

Atenea

Revista publicada por la Universidad de Concepción

COMISIÓN DIRECTORA:

Enrique Molina, Samuel Zenteno A., Luis D. Cruz Ocampo, Salvador Gálvez y Abraham Valenzuela C. (Secretario). Eduardo Barrios, Representante General en Santiago Editor y Agente General: CARLOS JORGE NASCIMENTO

AÑO IV

NOVIEMBRE 30 DE 1927

NÚM. 9

Prof. Dr. Alejandro Lipschütz

La autonomía del corazón

II

El sistema específico del corazón.—Su anatomía y fisiología.—El problema de los «hormones» cardíacos.

EN la primera conferencia llegamos a la conclusión de que los impulsos responsables de las contracciones autónomas del corazón se originan, no en los ganglios, sino fuera de ellos, y que no son las fibras nerviosas las que conducen los impulsos. Llegamos también a la conclusión de que la autonomía en el corazón está, por decirlo así, muy graduada, y que ciertas partes del corazón juegan un papel más preponderante que otras en los fenómenos de la autonomía y dictan el paso a éstas.

Al último momento corresponde gran importancia en la teoría de la autonomía del corazón. Se pregunta si estas diferencias funcionales entre el seno venoso y la punta, para tomar los extremos funcionales, tienen como base diferencias estructu-

rales en el miocardio mismo. En otras palabras, la pregunta es ésta: ¿el estímulo autónomo se produce y es conducido, además, por tejidos especiales, diferentes de las otras fibras musculares del corazón?

En la base del estudio de este problema de localización debe estar la investigación anatómica dirigida por la fisiología experimental. ¿Qué sabemos de un sistema específico en el corazón?

Si aceptamos que el estímulo autóctono responsable de las contracciones rítmicas y autónomas del corazón se origina fuera de los ganglios, y también que se conduce fuera de las vías nerviosas, debemos suponer que todo el corazón representa una unidad muscular. Hace 35 años había unanimidad para estimar que, en los mamíferos, las aurículas y los ventrículos están completamente separados por el anillo fibroso. El primero que se opuso a esta concepción fué el inglés *Kent*, en 1892, demostrando que, en el ratón, en el cuy, en el conejo, gato, perro y mono, hay fibras musculares que unen las aurículas a los ventrículos. *Kent* insistió también sobre ciertas diferencias estructurales que, en el mono, existen entre las fibras aludidas y las fibras del miocardio. Un año después, *His*, el joven, publicó su trabajo sobre el mismo problema y dió una descripción muy exacta de la disposición de las fibras respectivas en los mamíferos. Aunque, dice *Tigerstedt*, el interés para el problema del origen de los estímulos responsables de la autonomía del corazón y de la conducción, era, en estos tiempos, muy grande, pasaron, después de *Kent* e *His*, otros diez años antes que diferentes investigadores se ocuparon de las conexiones musculares entre las aurículas y los ventrículos.

En realidad, el descubrimiento del fascículo aurículo-ventricular, del llamado fascículo de *His*, era un momento trascendental en nuestros conocimientos sobre el problema de la autonomía del corazón. No quedaba otro obstáculo anatómico para la teoría miógena.

Ya *Gaskell* insistía en que hay en la rana una conexión muscular entre las aurículas y el ventrículo, encontrando fibras circulares en la región aurículo-ventricular. *Kästh*, *Mackenzie*, *His*,

Kent y recientemente *v. Skramlik*, definitivamente establecieron que las aurículas y el ventrículo, en la rana, se unen por medio de una formación muscular, que es el llamado «embudo aurículo-ventricular».

Muchísimos son los experimentos que demuestran con toda seguridad que en el embudo aurículo-ventricular, sólo fibras musculares forman el camino que establece la comunicación funcional entre las aurículas y los ventrículos; los hemos mencionado en la conferencia anterior. Se hicieron también muchos estudios para localizar experimentalmente las fibras especiales del embudo que sirven a la conducción. Experimentos parecidos se han hecho en la región aurículo-ventricular también en el conejo. Ya *Tigerstedt*, en 1884, conoció el hecho de que una lesión aun parcial en la región aurículo-ventricular puede causar el bloqueo cardíaco. ¡Pero era en el tiempo anterior a *Kent* e *His*, y no había todavía lugar para estos hallazgos en el conjunto científico! Después de *His*, muchos autores hicieron experimentos especiales para localizar las fibras de conducción. Fueron especialmente demostrativos los experimentos que *Erlanger* y sus alumnos, en los Estados Unidos, hicieron en el perro. Comprimiendo el fascículo de *His*, se produce inmediatamente el bloqueo cardíaco como después de una compresión total. Si el animal queda vivo, se revela que el bloqueo es definitivo, sin recuperación del ritmo normal (en un experimento, *Erlanger* observó un animal durante 9 meses). Se han hecho experimentos de compresión localizada también en el corazón aislado de diferentes mamíferos, siempre con el mismo resultado de provocar el bloqueo. Observaciones anatómicas en enfermos con un pulso extremadamente lento, confirmaron estas observaciones experimentales: se encuentran en estos casos lesiones patológicas en el fascículo de *His*.

En la primera conferencia hemos visto que, si se excluyen los nervios, la recuperación de las contracciones ventriculares por la segunda ligadura de *Stannius* puede explicarse solamente por una estimulación de un centro miógeno aurículo-ventricular. Agreguemos que hoy día hay plena evidencia experimental de

que en el embudo aurículo-ventricular se localiza un centro de autonomía. Basta estimular, en el corazón detenido, la región aurículo-ventricular para lograr la recuperación del ritmo autónomo. *Munk*, que descubrió este fenómeno, creía que se trataba de una estimulación de los ganglios respectivos. Pero *Gaskell* y especialmente *Ewald*, estimulando la región aurículo-ventricular con la punta de una aguja, demostraron que el fenómeno de *Munk* se produce sin que se toquen los ganglios. Finalmente, *Gaskell* y *Bond* han visto directamente las contracciones del fascículo en el corazón abierto de la rana; y *v. Skramlik* alcanzó también hace poco a registrar gráficamente las contracciones autónomas del embudo aislado y las ha observado aún en pequeños trocitos del embudo aurículo ventricular.

Después de todos estos experimentos, es claro que el fascículo de *His* o el embudo aurículo-ventricular representa una parte del miocardio que se caracteriza por su papel de camino de los impulsos que llegan al ventrículo, desde arriba, y que en caso de excluirse los impulsos de arriba, sirve como centro autónomo. Necesariamente se presenta aquí como pregunta si el fascículo de *His* tiene relaciones anatómicas con las partes de arriba y las de abajo. La cuestión es si el fascículo de *His* forma parte de un sistema más grande, de un sistema específico, que regule la autonomía del corazón. Uds. conocen la contestación que debe darse a esta pregunta; y si yo la pongo aquí, lo hago para insistir sobre el desarrollo lógico del gran problema que tratamos. Uds. saben que diez años después del descubrimiento de *His*, el patólogo alemán *Aschoff*, trabajando con su alumno japonés *Tawara*, descubrió las continuaciones del fascículo de *His*: el nódulo ventricular que más arriba se continúa en el nódulo auricular. En la pared auricular, las fibras del nódulo auricular se pierden en el miocardio. El fascículo de *His*, lo sabemos hoy día, se continúa abajo en sus ramas, derecha e izquierda, que por su parte se ramifican en todo el lado correspondiente del miocardio, para terminar en las fibras de *Purkinje*, que difieren de las fibras regulares; se encuentran bajo el endocardio y entran en los músculos papilares.

Ya un año después de la publicación de *Tawara*, el anatomista inglés *Keith*, junto con *Flack*, descubrió el nódulo sinusal que se encuentra en la pared de la aurícula derecha, muy cerca de la vena cava superior. Las ramificaciones del nódulo sinusal, como las del nódulo auricular, se pierden en la pared muscular. Probablemente no hay, de esta manera, unión anatómica directa entre el nódulo de *Keith-Flack* y el sistema de *Tawara-His*.

La estructura histológica del sistema aludido es también de gran interés. Aquí las fibras, como en las fibras de *Purkinje*, se caracterizan por su riqueza en sarcoplasma, esto es, escasez de diferenciación fibrilar. Falta también frecuentemente la estriación transversal; los núcleos son más grandes y menos coloreados que en las fibras del miocardio en general. Las fibras del sistema específico contienen mayor cantidad de glicógeno que las fibras regulares.

Desde *Gaskell*, la escasez de diferenciación fibrilar y los otros caracteres mencionados, se consideraron como características sobresalientes de las células musculares embrionales. Se presentaría aquí el hecho interesantísimo de que una parte del corazón conserva los caracteres citológicos embrionales, que aseguran los estímulos autóctonos en el corazón y su conducción de una parte del miocardio a la otra. Pero hace algunos años, *Mönckeberg* insistió en que esta identificación de las células del sistema específico con células embrionales, es errónea, no encontrándose en el desarrollo embrional de las fibras musculares ordinarias cuadros como los de las fibras del sistema específico.

Se han hecho diferentes estudios experimentales sobre las fibras de *Purkinje* aisladas, especialmente por *Erlanger*, en 1912, por *Pick*, en Austria, e *Ishihara*, en Japón en 1924. *Ishihara* y *Nomur* aislaron del corazón del perro trozos de miocardio con fibras específicas en suero fisiológico de *Locke*, estableciendo que el miocardio continúa contrayéndose. Agregando pilocarpina, que estimula las terminaciones del vago, cesan las contracciones del miocardio, mientras que continúan contrayéndose visiblemente las fibras específicas. Agregando atropina, que

paraliza las terminaciones del vago, el miocardio recupera las contracciones con el mismo ritmo que las fibras específicas. Fibras específicas aisladas revelan, en el suero fisiológico, contracciones rítmicas durante diez horas; al contrario, fibras ordinarias del miocardio, aisladas, se detienen algunos segundos después de colocarse en el suero. *Dick* e *Ishihara* han constatado que los diferentes cardiotónicos (por ejemplo, la estrofantina) actúan sobre las fibras específicas aisladas lo mismo que sobre el corazón total, aumentando la fuerza y la frecuencia de las contracciones. En estos experimentos hechos en el corazón del conejo, del perro y del gato, se reveló también la gran resistencia de las fibras específicas. El ácido cianhídrico no inhibe las contracciones de las fibras específicas aisladas del corazón del animal o del corazón humano. La falta de oxígeno tampoco perjudica las contracciones de las fibras específicas, de una preparación consistente de fibras de *Purkinje* y del músculo papilar; al contrario, el músculo papilar de la misma preparación, disminuye sus contracciones. Agregando simultáneamente insulina y glucosa, aumenta la fuerza y la frecuencia de las contracciones del músculo papilar, sin que se influyan las contracciones de las fibras específicas aisladas. Ya *Erlanger* constató que en una preparación de fibras específicas y regulares, que no revelan más contracciones espontáneas, la estimulación eléctrica vuelve a provocarlas; un estímulo débil que no actúa todavía, al aplicarse directamente a la fibra regular, se revela como activo cuando se aplica a la fibra específica. Todas estas nuevas observaciones experimentales son una brillante demostración de las diferencias funcionales profundas que existen entre las fibras específicas y las fibras regulares.

Dick llega a la conclusión de que las fibras del sistema son las más resistentes de todo el corazón; son el verdadero «últimum moriens». Y tal vez, dice *Dick*, son las fibras del sistema el último moriens, no solamente del corazón, sino que el «últimum moriens» de todo el organismo.

Nos hemos ocupado hasta aquí de las partes inferiores del sistema específico. Trataremos ahora del nódulo sinusal.

Si constatamos en la primera conferencia que el seno venoso, en la rana, y la parte correspondiente a la aurícula derecha, en los mamíferos, juegan un rol preponderante, fijando el seno, por decirlo así, el ritmo de todo el corazón, hoy día podemos decir con toda seguridad que es el *nódulo sinusal* el responsable.

Después que *Keith* y *Flack* descubrieron el nódulo sinusal, diferentes autores han hecho el experimento de separación, destrucción o grave lesión de este nódulo, constatando trastornos en el ritmo del corazón. Sería imposible tratar aquí todos estos interesantísimos experimentos. Los experimentos más decisivos fueron los de *Eyster* y *Meek*, que en 1922 hicieron la ablación del nódulo sinusal en perros, por un método aséptico. *Rijlant* ha observado perros hasta 18 meses después de la ablación del nódulo sinusal. La frecuencia disminuida, debido a impulsos que se originan en el nódulo auricular o ventricular, es definitiva y nunca más vuelve la frecuencia sinusal. Últimamente, *Rijlant* ha extendido sus experimentos a otras especies, a la cabra, la oveja, el gato y el conejo. En todas las especies, el éxito es siempre el mismo. Tomemos por ejemplo un experimento en una cabra. Antes de la operación, la frecuencia era de 205 a 210 por minuto. Se hizo la ablación total del nódulo sinusal y la frecuencia bajó hasta 120 y algunos días después aún hasta 72 por minuto. Otro experimento en un conejo: la frecuencia, antes de la operación, era de 320 a 350 por minuto, y después de la ablación total del nódulo sinusal, se estableció una frecuencia de 120 a 225.

Otro punto de gran importancia es la constatación de que la ablación *parcial* del nódulo sinusal no produce necesariamente un cambio en la frecuencia del corazón. Hay ciertos trastornos característicos, en la ablación parcial, pudiendo producirse aún un bloqueo incompleto, con disociación entre las partes sinusal y ventricular. Pero la frecuencia del ventrículo puede quedar sin cambio, indicando esto que los impulsos que se originan en el resto del nódulo sinusal tienen la frecuencia normal y llegan a los ventrículos. Recordemos aquí los hallazgos de *v. Skram-*

lik, sobre las contracciones espontáneas de pequeños fragmentos del seno venoso de la rana, que continúan después de la separación de la pared, contrayéndose con la frecuencia original. Se revela en los experimentos con ablación parcial del nódulo sinusal en perros, o sea, este mismo fenómeno en vivo.

De gran interés son también los nuevos experimentos de *Rothberger* y *Scherf*, que ligaron en el perro la arteria del nódulo sinusal, produciéndose diferentes trastornos del ritmo que son temporales o constantes, según el caso.

Hemos dicho ya que la observación histológica no revela fibras específicas entre el nódulo sinusal y el nódulo auricular. Los impulsos del uno al otro evidentemente se conducen por fibras regulares. Encontramos una demostración experimental en este sentido en experimentos recientes de *Mahaim* y *Scherf*, que constataron que en el corazón del perro transfundido con *Ringer*, se necesita seccionar todas las fibras musculares que unen en nódulo auricular con el nódulo sinusal, para que se establezca el ritmo aurículo-ventricular.

Hemos dejado hasta aquí sin atención un punto en verdad muy importante, cuando se trata de localizar el origen y la conducción de los impulsos autónomos del corazón. Hablamos siempre del sistema muscular específico, sin tomar en consideración que hay células ganglionares y fibras nerviosas que se encuentran también en este sistema, como en el caso del miocardio en general; lo que distingue el sistema específico del miocardio son solamente los caracteres citológicos relatados y la limitación del sistema por tejido conjuntivo. Y podría hacerse la objeción, de que no quede excluida la participación de las formaciones nerviosas del sistema específico mismo, en el origen y conducción de los impulsos autónomos. Hay evidencia suficiente sobre que esta objeción no es justificada. Recordemos los hallazgos de *Haberlandt*, de *Asher*, de *Frey*, discutidos en la primera conferencia, referentes a que la exclusión de formaciones nerviosas por intervenciones químicas u otras, no perjudica al ritmo cardíaco. Parece también inverosímil que una lesión tan profunda como la ablación parcial del nódulo si-

nusal deje intacta la conducción de los impulsos sinusales, si hubiese fibras nerviosas en el camino normal para los impulsos autónomos. Ahora bien, si la falta de trastornos después de la ablación parcial no corresponde a la concepción de que fibras nerviosas conduzcan los impulsos autónomos en el corazón, tampoco corresponde esta falta de trastornos a la concepción de que lo sean por fibras musculares especiales las que unirían el nódulo sinusal con las otras partes del corazón. Y recordemos aquí que hasta hoy día no se han encontrado fibras musculares específicas entre el nódulo sinusal y el nódulo auricular, perdiéndose las ramificaciones del uno y del otro en la pared miocárdica. Todo esto indica que el mecanismo por el cual el nódulo sinusal realiza su obra de regulación del ritmo cardíaco, debe ser diferente de lo que se pensaba hasta ahora. Se abre aquí el gran problema de la regulación del ritmo cardíaco por *sustancias* específicas, que se originan y actúan en el corazón mismo como estimulantes.

La idea de sustancias estimulantes que se originan en el corazón y que determinan el ritmo autónomo, no es absolutamente nueva. Se encuentra ya en los trabajos de diferentes autores anteriores, como *Engelmann, Asher, Rothberger, Ganter, Straub, Mönckeberg*. Pero el estudio experimental de este problema comenzó sólo últimamente. *Demoor*, en Bruselas, y *Haberlandt*, en Innsbrück, hicieron sobre el corazón hallazgos interesantísimos. *Demoor* constató que los extractos acuosos de la aurícula derecha del perro provocan un aumento de la frecuencia y de la intensidad de las contracciones del ventrículo derecho. Otros experimentos de *Demoor* revelaron que los extractos de la parte en donde se encuentra el nódulo sinusal son especialmente activos. *Haberlandt* hizo sus experimentos en el corazón de la rana. Puso el seno venoso con las venas cavas en suero de *Ringer*, en donde continúan contrayéndose. Si este suero, después de un cierto tiempo, se introduce en el corazón aislado de la rana, aumenta la frecuencia y la intensidad de las contracciones. *Haberlandt* se sirvió también, en algunos de sus experimentos, de corazones ya aislados desde 2 a 3 1/2 días que

se habían detenido; éstos pueden recuperar sus contracciones en el suero en el cual se habían contraído los senos aislados. Todos estos experimentos hacen creer que el seno venoso produce una sustancia que sirve como estimulante para las fibras del miocardio. Debe tratarse de sustancias específicas; muchos experimentos de control revelaron que los productos generales del metabolismo, como el anhídrido carbónico, el ácido láctico o iones de hidrógeno en general, no producen el efecto señalado; tampoco lo provocan los cambios en la concentración de diferentes iones. No produce ningún efecto característico el suero de Ringer, en el cual se contraía la *punta* del corazón bajo la influencia de estimulaciones eléctricas rítmicas. Últimamente, *Haberlandt* constató que la sustancia específica se produce también en el embudo aurículo-ventricular de la rana, donde se encuentran los centros secundarios de la autonomía del corazón. *Demoor* y *Rijlant* demostraron que la sustancia específica puede extraerse también de la aurícula derecha del corazón del homiootermio, por alcohol absoluto; *Haberlandt* confirmó este hecho para la rana, y agregó que la sustancia es dializable. Evidentemente, no se trata de una albúmina. Tampoco se trata de una sustancia grasa o de un lipoide, puesto que no es, según *Haberlandt*, soluble en éter. Igual que los hormones, es termo estable, y no pierde el suero su actividad por la ebullición. Es una sustancia que revela las facultades típicas de la adrenalina; pero *Haberlandt* demostró que la sustancia respectiva no es idéntica a la adrenalina, pues no tiene la capacidad de producir la vasoconstricción característica de la adrenalina.

Tenemos hoy día, gracias al trabajo infatigable de los investigadores, muchas indicaciones en favor de que las sustancias específicas del corazón se producen en el sistema específico. *Demoor* y *Rijlant* prepararon extractos acuosos o alcohólicos del nódulo sinusal aislado de la pared, y obtuvieron con esos extractos los mismos efectos que con los extractos de la pared de la aurícula derecha. Constataron también que los extractos sinusales de la oveja, del ternero, de la cabra o del caballo, estimulan las constracciones rítmicas de la aurícula izquierda

aislada del gato o del conejo. Con los extractos de una especie *diferente* se obtuvo una acción idéntica, en cuanto a su precisión, con líquidos preparados del nódulo sinusal de la *misma* especie. Estos hallazgos presentan en nuestro conjunto un gran interés, pues es un carácter muy vulgar de los hormones el ser específicos en el sentido del órgano de que provienen, y de ser inespecíficos en el sentido de la especie animal. Están en acuerdo con las observaciones de *Demoor* y de *Rijlant*, las que se hicieron por *Kemal-Djénab* y *Mouchet*, en Constantinopla. Ellos constataron la acción estimulante de extractos acuosos y alcohólicos, del fascículo de *His* del ternero, sobre el corazón del perro en vivo.

Los problemas científicos no se plantean arbitrariamente, sino que derivan necesariamente del estado de los conocimientos anteriores. De esta manera se comprende por qué el problema de una sustancia específica que sirva de estímulo de la autonomía del corazón, planteado ya anteriormente por muchos autores, se abordó casi simultáneamente por diferentes experimentadores. El primero es probablemente el checoslovaco *Sumbal*, al cual siguieron *Demoor*, *Haberlandt* y los investigadores de Constantinopla, sin que los unos supieran de los trabajos de los otros.

Si es justa la conclusión de que la influencia del nódulo sinusal se produce por intermedio de una sustancia específica u hormonal, debería ser posible reemplazar el nódulo ablado, por un injerto, por la auto-homeo. o heterotransplantación. Debería ser posible restablecer, por un injerto, el ritmo sinusal en un animal que haya sufrido la ablación del nódulo sinusal y que revelara el ritmo auriculo-ventricular. Experimentos semejantes fueron hechos últimamente por *Rijlant*. Voy a relatar, en algunos ejemplos, el curso de estos experimentos, que son verdaderas causas de orgullo para la experimentación fisiológica.

Tomemos un experimento en la cabra. Se hace la ablación total del nódulo sinusal, que inmediatamente después se injerta en su lugar original. Después de la operación, se establece por algunas horas o más, un ritmo disminuído; pero ya al día si-

guiente de la operación, el tipo sinusal con su frecuencia mayor se restablece de nuevo. Durante cierto tiempo hay oscilaciones en la frecuencia, y temporalmente se produce nuevamente el tipo aurículo-ventricular; pero final y definitivamente, se establece el ritmo sinusal. Es una verdadera recuperación de la función sinusal, después de una autotrasplatación del nódulo respectivo. Experimentos idénticos se han hecho en la oveja, el perro, el gato y el conejo. Se han observado animales operados durante muchos meses, y se ha constatado la conservación del ritmo sinusal. Otro hallazgo de *Rijlant*, es también de gran interés; no es necesario injertar el nódulo en su lugar original: basta la implantación en otro lugar de la pared auricular.

Rijlant hizo también en perros y cabras, la homeotrasplatación. En general, el injerto queda intacto y activo hasta más o menos dos meses; pero en otros casos persiste un tiempo más largo y aún definitivamente. Si en un animal en el cual la acción del nódulo sinusal injertado ha persistido, se hace la ablación del injerto, se establece de nuevo el ritmo ventricular.

Un último paso se dió en este trabajo experimental con la heterotrasplatación, injertando el nódulo sinusal de la cabra a la oveja, de la cabra al perro, y viceversa. Se hicieron nueve experimentos semejantes, con resultados claros y constantes. Después de injertarse el nódulo de la especie extraña, el corazón trabaja durante un cierto tiempo con el ritmo ventricular; pero al cabo de dos a seis días, el nódulo sinusal injertado recupera su función, sea regularmente, sea con intermitencias. El estado funcional del nódulo injertado puede permanecer, según el caso, de 5 a 20 días. Después se establece de nuevo el tipo aurículo-ventricular como en un animal sin nódulo sinusal. No hay nunca una organización del injerto como en la auto u homeotrasplatación; siempre la autopsia revela finalmente en la heterotrasplatación, una cicatriz fibrosa, que reemplaza al injerto.

Los experimentos de trasplatación del nódulo sinusal, confirman brillantemente los hallazgos anteriores de *Demoor*, *Haberlandt* y otros. El conjunto de todas estas observaciones ex-

perimentales deja poca duda de que en el nódulo sinusal, y muy probablemente también en los nódulos auricular y ventricular, se produce una sustancia específica que sirve de estímulo responsable de la autonomía cardíaca.

Por la experimentación, llegamos en la fisiología del corazón, a un concepto que parece englobar los fenómenos de la regulación del ritmo cardíaco en el gran marco de los fenómenos humorales u hormonales. Vamos a tratar este gran problema en la tercera conferencia.