

Laboratorios de Fisiología de la Facultad de Medicina
y del Instituto Cajal
(Prof. Dr. José María del Corral)

Sobre la acción central de la adrenalina

(2.ª comunicación)

por JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ DELGADO(*) y JOSÉ M.ª RUBIO PAREDES(**)

Recibido para publicar el 29 de julio de 1948

En un trabajo anterior uno de nosotros (R. DELGADO) planteaba el problema de la acción central de la adrenalina y aportaba argumentos experimentales a favor de la suposición de que la adrenalina, al actuar sobre los centros superiores, determina la aparición de impulsos vasodilatadores que se transmiten a la periferia por vía nerviosa.

En el trabajo presente se estudia el efecto en el perro intacto de la inyección arterial de adrenalina en la carótida; se estudia también la acción de la adrenalina en preparados con circulación artificial de la cabeza, que aislada vascularmente, conserva sin embargo todas las conexiones nerviosas; y por último se demuestra la acción central del fármaco en perros en los que se establecen circulaciones artificiales independientes de la cabeza y del tren posterior, mientras el tronco del animal sigue con su circulación propia.

Damos las gracias al profesor JOSÉ M.ª DE CORRAL por su dirección y ayuda en este trabajo.

En 1927 DALE y RICHARDS pudieron apreciar que las pequeñas dosis de adrenalina que por vía intravenosa dan lugar a un ligero descenso en la presión arterial del perro, cuando se inyectan en una arteria que va hacia los centros nerviosos determinan una hipotensión mucho más fuerte. Los autores

(*) Colaborador del C. S. I. C.

(**) Alumno Interno de Fisiología.

inyectaban 5 gammas del fármaco por la arteria subclavia hacia las arterias vertebrales habiendo ligado previamente las dos carótidas y seccionando los dos nervios vagos.

Posteriormente EULER (1938) repite estos experimentos utilizando conejos y un gato. Inyecta una o dos gammas de adrenalina por una de las arterias carótidas, estando ligada la otra, y observa también que aparece una caída clara de la presión arterial, que no iba seguida de hipertensión.

Al interpretar los resultados los supone debidos a la producción por la adrenalina de una anoxia aguda del centro vasomotor, que causaría una caída en la presión arterial análoga a la del shock.

En la discusión de si la adrenalina tiene una acción directa sobre las células de los centros nerviosos, o si actúa sólo a través de sus efectos sobre los vasos cerebrales, NOWAK y SAMMAN (1935) aceptan la última hipótesis, de acuerdo también con la opinión de HEYMANS (1933).

PARTE EXPERIMENTAL

En varios animales en los que únicamente se realizó un registro de presión en la arteria femoral, hemos estudiado la acción de la adrenalina inyectada en el cabo central de la arteria carótida.

Los animales — perros de ocho a diez kilogramos de peso — eran anestesiados con somni-lefa.

La inyección de la adrenalina por el cabo central de la arteria carótida es criticable si están intactos los senos carotídeos. La introducción de líquido, sobre todo si se inyecta rápidamente, ha de determinar un aumento de la presión endosinusal más que suficiente para desencadenar por sí, respuestas vasodilatadoras generales. Por ello denervamos el seno carotídeo correspondiente al lado en que se hace la inyección de adrenalina. En la figura núm. 1 se puede ver la acción de 5 y de 10 gammas de adrenalina cuando se inyectaron centralmente. En el primer caso hay un pequeño descenso de presión arterial que pasa pronto, y en el segundo caso el descenso es más pronunciado bajando la presión desde 82 mm. hasta 68 milímetros de mercurio. Al medio minuto las cifras han reco-

brado los valores iniciales: existe una mínima elevación de presión (de 2 mm. de Hg.). Estas dosis inyectadas por vía intravenosa, apenas suelen mostrar acción alguna en perros del tamaño de los utilizados.

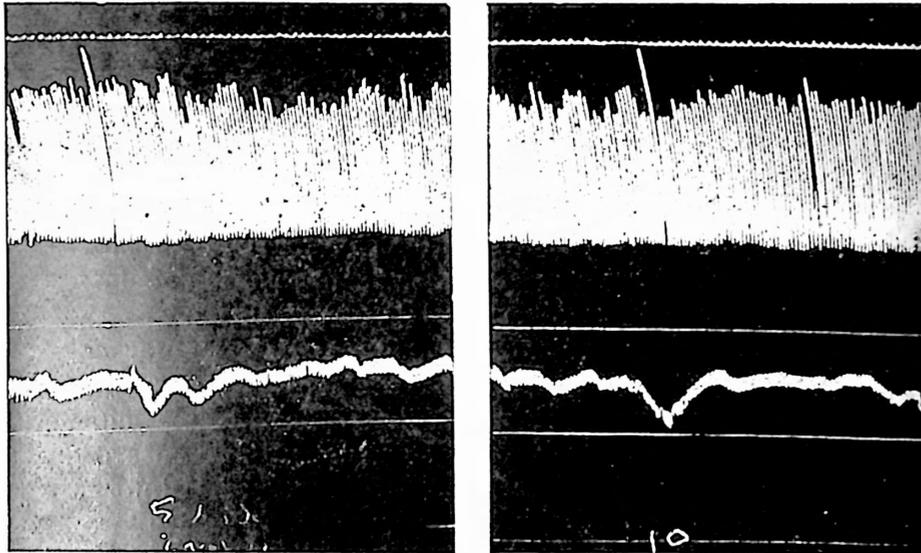


Fig. 1. — Inyección de 5 y de 10 gammas de adrenalina en el cabo central de la arteria carótida. (Seno denervado.)

En la figura núm. 2 se ve el efecto de dosis mayores. La inyección hacia los centros de 25 gammas de adrenalina pro-

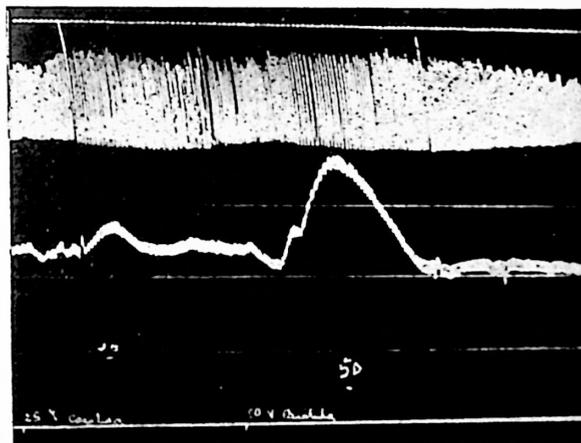


Fig. 2. — Inyección de 25 y de 50 gammas de adrenalina en el cabo central de la arteria carótida. (Seno denervado.)

duce primero un descenso de presión pequeño, pero bien perceptible, y luego al cabo de 30 segundos, durante los cuales se presentan unas ondas como si existiera una «lucha» entre un efecto constrictor y otro dilatador, aparece la clásica acción hipertensora periférica.

La inyección central de una dosis mayor — 50 gammas de adrenalina — determina en primera fase un descenso de tensión, y al cabo de 22 segundos aparece el efecto hipertensor habitual.

Conviene tener presente que la presión arterial del animal de quien provienen estas gráficas, alcanzaba cifras relativamente bajas, lo que da más valor a los efectos hipotensores producidos por la inyección central de adrenalina.

Los fenómenos descritos serían difíciles de comentar considerados aisladamente, pero relacionados con las aportaciones siguientes y las de la comunicación anteriormente citada (R. DELGADO, 1945) constituyen un argumento más en pro de la acción central de la adrenalina. En efecto, podría interpretarse fácilmente el descenso primero de tensión, pensando que en la inyección central la adrenalina ha de alcanzar primeramente los centros nerviosos, y que sólo después de pasar a través de las venas de retorno, el corazón, el pulmón y los grandes vasos, es cuando llega al territorio donde habitualmente causa vasoconstricción. El descenso de la presión sería exponente de una acción depresora de la adrenalina del centro vasomotor, y el ascenso ulterior se produciría cuando la adrenalina llega a las arterias periféricas, del resto de la economía.

Otro hecho destaca en nuestros experimentos. Las dosis pequeñas que pueden carecer de acción general, muestran un efecto mayor al ser inyectadas centralmente, es decir, la sensibilidad del sector cefálico es más fina que la del resto del organismo, como ya había destacado KOOPMANS (1939). La causa de ello puede consistir en la menor extensión del territorio, en una menor destrucción de adrenalina en él, o en su mayor sensibilidad, pero el hecho es que se necesitan dosis menores para lograr una acción ostensible.

En otra serie de diez perros se realizó el aislamiento vascular de la cabeza que era perfundida mediante la bomba de

DALE y SCHUSTER, según la técnica descrita en un trabajo anterior (1945). En este preparado el animal está dividido en dos sectores circulatorios aislados, pero que conservan sus conexiones nerviosas, ello nos permite estudiar las acciones de los centros vasomotores que se transmiten al animal por vía nerviosa, y por lo tanto se puede analizar la que sobre ella determina la adrenalina, con independencia de la acción humoral de este fármaco sobre los vasos periféricos.

Aumentando el flujo de la bomba de perfusión pueden provocarse en la cabeza aumentos artificiales de presión, cuyos efectos pueden compararse con los de los obtenidos por la ac-

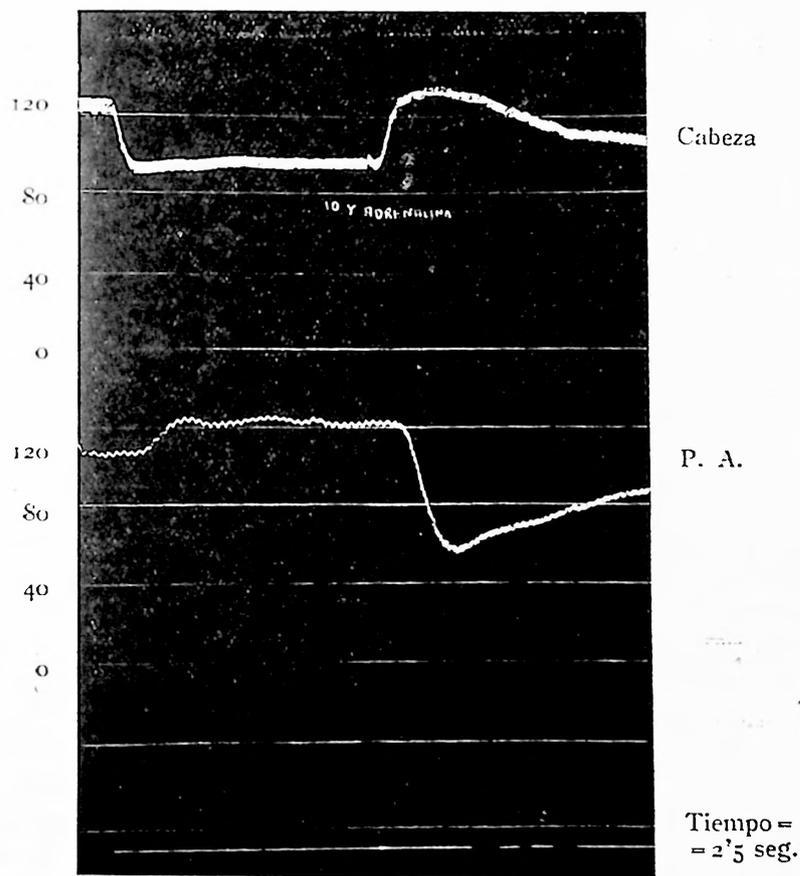


Fig. 3. — Se eleva la presión de perfusión de la cabeza: Primero mecánicamente (aumentando el flujo de la bomba). Después por acción de la adrenalina. La reacción hipotensora de la presión arterial del animal mucho más acusada frente a la adrenalina.

ción de la adrenalina. Como vamos a ver la reacción que se produce en el tronco del animal como respuesta a uno u otro tipo de aumento de presión presenta diferencias características.

En la figura 3 se ha aumentado de modo mecánico la presión de perfusión de la cabeza en 36 mm. de Hg. respecto a la cifra inicial (sube desde 93 hasta 129 mm. de Hg.) y después mediante la inyección de diez gammas de adrenalina se produce una acción hipertensora, también de 36 mm. de Hg. (sube desde 97 hasta 133 mm. de Hg.). Estos aumentos de presión en la circulación artificial de la cabeza producen una reacción de descenso en la presión arterial del animal, que alcanza 16 mm. de Hg. en el primer caso, y llega a los 62 mm. de Hg. en el segundo. En el cuadro siguiente se expresan estos hechos con más claridad:

CUADRO I

	<i>Mecánicamente con la bomba de perfusión</i>	<i>Por la adrenalina</i>
Aumento de presión en la CABEZA	36 mm. de Hg.	36 mm. de Hg.
Reacción de descenso en la PRESIÓN ARTERIAL del animal . .	16 mm. de Hg.	62 mm. de Hg.

Es de suponer que en la reacción de descenso de la presión arterial del animal, interviene la actividad preso-receptora de los senos carotídeos que en este experimento se conservan intactos. Sin embargo es sorprendente la diferencia de respuesta frente a aumentos de igual magnitud en la presión de perfusión de la cabeza. La hipertensión mecánica produce una respuesta moderada, mientras que la hipertensión adrenalínica produce una respuesta mucho más acusada. Esto hace pensar que los mecanismos de acción deben de ser diferentes en los dos casos, y efectivamente denervando los senos carotídeos se ve (figura 4) que la hipertensión mecánica no causa descenso de la presión en el animal y sí la produce la hipertensión originada en la cabeza por una dosis muy pequeña de adrenalina (1/4 de gamma).

El hecho de que con dosis tan pequeñas de adrenalina se obtengan estos resultados, además de ser exponente de la sensibilidad de alguna de las cabezas perfundidas, echa por tierra las críticas de HEYMANS (1929) a los trabajos con que TOUR-

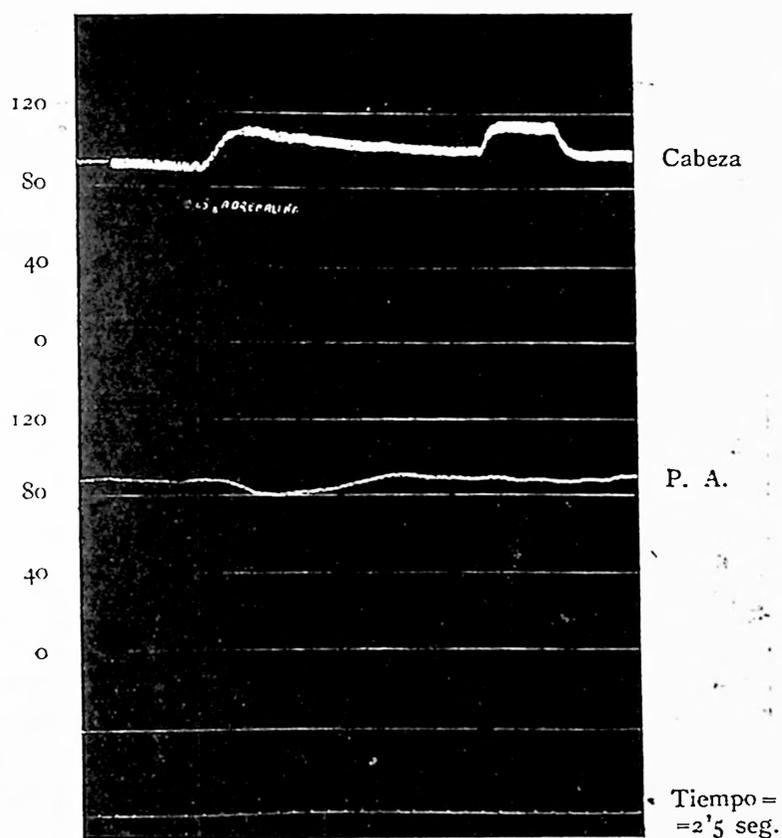


Fig. 4. — Se han denervado los senos carotídeos. Dosis muy pequeñas de adrenalina ($1/4$ de gamma) siguen produciendo reacción hipotensora en la presión arterial del animal. La elevación mecánica de la presión de perfusión, no produce reacción en la presión arterial.

NADE y MALMEJAC (1933) y TOURNADE (1933) creyeron demostrar una acción central de la adrenalina.

En nuestros experimentos se dan efectivamente las condiciones que HEYMANS decía faltaban en los experimentos de TOURNADE. Las dosis de adrenalina que hemos utilizado son muy pequeñas y se ha descartado la función de los senos carotídeos; la acción del fármaco está limitada exclusivamente

a la cabeza, y el contenido de la sangre en anhídrido carbónico y en oxígeno no puede variar en la circulación cefálica, ya que su constancia es ajena a las condiciones y a las reacciones del animal.

La posibilidad de que el aumento de presión cefálica que produce el fármaco, sea el que produzca la reacción hipotensora en el tronco del animal queda descartada, pues por un lado ya hemos demostrado anteriormente que el centro vasomotor no tiene sensibilidad para las variaciones de presión, y además el hecho de que en la cabeza en ausencia de los senos carotídeos no hay otras formaciones preso-receptoras queda demostrado en la misma figura 4, pues a continuación de la

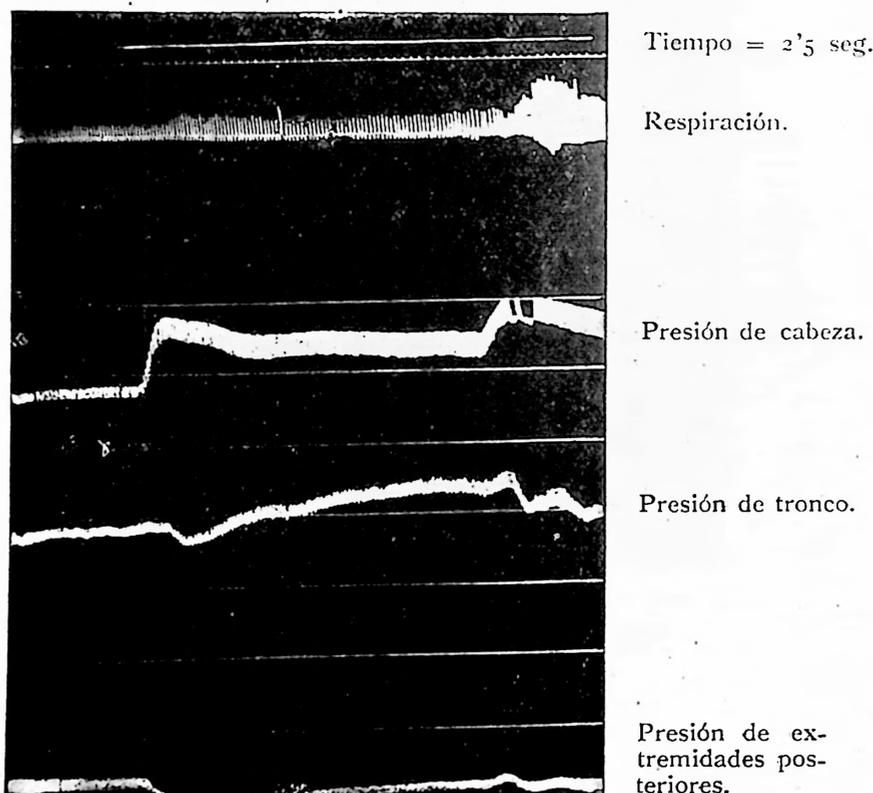


Fig. 5. — Perro dividido en tres sectores circulatorios independientes: 1.º Cabeza perfundida artificialmente. 2.º Tronco con circulación propia. 3.º Extremidades posteriores perfundidas con circuito propio. Se conservan las conexiones nerviosas. La inyección de 5 gammas de adrenalina en la cabeza eleva en este sector la presión arterial.

inyección de adrenalina, se ha elevado mecánicamente la presión de la cabeza, aumentando el flujo de perfusión, y entonces, como ya hemos dicho, no aparece reacción alguna en la presión arterial del animal.

La acción central de la adrenalina ha sido también estudiada por nosotros en experimentos con circulación artificial en los que dividimos el animal en tres territorios circulatorios: La cabeza que era perfundida artificialmente con la bomba de Dale y Schuster y se sostenía aislada circulatoriamente del resto del organismo. El tronco, al que se conservaba en circulación propia, y las extremidades posteriores que se perfundían a través de la aorta abdominal. Tanto en el tronco del animal como en sus extremidades perfundidas aparece con algún retraso un descenso de la presión arterial.

Es interesante hacer notar que así como en la circulación propia del tronco la hipotensión desaparece con bastante rapidez, e incluso adquiere el animal una presión arterial más elevada, en las extremidades posteriores perfundidas el descenso de presión tiene una duración mayor y desaparece muy lentamente.

Si es cierto que la adrealina deprime el centro vasomotor, era de esperar que los efectos vasodilatadores se manifestaran tanto en el tronco, como en el tren posterior, y en efecto es esto lo que vemos ocurre.

Con estos experimentos confirmamos la existencia de la acción central de la adrenalina sobre los centros vasomotores, que determina una vasodilatación periférica producida por impulsos nerviosos con independencia de mecanismos humo-
rales.

Resumen

Utilizando perros se estudia en diversos preparados la acción central de la adrenalina.

En animales normales la inyección de adrenalina en el cabo central de la arteria carótida (previa denervación de su seno carotídeo) produce con 5 gammas y con 10 gammas de fármaco un descenso de presión arterial. Con dosis de 25 ó de 30 gammas, aparece un primer efecto hipotensor seguido del típico ascenso de presión. La hipotensión parece debida a la acción que la adrenalina ejerce sobre los centros al pasar por la cabeza antes de ir a actuar sobre el organismo.

En preparados con circulación artificial de la cabeza que aislada vascularmente conserva sin embargo todas sus conexiones nerviosas con el resto del animal, se observa que la adrenalina inyectada en la circulación de la cabeza produce una hipertensión en este circuito y un descenso de presión en el resto del animal, apareciendo el fenómeno hasta con sólo 0,25 gammas de fármaco.

Si se eleva la presión de perfusión de la cabeza en igual cuantía, primero mecánicamente y luego por la acción de la adrenalina, el descenso que se produce en la presión arterial del animal es mucho mayor en el último caso.

La acción central de la adrenalina se presenta aunque se hayan denervado los senos carotídeos. En cambio no hay descenso en estas circunstancias cuando la presión arterial de la cabeza se eleva mecánicamente.

En preparados en los que se establecen circulaciones artificiales independientes de la cabeza y del tren posterior, mientras el tronco sigue con su circulación propia, conservándose sin embargo las conexiones nerviosas, se demuestra que la inyección de adrenalina en la circulación de la cabeza produce hipertensión en este circuito, transmitiéndose por vía nerviosa órdenes hipotensoras a los otros dos.

Summary

The central action of adrenaline in divers preparations is studied in dogs.

In normal animals the injection of adrenaline in the central and of the carotid artery (after denervation of its carotid sinus) produces with 5 γ and 10 γ of the drug a descent of blood pressure. With a doses of 25 or 30 γ , there appears a first hypotensor effect followed by the typical rising of blood pressure. Hypotension seems due to the action exercised by adrenaline on the centre, on passing through the head before going to act on the organism.

In preparations with artificial circulation of the head, which isolated vasculary nevertheless conserves all nervous connections with the rest of the animal, it is observed that the adrenaline injected into head circulation produces a hypertension in this circuit and a descent of pressure in the rest of the animal, the phenomenon appearing even with only 0,25 γ of the drug.

The perfusion pressure of the head is raised at the same rate, first mechanically and then through the action of the adrenaline, the descent produced in the blood pressure of the animal is much greater in the latter case.

The central action of adrenaline is present even if the carotid sinuses have been denerved. On the other hand there is no descent in those cases where head blood pressure is raised mechanically.

In preparations in which artificial circulations are established independently of the head and the hind quarters, whilst the trunk

remains at its own circulation, the nervous connections being conserved, it is shown that the injection of adrenaline into the head circulation produces hypertension in this circuit, hypotensor orders being transmitted to the other circuits by the nervous way.

Bibliografía

- DALE y RICHARDS, *J. Physiol.*, **63**, 201, 1927.
EULER, *J. Physiol.*, **92**, 111, 1938.
HEYMANS, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **35**, 307, 1929.
HEYMANS, *Bull. Acad. Med. Belg.*, **13**, 289, 1933.
KOOPMANS, *Arch. Neerl. Physiol.*, **24**, 250, 1939.
NOWAK y SAMAN, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **51**, 206, 1935.
RODRÍGUEZ DELGADO, *Trab. Inst. Cajal*, **3**, 133, 1945.
RODRÍGUEZ DELGADO y RUBIO PAREDES, *Medicamenta* **82**, 14, 1945.
TOURNADE, *Bull. Acad. Med. Belg.*, **13**, 271, 1933.
TOURNADE y MALMEJAC, *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 163 y **114**, 1247, 1933.

