

ACERCA DEL ORIGEN Y MECANISMO DE LAS CONVULSIONES PRODUCIDAS POR EL CARDIAZOL EN LOS GATOS DESCEREBRADOS

Por CARLOS GUTIERREZ-NORIEGA

Intentamos desarrollar en este estudio algunas ideas fundamentales sobre el mecanismo de acción y origen de las convulsiones que produce el cardiazol. El tema presenta un interés considerable y amplias perspectivas a la neurofisiología y a la terapéutica.

La destrucción de la corteza cerebral, según R. SCHOEN, no suprime el efecto epileptógeno del cardiazol; esto y la gran analogía —primero advertida por CAMP— que hay entre las convulsiones de cardiazol y picrotoxina, han conducido a BUDING a clasificarlo en el grupo de convulsivantes bulbares. La semejanza es, en efecto, muy estrecha, pues ambas sustancias producen, además de las contracciones tónicas y clónicas, movimientos característicos que simulan la natación, y que han merecido por esto ser llamados “movimientos de natación”.

Nosotros hemos observado que otros estimulantes, como la coramina, también los suscitan y que no son de origen bulbar, pues con sección transversal a nivel de la parte media o inferior del puente de Varolio, nunca se presentan. Tampoco las convulsiones clónicas aparecen, ni con dosis altas, en los animales bulbares, con ablación total o parcial del puente, lo cual indica que los más típicos efectos del cardiazol faltan en estas condiciones.

El cardiazol no es un convulsivante bulbar en sentido estricto, siendo indispensable la conservación de algunos centros supra-bulbares para que los efectos típicos se obtengan en conjunto. Creo que el grupo de los convulsivantes bulbares debería ser sometido a revisión. La mayoría de farmacólogos han aceptado, sobre la base de ciertas experiencias verificadas con picrotoxina, la posibilidad de crisis convulsivas de origen bulbar por agentes químicos. Las experiencias que a continuación vamos a referir nos aportan una noción más clara y concreta acerca de este problema, pero antes relatemos las observaciones fisiológicas que se han verificado para demostrar la existencia de un centro convulsivante subcortical, experiencias que tienen hoy interés muy grande en el problema del mecanismo y punto de localización de las convulsiones.

EL CENTRO CONVULSIVANTE BULBO-PROTUBERANCIAL

La situación y significado funcional de este centro hasta ahora ha estado rodeada de incógnitas, e incluso se ha negado su existencia: primero, porque las excitaciones que producen las convulsiones a nivel bulbar suscitan efectos análogos actuando en cualquier punto de la medula espinal, como observa LE GRAND; en segundo término, y es esta una observación más sensata, porque es incomprensible el sentido biológico de un centro convulsionante a nivel ponto-bulbar.

Conocemos centros situados en estas regiones que se caracterizan por actuar sobre complejas masas musculares; tales son los centros respiratorios, de la deglución y del vómito, y los centros, un tanto hipotéticos, de la coordinación de reflejos y de la coordinación locomotriz. En todos estos casos un centro romboencefálico impulsa a la actividad a múltiples centros motores de la medula.

Si consiguiéramos demostrar que los procesos convulsivos generales tuvieron alguna vez un sentido biológico, su existencia no sería menos discutible ni menos comprensible que los precedentes. Debo de recordar el criterio de ERNEST KRETSCHMER sobre la significación de la *tempestad de movimientos*, verdadera reacción del organismo viviente ante situaciones amenazadoras, que tiene "el sentido de permitir una rápida selección entre todos los actos dinámicos disponibles, aislando los más útiles a la situación, sin necesidad de previa reflexión." Una investigación del valor funcional de esta reacción ancestral sería muy importante para ilustrar el oscuro mecanismo de la terapéutica convulsivante de las psicosis, pues los centros bulbo-protuberanciales que subordinan los centros motores del cuerno anterior espinal, verifican fundamentales actos (inspiración, deglución, masticación, vómitos, estornudo, bostezo deambulación y tono postural) y en consecuencia, la comprobación de un centro convulsivante, si alguna vez su existencia se hiciera inobjetable, respondería a un proceso no menos útil al organismo todo.

Uno de los primeros en emitir la hipótesis acerca de un centro bulbar fue SCHIFF, (1859), que atribuyó las convulsiones estricnínicas al estímulo de un centro de la medula oblongada, error que fuera más tarde sostenido también por ROEBER y GIRARD y especialmente por BOHM, que utilizó como estimulante a la cicutina, y por HENBEL, que empleó la picrotoxina. Ellos vieron que las convulsiones producidas por estos tóxicos, si se propinan a dosis moderadas,

se suprimen al hacer la sección subbulbar; resultando que hoy interpretaríamos considerando el shock espinal del trauma, y que ya entonces FREUSBERG refutó demostrando que no hay diferencia entre la reacción de perros intactos y de perros con medula seccionada. Semejante fué la aseveración de KROEKER que utilizó como es estimulante bulbar la nicotina.

La hipótesis del centro convulsivante adquirió crédito en los experimentos de TENNER y KUSSMAUL, que haciendo una sección suprapontina vieron que era posible obtener crisis epileptiformes, que llamaron "calambres anémicos", si se ligan las carótidas. En este caso la asfixia condiciona la reacción, pues la falta de oxígeno, observa RICHET, "actúa como veneno convulsivante". Esto no es sino el primer atisbo al estudio del centro convulsivante. Sólo en NOTHNAGEL encontramos la hipótesis que podría ser punto de partida a los estudios modernos, pues observó que las excitaciones químicas eléctricas o mecánicas de la protuberancia producen convulsiones generales. Ellas también se originan por el CO₂, en la asfixia, por la anemia súbita del bulbo en la ligadura de las carótidas, o en las grandes hemorragias (KUSSMAUL y TENNER) y por estasia venosa brusca en la embolia (LANDOIS, HERMANN y FISCHER). Lo esencial es que el estímulo sea súbito; si es lento no hay convulsiones. Es muy original que la inyección de cardiazol, para producir convulsiones, debe ser bruscamente vertida en la vena.

Según NOTHNAGEL el centro convulsivante está en el 4° ventrículo, encima del ala cineréa extendiéndose de aquí hasta los tubérculos cuadrigéminos; su límite mediano es la eminencia teres, y sus límites laterales, menos precisos, se encuentran en el lucus coeruleus y el tubérculo acústico. Para GEIBEL, que investigó la existencia del centro de la rana, se encontraría en la parte inferior del 4° ventrículo.

Algo más tarde, W. BECHTEREW, a cuya descripción hacemos préstamos, WYROUBOFF y WASSILIEF (1892), contribuyeron mucho en estas indagaciones; hallaron el efecto convulsivante de la picadura profunda con aguja, en la protuberancia del conejo: primero se ofrece un tétanos pronunciado, con opistótonos, y luego, calambres generales, exceptuando la cara. Durante el proceso, los ojos que dan inmóviles, hay midriasis y abolición de los reflejos fotomotor, y tendinosos. "Todos estos hechos, escribe BECHTEREW, no dejan duda que en los animales que han experimentado el acceso convul-

sivo a consecuencia de una picadura de la región del puente de Varolio, se manifiestan todas las particularidades características de una crisis epiléptica”.

Entonces surgieron las hipótesis sobre el origen de la epilepsia esencial. Mientras ALBERTONI (1876), después del célebre hallazgo de FRITSCH e HITZIG (1870), sostenía el mecanismo cortical, otros investigadores empezaron a creer que la epilepsia idiopática era de origen protuberancial. El mismo ALBERTONI, y F. FRANCK, demostraron que la brusca ablación de la corteza en el curso de la crisis epiléptica experimental, no la suprimía. FRANCK terminó estableciendo que el órgano cortical prerrolándico no es en absoluto el asiento de las convulsiones epilépticas, pues sólo participa en la provocación de la *mise en train*; luego la corteza no interviene más, porque entonces el proceso se desarrolla exclusivamente en los centros bulbomedulares.

Seccionando los pedúnculos cerebrales a nivel de los tubérculos cuadrigémicos en el curso de la epilepsia por picadura protuberancial, SOUCHTEKIVSHY y WYROUBOFF (1899) vieron que el acceso se interrumpía, no quedando sino “la tensión tetánica de los músculos, con fenómenos de opistótonos”. Si se hace primero la sección peduncular y luego la picadura protuberancial, tampoco se producen las convulsiones clónicas, observándose sólo, algunas veces, la gran tensión tónica.

El resultado de estas últimas experiencias, cuya importancia nunca ha sido bastante encarecida, pues en la actualidad reinan ideas muy vagas y simplistas acerca del origen y mecanismo de las convulsiones ponto-bulbares, coincide en forma aproximada con nuestros propios hallazgos. La diferencia es, no obstante, grande cuanto a la técnica empleada, pues se comprende que la picadura pónica es siempre una lesión destructiva, que en modo alguno constituye un estímulo ideal para el estudio de un centro nervioso.

Si la sección se hace respetando el tálamo y el cuerpo estriado, tampoco se producen convulsiones, según observación de BECHTEREW, al picar la protuberancia, o a lo sumo se observan aisladas contracciones y jamás una verdadera crisis epiléptica; por lo cual acabó rechazando la hipótesis de un centro convulsivante especial, cuyo sentido biológico sería incomprensible; serían los elementos de los pares craneales motores los que participarían en el proceso, y además los “centros particulares de la estación y locomoción”. Final-

mente, BECHTEREW aceptó el origen protuberancial de las convulsiones tónicas y el cerebral de las clónicas, denegando la hipótesis del centro convulsivante general de NOTHNAGEL.

En época más reciente, MARINESCO, SAGER y KREINDLER, han reactualizado el tema de la epilepsia subcortical. Las ideas de estos autores difieren de las precedentes porque ellos han concedido más importancia a los núcleos basilares. Sin embargo, ellos han advertido la relación que existe entre la fase tónica del ataque epiléptico y los reflejos tónicos del cuello, relación que, como observa SHERRINGTON, un célebre médico antiguo, GIROLAMO CARDANO de PAVIA, fuera el primero en descubrir en forma empírica. Nosotros, en un trabajo anterior, hemos encontrado esta relación en el shock cardiazólico del perro y del hombre. Este detalle tiene interés en referencia a uno de los resultados del presente trabajo.

OBSERVACIONES DE LA ACCION CONVULSIVANTE DEL CARDIAZOL EN GATOS DESCEREBRADOS

Primero hemos estudiado el efecto del cardiazol en gatos y perros intactos, observando que en aquellos predomina el tono flexor (fase tónica en flexión) y en éstos el extensor (fase tónica en hiperextensión). En ambos casos los movimientos de natación son muy frecuentes, pero no constantes. No iremos al detalle de estas observaciones, que constituyen un trabajo anterior, y vamos a referir únicamente las experiencias verificadas en animales sin cerebro.

Nuestro trabajo comprende una serie de 50 gatos con ablación total de ambos hemisferios y núcleos basilares. Las secciones transversales fueron verificadas a diferentes alturas, pero en conjunto podemos dividir nuestros animales de experimentación en cuatro grupos: animales espinales, con sección transversa cervical superior; animales bulbares, en los cuales la sección se verificó en la parte inferior del puente; animales protuberanciales, en los cuales el puente de Varolio fué respetado, seccionándose los penúnculos cerebrales a nivel del plano que los separa del puente; y animales mesencefálicos, con penúnculos cerebrales intactos, o casi intactos, y ablación de ambos hemisferios y núcleos basilares.

El método de investigación seguido fué el siguiente: en primer lugar verificamos la ligadura de ambas carótidas y luego la extrac-

ción de la masa encefálica por encima de la sección; algo después, cuando había desaparecido el shock y se manifestaban nítidamente la rigidez descerebrada y los diversos reflejos, inyectábamos endovenosamente el cardiazol.

Gracias a la ligadura carotídea, la pérdida de sangre originada por la descerebración fué relativamente escasa.

El nivel de la sección transversal del tronco cerebral era luego cuidadosamente establecido practicando la autopsia y extrayendo la masa bulbo-protuberancial. En todos los casos el cerebro fué respetado. La inyección se practicó unas veces en la primera hora de la descerebración, nunca antes de 40 minutos; en otras experiencias varias horas después, hasta 8 ó 10 horas como máximo.

En algunos casos registramos gráficamente la crisis convulsiva, conectando a tambores inscriptores y registradores un músculo flexor y otro extensor de un mismo miembro, obteniéndose trazados cuya comparación con los correspondientes trazados del gato intacto puede ser verificada. Este procedimiento nos demuestra que durante el ataque hay en el animal descerebrado contracción simultánea de antagonistas y protagonistas, y que en conjunto el proceso no difiere del que se observa en el gato normal. (fig. 18).

Con el propósito de estudiar a la vez los efectos del cardiazol sobre el tono muscular, en los preparados bulbares y protuberanciales, lo cual tiene mucha importancia, en la mayoría de las experiencias empezamos por inyectar endovenosamente o subcutáneamente, una dosis de cardiazol no convulsivante (nunca mayor de 2 mgrs.) estableciendo una serie de comparaciones entre los efectos antes y después de la inyección.

Como los resultados defieren —por lo menos en cuanto alude al proceso convulsivante mismo— en los animales espinales, bulbares, protuberanciales y pedunculares, vamos a referirlos en cuatro secciones.

Efectos del cardiazol en gatos espinales.—En una serie de cinco experiencias fué practicada una sección transversa total de la medula cervical superior, inmediatamente por debajo del bulbo. La vida se mantuvo gracias a la respiración artificial y las inyecciones de cardiazol no fueron practicadas sino después de la desaparición total del shock espinal.

No verificamos la decapitación, pues manteniendo viva la cabeza, que para los efectos de la indagación farmacológica que proseguíamos se comportaba como una verdadera cabeza aislada, tenemos la oportunidad de estudiar la acción del cardiazol sobre esta última.

Sólo vamos a referir uno de estos experimentos, pues en su totalidad ellos han aportado idéntico resultado. En todos los casos se estudiaron los diferentes reflejos espinales antes y después de la inyección.

EXPERIMENTO I. 7/VI. 38.

Gato de 2,6 kgrs. La sección de la médula cervical fué realizada a las 4 p. m. Una hora más tarde se observaba la actitud en flexión propia de los preparados espinales, muy vivos reflejos de estiramiento y movimientos flexores espontáneos, predominantes en los miembros posteriores. Los reflejos tendinosos exaltados. Los reflejos flexor directo y extensor cruzado bastante marcados. Un fuerte estímulo nociceptivo, compresión con una pinza o intensa excitación farádica, promovían moderadas respuestas generalizadas. Reflejo del coito moderado. A las 5 p. m. se le inyecta en la yugular, 10 cgrs. de cardiazol, dosis dos veces más elevada que la dosis convulsivante de los gatos intactos. En seguida se manifiesta una crisis epileptiforme limitada a la cabeza, es decir, al sector inervado por el tronco cerebral indemne: fuerte trismus, flexión cefálica, proyección lingual, contractura de la musculatura facial, primero acentuación de la miosis y luego midriasis, desviación conjugada de los ojos, espasmos de la membrana nictitante, sialorrea y lagrimeo. He aquí un conjunto de manifestaciones que corresponden a un ataque epiléptico exclusivamente cefálico. En cambio, en el resto del cuerpo no se advierte ningún disturbio, ni siquiera un leve espasmo, observándose únicamente erección del miembro genital. Explorando los reflejos antes citados, se comprueba su intensificación en conjunto. A las 5.10 p. m. se repite la inyección de 10 cgrs. de cardiazol, no siendo seguida de ningún efecto. A las 5.15 p. m. se inyecta 20 cgrs. de cardiazol: se repite, aunque más débil, la epilepsia cefálica, agregándose a ella movimientos simétricos, de flexión y extensión, de las extremidades posteriores, y luego flexión de la pelvis con proyección hacia adelante de los miembros posteriores. Esta crisis duró breves segundos y no fué acompañada de movimientos de las extremidades anteriores. Luego, los reflejos se hicieron mucho más intensos, pero no se registró ningún cambio en el tono. A las 5.20 p. m. se inyectó, otra vez, 20 cgrs. de cardiazol repitiéndose los movimientos larvados antes mencionados y, además, persistente erección genital y movimientos moderados de la cola. Algunos minutos más tarde parece haber aumentado el tono flexor y el animal tiende adquirir actitud en emprostótonos. A las 5.30, inyección de 40 cgrs. de cardiazol: en seguida convulsiones semejantes a las que se observan en el gato intacto, es decir, tétanos anterior y posterior de los cuatro miembros pero sin crispamiento de las uñas, lo cual indica que no era muy intenso. Además, movimientos laterales y de flexión del tronco y de lateralidad de la cabeza después de la crisis tónica. No hubo verdaderos movimientos clónicos.

Las pupilas, que hasta este instante habían conservado la capacidad de contraerse después de la crisis, quedaron en permanente midriasis. Fué interesante observar, cuando los espasmos desaparecieron, una considerable intensificación de todos los reflejos y además un intenso reflejo extensor directo que al principio no se manifestara; en efecto, bastaba tocar con un dedo la planta del pie haciendo leve presión para promover una enérgica extensión del miembro correspondiente. El mismo reflejo en las extremidades anteriores. En cambio, simultáneamente a esta exaltación de las funciones espinales se asistía a una abolición total de las funciones del tronco cerebral (atonía cefálica, midriasis, falta del reflejo corneal etc.). A las 6 p. m. se inyectaron, otra vez, 40 cgrs. de cardiazol, obteniéndose sólo una mediocre crisis de contracciones tónicas con extensión de los cuatro miembros.



Fig. 1.—Rigidez de descerebración de un gato mielencefálico (con ablación total de pedúnculos cerebrales y protuberancia intacta). La hipertonia predomina en los miembros anteriores que forman ángulo agudo con el cuerpo, los posteriores están semiflexionados y la cabeza en flexión dorsal.

De estos hechos se desprende que el cardiazol no produce, a las dosis convulsivantes usuales, efectos epileptiformes en el animal espinal, observándose incluso una crisis de convulsiones limitada a la cabeza cuando se inyectaban dosis de 10 cgrs., o a aun menos, en el gato con sección transversa entre bulbo y medula. Esto indica, en forma irrefutable, que el origen de las convulsiones del tronco y de los miembros debe buscarse en los segmentos superiores. Luego, inyectando, cantidades elevadísimas de cardiazol (16 cgrs. por kilo de peso) en un animal que ya había recibido varias dosis, se obtuvo una respuesta tónica, y en ningún momento verdaderas convulsiones

clónicas ni movimientos de pataleo. En cambio, fué típica la reacción, con dosis menores (8 cgrs. por kilo de peso), sobre las extremidades posteriores, de movimientos que podrían corresponder al reflejo del coito, con una erección simultánea del órgano viril, lo cual depende, a no dudarlo, de la fuerte excitación del centro genital situado en la extremidad caudal de la medula. Finalmente, el cardiazol estimula poderosamente los reflejos espinales en conjunto, así a dosis convulsivantes (2 a 4 cgrs. por kilo) como a dosis muy fuertes (16 o 20 cgrs. por kilo). La medula espinal tiene una gran resistencia al cardiazol, pues las dosis que producen efectos letales en el cerebro y tronco encefálico, son estimulantes para aquella. Este re-



Fig.2.—El mismo gato de la fig. 1 algunos minutos después de haber recibido 2 cgrs. de Cardiazol. La mano del operador sólo contribuye a mantener el equilibrio, pues por la intensa flexión del cuello era imposible mantenerlo en posición anterior. Obsérvese el aumento del tono posterior; los miembros anteriores también se encuentran hipertonzados, lo cual se advierte por el ángulo obtuso que forman ahora con el cuerpo.

sultado nos permite afirmar que la muerte por intoxicación por cardiazol, que hemos observado con dosis superiores, a 4 cgrs. por kilo en los perros intactos, se debe siempre a un efecto tóxico sobre los centros nerviosos superiores. El corazón y la medula, en cambio, resisten en forma admirable a las dosis muy altas.

Las convulsiones de los gatos bulbares o mielencefálicos.—Cuando la sección se practica entre bulbo y protuberancia, dejando el VIII par intacto, se obtiene el estado de rigidez por descere-

bración, originado por la hipertonía de los músculos extensores o antigravitativos. En estos casos, muy poco tiempo después de las decerebración, se presenta una marcada rigidez de la nuca en actitud de flexión dorsal, y con los cuatro miembros en hiperextensión. En esta preparación se pueden estudiar algunos reflejos. Los cerneales suelen estar abolidos y los tendinosos exaltados: el reflejo flexor directo y el extensor cruzado son la mayoría de veces muy intensos, aunque no tanto como en el animal espinal; comprimiendo con un pinza la piel de la región perineal, o bien el escroto o estimulando la vagina, se obtienen enérgicas res-



Fig. 3.—Reflejo tónico cervical al flexionar el cuello sobre el dorso: hipertonía de las extremidades anteriores e hipotonía de las posteriores, antes de inyectar cardiazol.

puestas de los miembros posteriores, en extensión si aquellos estaban en flexión, y en flexión si estaban previamente en extensión, verificándose así la regla de Uexküll y en este caso en particular, la inversión refleja de SHERRINGTON y MAGNUS. Si el estímulo es aun más intenso, se obtiene una respuesta generalizada, observándose reacciones en hiperextensión de los miembros anteriores e incluso movimientos rítmicos de las cuatro extremidades.

Mayor interés ofrecen los reflejos tónicos del cue-

llo y miembros. Se observan nítidamente practicando la doble laberintectomía, pero también en los animales con laberintos intactos, es dable advertirlos si se tiene cuidado de desplazar el cuello en dirección estrictamente anteroposterior, haciendo que el cuerpo permanezca fijo en decúbito prono. Es cierto que aun en estas condiciones no se puede eliminar la influencia tónica del laberinto y que las reacciones resultantes son siempre la suma algebraica de los reflejos tónicos del cuello y de los tónicos laberínticos; pero si se tiene la precaución de mantener el animal bulbar en la posición an-



Fig. 4.—El mismo reflejo de la figura 3, después de haber inyectado 2 cgrs. de cardiazol: la extensión de los miembros delanteros es más intensa y la relajación de los posteriores más completa.

tes citada, observaremos una típica e intensa hiperextensión de los miembros anteriores al flexionar el cuello sobre el dorso, y a la vez ostensible relajación de las extremidades posteriores; de otro lado, si se verifica la flexión ventral del cuello, las extremidades anteriores se relajan de inmediato y las posteriores adquieren marcada rigidez.

Hacemos referencia a estos hechos clásicos porque nuestras observaciones comprenden no solamente los fenómenos estrictamente epileptiformes producidos por el cardiazol en los animales descerebrados, sino diversas modificaciones determinadas por este estimulante en el tono postural que deben ser de gran importancia para

comprender el mecanismo del proceso convulsivante. De otro lado, preferimos estudiar tales reacciones en animales con laberintos intactos a fin de no eliminar uno de los factores más característicos del funcionamiento bulbar en conjunto. Recordemos, finalmente, que el período de latencia de los reflejos tónicos del cuello y de los reflejos tónicos laberínticos es muy diferente, pues mientras que en los primeros varía de un tercio de segundo a un segundo, en los otros es mucho más prolongado, por término medio de diez segundos. Esto nos explica por qué en las preparaciones descerebradas con laberintos intactos el reflejo tónico postural es mucho más intenso



Fig. 5.—Reflejo tónico del cuello a la flexión ventral en el gato protuberancial, antes de recibir la inyección de cardiazol.

en los primeros instantes que siguen al cambio de posición del cuello, observándose a continuación una mengua de la respuesta, originada por la entrada en acción del reflejo laberíntico.

Además de los datos antes mencionados se observa que todos los animales bulbares presentan midriasis por destrucción del centro pupilar, y respiración lenta e incluso arrítmica. Esto último acontece cuando la sección fué practicada en la parte superior del bulbo mismo, eliminando en consecuencia el centro neumotáxico. En algunos casos, en los cuales intencionalmente se verificó el corte en

(1).—Magnus y de Kleyn ofrecen algo diferentes : 1 de segundo hasta 6 segundo para los tónico cervicales y $\frac{1}{4}$ de segundo hasta 2 o 3 segundos para los tónico laberínticos.

la parte superior del bulbo —y cuyo resultado cuanto al efecto del cardiazol ofrece un interés considerable—obtuvimos una respiración muy semejante a la típica respiración apnéustica de LUMSDEN, que en nuestros trabajos fué generalmente controlada por medio de trazados.

Si en estas condiciones inyectamos subcutánea o endovenosamente una pequeña cantidad de cardiazol, de uno o de dos centigramos, que en los gatos intactos no determinaría proceso convulsivo, observaremos muy interesantes modificaciones del tono postural y de los reflejos (v. las figs. 1 a 6). Si a continuación inyectamos la dosis convulsivante, de 5 o 10 centigramos, entonces obtendremos reacciones intensas, pero que sólo tienen semejanza en algunos aspectos con la reacción del animal intacto. (v. las figs. 7, 8 y 9).



Fig. 6.—Reflejo tónico del cuello a la flexión ventral luego de recibir 2 cgrs. de cardiazol. Se observa que la hipertonia posterior es más enérgica, al extremo que los miembros se proyectan adelante.

A continuación vamos a referir los protocolos de algunas de nuestras experiencias, no siendo indispensable hacer una reseña de todas las que presentan idénticos resultados.

EXPERIMENTO XVIII, 16/VI, 38.

Gato de 3,300 Klgms. A las 8.30 a.m. fué practicada la descerebración total hasta la parte superior del bulbo. Se presentó una inhibición de los movimientos respiratorios y fué necesario practicar por algunos minutos respiración artificial. La pérdida de sangre fué relativamente insignificante. A continuación el animal fué mantenido en una cámara temperada y las observaciones se prosiguieron ocho horas más tarde. Al término de este tiempo presentaba una hipertonia general muy ostensible, la respiración era muy lenta, algo

arrítmica y a marcado predominio inspiratorio; los reflejos tendinosos eran de mediana intensidad; comprimiendo con una pinza de disección el escroto, la piel de la región perineal o sobre todo los testículos, se obtenía enérgica hiperextensión de los miembros posteriores, o flexión de los mismo si antes se habían retraído (inversión refleja); los reflejos flexor directo y extensor cruzado eran muy intensos, e incluso se manifestaban respuestas generalizadas si el estímulo nociceptivo persistía; finalmente, se observó que los reflejos tónicos cervicales eran muy típicos e intensos.

Una hora después, conservándose las reacciones neurofisiológicas antes anotadas, se inyectaron lentamente dos centigramos de cardiazol "Knoll" por la vena yugular. A los 30" se observó intensificación de la hipertonia y la rigidez cuello, con flexión sobre el dorso, se hizo mucho más marcada. En estas condiciones el gato se encontraba íntegramente rígido con las cuatro extremidades en hiperextensión. En este caso no hubo modificación de los reflejos tendinosos, flexor directo y extensor cruzado, ni de las respuestas al pellizcamiento



Fig. 7.— Gato mielencefálico reaccionando con enérgicas contracciones tónicas a una inyección de 5 cgrs. de cardiazol; extensión hacia atrás de los miembros posteriores, y extensión vertical de los anteriores, tronco rígido y derecho, uñas crispadas, cuello recto; he aquí la actitud típica del primer tiempo de la crisis tónica.

escrotal o testicular; sólo en los reflejos tónicos del cuello pudo apreciarse una moderada exaltación.

Cinco minutos más tarde se inyectó por la vía endovenosa 10 centigramos de cardiazol. Pocos segundos después se suscitó una intensa hipertonia general, adquiriendo notable rigidez los cuatro miembros. No se observó la actitud en flexión, característica de la segunda parte de la fase tónica de la epilepsia por cardiazol en el gato intacto; tampoco el tremor rápido e intenso que a la misma acompaña, ni abertura de la boca. Después de tal crisis el tono muscular fué aun más intenso que en los estados anteriores; y en cuanto a los reflejos, no se observó ninguna modificación en referencia a las observaciones precedentes.

Algunos minutos más tarde se inyectó una tercera dosis, 20 centigramos de

cardiazol, con mucho tres veces mayor que la dosis requerida para producir convulsiones en el gato indemne. Sólo entonces se pudo observar la crisis tónica típica del gato, es decir, una descarga tónica inicial con los miembros anteriores proyectados hacia adelante y los posteriores también en hiperextensión y muy rígidos, proyectados hacia atrás, la cabeza en flexión dorsal y la boca entreabierta (en el gato indemne hay notable abertura de la misma); a continuación, en el segundo tiempo de la fase tónica, la cabeza se flexiona ventralmente, se produjo trismus, los brazos se flexionaron enérgicamente sobre el tórax, el tronco se dispone en emprostótonos y las extremidades posteriores, siem-



Fig. 8.—Otro aspecto de las convulsiones tónicas del gato mielencefálico; al estado anterior se agrega opistótonos y pleurostótonos.



Fig. 9.—Actitud en flexión de los miembros anteriores, proyección de las extremidades posteriores hacia adelante y emprostótonos, de un gato protuberancial, en el curso de la crisis tónica.

pre en extensión, se proyectan hacia adelante, cubriendo el vientre. Tal es la característica actitud apelotonada, con predominio general del tono flexor, peculiar de las crisis epileptiforme producida por el cardiazol en el gato intacto. Sin embargo, es de advertir que estas contracciones tónicas del gato bulbar no adquirieron la extremada violencia que se presenta en la crisis del gato intacto.

Las observaciones ulteriores fueron las siguientes: pasada la crisis tónica no se observaron convulsiones clónicas ni movimientos de natación; el cuello tuvo una rigidez en flexión dorsal aun mucho mayor que antes de la última in-

yección; la hipertonia general se hizo intensísima al extremo de presentar rigidez general en hiperextensión, cual si se encontrara al animal en estado de tétanos permanente. Pero lo más característico e interesante fué el estado de notable exaltación de los reflejos tónicos cervicales, al extremo que al flexionar el cuello sobre el tórax no solamente se obtenía la hipertonia característica de este reflejo, sino que los dedos se extendían en forma de abanico con enérgica crispación de las uñas. Cuanto a los reflejos flexores directo, extensor, cruzado, testicular y tendinosos, sólo hubo una ligera intensificación de ellos.

En este caso la autopsia reveló una ablación total de la protuberancia, y en consecuencia de la parte superior del suelo ventricular. El resto del bulbo estaba intacto y el cerebro y los pedúnculos cerebelosos inferiores conservados.

EXPERIMENTO XIX 17/VI 38.

Gato de 2,500 Kgrs. A las 9.50 p.m. se verificó la descerebración; no hubo inhibición respiratoria y la respiración, aunque lenta y a predominio inspiratorio, se mantuvo amplia y regular. Media hora después de la ablación cerebral



Fig. 10—Singular alteración de los reflejos tónicos cervicales después de la crisis convulsiva; contra lo normal, los miembros anteriores reaccionan ahora con hipertonia y crispación de uñas al flexionar el cuello sobre el pecho, mientras los posteriores permanecen en semiflexión.

las condiciones neurofisiológicas eran las siguientes; reflejos corneales conservados, reflejos tendinosos mediocres, reflejo flexor directo, reflejo extensor cruzado también intensos, reflejos testicular y escrotal muy intensos, predominando sus respuestas en los miembros inferiores y siempre en extensión (no se observó la inversión refleja); los reflejos tónicos cervicales estaban débiles; además tenía una pronunciada rigidez de descerebración. Después de 45' de la ablación se inyectaron endovenosamente dos centigramos de cardiazol; a los 20" se produjo la respuesta hipertónica, predominando en los miembros inferiores. Este aumento del tono se mantuvo constante durante 38', hasta el instante de la segunda inyección. Todos los reflejos anteriores, a excepción de los tónicos cervicales, experimentaron una apreciable intensificación. La segunda inyección, de 8 cgrs. de cardiazol verificada 83' después de la descerebración, sólo produ-

jo una moderada crisis de hipertonia sin repercutir sobre las reacciones reflejas. Finalmente, se inyectó algo después una tercera inyección, de 10 cgrs., obteniéndose una fugaz reacción hipertónica de las cuatro extremidades simplemente. En este caso no solamente faltaron los movimientos clónicos y de natación, como en la experiencia precedente, sino también las convulsiones tónicas verdaderas, con sus dos tipos de tétanos en hiperextensión y tétanos en flexión. La respuesta hipertónica obtenida sólo puede considerarse como una exageración de la rigidez de descerebración.

La autopsia reveló una destrucción total de la protuberancia, el corte se encontraba en la parte superior de la medula. El cerebelo y los pedúnculos cerebelosos inferiores estaban intactos.



Fi. 11.—Otra reacción tónico cervical atípica; al flexionar el cuello sobre el dorso se obtiene, en vez de la consabida hipertonia de los miembros anteriores, movimientos rítmicos parecidos a los de natación. La imagen presente nos ofrece una instantánea de ellos.

EXPERIMENTO XX. 17/VI. 38.

Gato de 1,800 kgrs. Descerebración efectuada a las 3.40 p. m. Tres horas más tarde se registraban las siguientes condiciones: respiración de tipo predominantemente inspiratorio, rigidez general intensa, reflejos tónicos del cuello muy marcados, flexor directo y extensor cruzado intensos, corneales abolidos, midriasis, fuertes reflejos tendinosos, reflejo testicular y escrotal manifestos. La inyección de 2 cgrs. de cardiazol suscita una crisis tónica en flexión de los cuatro miembros; después de algunos minutos, leves mioclonías de las extremidades posteriores. Se observó, además, exaltación de todos los reflejos antes nombrados. Tres minutos después de la inyección hubo vómito. Se inyectó, entonces, 10 cgrs. de cardiazol y hubo a continuación intensa crisis de convulsiones tónicas, con ligero tremor, primero en extensión y luego en flexión, trismus, contracciones de la lengua, leve sialorrea, grito epiléptico. El proceso duró 30". No se manifestaron convulsiones clónicas ni mioclonías. Algo más tar-

de sólo se observaban lentos movimientos aislados de extensión y retracción de los miembros y espasmos tónicos. Los reflejos experimentaron, en conjunto, mengua de su intensidad.

La autopsia reveló en este caso un bulbo intacto y una sección por debajo de la parte media de la protuberancia.

El conjunto de observaciones que hemos verificado estudiando el cardiazol en animales bulbares puede referirse a los dos tipos de reacción que acabamos de describir. En el primer caso obtenemos una crisis de convulsiones tónicas que por sus características e intensidad presentan evidente semejanza con las convulsiones tónicas de los animales intactos; sólo podría añadirse que en el animal mielencefálico el ataque tónico no es tan intenso y que el tremor que lo acompaña es menos señalado, no siendo empero la diferencia tan no-



Fig. 12.—Otro aspecto de la reacción atípica tónico cervical postconvulsiva, movimientos de extensión y retracción rítmicos de los miembros anteriores al flexionar el cuello sobre el dorso.

table que autorice a desestimar la naturaleza evidentemente epileptiforme del proceso. Además, se requieren dosis muy fuertes (de 10 o 20 cgrs. de cardiazol) para promover las convulsiones tónicas. En segundo lugar, se nos ofrece una respuesta simplemente hipertónica que sólo manifiesta, a toda prueba, ser una mera intensificación de la rigidez descerebrada; en este último caso el proceso queda reducido a la hipertonia en extensión no presentándose la característica contractura tónica en flexión que se evidencia en los gatos intactos; por este motivo consideramos que este tipo de respuesta no es en forma alguna equivalente del proceso epiléptico de los gatos intactos. Desgraciadamente, las observaciones anatómicas que hemos

efectuado no nos permiten determinar el factor que origina esta diferencia.

De las indagaciones en animales bulbares hemos obtenido, sin embargo, un resultado muy revelador y significativo para el mecanismo de la epilepsia cardiazólica, pues todos ellos sólo presentan reacciones hipertónicas o convulsiones tónicas y nunca —por lo menos en forma típica— convulsiones clónicas ni movimientos de natación, como puede observarse en la fig. 17. Las mioclonías resultan también muy raras, y el intenso y rápido tremor de las convulsiones tónicas, que tanta analogía tiene con aquellas, casi no se presenta. La ablación del puente de Varolio, o siquiera una lesión más o menos considerable del mismo, determina una fragmentación de la verdadera crisis epiléptica y nos enseña que ella no es entidad indivisi-

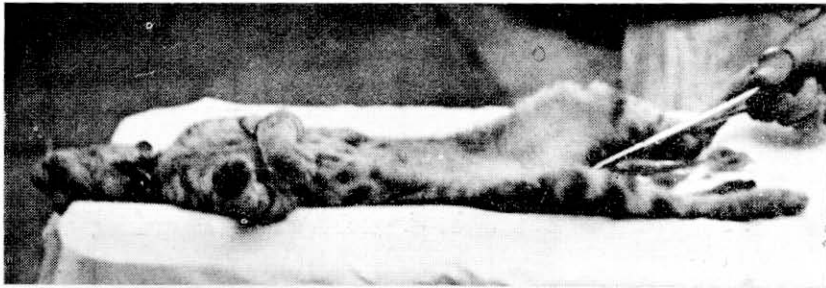


Fig. 13.—Gato protuberancial con escasa rigidez de descerebración. La sección se verificó exactamente entre la protuberancia y los pedúnculos cerebrales. (Experimento XXXIII.)

ble, sino un complejo proceso de reacciones en que participan diversos centros a distinto nivel.

Este resultado ha sido confirmado por nuestras propias experiencias en el perro bulbar. En cinco experimentos utilizando este animal, sólo obtuvimos respuesta hipertónica o moderadas convulsiones tónicas. En particular fué ilustrativo el resultado obtenido con uno de ellos : una hora después de la descerebración se encontraba aún el perro en estado de shock; su respiración era muy lenta y arrítmica, y a predominio inspiratorio evidente; además, los reflejos estaban debilitados y no había rigidez descerebrada, sino marcada atonía. Inyectamos entonces 10 centigramos de cardiazol (1 cgr. por kilo de peso), dosis que en el animal intacto puede promover la crisis convulsivante típica. Fué muy satisfactorio observar

que súbitamente apareció la rigidez descerebrada y que todos los reflejos debilitados, incluso los tónicos cervicales, se volvieron enérgicos; también la respiración se hizo más frecuente, pero conservando su ritmo periódico. El fenómeno más notable fué la rigidez intensísima de las cuatro extremidades, al extremo que el animal se mantenía en pie sin ayuda, por algunos instantes. Esta hipertonía no puede considerarse, sin embargo, como equivalente de las convulsiones tónicas, pues se trata de un estado permanente que puede mantenerse en forma indefinida, una hora o más, hasta el desfallecimiento del animal originado por otros factores. Inyectando nuevas dosis de cardiazol, de 2 cgrs. por kilo de peso dos veces, no se obtuvo al principio ningún cambio o a lo sumo una intensificación

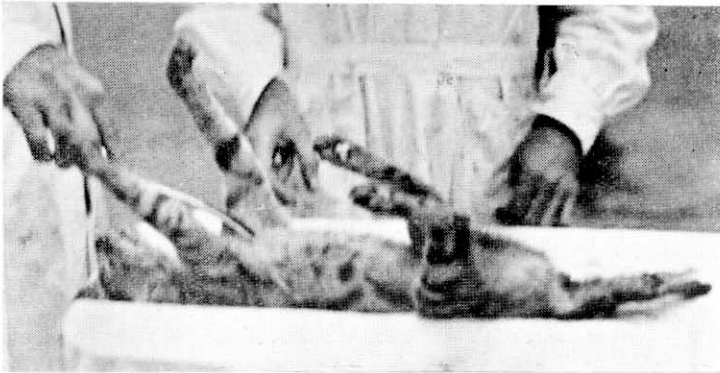


Fig. 14.—El mismo gato después de recibir 2 cgrs. de cardiazol; aumenta el tono de las cuatro extremidades. Una pinza sostiene al gato en su actitud, pues el enderezamiento de las extremidades y una ligera flexión dorsal no permitían conservar el equilibrio.

de la gran hipertonía; luego empezó a comportarse como los animales espinales que reciben cardiazol, presentando entre otras manifestaciones, un intensísimo reflejo extensor directo de SHERRINGTON. Dosis aún mayores, hasta de 4 cgrs. por kilo de peso, determinaron mengua y finalmente desaparición de la hipertonía.

Las modificaciones que el cardiazol produce en el tono muscular de los animales descerebrados me parecen tan ciertas y objetivas que no es aventurado afirmar que el estímulo se verifica principalmente en los centros tonígenos bulbares. En realidad no se trata de un efecto específico; el cardiazol estimula la mayoría de los centros nerviosos situados a este nivel. Hemos señalado su acción

reactivante de los reflejos tónicos del cuello, de los corneales, de la respiración y de diversos reflejos espinales— siendo la hipertonia sólo un aspecto de esta estimulación general. Sin embargo una relación entre la epilepsia y los estados hipertónicos ha sido ya señalada : “En algunos casos, escribe SHAFER, los músculos afectados pasan hacia la terminación del paroxismo a una condición de contractura. Fenómeno similar ha sido observado en los ataques de epilepsia cortical (jacksoniana) en el hombre”. También vimos repetidas veces producirse un prolongado estado nauseoso y vómito en animales bulbares. Sin embargo, no afirmo que los convulsiones tónicas se originen por un fuerte estímulo de los centros del tono. Esta hipótesis, que surge espontáneamente, no puede ciertamente des-



Fig. 15.—Convulsiones clónicas del gato XXXIII, al recibir 2 mgrs. de cardiazol.

cartarse. El experimento XX que antes citamos, indica que existe una serie de transiciones entre una hipertonia moderada y el tétanos en hiperextensión de las convulsiones epilépticas.

Es suerte que el gato, animal que hemos elegido para estas investigaciones, presente un proceso convulsivo tónico muy rico en manifestaciones, aportando su cuidadoso examen algunas sugerencias a una consideración de la dinámica del shock.

Si el centro de las convulsiones tónicas fuera el mismo centro del tono postural de la rigidez descerebrada, sólo debería manifestarse una crisis de convulsiones tónicas en hiperextensión; no obstante, hay evidencia de que en los animales bulbares se verifica, en un segundo tiempo del proceso, una crisis tónica en intensa flexión. La

primera parte del proceso tónico —que constituye en realidad el fenómeno tónico exclusivo en el hombre y en el perro en gran número de casos— reproduce la actitud de la rigidez descerebrada (cuello en flexión dorsal y miembros extendidos); la segunda parte, no tiene en realidad analogía con ninguna de las actitudes que se observa en los animales descerebrados. De otro lado, hemos visto que en ciertos casos, por razón que aún no alcanzamos, sólo se produce la hipertonía en extensión y falta la hipertonía en flexión. Todo ello nos inclina a concluir que la hipótesis de una identificación del centro de las convulsiones tónicas con los centros del tono postural yacentes en el bulbo, no puede por el momento ser tomada en serio.

Para ilustrar mejor este aspecto de las observaciones vamos a referir un ejemplo de los casos en que la sección transversa no se hizo exactamente perpendicular al eje nervioso, sino oblicuamente, de suerte que una sección unilateral de la parte superior del bulbo era destruída. Los animales que sufrieron esta ablación asimétrica presentaban hipotonía y debilitamiento de los reflejos tónicos del cuello del mismo lado de la destrucción bulbar, seguramente por lesión del núcleo de Deiters.

EXPERIMENTO XVIII, 15/VII, 38.

Gato de 3,200 kgrs. A las 11.20 a. m. fué verificada la descerebración. A las cuatro horas presentaba intensa hipertonía predominante en el lado izquierdo y siendo los reflejos tónicos posturales mucho más evidentes en el mismo sector. Los reflejos flexor directo, extensor cruzado, testicular, escrotal y tendinosos eran intensos, pero no presentaban asimetría. (Se inyectó entonces 2 cgrs. de cardiazol : a los 10", ligera flexión de los brazos; y a los 32", hiperextensión general, adducción de los dedos y crispación de las uñas sólo en el lado izquierdo, y luego movimientos lentos, en nada semejantes a las convulsiones clónicas, de flexión y extensión, esta última con crispación de uñas, limitados exclusivamente a los miembros izquierdos. Dos minutos más tarde habían desaparecido los fenómenos cinéticos y persistía una intensa hipertonía a predominio izquierdo, con los reflejos tónicos cervicales más pronunciados en el mismo lado. A la vez los reflejos tendinosos se intensificaron y los reflejos flexor directo, extensor cruzado y testicular se hicieron extraordinariamente intensos, ofreciéndose inmediatas respuestas generalizadas. Ulteriormente, al inyectar 10 cgrs. de cardiazol, se obtuvo una crisis tónica muy típica, exclusivamente en hiperextensión, que en intensidad no difería en absoluto de la crisis tónica del gato intacto. Fué imposible precisar su duración porque después quedó un estado de hipertonía tan notable, que en muy poco se distinguía de la crisis inicial. Desde este momento fué imposible establecer diferencia entre ambos lados. Los reflejos tónicos del cuello presentaban una exaltación extraordinaria, observándose anomalías : al hacer la flexión dorsal del cuello se obtenía primero la extensión de ambas extremidades anteriores y la relajación de las posteriores;

a esto sucedía una serie de rítmicos movimientos de ambas extremidades anteriores, de combinadas extensiones y flexiones que se proseguían indefinidamente, de suerte que cuando el miembro derecho se flexionaba el izquierdo se extendía, y luego al extenderse el último entraba en flexión el opuesto.

La autopsia de este caso demostró que la sección, que en la izquierda se encontraba entre bulbo y protuberancia, avanzaba hacia abajo a la derecha comprometiendo un sector del propio bulbo.

Esta experiencia, y otras de resultados semejantes, nos indica que para una pequeña dosis se puede objetivar una reacción asimétrica al estímulo producido por el cardiazol; un aumento de la misma determina reacciones de tal intensidad, que generalizan en forma equivalente para ambos lados el proceso, lo cual podría explicarse considerando la participación de la oliva, gracias a la distribución contralateral del haz de Helweg.

En general, cuando se inyectan dosis fuertes y repetidas, después de las primeras convulsiones, se obtienen en el animal bulbar, reacciones menos nítidas: movimientos variados de las cuatro extremidades, a veces con flexión del tronco, que se producen en forma discontinua después de la primera crisis; o bien espasmos móviles, semejantes a las reacciones de desperezamiento, que consisten en un estiramiento de los miembros posteriores, hiperextensión del cuello, respiración de tipo boqueante; o bien se producen estados de hipertonía generalizada, durante 30 ó 60" los cuatro miembros quedan en hiperextensión y luego bruscamente se relajan; más raramente se observan sacudidas rítmicas, movimientos de lateralidad de la cabeza; intenso temblor, o sacudidas irregulares, en los cuatro miembros; o, finalmente, lentos movimientos de flexión y extensión de los miembros.

Son igualmente poco frecuentes los casos en que no se obtiene aumento del tono muscular, pasándose incluso de un estado de hipertonía en extensión a otro de discreta tonía en flexión. Podríase afirmar que en estos casos se produce un aumento del tono flexor con mengua de la rigidez descerebrada, como sucede con la picrotoxina. Al mismo tiempo, se presentan alteraciones de los reflejos tónicos del cuello (v. fig. 10, 11 y 12).

Otras reacciones que en forma inconstante siguen a la crisis son: el vómito, gritos repetidos; en cambio no se han observado ciertas manifestaciones muy frecuentes del animal intacto, como la micción, la defecación y erizamiento del pelo. Acerca de este últi-

mo las observaciones proseguidas no nos permiten suscribirnos a la opinión de KAHN, que afirma la existencia de un centro regulador de la pilomotricidad en el bulbo, el cual, en cambio, podría situarse en los pedúnculos o en el diencéfalo, pues en los animales con pedúnculos intactos el cardiazol produce su típico efecto horripilador.

Las convulsiones en los gatos protuberanciales o metencefálicos.—Algo más de la mitad de las experiencias verificadas comprenden una serie de gatos descerebrados en los cuales la protuberancia anular fué respetada, verificándose la sección encima de la misma, y en algunos casos en la parte inferior de los pedúnculos cerebrales.

El método de observaciones fué seguido con el mismo orden que la serie anterior, es decir, primero estudiando los diversos reflejos, espinales y bulbares, luego inyectando dosis no convulsivantes para descubrir sus efectos sobre el tono muscular y los reflejos, y finalmente inyectado dosis convulsivantes. (v. fig. 13, 14 y 15). A continuación referimos algunos protocolos de esta serie de experimentos :

EXPERIMENTO XXV. 23/VI. 38.

Gato de 1,700 kgrs. La descerebración fué efectuada a las 3 p. m. Dos horas y media más tarde se observaban las siguientes condiciones : escasa rigidez descerebrada, tono muscular mediocre, actitud de las extremidades en semiflexión, reflejos tónicos del cuello débiles, reflejos tendinosos, flexor directo, extensor cruzado y testicular también débiles. Se inyectó endovenosamente 2 cgrs. de cardiazol, observándose unos 15" después discretas mioclonías en las patas y en las manos, y flexión moderada del cuello; luego aumentaron las mioclonías, propagándose a la raíz de los miembros, hasta volverse verdaderas convulsiones clónicas. Algunos segundos después los cuatro miembros quedaron rígidos, en hiperextensión, los reflejos tónicos del cuello se intensificaron apreciablemente. Igual intensificación pudo verse en el conjunto de reflejos espinales. Las mandíbulas estaban enérgicamente contracturadas. Espaciadamente volvían las mioclonías y los espasmos tónicos en las extremidades. La hipertonia generalizada persistió diez minutos hasta el instante de la segunda inyección, de diez centigramos de cardiazol. El efecto de ella fué típico : primero, intensas convulsiones tónicas en hiperextensión, acompañadas del tremor característico de los animales intactos; en un segundo tiempo se vió la típica tetanización en gran flexión del gato; hubo grito epiléptico, dedos de pies y manos en abducción y uñas crispadas; en un tercer tiempo, finalmente, convulsiones clónicas intensas y generales, exactamente iguales a las que presentan los gatos intactos. El conjunto de movimientos convulsivos duró 60" y durante este tiempo se observó midriasis (que no fué sino la intensificación de la dilatación pupilar ya existente) y micción. Terminada la crisis quedó una hipertonia en extensión con movimientos tónicos de los miembros intermitentemente. Tres

minutos después, enérgicos y poco frecuentes movimientos de natación. El período de reposo entre las convulsiones tónicas y estos últimos movimientos corresponde, sin duda, a la fase de inercia motriz que nosotros hemos descrito en los animales intactos. No se observó reactivación de reflejos espinales mayor de la que antes referimos; y en cuanto a los reflejos tónicos del cuello se hallaron respuestas atípicas: al flexionar el cuello sobre el tórax, la normal hipertonia de los miembros posteriores, pero algunos segundos después aparecían series de movimientos de flexión y extensión lentos y rítmicos; al flexionar el cuello sobre el dorso, la normal hipertonia de los miembros anteriores, y al mismo tiempo hipertonia de los posteriores hacia atrás.

La autopsia reveló en este caso una sección yacente en la parte superior al puente de Varolio, de suerte que éste se encontraba completamente intacto, conservándose incluso, por haber sido el corte oblicuo, los tubérculos cuadrigéminos inferiores.

EXPERIMENTO XXVII. 24/VII. 38.

Gato de 2,200 kgrs. La descerebración fué efectuada a las 10.30 a. m. Tres horas y media más tarde se advertían las reacciones siguientes: pupilas ligeramente dilatadas, corneales muy débiles, reflejos espinales (testicular, flexor y extensor tendinoso) intensos, reflejos tónicos del cuello intensos y rigidez descerebrada apenas apreciable; el tono muscular mediocre y las extremidades semiflexionadas. Al inyectar dos centigramos de cardiazol, contracciones tónicas iniciadas en las extremidades anteriores y luego propagadas a las posteriores con tremor leve. Después de esta reacción cinética persistió una hipertonia general muy marcada, de suerte que los miembros que antes de la inyección estaban semiflexionados, se presentaban ahora en estado de hipertonia en extensión. Los reflejos flexor directo y extensor cruzado aumentaron y los reflejos testicular y tónicos del cuello no cambiaron. Tampoco se vió ningún cambio en los reflejos corneales ni en los tendinosos. Tardíamente aparecieron mioclonias en las extremidades. Diez minutos más tarde se inyectaron 10 mgrs. de cardiazol, apareciendo la respuesta a los 14", iniciada con intensa crisis tónica, muy típica de cinco segundos, seguida por fuertes convulsiones clónicas y finalmente por típicos y prolongados movimientos de natación. Hubo micción y midriasis. La crisis convulsiva duró en conjunto 63". Después vinieron las siguientes modificaciones: la cabeza se mantenía en semiflexión sobre el tórax, las extremidades anteriores en extensión y las posteriores en flexión; intermitentemente, lentas y débiles contracciones tónicas de las extremidades, con abducción de los dedos y crispación de las uñas. Los reflejos tónicos cervicales se incrementaron y, como en otros casos, hubo después de la inicial respuesta hipertónica una serie de movimientos rítmicos de extensión y de flexión. En cambio, los reflejos espinales se debilitaron.

El protocolo de autopsia es el siguiente: protuberancia anular intacta, tubérculos cuadrigéminos inferiores conservados, pedúnculos cerebrales conservados en su tercio inferior.

EXPERIMENTO XXVIII, 25/VI. 38.

Gato de 1 kgr. Descerebración verificada a las 10.50 a. m. Cuatro horas más tarde había lo siguiente : moderada rigidez descerebrada, respiración lenta y regular, pupilas semicontraídas, reflejos corneales bien marcados, reflejos tónicos del cuello intensos, reflejos espinales intensos. Al inyectar dos centigramos de cardiazol obtuvimos la respuesta siguiente : a los 6" aumento general del tono muscular y mioclonías faciales discretas; luego, en los miembros del lado derecho solamente, movimientos de flexión y extensión repetidos; los reflejos del cuello no variaron y los espinales obtuvieron una ligera reactivación. Un minuto después se manifestaba una constante y muy marcada intensificación del tono muscular, sobre la cual se insertaban espaciadas contracturas tónicas; los tónicos cervicales se exaltaron notablemente, observándose un predominio de las respuestas en extensión sobre las respuestas en relajación. Diez minutos más tarde se inyectó 10 mgrs. de cardiazol, resultando la siguiente respuesta : a los 10" mioclonías, a los 15" movimientos de natación en los cuatro miembros, persistiendo durante 105". No hubo verdadera crisis tónica. Después de esto disminuyó el tono extensor, predominando el tono flexor; hubo mengua de los reflejos tónicos del cuello e intensificación notable de los reflejos espinales. Más tarde se observaban amplias inspiraciones y movimientos de natación discontinuos.

La autopsia nos demuestra en este caso una protuberancia anular intacta, una sección transversa ras en ras a los pedúnculos cerebrales.

EXPERIMENTO XXIX, 26/VI. 38.

Gato de 1,7 kgrs. Descerebración a las 3.30 p. m. Media hora después se observaba moderada rigidez descerebrada, reflejos espinales intensos, reflejos tónicos del cuello de intensidad moderada y reflejo corneal débil. Se le inyectó, 45' después de la descerebración, dos centigramos de cardiazol, resultando las siguientes reacciones : a los 15" mioclonías de los dedos de todas las extremidades que fueron propagándose paulatinamente hasta la raíz de los miembros y a los músculos faciales; algo después la intensificación de los reflejos espinales de los tónicos del cuello y del corneal. A una hora de la descerebración se le propina 10 mgrs. de cardiazol : primeramente se observaron las mioclonías indicadas en los dedos y luego propagadas a todos los miembros; luego sobreviene la respuesta tónica, de moderada intensidad, con sus dos tiempos de extensión y flexión respectivamente. No se observaron convulsiones clónicas. Una segunda dosis de 20 mgrs. permitió suscitar enérgicas convulsiones tónicas y clónicas con todas las características del proceso epiléptico del gato.

Resultado de autopsia : protuberancia intacta, sección transversa exactamente a nivel inferior de los pedúnculos cerebrales.

En algunos casos, la sección se verificó en la protuberancia misma, sea en su parte superior, media o inferior; ocurrió entonces que las convulsiones clónicas eran tanto menos intensas o frecuentes, cuanto el corte comprendía un nivel más inferior. Cuando la sec-

ción estaba en el tercio superior del puente, aún fué dable objetivar típicas convulsiones clónicas; pero si aquella se encontraba en los tercios inferiores, ni aún dosis muy altas de cardiazol suscitaron los movimientos clónicos. No me atrevería, sin embargo, a afirmar que el centro clónico está en la parte superior de la protuberancia, pues si hubiera en vez de un centro bien localizado un conjunto de núcleos grises repartidos en toda la región, en toda su altura, el resultado sería semejante. Mas se puede afirmar, a buen seguro, que el centro de las convulsiones clónicas se encuentra en el puente de Varolio.

Es de señalar, como la experiencia nos lo ha demostrado repetidamente, que se puede destruir completamente los dos hemisferios cerebrales sin obtener, en el animal anestesiado, ninguna reacción motora; y que es suficiente tocar los pedúnculos cerebrales o el bulbo, o sobre todo el puente de Varolio, para obtener reacciones motrices violentas o espasmos convulsivos con crispación de uñas. También se ha notado que los estímulos galvánicos del puente, penetrando en sus capas profundas, producen convulsiones generales epileptiformes diferentes de las convulsiones tetánicas que se obtienen por excitación de la medula. Es, en consecuencia, inobjetable que es en la región del tallo cerebral, y muy especialmente en el puente, donde se encuentran los centros convulsivantes más poderosos de nuestro organismo. Finalmente, es singular —y esta observación es de tenerse en cuenta en cuanto toca al mecanismo del mal comicial— que la destrucción o estimulación moderada, mecánica o eléctrica, de la zona córtico-motriz, nunca produce las intensas respuestas que se obtienen al destruir o estimular la región ponto-bulbar.

Los centros protuberanciales a los que, ciertamente sólo con aproximación, podríamos referir las reacciones convulsivas, serían el conjunto de grumos de substancia gris diseminados entre las vías piramidales y en la formación reticular. BECHTEREW describió con ellos, con el nombre de núcleo reticulado, una eminencia de substancia gris situada en la parte media y dorsal, en plena formación reticular, e indicó, tal vez con gran acierto, su estrecha conexión con las funciones de la estación vertical y de locomoción, y además sus relaciones con el haz piramidal, cerebelo, túberculos cuadrigéminos y cuerno anterior espinal. Refiriéndose a sus resultados de excitar eléctricamente el núcleo reticular, BECHTEREW escribía : "Considerando lo que precede, es indispensable

admitir que en los núcleos del puente y en el núcleo reticulado tenemos un ganglio motor diseminado, por intermedio del cual se transmiten los influjos de la estación y de la locomoción procedentes de diversas regiones del cerebro". Las experiencias modernas, de MAGNUS, SHERRINGTON y de KLEIJN, han lanzado mucha luz sobre el problema del tono estático, y han situado un tanto más abajo, en la parte superior del bulbo, el asiento del centro que lo determina; pero aún queda mucho por investigar en cuanto alude al centro locomotor y a su relación con las convulsiones clónicas.

Nosotros hemos observado que las mioclonías, cuyo parentesco con las convulsiones clónicas es muy evidente, pues hay una continua serie de transiciones entre uno y otro tipo de reacciones, se presentan con más frecuencia en los animales protuberanciales que en los bulbares; en estos últimos son raras, y cuando se manifiestan son débiles y fugaces. También los movimientos de natación son más perfectos y durables en los animales con protuberancia intacta, suprimiéndolos por lo regular una lesión en la parte superior de la misma; además, si la parte inferior de los pedúnculos cerebrales está conservada, incluyendo los tubérculos cuadrigéminos inferiores, los movimientos de natación son aún más intensos y prolongados. En los protocolos de experiencias que antes he referido es poco frecuente la mención de movimientos de natación, pues es raro que ellos se presenten cuando el mesencéfalo ha sido completamente eliminado, ejemplo en el experimento XXIX, y sospecho que en los casos en que ellos se presentaban en los animales protuberanciales, el efecto dependía no sólo de la integridad perfecta del puente, sino de que el corte había respetado la parte más baja de los pedúnculos cerebrales, incluyendo un fragmento de los tubérculos cuadrigéminos inferiores. Tengo la impresión de que el centro o conjunto de centros cuya excitación determina los movimientos de natación se encuentra por encima del centro de las convulsiones clónicas. La dificultad de una determinación exacta aumenta si se considera, como lo hemos demostrado en un trabajo anterior estudiando el efecto del cardiazol en animales intactos, que los movimientos de natación no se producen en forma constante, por lo cual debo de concluir reconociendo que aún estamos muy lejos de una solución concreta y objetiva de este problema.

Las convulsiones en los gatos pedunculares o mesencefálicos.—
En otra serie de experiencias, de las cuales hacemos aquí sólo breve

mención, porque ellas serán referidas en detalle en otro trabajo, hemos investigado la importancia de los pedúnculos cerebrales en la crisis epileptiforme producida por el cardiazol.

Los animales con pedúnculos cerebrales conservados tienen, como es sabido, reacciones mucho más complejas que los animales bulbares o protuberanciales, siendo de todas ellas la más notable los reflejos de enderezamiento o rectificación, cuyo centro probable es el núcleo rojo; además, no se presentan las alteraciones del tono muscular características de los animales bulbares o protuberanciales, los cuales siempre nos ofrecen la típica rigidez, pues ellos tienen un tono muscular que se parece mucho al tono de los animales intactos, de lo cual resulta que los animales mesencefálicos adoptan posturas normales. Por ello es justo considerar siguiendo a RANSON y a GRAHAM-BROWN, que el núcleo rojo no es un centro tonígeno, sino coordinador del tono y de la postura normal. En todo caso hay evidencia, y esto lo hemos podido advertir en nuestras experiencias, que en los pedúnculos existen centros que inhiben la rigidez de descerebración.

Otra reacción muy interesante de los animales pedunculares o mesencefálicos, acerca de la cual los neurofisiólogos no han llamado bastante la atención, es la manifestación de movimientos rítmicos de las cuatro extremidades que se presentan, cuando el animal yace echado sobre un costado. Nuestro interés se dirigió en forma muy especial a tales movimientos porque ellos tenían una gran semejanza con los movimientos de pataleo o de natación que los farmacólogos han descrito en las convulsiones producidas por la picrotoxina y por el cardiazol, y que nosotros en uno de nuestros trabajos precedentes hemos señalado en las convulsiones coramínicas.

Tales movimientos tienen características que nos permiten distinguirlos en forma muy definida de las convulsiones clónicas. Estas últimas son sacudidas bruscas y masivas de los miembros, frecuentemente simétricas en las cuales hay contracción simultánea de protagonistas y antagonistas, según se desprende del estudio por el método de registro de las convulsiones que hemos verificado, conectando un músculo extensor y otro flexor del mismo miembro a un sistema de palancas unido a un tambor inscriptor. En cambio, el movimiento de natación o pataleo, es un movimiento complejo que se desenvuelve en tiempos diferentes; en el cual se advierte un funcionamiento coordinado de diferentes músculos que, gracias a una

serie de impulsos excitadores e inhibidores, entrarían en acción en forma progresiva y ordenada. En este sentido hay una diferencia de fundamental valor biológico entre unas y otras : el movimiento clónico, cuyo parentesco con la simple mioclonía es imposible dejar de advertir, es una reacción muy primitiva, que sólo comprende una descarga masiva de impulsos y la contracción simultánea y brusca de diversas masas musculares. En el movimiento de natación vemos, en cambio, el conjunto de actos motrices que un animal verifica para caminar, correr o nadar. La siguiente observación, verificada en uno de nuestros gatos mesencefálicos, nos permite sostener la afirmación que acabamos de sustentar : el animal, que dos horas antes fué descerebrado, se encuentra echado sobre uno de sus lados incapaz aún de ponerse de pié; pero hace grandes esfuerzos para conseguirlo, levanta la cabeza y agita los cuatro miembros en forma rápida y continuada, con todas las características del proceso motor de la natación de un animal normal; entonces lo ayudamos a ponerse de pie, sosteniéndolo por el dorso y cabeza, y observamos que los movimientos de natación se transforman, e o ipso, en movimientos de carrera, que le permiten correr rápidamente. Esto nos indica que en el pedúnculo cerebral existe un centro motor que contiene el esquema de la dinámica de la marcha, o sobre todo de la carrera y de la natación. Si la sección del tronco cerebral se verifica a nivel del borde superior del puente, estos movimientos nunca se presentan.

Otra característica de los movimientos de natación es su asimetría y ritmicidad. Los movimientos clónicos son simétricos generalmente, y cuando son asimétricos jamás comprenden una relación coordinada entre dos miembros, de suerte que, como hemos visto en ciertos casos, uno solo de ellos se contrae en forma brusca y repetida. En cambio, los movimientos de natación son, ante todo, un juego motriz coordinado de los cuatro miembros, o siquiera un par de ellos, delanteros o caudales, de suerte que cuando uno se contrae el otro se extiende.

Debo de recordar, en relación a estas reacciones motrices que he observado en los gatos mesencefálicos, que cuando se estimula el núcleo rojo en los animales descerebrados se obtienen movimientos de flexión del lado estimulado y de extensión del lado opuesto, al extremo que RANSON ha llegado a considerar a dichas reacciones como los rudimentos del proceso de la marcha. También GRAHAM-

BROWN, faradizando el núcleo rojo del chimpancé, ha demostrado reacciones cinéticas complejas. Entre estos resultados experimentales y las observaciones que nosotros aportamos acerca de los llamados "movimientos de natación", que ciertas sustancias convulsivantes suscitan, hay cierta relación de semejanza. Aún podemos agregar que en nuestra serie de experimentos jamás hemos advertido movimientos espontáneos, por lo menos movimientos que no sean simples sacudidas, mioclonías, espasmos o temblores— en los gatos bulbares o protuberanciales; contrariamente, en los gatos mesencefálicos los movimientos espontáneos o provocados por estímulos son mucho más frecuentes y ellos tienen gran semejanza con los actos motrices de los animales intactos. Al principio fué para nosotros una gran sorpresa advertir que en el gato mesencefálico se presentaban en forma completamente espontánea los movimientos característicos que se presentan bajo la influencia de la picrotoxina, del cardiazol y de la coramina.

Aunque no es el propósito de este estudio establecer observaciones de valor neurofisiológico general, necesariamente, en relación a la dinámica del cardiazol, nos vemos obligados a señalar estos fenómenos del animal mesencefálico, que se suscitan con estímulo previo o sin él, y que el cardiazol, la picrotoxina o la coramina, no hacen sino intensificar en grado máximo. En las obras de la neurofisiología del bulbo y del puente, por ejemplo en el clásico libro de BECHTEREW, se señala en forma bastante imprecisa un centro de la marcha o de coordinación motriz. Mucho antes, LEGALOIS lo indicó en los animales que presentan cerebelo rudimentario; luego, FANO (1883) lo describió en la tortuga y STEINER (1885) en la rana. Nuestras observaciones farmacodinámicas en los gatos nos permiten afirmar que este centro, que podría ser tal vez el núcleo de Stilling, se encuentra en el mesencéfalo y que es en forma muy especial estimulado por el cardiazol, como lo vamos a ver en los protocolos que luego referiremos. También es dable sostener que este centro de los llamados movimientos de natación, que injustamente se ha situado en la región ponto-bulbar, debe tener relaciones muy estrechas con el centro de coordinación del tono muscular, pues los movimientos de natación o de la marcha, se presentan especialmente en los animales que tienen un tono muscular bien repartido, y que adoptan posturas normales, y casi nunca en los animales que tienen rigidez descerebrada. Si alguna vez el cardiazol suscita en estos últimos movimientos de natación ello sería explicable por una inhibición traumá-

tica de los centros pedunculares que suprimen la rigidez y que luego, por estímulo del cardiazol, se reactivan y entran en acción.

Ya hemos observado que el cardiazol produce en forma muy típica los movimientos de natación de los animales mesencefálicos. (v. fig. 16). En las series de ejemplares bulbares y ponto-bulbares que antes hemos descrito, se advierte la falta de ellos, limitándose la crisis convulsiva a efectos tónicos y tónico-clónicos. En cambio, en los animales en los cuales se conservan los pedúnculos, o siquiera la parte inferior, se obtiene toda la serie de procesos que vemos en los animales intactos, primero movimientos tónico-clónicos, y luego movimientos de natación, en el mismo orden cronológico que describimos en los gatos indemnes. Además, las convulsiones son mucho más fuertes, con intensidad que en nada difiere de los animales con cerebro, y se producen con dosis menores que en los animales bulbares y ponto-bulbares. No es indispensable que todo el pedúnculo esté intacto para que se presenten los movimientos de natación, bastando la conservación de la parte inferior, a nivel de los tubérculos cuadrigéminos inferiores.

Otra observación interesante, relativa a este grupo de experimentos, es la siguiente: en los gatos mesencefálicos las pupilas están contraídas y persiste el reflejo fotomotor. Pues bien, durante las convulsiones se produce una gran midriasis, al principio o algo después de las convulsiones iniciales. Tal resultado dependería de una excitación del centro irido-dilatador espinal, que predominaría sobre la excitación del iridoconstrictor peduncular, o bien de una inhibición de este último. La primera hipótesis no puede sostenerse, pues hemos observado que la midriasis epiléptica se produce también en los gatos con sección transversa de la medula espinal, a nivel de la parte inferior del bulbo. Ciertos autores han supuesto que existe un centro iridodilatador bulbar, además del centro de Budge, y la observación que acabamos de reseñar ofrece alguna verosimilitud.

Otro hallazgo digno de consideración es el efecto horripilador que se manifiesta en los animales mesencefálicos por efecto del cardiazol. En los animales bulbares y ponto-bulbares la horripilación no es ostensible o no se presenta; contrariamente en los animales que tenían sus pedúnculos conservados hemos visto muy interesantes erizamientos del pelaje, fenómeno que, si se considera la

midriasis concomitante, nos indica una estimulación del sistema ortosimpático.

Finalmente, también hemos hallado que el cardiazol determina en el gato mesencefálico, una intensificación de los reflejos de rectificación. En los gatos en que estaban deprimidos, por efecto del reciente trauma, ellos se reactivan mucho, y si estaban enérgicos y vivaces, se exaltaban más. También se advierte un estado de excitación marcada, como en los animales intactos en el período psicocinético o de excitación motriz preconvulsiva, al extremo que el animal descerebrado no sólo se incorpora espontáneamente, sino que se arrastra o deambula rápidamente si consigue enderezarse. Este efecto sólo dura algunos minutos y sólo se obtiene empleando dosis moderadas (2 ó 4 cgrs.) por vía subcutánea. Dosis mayores por vía endovenosa determinan el proceso convulsivo que ya conocemos. Es muy interesante observar que después del mismo, cuando han cesado ya todos los movimientos, hay una desaparición completa de los reflejos de rectificación, el animal yace entonces inerte; en un segundo tiempo, sólo puede incorporar la cabeza y mover los miembros; finalmente, la totalidad de los reflejos de rectificación va apareciendo.

Nos parece que estos hechos tienen mucho valor para comprender los fenómenos postconvulsivos del cardiazol. En uno de nuestros estudios anteriores nosotros hemos descrito, en el perro y en el gato intactos, una serie de alteraciones de los movimientos, predominando la incapacidad para sostenerse de pie; a este estado, que va desde la inercia absoluta hasta la ataxia, lo habíamos designado con el nombre general de "período de inhibición e incoordinación motoras". Ahora creemos oportuno indicar que tales disturbios obedecen, por lo menos en cierta medida, a una alteración de los reflejos de rectificación que se presentan, después de la exaltación de los mismos en el período inicial preconvulsivo, en la fase postepiléptica.

Ahora vamos a exponer algunos experimentos que nos revelan los enunciados anteriores:

EXPERIMENTO XLII. 20/VII. 38.

Gato de 3 kgrs. Descerebración efectuada a las 2.30 p. m. Dos horas después ofrece este animal movimientos de pataleo o de natación, presenta la cabeza erguida y puede por algunos instantes mantenerse en la actitud normal

del gato echado sobre un lado; luego cae inerte. Sus pupilas presentan ligera midriasis y hay reflejo fotomotor. Si se le estimula apretando una de sus patas con una pinza sólo se presenta el reflejo flexor directo, mas no cambia de sitio, ni realiza movimientos de huida. Tampoco puede enderezar las extremidades posteriores ni las delanteras. En estas condiciones se le inyecta 2 cgrs. de cardiazol bajo la piel. Un minuto después el animal da un salto espontáneo y sus movimientos de natación se hacen más enérgicos y persistentes; se intensifican las respuestas al estímulo nociceptivo y es acometido de temblor general. Cinco minutos después el efecto analéptico se propaga a los reflejos de rectificación, pues la cabeza se mantiene erguida en forma constante y no es esta actitud una reacción fugaz como antes de la inyección. Se repite una inyección de 2 cgrs. por la misma vía. Tres minutos después los reflejos de rectificación mejoran en forma ostensible, pues el endereza-



Fig. 16.—Actitud de un gato mesencefálico en el curso de los movimientos de natación.

miento cefálico no sólo es mucho más enérgico y perseverante, sino que va acompañado de reacciones de enderezamiento de los miembros. Los estímulos dolorosos suscitan movimientos de huida y de deambulación, imperfectamente conseguida. Algo más tarde se inyecta 4 cgrs. de cardiazol en la vena; a los 10 segundos se producen entonces convulsiones tónicas en hiperextensión y luego movimientos de natación que predominan en los miembros anteriores. La crisis duró sólo 25" y durante ella hubo midriasis. A continuación de las convulsiones desaparecieron los reflejos de rectificación y después de tres minutos se recuperan nuevamente. Una segunda inyección endovenosa de 8 cgrs. de cardiazol produjo a los 9", una gran crisis tónico-clónica y luego intensísimas convulsiones tónicas durante 50", con las cuatro extremidades en hiperextensión. A esto sigue, como en los animales intactos, un "intervalo de inercia motriz", de 60" de duración, al cual suceden fuertes movimientos de

natación. Siete minutos después de esta crisis aún estaba inerte y sin reflejos de rectificación. Al octavo minuto se reinstauran estos últimos y a partir de este momento se hacen progresivamente intensos.

El protocolo nos reveló un corte en la parte superior del pedúnculo cerebral a nivel de los tubérculos cuadrigéminos superiores, una parte de los cuales estaba comprometida. Tubérculos cuadrigéminos inferiores, protuberancia y bulbo intactos.

Hemos referido, intencionalmente, los resultados obtenidos en un gato que se encontraba muy traumatizado y cuyos pedúnculos no estaban intactos. En este caso el cardiazol consiguió activar los reflejos de rectificación apenas esbozados. En otras experiencias, en las cuales los pedúnculos estaban intactos y los reflejos de rectificación muy manifiestos, los resultados fueron equivalentes, siendo de notar la activación de la deambulación espontánea y de otras reacciones por influencia de cardiazol.

En síntesis, podemos afirmar que en los gatos mesencefálicos el cardiazol produce los siguientes efectos : 1, convulsiones tónico-clónicas muy intensas y movimientos de natación con dosis menores que las requeridas para los animales bulbares y ponto-bulbares; 2, aumento de los reflejos de rectificación y de las reacciones deambulatorias; 3, dilatación pupilar; y 4, erizamiento del pelo. Observamos, además, que existe una supresión momentánea de los reflejos de rectificación después de las convulsiones.

UNA HIPOTESIS ACERCA DEL MECANISMO DE LAS CONVULSIONES PRODUCIDAS POR EL CARDIAZOL

En toda epilepsia experimental se desarrollan al mismo tiempo contracciones de los músculos protagonistas y antagonistas, lo cual implica una abolición momentánea de la ley de inervación recíproca. En estas condiciones, la actitud en extensión o en flexión estará determinada por la suma algebraica de las fuerzas y por el predominio del grupo muscular más desarrollado. Por lo menos, esto es lo que ocurre en las convulsiones determinadas por la estriecinina.

En el caso de la epilepsia experimental producida por el cardiazol me parece que el mecanismo es más complejo. Algunas experiencias, utilizando el método de registro de las convulsiones, nos han demostrado que en el curso de las convulsiones tónicas se presenta

una tetanización simultánea de los músculos flexores y extensores. También hemos observado que al sobrevenir las convulsiones clónicas no desaparece por completo la reacción tónica, insertándose las sacudidas sobre el trazado inicial de aquellas. A medida que se desenvuelve el proceso clónico la hipertonia va decreciendo hasta que la línea llega a su nivel original. Las experiencias que nos permiten formular estas aseveraciones han sido efectuadas en gatos y sapos.

Sin embargo, es a nuestro juicio imposible explicar algunos detalles del proceso convulsivo cardiazólico teniendo en consideración los actuales conocimientos. La hipótesis del predominio de la musculatura más fuerte o de la suma algebraica de los efectos es insuficiente. Las observaciones que hemos verificado en el gato así lo revelan. En este animal las convulsiones tónicas se inician por una hiperextensión de los cuatro miembros, con flexión dorsal del cuello y opistótonos; luego, en un segundo tiempo, el cuello, las extremidades anteriores y la pelvis se flexionan ventralmente mientras que las extremidades posteriores permanecen, por lo regular, en hiperextensión y proyectadas, a consecuencia de la flexión pelviana, hacia adelante. En el hombre, las convulsiones se verifican en hiperextensión, pero no es raro observar una fase inicial de tetanización con flexión de los cuatro miembros. En el perro y en el sapo las convulsiones se verifican siempre en hiperextensión. En el conejillo de indias y en el conejo, animales que tienen actitudes predominantes en flexión en estado normal, casi no se observa una verdadera crisis de convulsiones tónicas en hiperextensión. Cosa análoga ocurre con algunas aves voladoras.

El estudio que hemos verificado en los animales descerebrados nos indica, de otro lado, que todas las características del proceso tónico que se manifiestan en los animales intactos ocurren también en aquellos. Por ejemplo, en los gatos mielencefálicos y metencefálicos las convulsiones tónicas comprenden la fase en hiperextensión y luego la fase en flexión. En los perros descerebrados sólo se presenta la hiperextensión. En consecuencia, si existe algún mecanismo nervioso que determina sea la extensión o la flexión debe necesariamente situarse en la región pontobulbar.

De otro lado, la epilepsia producida por cardiazol debe ser un proceso extrapiramidal, no sólo porque las experiencias verificadas en animales descerebrados así lo indican, sino también por la naturaleza misma de las convulsiones. En efecto, la ley de la inervación recíproca rige en la zona córtico-motriz, por lo cual

al estimular el área prerrolándica se suscitan movimientos coordinados (flexión de protagonistas y extensión de antagonistas). En cambio nuestros registros de la epilepsia cardiazólica (fig. 18) revelan nitidamente una tetanización simultánea de toda la musculatura. Asimismo, el proceso es completamente diferente al simple reflejo espinal, subordinado también a la ley de SHERRINGTON, pero ofrece cierta semejanza con la llamada reacción positiva de sostén y en general con la rigidez descerebrada, cuya exaltación por el cardiazol ya hemos mencionado.

En nuestro sentir, la epilepsia cardiazólica no depende de una suma de descargas reflejas exteroceptivas —como la epilepsia estrícnica— ni es tampoco de origen cortical. Si los reflejos propioceptivos constituyen la base del proceso, es cuestión que aun está por determinarse, aunque la semejanza que existe entre el proceso tónico y la reacción positiva de sostén denuncian una posible afinidad de mecanismos.

En la figura 19 presentamos un esquema, muy simplificado, del mecanismo de las convulsiones cardiazólicas, siguiendo a nuestros hallazgos experimentales. Observemos que distintos estímulos, procedentes de estratos nerviosos diferentes, concurren a la neurona motora del asta anterior de la medula. Recordemos que esta misma, como se desprende de las observaciones en gatos espinales, es también estimulada por el cardiazol. Resulta entonces una suma de excitaciones diversas, una de ellas directa, que contribuiría a exaltar el estado central excitador y a condicionar una verdadera acción dinamo génica.

En última instancia, como se observa en el esquema, es la célula motora del asta anterior el factor determinante de las convulsiones, por ser el receptor final de los estímulos mesencefálicos, protuberanciales y bulbares. De allí resulta que la dosis mínima para determinar las convulsiones es más elevada, a medida que la sección transversa sea más baja.

Es de presumir que el cardiazol estimule —no hay ninguna razón para afirmar lo contrario— la zona córtico-motriz, derivándose en consecuencia un impulso excitador por el haz piramidal hasta la medula. Tampoco se puede negar la posibilidad, que L. VON ANGYAL preconiza en uno de sus últimos trabajos, de un estímulo directo del lóbulo frontal, que se transmitiría hacia los núcleos del puente por el haz ponto-protuberancial. Mi experiencia en estas cues-

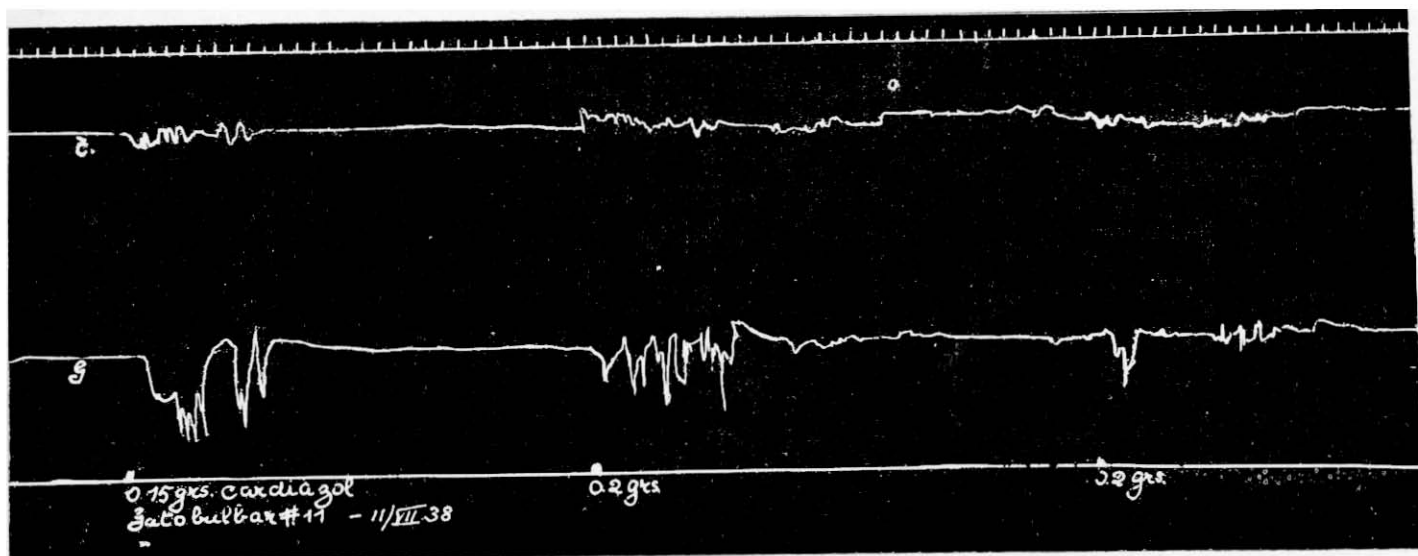


Fig. 17.—Gato bulbar. Sección transversa en la parte superior del mismo bulbo. El trazado superior corresponde al músculo tibial anterior y el inferior al músculo gemelo. Las inyecciones endovenosa de 0.15 grs. y 0.20 grs. (esta última dosis a repetición) de cardiazol, solo promueven débiles y fugaces contracciones tónicas, no seguidas de convulsiones clónicas.

tiones me obliga a sostener que todo estímulo cortical, frontal o prerolándico, es accesorio, pues las convulsiones se producen exactamente idénticas y a dosis equivalentes en el animal intacto y en el mesencefálico. Por este motivo no he considerado las vías corticales en mi esquema, y sin dejar de reconocer que hay factores corticales que contribuyen a la verificación de las convulsiones —por intermedio de la medula o del puente— afirmo que la epilepsia cardiazólica es ante todo un proceso extrapiramidal.

Los impulsos que se originan por excitación directa en el tronco cerebral se transmitirían por diferentes vías cuya identificación es actualmente muy hipotética. Es muy probable que el estímulo protuberancial se derive hacia la medula por el haz pontoespinal; los estímulos tonígenos del bulbo podrían seguir, considerando las reservas ya establecidas acerca de la identificación del centro de las convulsiones tónicas, por el haz vestibuloespinal, o tal vez por el haz de Helweg; finalmente, los estímulos procedentes del mesencéfalo podrían remitirse por el haz rubroespinal. Me parece que esta última suposición es de todas las que acabo de establecer, la más incierta, porque el núcleo rojo no puede ser considerado, sin grandes reparos, como el centro de los movimientos rítmicos o de natación. En síntesis, el esquema que aportamos en la fig. 19 constituye la expresión gráfica de una hipótesis de trabajo para comprender el complejo mecanismo de la epilepsia cardiazólica, y en forma alguna traduce él una explicación definitiva de los procesos.

COMENTARIO

El estudio de la epilepsia experimental producida por el cardiazol en los gatos descerebrados nos demuestra, en forma inobjetable, que las convulsiones son de origen subcortical, encontrándose el centro o conjunto de centros cuya excitación las origina, en una región comprendida entre la parte superior del bulbo raquídeo y la mitad inferior, de los pedúnculos cerebrales. R. SCHOEN, que ha sido uno de los primeros en estudiar el mecanismo y punto de origen de la epilepsia cardiazólica, ha reconocido la importancia del bulbo y desde entonces el cardiazol, con la picrotoxina, ha sido clasificado en el grupo de los convulsivantes bulbares.

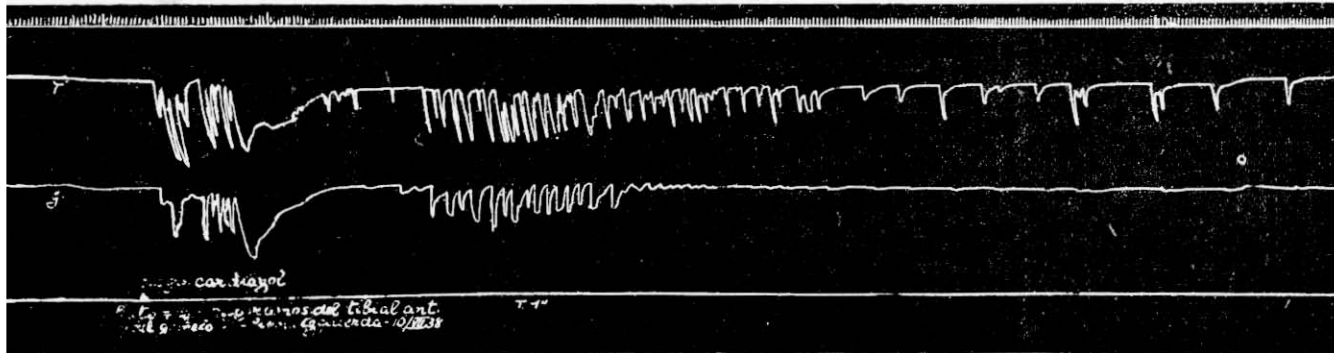


Fig. 18.—Gato protuberancial. Sección transversa en el tercio superior del puente. La inyección de 0.15 grs. de cardiazol produce una crisis de convulsiones tónico-clónicas. Inmediatamente después de la inyección sólo se registran convulsiones tónicas y después de un breve período de reposo se inician las convulsiones clónicas, predominantes en el trazado superior correspondiente al músculo extensor (tibial anterior). Las mismas son menos intensas y durables en el trazado inferior (gemelo).

Nuestros trabajos experimentales aportan, confirmando ciertamente la gran importancia de la zona bulbar en la génesis de las convulsiones, algunos datos nuevos al problema.

En primer término, debemos advertir, considerando la revisión al principio desarrollada acerca del centro convulsivante bulbar o bulbo-protuberancial, que tiene el problema muchas incógnitas y que desde la época de los primeros ensayos experimentales los fisiólogos no han estado en perfecto acuerdo acerca de la importancia y situación del centro convulsivante. Nuestras observaciones esclarecen un hecho definido: existen por lo menos dos centros convulsivantes, uno inferior, situado en la parte superior del bulbo, cuya excitación por el cardiazol produce convulsiones tónicas; y otro superior, localizado en la parte superior de la protuberancia, cuya excitación por el cardiazol produce convulsiones clónicas. Esta afirmación está sustentada en la observación de que en los animales mielencefálicos sólo se producen convulsiones tónicas y al mismo tiempo una apreciable intensificación de la rigidez descerebrada, mientras que en los animales metencefálicos se produce sucesivamente convulsiones tónicas y clónicas, exactamente iguales a las que se manifiestan en los animales intactos.

En cuanto a la dosis, debemos expresar que no hay diferencia con los animales intactos, cuando los pedúnculos cerebrales se conservan; las mismas dosis que producen la crisis en estos la determinan en el animal mesencefálico. Si la protuberancia es destruída, por lo menos sus dos tercios superiores, las convulsiones clónicas no se producen ni aún utilizando muy altas dosis; y las convulsiones tónicas se manifiestan con intensidad sólo con dosis elevadas (10 mgrs. o más); en general, se observa que las convulsiones son menos intensas, o que la dosis de cardiazol que las producen es mayor, a medida que la sección protuberancial es más baja. Si el bulbo es destruído, o al menos su parte superior, las convulsiones tónicas típicas no se producen ni aún utilizando fuertes dosis. En los gatos espinales, sin embargo, se suscitan convulsiones tónicas fugaces por la acción de dosis muy elevadas de cardiazol, pero tales convulsiones sólo tienen elemental semejanza con las verdaderas convulsiones tónicas de la gran crisis epileptiforme.

Es muy de señalar que BECHTEREW, posiblemente muy influenciado por las experiencias de SOUCHTEKIVSHY y WVROUBOFF, reconociera la importancia de la protuberancia en el proceso tónico, a pesar de que él rechazó la hipótesis del centro convulsivante de NOTHNAGEL. Esta es la primera idea, bien cierto que muy vaga, de una concepción dualista del mecanismo epiléptico. Sin embargo, el gran fisiólogo ruso estaba en un error al referir el proceso tónico a la protuberancia. La concepción dualista del mecanismo de la crisis epiléptica producida por el cardiazol es, sin embargo, después de las experiencias que acabamos de exponer, un criterio muy razonable.

Los movimientos de natación, que constituyen el fenómeno más característico producido por el cardiazol en los animales, dependen seguramente de un centro diferente de aquél que determina las convulsiones clónicas; se encontraría muy cerca al mismo y tal vez en la parte inferior del mesencéfalo. Ya hemos advertido que en los gatos descerebrados en los cuales la protuberancia estaba intacta y en los que el conjunto peduncular había sido totalmente eliminado, se presentaban convulsiones clónicas sin movimientos de natación; en cambio, en los casos que presentaban siquiera un fragmento inferior de los pedúnculos cerebrales conservados, los movimientos de natación fueron evidentes.

De aquí se infiere que la epilepsia producida por el cardiazol resulta de la integración de un conjunto de procesos motores originados en centros de diferente nivel. En condiciones normales dichos procesos se suceden en un orden regular, predominando primero la excitación de los centros tónicos, luego de los centros clónicos y finalmente de los centros de movimientos de natación. Las experiencias del efecto del cardiazol en los animales descerebrados eliminan a las zonas corticomotoras y a las vías piramidales del proceso convulsivo. Una comprobación más a esta afirmación es la siguiente experiencia que más de una vez nos ha aportado el mismo resultado: destruimos la zona corticomotriz de un perro al que le inyectamos ~~una~~ inyección, después de confirmar la hemiparesia, una dosis convulsivante de cardiazol; el resultado es que ninguna diferencia se registra entre el lado lesionado y el intacto. En consecuencia, no es por las vías piramidales por donde se transmiten los impulsos epiléptogenos. Su origen mesocéfalo-ponto-bulbar indica

la participación de los centros motores yacentes en estos estratos y de sus correspondientes vías extrapiramidales. La epilepsia producida por cardiazol, por lo menos la que se registra en los animales descerebrados, es un proceso extrapiramidal y corresponde a la categoría de los trastornos amiostáticos de la motilidad. Múltiples centros, desde la base cerebral hasta el bulbo, pueden determinar al ser estimulados variadas reacciones motoras: mioclonías, convulsiones clónicas y tónicas, movimientos de natación, temblor, espasmos móviles, movimientos coreáticos e hipertónicas. El cardiazol actúa principalmente sobre estos centros y el ataque convulsivo que produce resulta de la suma o sucesión de diferentes procesos neuromotores. No existe un sólo centro convulsivante según el criterio clásico, y cada nivel del tronco encefálico reacciona con una modalidad de procesos neuromotores de orden peculiar.

En cuanto a la relación entre los centros bulbares del tono postural o de la rigidez descerebrada y de las convulsiones tónicas, no cabe sino simples conjeturas. Ya hemos indicado por qué razones nos inclinamos a conceptuarlos diferentes.

También debemos observar que la clasificación farmacodinámica del cardiazol en el grupo de los convulsivantes bulbares debe ser sometida a nueva revisión. El cardiazol no es con igual intensidad un estimulante bulbar, protuberancial y mesencefálico. En este sentido debemos recordar que las recientes investigaciones de H. SCHRIEVER y de G. PERSCHMANN sobre la picrotoxina —el convulsivante en cuyo grupo se ha situado al cardiazol— han afirmado, en contra de la idea reinante que este alcaloide sólo actúa sobre la médula oblongada, que aún más importancia tienen en el origen de la crisis convulsiva el suelo mesencefálico, sin el cual la dosis necesaria para determinarla es hasta diez veces mayor.

Hay, finalmente, otras cuestiones cuyo estudio no debemos sino esbozar. En la mayoría de los casos se presentan con dosis pequeñas y no convulsivantes, una exaltación de los ~~reflejos~~ reflejos espinales y bulbares, comprendiendo entre estos últimos a los reflejos tónicos del cuello y al tono mismo. Dosis mayores determinan efectos complicados, sobre todo si se producen las convulsiones, observándose unas veces intensificación y otras mengua de ciertos reflejos; en par-

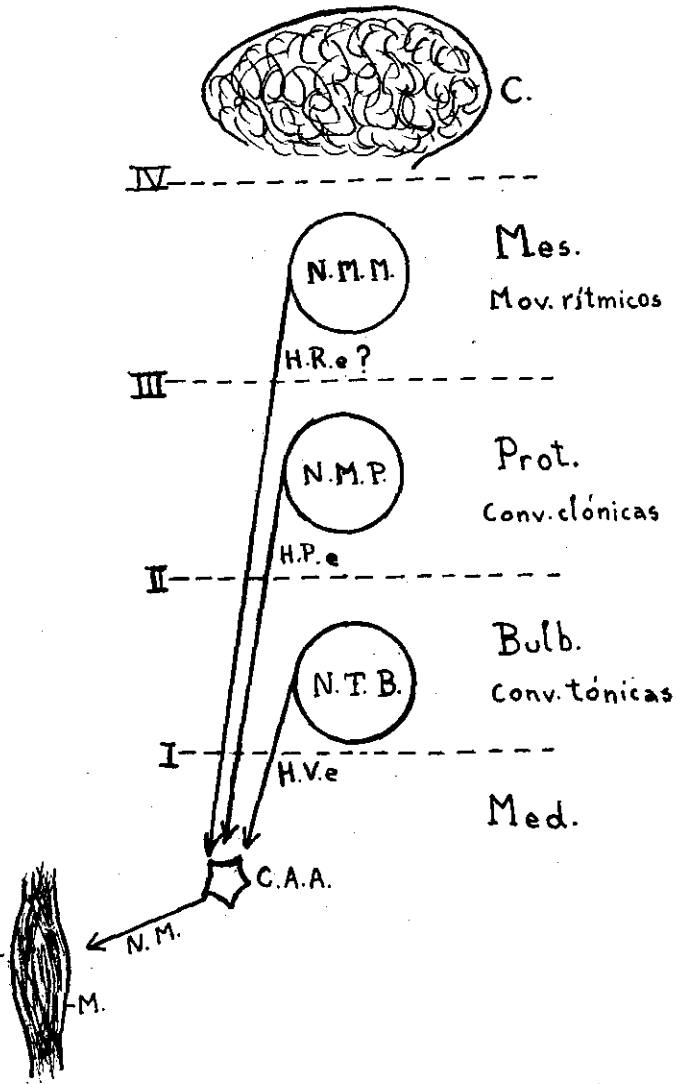


Fig. 19.—ESQUEMA DEL MECANISMO DE LAS CONVULSIONES PRODUCIDAS POR EL CARDIAZOL : C, cerebro; N. M. M., núcleos motores del mesencéfalo; N. M. P., núcleos reticulados de la protuberancia; N. T. B., núcleos tonígenos del bulbo; C. A. A., célula motora del asta anterior; M, músculo estriado. — I, corte infrabulbar; II, corte intraprotuberancial; III, corte infrapeduncular; IV, corte infrata-lámico. H. V. e., haz vestibulo-espinal; H. P. e., haz ponto-espinal; H. R. e. haz rubro-espinal; N M., nervio motor.

ticular son interesantes las alteraciones de los reflejos tónicos del cuello, que entonces presentan una serie de anormalidades y reacciones cinéticas.

De ninguna manera intento generalizar los resultados de este trabajo a las convulsiones del hombre producidas por el cardiazol. Debemos de ser muy cautos respecto al mecanismo de éstas, y si bien es cierto que los experimentos anteriores nos permiten suponer que también en la especie humana ocurren los mismos procesos, no debemos olvidar las fundamentales diferencias que existen entre el gato y el hombre, en virtud de la telencefalización de la motricidad predominante en este último.

Antes de terminar debo manifestar mi agradecimiento a los señores Humberto Rotondo y Francisco Alarco, y al Dr. Mario Vargas Machuca, por la valiosa colaboración que me prestaron en este trabajo experimental.

CONCLUSIONES

1.—Los gatos espinales no experimentan ninguna reacción, en el tronco y extremidades, a las dosis convulsivantes usuales. En estos casos la crisis epiléptica sólo se verifica en la cabeza aislada. Dosis muy elevadas, que determinan efectos paralizantes en el cerebro y el tronco encefálico, producen convulsiones tónicas moderadas de origen medular, y nunca convulsiones clónicas verdaderas ni movimientos de pataleo. Además, el cardiazol a dosis moderadas y fuertes produce intensificación de todas las funciones reflejas de la medula y en especial una intensa estimulación del centro de la erección y del centro de la eyaculación.

2.—En los gatos mielencefálicos, con cerebelo intacto, el cardiazol produce intensificación de la rigidez de descerebración y de los reflejos tónicos del cuello, a pequeña dosis; a dosis más elevada se manifiestan convulsiones tónicas y faltan las clónicas y los movimientos de pataleo y natación, y son muy raras las mioclonías.

3.—En los gatos metencefálicos, con cerebelo intacto, las dosis pequeñas de cardiazol intensifican rigidez de descerebración y los reflejos tónicos del cuello; las dosis mayores producen convulsiones tónicas y clónicas y sólo en muy raros casos lle-

gan a presentarse movimientos de natación. Las mioclonías son frecuentes.

4.—En los gatos mesencefálicos el cardiazol intensifica, a dosis moderadas, los reflejos de rectificación y los movimientos de natación y deambulación; a dosis mayores produce convulsiones tónicas y clónicas seguidas de movimientos de natación. Durante la crisis convulsiva hay midriasis horripilación y micción.

5.—Las dosis de cardiazol necesarias para determinar efectos convulsivos son menores en los gatos mesencefálicos que en los bulbares y protuberanciales, siendo, además, más intensas las convulsiones tónicas de los primeros.

6.—En los animales mesencefálicos se observa, después de las convulsiones, un breve período durante el cual desaparecen los reflejos de rectificación.

7.—En los animales bulbares y protuberanciales se observa, con dosis no convulsivantes, intensificación de diversos reflejos espinales (flexor directo, extensor cruzado, extensor directo, tendinosos, testicular etc.). Dosis mayores producen efectos complejos.

8.—La epilepsia producida por el cardiazol no depende de la excitación de un solo centro, sino de la suma de diferentes reacciones parciales, que experimentalmente, por el método de las secciones del tronco encefálico del gato descerebrado, hemos conseguido dissociar. Por lo menos cabe distinguir un factor tónico bulbar, un factor clónico protuberancial, y otro más complejo que se traduce por movimientos de natación, de origen peduncular.

9.—Es posible que los movimientos de natación se originen por la excitación del núcleo rojo, o bien de otro núcleo situado en la parte inferior del mesencéfalo, a nivel de los tubérculos cuadrigéminos inferiores, el que sería, con la formación reticulada gris del puente y el núcleo de Deiters, uno de los centros más energicamente estimulados por el cardiazol.

10.—El impulso que produce la epilepsia se transmite desde los centros respectivos hasta la neurona motora espinal, siguiendo las vías extrapiramidales, de lo cual resulta que aquella es un proceso extrapiramidal.

BIBLIOGRAFIA

- E. S. BUDING : Zur Systematik des Cardiazols, Arch. f. exper. **Pa. thol, u. Pharmakol.**, 1930, T. 157, pag. 143. (cit. E. Zunz). W. BECHTEREW : **Les fonctions bulbo-medullaires**, Paris, 1909 y 1910
- 2 T. C. GUTIERREZ-NORIEGA : El shock cardiazólico y su relación a la catatonía, **Anales de la Facultad de Ciencias Médicas**, T. XXI, N° 2 1938. A. LEGRAND : Bulbe rachidien et Protuberance annulaire, en **Traité de Physiologie Normale et Pathologique**, T. X, Masson, Paris, 1935. G. MARINESCO, N. JONESCO-LISESTI, O. SAGER y A. KREINDELER : **Le tonus des muscles striés** Masson, Paris, 1937. S. W. RANSON : Resultats de l'excitation du tegmentum mésencéphalique, **Archiv. of Neurologie and Psych.**, vol. XXVIII, 1932. CH. RICHET : "Poisons Convulsivants" en **Dictionaire de Physiologie**, T. IX, Paris, 1900. H. SCHRIEVER y G. PERSCHMANN : Uber die Wirkungswiese des Pikrotoxins, **Arch. ges Physiol.** 1935, T. CCXXXVI, pag. 497. E. A. SCHAFER : The cerebral Cortex, en **Text Book of Physiology**, T. II, Edinburgh, Young Y. Pentland, 1900. E. ZUNZ : **Elements de Pharmacodynamie Spéciale**, T. I, Paris, 1932.