

R. esp. Fisiol.
Tom. IV, núm. 3, páginas 131 a 141. 1948.

Laboratorios de Fisiología de la Facultad de Medicina de Madrid
y del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
(Prof. J. M.^a del Corral)

La acción de la acetilcolina sobre la excitabilidad medular

por RAMÓN DOMÍNGUEZ SÁNCHEZ *

Recibido para publicar el 1 de noviembre de 1947

En los últimos años se ha venido dedicando una atención especial al estudio de la acción de la acetilcolina sobre los elementos nerviosos, en relación con su posible papel como transmisor químico de los impulsos nerviosos.

Si podemos decir que, en líneas generales, nos son bien conocidas las acciones que la acetilcolina ejerce sobre las terminaciones nerviosas vegetativas, se entra en un campo más lleno de incertidumbres cuando se trata de precisar la acción que la acetilcolina ejerce sobre los elementos del sistema nervioso de la vida animal.

Nuestros conocimientos acerca de la acción de la acetilcolina sobre el sistema nervioso central y, en particular, sobre la medula espinal, proceden de tres fuentes principales.

Una de ellas son los trabajos de SAMSON WRIGHT y de sus discípulos. Así, SCHWEITZER y WRIGHT (1), encuentran que la acetilcolina inyectada por vía intravenosa ejerce una acción depresora sobre el reflejo patelar en el gato anestesiado con cloralosa. Si se inyectan 0,1 mg. de acetilcolina, el reflejo patelar es deprimido, iniciándose la acción al cabo de unos veinte o treinta segundos y alcanzando su máximo a los 1-2 minutos. La acción de la acetilcolina sobre la excitabilidad medular

(*) Profesor Adjunto de la Cátedra de Fisiología de Madrid y Becario del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica.

sería, según estos autores, parcialmente independiente del descenso de la presión arterial que la inyección produce y de la acción periférica de la droga sobre la musculatura. La administración previa de atropina disminuye, sin anularla, la acción central de la acetilcolina. Después de inyectar un mg. de atropina por kilogramo de peso, hay que elevar la dosis de acetilcolina a la cifra de 2 mgs. para obtener una depresión marcada del reflejo patelar.

SCHWEITZER, STEDMAN y WRIGHT (2), estudian la acción de las anticolinesterasas sobre la excitabilidad medular, resultando que la elevan o disminuyen según que, químicamente, sean bases terciarias o cuaternarias. Otro discípulo de WRIGHT, TORDA (3), estudia el comportamiento de la actividad refleja en un preparado de rana, perfundida con líquido de Ringer, encontrando que los reflejos extensores homo y contralaterales son paralizados por la acetilcolina y por la prostigmina.

Generalizando sus resultados experimentales, enuncia WRIGHT una hipótesis acerca de la posible función de la acetilcolina como transmisora química en el sistema nervioso central.

Por otra parte, unos discípulos de LAPICQUE, BONVALLET y MINZ (4), demuestran que, en la rana y en el perro espinales, tanto la adrenalina como la acetilcolina deprimen la actividad refleja de la medula espinal. Posteriormente, los mismos autores (5), encuentran que en la rana o en el perro talámicos, tanto la adrenalina como la acetilcolina actúan como excitantes de la medula espinal.

Por fin, trabajando en el laboratorio de SCHEMINZKY, ROLLERI (6) estudia la actividad refleja de la rana no anestesiada, siguiendo la técnica de la «dosis galvánica umbral», descrita por SCHEMINZKY. Como resultado de sus investigaciones sabemos que en la rana intacta la adrenalina y la acetilcolina, inyectadas en el saco linfático dorsal, a concentraciones de 1 por 4.000 y 1 por 15.000, respectivamente, aumentan la excitabilidad de la medula espinal. La acción de la acetilcolina alcanza su máxima intensidad a los 40 minutos y no desaparece hasta después de 2 horas. La cantidad de acetilcolina eficaz en una rana de 50 grs., es de 16 gammas.

Sorprende un poco lo muy prolongado de la acción de la acetilcolina, que no desaparece hasta que han transcurrido dos horas de su inyección, pero también BONVALLET y MINZ (4),

dicen que en la rana la acción de la acetilcolina sobre la medula espinal se prolonga por una hora, aproximadamente. En cambio, en el perro, según estos últimos autores, la acción es más fugaz, desapareciendo en pocos minutos.

Nos encontramos ante una contradicción entre los resultados obtenidos por SAMSON WRIGHT y los que conocemos gracias a los autores franceses y alemanes. Para el primero, en el gato intacto, anestesiado con cloralosa, la acetilcolina ejerce una acción depresora sobre la medula espinal, mientras que para los segundos, en el animal intacto, la acetilcolina es siempre excitadora de la medula espinal.

Hemos pensado que la razón de la disparidad de los resultados experimentales podría hallarse en el diferente tipo de reflejo que han utilizado los diferentes autores como índices de la actividad medular.

La elección del reflejo patelar es poco afortunada. Sus características son tan especiales que aun a principios de este siglo se dudaba de si el reflejo rotuliano debía o no ser considerado como un verdadero reflejo. Se trata de un reflejo de arco muy corto, en el que probablemente sólo intervienen dos neuronas y en el que los fenómenos de sumación son muy poco marcados. Nos planteamos, pues, a nosotros mismos el problema de hasta qué punto se pueden generalizar como propiedades y funciones de la medula espinal las que se deduzcan del estudio del reflejo patelar y, para poder sentar un juicio, nos ha parecido conveniente empezar estudiando cómo se comporta la actividad refleja medular en el mismo animal de experimentación y con el uso del mismo anestésico que han empleado WRIGHT y sus discípulos, cuando se inyecta acetilcolina por vía intravenosa, pero utilizando como reflejo indicador de la actividad medular el mismo que habían utilizado BONVALLET y MINZ, el reflejo flexor homolateral.

M E T O D O S

Animal de experimentación ha sido el gato. Anestesia con cloralosa, a la dosis de 0,80 gramos por kilo de peso. Respiración artificial con la bomba de STARLING. Registro isométrico con palanca de torsión de las contracciones reflejas del músculo tibial anterior, provocadas por excitación del cabo central del nervio ciático poplíteo interno.

Una vez anestesiado el animal, se descubre la porción inferior del músculo tibial anterior, separándolo del plano subyacente, después de haber desinsertado su tendón y de seccionar el ligamento anular del tarso. El músculo es liberado en el cuarto inferior de su trayecto, atando fuertemente a su tendón un hilo resistente, con el que se acoplara después por medio de una polea a la palanca inscriptora.

Hacemos también una incisión longitudinal en el pliegue inguinal, en su parte media, y se aíslan y seccionan el nervio safeno interno y el nervio del cuádriceps. Una amplia incisión en la cara posterior del muslo, nos permite descubrir el nervio del semitendinoso y los pequeños ramos para los músculos flexores de la cadera, siendo seccionados todos ellos.

Descubierto el ciático poplíteo interno, lo aislamos del ciático poplíteo externo y lo seccionamos, aplicando al cabo central los electrodos de excitación en profundidad.

Terminamos fijando el miembro con una pinza a nivel de la articulación de la garganta del pie. Pinza y palanca inscriptora quedan bien sujetas en estativos atornillados a la mesa.

Excitamos con choques aislados de apertura, al ritmo de uno cada 6 segundos, regulados por un reloj de Jaquet. En paralelo a los contactos del reloj colocamos un condensador de 4 microfaradios.

Antes de empezar a registrar la actividad refleja, dejamos que el animal se reponga durante una hora. Siempre, mientras utilizamos el preparado, se mantenían los reflejos corneales y el reflejo patelar de la pata no empleada para el registro.

La acetilcolina inyectada procedía de la casa Roche. Las diluciones necesarias se hicieron siempre en líquido de Ringer, inmediatamente antes de empezar a inyectarlas.

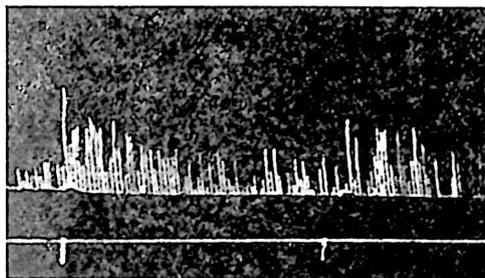
RESULTADOS EXPERIMENTALES

Como los resultados obtenidos son variables, los agruparemos para su descripción en 3 tipos.

1.º Aumento de la actividad refleja.

Este tipo de respuesta es el menos frecuente. En la gráfica 1 vemos como, en el gato, después de inyectar sulfato de

atropina (1 mg./kilo), y sulfato de eserina, (0,5 mg./kilo), la inyección intravenosa de 3 mg. de acetilcolina aumenta la actividad refleja de la médula espinal, que se manifiesta por la mayor energía de las contracciones del tibial inferior, provoca-

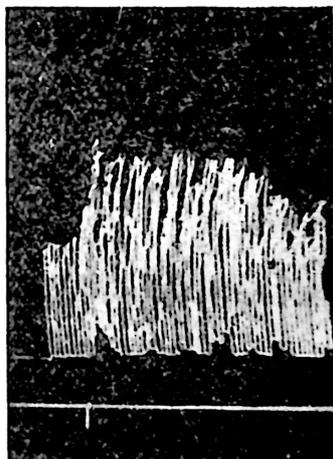


A B

Gráfica 1 Gato eserinizado y atropinizado. A: 3 mg. acetilcolina. B: 3 mg. acetilcolina.

das reflejamente por la estimulación eléctrica de las fibras aferentes del nervio ciático poplíteo interno.

En la misma gráfica observamos como el aumento de la



A

Gráfica 2. Gato eserinizado y atropinizado (1 mg./kg. de atropina y 0'5 mg./kg. de eserina). A: 2 mg. acetilcolina.

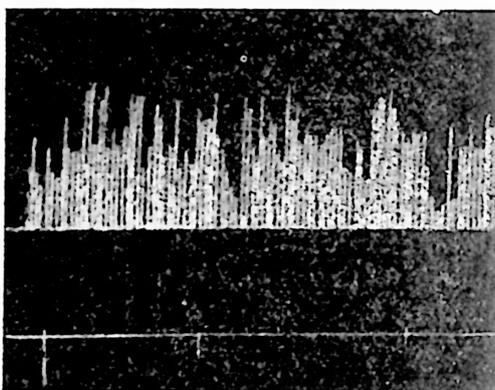
energía de las contracciones corresponde un aumento del tono del músculo, apreciable por la escotadura de la línea base.

Una respuesta análoga es la representada en la gráfica 2.

El animal ha recibido las mismas dosis de atropina y de eserina. La inyección de 2 mg. de acetilcolina aumenta la excitabilidad medular y el tono del músculo.

2.º *Inhibición de la actividad refleja.*

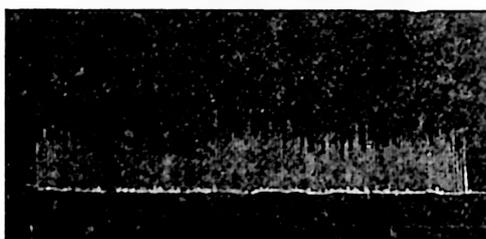
La inyección intravenosa de acetilcolina puede deprimir la actividad refleja. La depresión es en ocasiones pasajera, como por ejemplo, ocurre en nuestra gráfica 3. Previa la inyección



A B C

Gráfica 3. A: 1 mg. sulfato de atropina. B: 0'2 mg. de acetilcolina C: 0'2 mg. de acetilcolina.

de 1 mg. de atropina — primera señal — la inyección de 0'2 miligramos de acetilcolina produce una inhibición del reflejo fle-

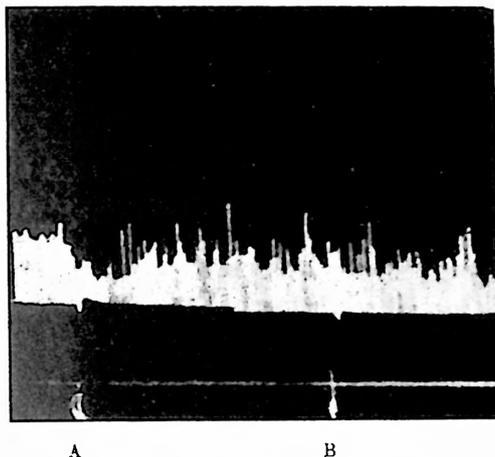


A B C

Gráfica 4. A: 1 mg. de eserina. B: 1 mg. de acetilcolina. C: 5 cc. de Ringer. Previamente 2 mg. de atropina.

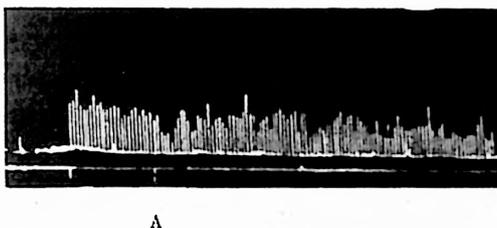
xor, intensa, pero poco duradera (30 y 36 segundos, 2.ª y 3.ª señal).

Si se inyecta previamente eserina, la acción depresora es más prolongada (gráfica 4). Se ve como la inyección de 1 mg. de acetilcolina, precedida de la de 1 mg. de eserina, da lugar a una inhibición prolongada del reflejo flexor. Haremos notar



Gráfica 5. Gato eserinizado y atropinizado. A: 1 mg. de acetilcolina. B: 1 mg. de acetilcolina.

que la respuesta inhibitoria es polifásica. Hay una primera fase, breve, de inhibición intensa, seguida de otra fase en la que la intensidad de la respuesta es tan grande como antes de la inyección. En una tercera fase, se observa que disminuye



Gráfica 6. Gato eserinizado y atropinizado. A: 1 mg. de acetilcolina.

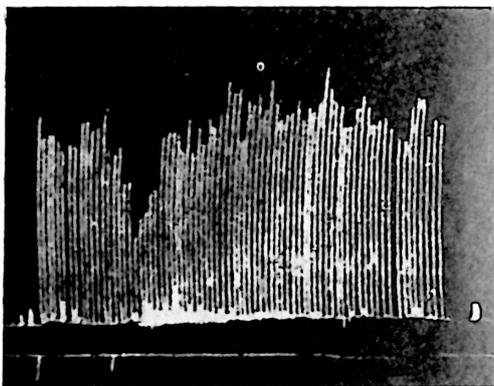
otra vez la actividad refleja medular, que va recuperando lentamente su valor primitivo. Recordamos que también FLOYD y KEELE (7) han descrito una respuesta polifásica de la medula espinal a la inyección de adrenalina.

Puede ocurrir que la depresión inicial vaya seguida de variaciones rítmicas de la actividad medular, sin que hayamos

podido determinar si existe un período fundamental que se repita en el ritmo así provocado. Las gráficas 5 y 6 ilustran lo dicho. En la primera de ellas, por excepción, hemos excitado con una frecuencia de un choque cada 3 segundos.

3.º *Inhibición seguida de refuerzo.*

En los gatos atropinizados y eserinizados es este el tipo más frecuente de respuesta a la inyección de acetilcolina. Inmediatamente después de la inyección, la actividad refleja de-



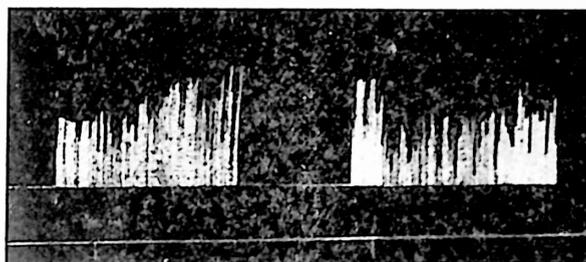
A

Gráfica 7. Gato eserinizado y atropinado. A: 0'2 mg. de acetilcolina.

cae, pero por poco tiempo, dando paso a un aumento de la excitabilidad medular, acción esta bastante más prolongada (gráfica 7).

En la gráfica 8 vemos en A una respuesta de este tipo. El estado del preparado era excelente. Se le habían inyectado 1 miligramo de atropina y 1 mg. de eserina. En A se ponen 0,2 mg. de acetilcolina. Hay una fase inicial de depresión, seguida de una intensificación del reflejo flexor homolateral. Después de haber obtenido la primera serie de contracciones, dejamos el preparado en reposo durante 10 minutos y reanudamos enseguida la estimulación. El reflejo responde con la misma intensidad que tenía antes de la pausa y se deprime de un modo marcado y prolongado cuando inyectamos, en B, 1 mg. de acetilcolina.

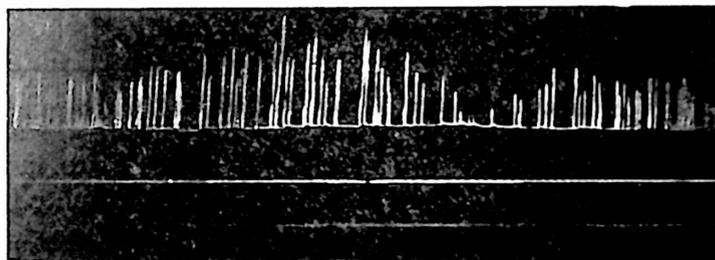
Para terminar, describiremos los resultados representados en la gráfica 9. Se trataba de un gato de 3'2 kg. de peso. Anestesiado con cloralosa, llegando a la dosis de 0,1 g./Kg., sus



A B

Gráfica 8. Gato eserinizado y atropinizado. A: 0'2 mg de acetilcolina. B: 1 mg. de acetilcolina.

músculos realizaban movimientos «espontáneos». La inyección de 0'2 mg. de acetilcolina — antes eserina y atropina —, da lugar a una respuesta bifásica, de depresión inicial seguida de refuerzo del reflejo flexor. Lo mismo ocurre con los movimien-



A B

Gráfica 9. Gato eserinizado y atropinizado. A: 0'2 mg de acetilcolina. B: 1 mg. de acetilcolina.

tos «espontáneos» del animal. La inyección de 1 mg. de acetilcolina deprime tanto el reflejo flexor como la movilidad espontánea.

COMENTARIO

Los resultados que hemos obtenido están de acuerdo con los descritos por BONVALLET y MINZ y por ROLLERI, precisándolos y completándolos en algunos puntos.

Es evidente que, como creen Wright y sus discípulos, la acetilcolina puede deprimir la actividad refleja de la médula espinal. Pero, según hemos visto, hay que distinguir dos modos distintos de depresión. Hay, en ocasiones, una depresión pasajera, que pronto desaparece, en un tiempo de varios segundos. Según nuestros conocimientos actuales, son tres las causas posibles de la depresión pasajera: el descenso de la presión arterial general, la acción curariforme de la acetilcolina sobre la musculatura estriada y una posible acción depresora del fármaco sobre la médula espinal. Ahora bien, como parece ser que las acciones de la acetilcolina sobre el sistema nervioso central se caracterizan por ser mucho más prolongadas que sus acciones sobre las terminaciones vegetativas, nos inclinamos a creer que en la depresión inicial pasajera, descrita por primera vez en este trabajo, no se trata de una acción central, sino que se debería, o bien a la acción sobre la musculatura o bien a la hipotensión que dosis tan elevadas de acetilcolina tienen que ejercer. El estudio en detalle de este punto queda reservado a un trabajo posterior. Sin embargo, si tenemos en cuenta que en los animales no atropinizados la depresión inicial es más marcada y que la atropina inhibe la acción de la acetilcolina sobre la presión arterial general y no influye sobre su acción curariforme sobre la musculatura estriada, podemos pensar que la depresión inicial se debe principalmente a la hipotensión.

Ni ROLLERI ni BONVALLET y MINZ han descrito la acción depresora inicial, lo que se debe a que con los métodos que ellos emplean para medir la excitabilidad medular han de transcurrir varios minutos desde que se inyecta la acetilcolina hasta que se empieza a medir la actividad refleja.

Además de la acción depresora inicial, se da en ocasiones una acción depresora prolongada, análoga a la descrita por SCHWEITZER y WRIGHT para el reflejo patelar. Creen estos autores que esta acción es la consecuencia de la actuación de la acetilcolina sobre las células motoras del asta anterior de la médula espinal. Es una opinión admisible.

Si, finalmente, tenemos en cuenta que en el mismo animal una dosis determinada, 0'2 mg. por ejemplo, ejerce una acción excitadora, después de que ha transcurrido la depresión inicial, y que una dosis más elevada, 1 mg., ejerce una acción depresora pura, podemos decir que la acetilcolina excita las

células del asta anterior de la medula y que se convierte a dosis más elevadas en depresora de estas mismas células, hecho que está de acuerdo con el modo de obrar de numerosos fármacos.

No es fácil de explicar la causa de que los investigadores de Londres no hayan obtenido en sus trabajos aumentos de la excitabilidad medular seguida de la inyección de acetilcolina. Creemos que se debe a que la acción excitadora de la acetilcolina se ejerce posiblemente y en mayor grado sobre las células intercalares del arco reflejo, células que faltan en el arco reflejo del reflejo rotuliano.

Si, como hemos supuesto, las acciones centrales de la acetilcolina se caracterizan por ser muy prolongadas — y en nuestra gráfica tenemos ejemplos de ellas — hay dificultades para admitir que la acetilcolina puede actuar como transmisora química en el sistema nervioso central.

Resumen

- 1.º La acetilcolina, en el gato, por vía intravenosa, refuerza el reflejo flexor homolateral.
- 2.º Generalmente, a la fase de refuerzo precede una fase previa y pasajera de depresión.
- 3.º A dosis más elevadas, la acetilcolina deprime el reflejo flexor.
- 4.º La acción central de la acetilcolina es siempre muy prolongada.

Summary

Acetylcholine injected intravenously in the cat strengthens the homolateral flexor reflex. The strengthening phase is generally preceded by a previous and passing phase of depression. At larger doses acetylcholine depresses the flexor reflex. The central action of acetylcholine is always very prolonged.

Bibliografía

1. SCHWEITZER, A. y WRIGHT, S., *J. Physiol.*, 89, 165 y 384 (1937). 90, 310 (1937) y 92, 422 (1938).
2. SCHWEITZER, A., STEDMAN, E. y WRIGHT, S., *J. Physiol.*, 96, 302 (1939).
3. TORDA, C., *J. Physiol.*, 97, 357 (1940).
4. BONVALLET, M. y MINZ, B., *C. R. Soc. Biologie*, 124, 735 (1937).
5. BONVALLET, M. y MINZ, B., *C. R. Soc. Biologie*, 125, 341 (1937).
6. ROLLERI, F., *Pflüger's Arch.*, 245, 745 (1942).
7. FLOYD, W. y KEELE, C., *J. Physiol.*, 87, 93 P (1936).