los alveolos al final de la expiración), representa la presión diastólica y el estado de distensión alveolar, producido por cada inspiración, representa las modificaciones de la presión producidas por la sangre a cada sistole, es decir, la presión sistólica, o — mejor aun — la presión diferencial.

Los dos factores, *permanente* y *rítmico*, influyen sobre los dos grupos antagonistas de las fibras centripetas, pero el efecto predomina sobre uno de los grupos inhibidos. La producción de una excitación doble y antagonista, nos explica que en ciertas condiciones este predominio parezca atenuarse o invertirse. Aparte la influencia mecánica producida por los movimientos respiratorios, hay que añadir la influencia química del aire de la respiración sobre las terminaciones centripetas de estas fibras, bien demostrada por las investigaciones tan interesantes de Pi Suñer. Así pues, en resumen, los alveolos influyen de una manera refleja sobre el tono de los centros respiratorios por un factor permanente representado por la distensión de los alveolos, un factor rítmico representado por cada inspiración, y un factor químico. Creemos que estos tres factores actúan sobre ambos grupos de fibras centripetas alveolares.

Pasamos ahora a la *zona reflexógena sino-carotídea*. Nuestras investigaciones (1927-1931) sobre la fisiología del seno carotídeo, nos llevan a afirmar la existencia de un *tono respiratorio sino-carotídeo* y la existencia — en los nervios del seno — de dos grupos de fibras centripetas, *inhibidoras* y *excitadoras*. Como ya hemos sostenido en 1927, el excitante natural de estas fibras que mantienen el tono de los centros respiratorios, es de orden mecánico y químico. El tono respiratorio sino-carotídeo es mantenido por las distensiones del seno, producidas por los movimientos respiratorios, las excitaciones rítmicas derivadas de cada sistole cardíaco y el contenido de la sangre en substancias capaces de influir sobre las terminaciones de las fibras centripetas del seno.

Respeto a la *zona reflexógena cardio-aórtica*, son las investigaciones de Fr. Frank hechas en 1880, que han demostrado, por primera vez, el papel de la aorta en la regulación del tono de los centros respiratorios. Estas investigaciones fueron confirmadas por Knoll en 1893, Hunt y Harrington en 1897, Hofbauer en 1911, Hangley en 1912, Scharf en 1925 y Heymans en 1925-1930. Si examinamos las experiencias de estos diferentes autores, vemos que la excitación de la aorta produce, ya una excitación, ya una inhibición de los centros respiratorios. Heymans sostiene que la elevación de la presión sanguínea en la aorta produce siempre una inhibición; pero todo nos induce a creer que la zona reflexógena cardio-aórtica posee dos órdenes de fibras centripetas — inhibitoras y excitadoras. Lo mismo que para el seno carotídeo, creemos que los fac-

tores que mantienen de una manera refleja el tono respiratorio de la zona cardio-aórtica, son representados por la presión sanguínea diastólica, las variaciones de presión en la aorta, producidas por los movimientos respiratorios, las variaciones de presión producidas por cada contracción cardíaca y la composición de la sangre (factor químico).

En este concepto el mecanismo de regulación del tono de los centros respiratorios es muy complejo. Depende de varios factores, primarios y secundarios.

Como factores primarios contamos la influencia directa de la sangre sobre el centro respiratorio y la influencia refleja de las zonas reflexógenas — alveolar, sino-carotídea y cardio-aórtica — producida en todas estas zonas por factores mecánicos y químicos.

Como factores secundarios, mencionamos la influencia de la zona alveolar sobre las dos otras zonas por las modificaciones respiratorias de la presión sanguínea a nivel del seno y de la zona cardio-aórtica; la influencia recíproca de dos zonas reflexógenas — sino-carotídea y cardio-aórtica — por las modificaciones de la presión sanguínea debidas a la excitación de una de estas dos zonas; la influencia de dos zonas reflexógenas — sino-carotídea y cardio-aórtica — sobre la zona alveolar por las modificaciones del ritmo respiratorio, producidas por las dos primeras; la influencia de todas estas zonas por los cambios de composición de la sangre, y la acción de la sangre sobre los centros respiratorios.

El mecanismo todavía se complica si, además de estas tres zonas reflexógenas respiratorias, existen aún otras. Ciertos autores sostienen la existencia de centros respiratorios en la médula. Los autores japoneses han descrito una inervación vegetativa muy rica del diafragma y de las fibras centripetas que unen este músculo al neuro-eje. Es muy posible que la contracción de los músculos de la respiración contribuya a mantener, de una manera refleja, el tono de los centros respiratorios.

Este concepto fisiológico del mecanismo de regulación de los centros respiratorios, nos lleva a desarrollar ciertas consideraciones en el terreno de la patología.

El mecanismo complejo de regulación del tono de los centros respiratorios, nos percatamos de la multiplicidad de factores que pueden, en estado patológico, modificar la respiración. La existencia de dos zonas reflexógenas respiratorias en el árbol circulatorio, la existencia de fibras centripetas — excitadoras e inhibidoras — tanto para la zona reflexógena alveolar como para las zonas circulatorias, la posibilidad de que el tono reflejo predomine sobre el grupo excitador o sobre el grupo inhibidor, nos explican las modificaciones respiratorias profundas y muy variables, que pueden producirse en los estados patológicos. *Aparte las modificaciones directas sobre los centros producidas por las variaciones en la composición de la sangre, debemos, en consecuencia, tener en cuenta en patología las modificaciones de orden reflejo, producidas directamente o, como hemos dicho anteriormente, indirectamente por las zonas reflexógenas.*

Tomemos el ejemplo de un cardíaco asistólico, con disnea de esfuerzo y disnea de decúbito. Hasta ahora se explicaba la disnea exclusivamente por las modificaciones de la sangre, actuando directamente sobre los centros respiratorios. Como ya hemos sostenido en 1927, debemos añadir ahora la influencia de las zonas reflexógenas. Las modificaciones de la presión sanguínea diastólica y sistólica, las modificaciones en la composición de la sangre que acompañan a la asistolia, modifican la excitabilidad de las zonas reflexógenas respiratorias. Lo mismo diremos de la disnea de los hipertensos, los accesos de angina de pecho complicados de disnea o de edema agudo pulmonar, o el edema pulmonar agudo puro. Todos estos síndromes se acompañan de modificaciones de la presión sanguínea que influyen de una manera refleja sobre los centros respiratorios.

Es fácil, por otra parte, concebir el número de modificaciones del tono de los centros respiratorios, en estado patológico. Hemos dicho que, tanto la zona reflexógena alveolar, como la zona sino-carotídea, regulan el tono de los centros a través de dos grupos de fibras centripetas, las unas inhibidoras y las otras excitadoras. Normalmente, el efecto sobre uno de ambos grupos predomina. Pero cuando los centros respiratorios están modificados en su tono, o cuando la influencia la zona alveolar cambia, a consecuencia de diferentes lesiones pulmonares, o cuando la presión sanguínea está modificada y las paredes del seno esclerosadas — mientras la sangre está modificada en la relación oxígeno: ácido carbónico — todos estos factores pueden intervenir para cambiar el predominio, aumentándolo o disminuyéndolo, e incluso invirtiéndolo.

Estudiamos actualmente las modificaciones del ritmo respiratorio, producidas por las diferentes zonas reflexógenas. Consignemos por ahora algunos hechos evidentes que resultan de nuestras investigaciones. En el hombre normal, la compresión externa del seno produce siempre una excitación refleja del centro respiratorio. Hemos ya señalado, en 1923, el hecho de que en un enfermo, antiguo encefalítico, que presentaba trastornos respiratorios, el reflejo respiratorio sino-carotídeo producía apnea. Lo hemos encontrado, en cambio, en algunos casos de tuberculosis pulmonar crónica o esclerosa, en disneicos. Pero a menudo, era normal.

Hemos estudiado también el efecto de la excitación del seno sobre la apnea. En una serie de investigaciones que hemos hecho sobre animales, a los cuales, por la influencia de somnifeno, de morfina o de cloroformo, provocamos apnea, hemos logrado volver la respiración por excitación del seno carotídeo. Otras veces, la anestesia producía una respiración periódica, que a veces tomaba el aspecto de un ritmo de Cheyne-Sotóckes. La excitación del seno producía siempre, en estas condiciones, una excitación de los centros respiratorios. Otras veces una respiración periódica en un perro fué suprimida por oclusión de las carótidas primitivas. Estos hechos, poco numerosos, para deducir de ellos conclusiones, nos dan la impresión de que el estudio del tono respiratorio sino-carotídeo en diversos estados patológicos, puede proporcionarnos informaciones de las más interesantes.

Por último, podemos sacar de nuestras investigaciones ciertas deducciones terapéuticas. En un trabajo anterior, basado sobre experiencias en las cuales en el perro en apnea, habíamos podido restablecer la respiración por excitación del seno, hemos preconizado, en colaboración con Sabesco, una maniobra que puede emplearse en la apnea cloroformica. Nos salió perfectamente bien. Por otra parte, en un caso de apnea completa por cloroformización. La compresión del seno carotídeo (que puede fácilmente hacerse a través de la piel), es capaz de volver la respiración en estos casos. Es, en todo caso, un coadyuvante precioso. Pero hay un inconveniente. La compresión del seno produce casi siempre, en el hombre, una bradicardia, que puede agravar la de un corazón intoxicado por el cloroformo. He aquí porque proponemos, en los casos de apnea cloroformica, que se inyecte previamente en la vena, por dos veces, a poco intervalo, medio miligramo de atropina que actúa en pocos segundos e impide el fenómeno cardiaco. Hemos demostrado, efectivamente, en 1924, que la atropina no impide el reflejo sino-carotídeo. La atropina tendría además la ventaja de disminuir los efectos del cloroformo sobre el corazón, que son en gran parte debidos a la excitación de las fibras parasimpáticas.

La compresión externa del seno en el hombre produce siempre una excitación de los centros respiratorios. La maniobra sino-carotídea puede tener éxito asimismo en otros casos de paro de la respiración. Nos preguntamos, si en los casos de asfixia de los recién nacidos, en muerte aparente, la compresión del seno, no sería un coadyuvante magnífico, además de los medios ya conocidos, para provocar la respiración.

Como podéis ver, la cuestión parece muy compleja a primera vista. La existencia de tres zonas reflexógenas, que todas mantienen el tono de los centros respiratorios, la influencia que una zona reflexógena ejerce sobre otra, la existencia más que probable de fibras centripetas inhibitorias y excitadoras para cada una de estas zonas, hacen harto difícil la interpretación de un trazado. Para terminar, insisto una vez más, sobre la necesidad de emplear siempre un método que se aproxime cuanto más mejor a las condiciones naturales; sin él, los resultados pueden ser erróneos y la interpretación inexacta. Si se emplea tal método y si se tiene en cuenta los hechos que parecen resultar de una manera indudable de nuestras investigaciones, la interpretación de los resultados es fácil.

Creemos que las investigaciones experimentales que llevamos a cabo desde hace algunos años sobre esta cuestión, nos dan el derecho de sostener el concepto que desarrollamos ante vosotros, en lo referente al mecanismo de funcionamiento de los centros respiratorios. Creemos incluso que, si no se tienen en cuenta los hechos ya señalados, nos sería imposible explicar toda una serie de fenómenos patológicos. Y para terminar, nos parece que un buen estudio de la cuestión puede conducirnos a ciertas sugerencias terapéuticas que no dejan de ser interesantes desde el punto de vista práctico.