

## Estudios experimentales sobre la influencia de la nicotina y otros venenos sobre los ganglios simpáticos periféricos

CON 5 FIGURAS

por

**Ernst Herzog**

Desde las investigaciones clásicas de Langley y sus colaboradores, sobre la influencia de la nicotina en los ganglios simpáticos periféricos, es curioso que sólo rara vez se intentó buscar un fundamento morfológico para ello, en la mayoría de aquellos casos se trataba meramente de comprobar la influencia que el vicio de fumar ejercía sobre el organismo o de tratar de aclarar la génesis de la arterioesclerosis. Para el estudio de las intoxicaciones en el Manual de la Anatomía e Histología Patológica Petri cita solamente a Vas (1894), Zebrowski (1908), C. v. Otto (1911) y Danisch (1928), quienes en sus estudios sobre la intoxicación nicotínica y sobre la arterioesclerosis, tomaron también en consideración al sistema simpático. Sin embargo en ningún caso se emplearon todos los métodos neurohistológicos indispensables, y a menudo sin extender la investigación a los más importantes ganglios simpáticos.

Vas, cuyo trabajo original no nos ha sido posible conseguir, encontró alteraciones demostrables histológicamente en el protoplasma de las células nerviosas de los ganglios simpáticos cervicales, torácicos y abdominales, en conejos intoxicados durante semanas con nicotina, desgraciadamente no hemos podido inquirir detalles sobre estas alteraciones, así como desconocemos igualmente las dosis y las concentraciones de la nicotina empleada. Sin embargo es fácil suponer que dada la imperfección de los métodos neurohistológicos de aquellos tiempos, aquellos estudios no satisfagan las exigencias modernas. Zebrowski, en dilatadas investigaciones respecto a la influencia del humo del

tabaco sobre los vasos sanguíneos de los conejos, aplicó la nicotina de maneras muy diferentes, como humo de tabaco, en forma de extracto intravenoso, etc., y encontró en un cierto porcentaje de los casos alteraciones aórticas más o menos pronunciadas, pero solamente en un segundo trabajo, de menor extensión, hizo el estudio histológico de los ganglios simpáticos del corazón, en cuatro conejos que habían respirado humo de tabaco.

En esta última ocasión sólo en dos de los animales se presentaron atrofiadas de las células ganglionares, así como alteraciones nucleares con formación de vacuolas. Además pudo observar al lado de ciertos grupos celulares con granulaciones de Nissl bien teñidas, otros grupos con tensión débil y gránulos pequeños. Pero según nuestras observaciones tanto en material humano como de experimentación, hay que ser muy escéptico en cuanto a la interpretación de las atrofiadas celulares y nucleares, así como frente a la coloración más pálida de ciertas células nerviosas. También la atrofia de los gránulos de Nissl citada por este autor, es un concepto impreciso, ya que en el conejo sólo se observan normalmente granulaciones muy finas en vez de los gránulos groseros que se observan en otras especies.

De un interés especial habría sido sobre todo el examen de los ganglios cervicales mayores y los ganglios de las cadenas laterales, ya que sus células de mayor tamaño son más fáciles de representar y ya que la acción tóxica de la nicotina no puede limitarse a ciertos y determinados ganglios. C. v. Otto, que se ocupó preferentemente con la influencia de la nicotina sobre el corazón, inyectó 12 conejos, diariamente, por vía intravenosa con una solución de nicotina pura (Merck) al 1:10000, diluída en suero fisiológico durante 4 meses, usando después una solución concentrada al 1:1000. Un animal fué sacrificado a los 4 meses y otro a los 5 meses, habiendo recibido el primero 0,015 grs. y el segundo 0,03 grs. de nicotina pura. En ninguno de estos animales se encontraron alteraciones ni en el sistema vascular ni en el corazón. En los diez conejos restantes, que habían recibido durante 10 meses un término medio de 0,1 grs. de nicotina intravenosa, pudo comprobarse el estado inicial de la arterioesclerosis, pero para no prejuzgar nada, quisiéramos hablar meramente de una esclerosis de la media o del tipo de la llamada esclerosis adrenalínica, la cual como sabemos no puede identificarse con la arterioesclerosis humana. Desgraciadamente sólo en tres de los animales intoxicados con nicotina durante 10 meses se hizo el estudio de los ganglios cardíacos. Las alteraciones encontradas en estos casos consistieron en tigrólisis de las células ganglionares con atrofia, así como también vacuolización en un cierto número de las grandes células ganglionares. También se ha descrito como hallazgo patológico, la localización periférica del núcleo en casos con atrofia de los gránulos de

Nissl. Las alteraciones observadas eran relativamente discretas según el autor, así en el primer caso se encontraron alteraciones en cada quinta o sexta célula, y en el segundo caso sólo en cada tercera célula y en el tercer caso alteraciones aun más discretas. Analizando las figuras reproducidas en este trabajo no se tiene de ningún modo una impresión segura de una alteración característica de las células ganglionares simpáticas. También en este caso es muy sensible que no se hayan examinado los ganglios cervicales mayores y los ganglios de las cadenas laterales. Ya anteriormente hemos insistido en las fuentes de error provenientes de un método de investigación imperfecto, lo que también se aplica a estos casos. En cuanto a las experiencias de Danisch, no pueden interpretarse estas como intoxicaciones nicotínicas puras, ya que las inyecciones de nicotina se combinaron con aceite colesterinado o con adrenalina, no pudiéndose saber en definitiva que es lo que debe atribuirse a la una o a la otra de estas sustancias. Resumiendo por lo tanto los hallazgos sobre las alteraciones a nivel de los ganglios simpáticos durante una intoxicación con nicotina de corta o de larga duración, por medio de pequeñas dosis intravenosas en el conejo, tenemos que este material no es en manera alguna decisivo, es decir hasta hoy día no se ha probado de una manera clara y precisa que la nicotina, considerada como un tóxico electivo del sistema simpático, acarree determinadas alteraciones morfológicas, demostrables a nivel del sistema nervioso simpático, ni tampoco existe uniformidad de criterio en cuanto a la localización de estas alteraciones. Pero estas interrogantes adquieren día a día mayor importancia práctica, porque nuestros conocimientos sobre las alteraciones producidas por el abuso del tabaco son aun muy imprecisas y aun contradictorias. Como la arterioesclerosis, entre otros factores sería favorecida por el abuso de la nicotina, sería de un interés especial la comprobación de la génesis de esta enfermedad con posible participación del sistema nervioso simpático, como ya ha sido sostenido por algunos autores (Staemmler, Danisch, etc.)

Nosotros mismos hemos tratado por de pronto de adquirir alguna claridad respecto a ciertos problemas iniciados por algunos investigadores que nos han precedido. Para esto partimos por de pronto de la experiencia clásica de Langley, que dice que al hacer una pincelación durante algunos minutos de un ganglio simpático (del ganglio cervical superior), con una solución de nicotina del  $\frac{1}{2}$  - 1% se produce una sección fisiológica de las fibras preganglionares, esto es que al excitarse estas fibras no se produce su acción normal, esto es que no se observa dilatación pupilar ni vasoconstricción en el territorio correspondiente. Como sabemos que las fibras preganglionares se subdividen y terminan dentro de los ganglios en forma de de-



terminados aparatos terminales, alrededor de ciertas células ganglionares (Cajal, Dogiel, Lenhossek, de Castro, Greving, Lawrentjew), teniendo una conexión más o menos estrecha con dichas células (conexión o contacto), deberíamos según esto encontrar una alteración morfológica, precisamente en esta zona de transición. A esto puede oponerse evidentemente, por una parte el hecho de que la representación morfológica de estas terminaciones preganglionares es muy incierta, está rodeada de las mayores dificultades técnicas, y aun es todavía bastante problemática, y por otra parte, según nuestras experiencias en hechos semejantes, no podemos esperar alteraciones histológicas, morfológicamente demostrables, con nuestros métodos corrientes, después de la acción de un tóxico durante tan breve lapso de tiempo. A pesar de esto, podría pensarse en la posibilidad que debido a la ausencia del impulso, a consecuencias de la interrupción de la conducción por la nicotina se produjera un fenómeno morfológico, semejante al que se observa en la excitación primaria de Nissl. Esta puede comprobarse aun a las 24 horas después de la sección del cilindro-eje de su cuerpo celular correspondiente. Nosotros podemos suponer que no sea imposible que dicha reacción pueda aparecer aun dentro de un tiempo más breve y aun sin que sea necesaria una sección completa. En la primera parte de nuestro trabajo tratamos de buscar un apoyo a esta hipótesis.

La segunda interrogante se concretó a averiguar si siempre, invariablemente, se encontraba una alteración demostrable con seguridad a nivel del sistema nervioso simpático, en una serie de animales (conejos y perros), que habían sido intoxicados crónicamente durante tiempos diversos y con distintas concentraciones de una solución de nicotina, por vía intravenosa. Desgraciadamente estas experiencias quedaron incompletas, pues por razones ajenas a nuestra voluntad hubieron de ser interrumpidas, no pudiéndose hacer tampoco el examen de los centros vegetativos en el cerebro y en la médula.

Finalmente tuvimos ocasión, gracias a la amabilidad del señor Prof. Schuebel (Pharmakol. Inst. d. Univ. Erlangen) de examinar los ganglios simpáticos cervicales de más o menos 80 gatos de experimentación, a los cuales se les había inyectado una serie de sustancias farmacológicamente activas, respecto al simpático, tanto excitadoras, inhibitoras y otras más, y los cuales por término medio habían muerto una o dos horas después de la aplicación, o bien habían sido sacrificados. Estos casos que no detallaremos sirvieron exclusivamente para comprobar si era posible registrar alteraciones morfológicas a nivel del simpático, después de una acción de tan corta duración.

En cuanto a la técnica, se sometieron los ganglios a los métodos de Nissl y Bielschowsky-Gross, empleándose además la tin-

ción de las vainas medulares, según **Spielmeier** y una coloración de las grasas con Sudan III. En parte se hicieron cortes seriales de estos ganglios.

## GRUPO I

**Gato (K 95)**, de 4 kg. de peso, es narcotizado con 6,25 grs. de uretano. A ambos lados se preparan los simpáticos cervicales y los nervios vagos. La excitación eléctrica de las fibras pre y postganglionares, produce dilatación pupilar y aumento de la presión arterial, excitando el vago baja la presión sanguínea. En seguida se procede a la pincelación con una solución de nicotina al 1% del ganglio cervical superior derecho. Al excitar ahora las fibras preganglionares no se observa la dilatación pupilar. Inmediatamente después de esta excitación se produce la muerte del animal. El tiempo durante el cual se produjo la acción de la nicotina sobre el ganglio, sólo duró en total algunos minutos. El ganglio es fijado inmediatamente en alcohol del 96%, incluido en celoidina, cortado en serie y teñido según el método de Nissl, lo mismo se hace con el ganglio del lado izquierdo, para que sirva de control. Al proceder al examen histológico de estas preparaciones no se observa ninguna alteración, que llame la atención, ambos ganglios presentan el mismo aspecto. Todas las células simpáticas se han teñido perfectamente, no existe ningún indicio de tigrolisis central ni periférica, o sea signos de una irritación primaria, tampoco pudo comprobarse ninguna alteración en cuanto al tamaño de los gránulos de Nissl. Tampoco se encontró atrofia celular, como pudo comprobarse procediendo a su medición, ni tampoco existían alteraciones nucleares. También las fibras nerviosas se coloreaban de una manera absolutamente normal. Naturalmente se puso especial cuidado en observar las células ganglionares periféricas, ya que era de suponer que la acción tóxica de la nicotina sería a nivel de ellas de una intensidad máxima. Normalmente las células ganglionares superficiales son angostas y alargadas, coloreándose por lo general con un tinte más oscuro que las células centrales, sin embargo en el caso presente no pudo comprobarse ninguna alteración en su estructura.

**Gato (K 206)**, también en este caso se hizo la experiencia de **Langley** en su forma habitual, procediéndose inmediatamente después a la fijación del ganglio cervical superior en alcohol. El examen de los cortes tampoco indicó en estos casos ninguna alteración.

**Conejo X.** Ejecución del experimento de **Langley** e investigación histológica del ganglio cervical superior, según el método de Nissl, resultado igualmente negativo, como los precedentes.

## Modificación del experimento de Langley

En tres conejos se procedió a la extirpación del ganglio cervical superior durante la anestesia cloroformo-etérea, colocándolos durante tiempos variables en una solución de suero fisiológico, con un cierto agregado de solución de nicotina al 1%, el todo a temperatura del cuerpo.

**Conejo I a**, animal de control: El ganglio cervical superior extirpado, se mantuvo a temperatura del cuerpo durante media hora en una solución de suero fisiológico, después se fijó en alcohol de 96%, se incluyó en celoidina y se tiñó según el método de Nissl. El cuadro celular aparece en conjunto inalterado, en todas partes puede reconocerse una tinción buena y uniforme. Las células ganglionares como ocurre habitualmente, dejan reconocer tres diversos tamaños de células, esto es, un tipo celular grande, otro mediano y otro pequeño. En estas últimas sólo ha quedado para las granulaciones de Nissl una estrecha zona mar-

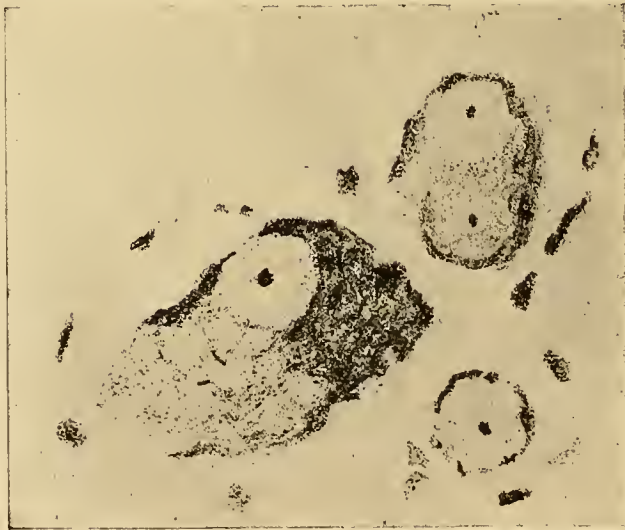


Fig. 1. Tres tipos celulares nerviosos del ganglio cerv. sup. del conejo III. Tinción de Nissl. Estructura normal de las células.

Obj. Zeiss inmersión  $\frac{1}{12}$ , Oculario 3.

ginal alrededor de la vesícula nuclear, ya que el núcleo ocupa la mayor parte del cuerpo celular (ver fig. 1). Los otros dos tipos celulares contienen granulaciones de Nissl finas, distribuidas difusamente por todo el cuerpo celular (v. figs. 1 y 2) o bien



en forma de un fino aparato reticular (v. fig. 3). Nosotros, lo mismo que Pastori, habíamos señalado ya hace algún tiempo, el hecho, de que las llamadas granulaciones de Nissl podían presentarse a veces en forma de un aparato reticular, dentro de las

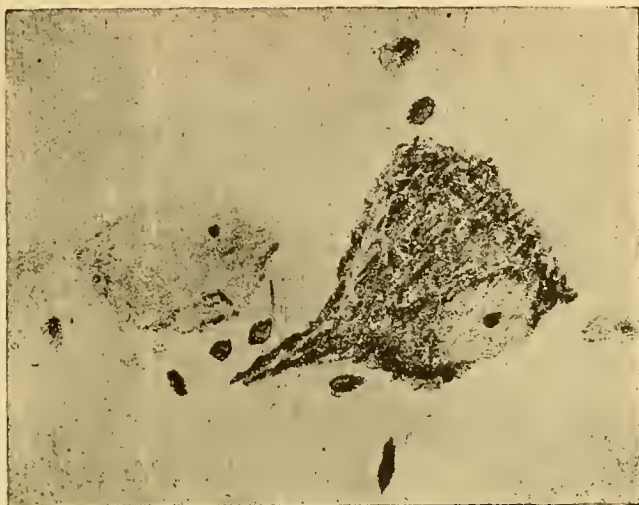


Fig. 2. Dos células del ganglio cerv. sup. del conejo III. La célula pequeña parece alterada, pero en verdad está solamente situada en otro plano. Tinción de Nissl.

Obj. Zeiss inmersión  $\frac{1}{12}$ , Oculario 3.

células ganglionares del simpático, depositándose posiblemente las granulaciones en estrecha relación con el retículo neurofibrillar.

En la periferie del ganglio llaman la atención ciertas células con prolongaciones gruesas, bien teñidas. Estas células marginales contienen también en parte pequeñas formaciones vacuolares irregulares, que en ocasiones suelen alcanzar hasta la inmediata vecindad del núcleo. Además se nota en uno de los bordes longitudinales del ganglio, células preferentemente pequeñas, en el otro borde células preferentemente grandes, mientras que al centro ambas se encuentran entremezcladas.

**Conejo II b.** Se extirpó el ganglio cervical superior izquierdo, sumergiéndolo a temperatura del cuerpo, en una solución de 4 cc de suero fisiológico, más 6 gotas de una solución al 1% de nicotina, durante media hora. Fijación en alcohol y tinción según el método de Nissl. El cuadro histológico corresponde en absoluto a la preparación de control del conejo I a.

**Conejo III c.** También en este caso se extirpó el ganglio cervical superior, sumergiéndole durante media hora en una solución de 4 cc de suero fisiológico más 1 cc de una solución al 1% de nicotina, a temperatura del cuerpo. Fijación en alcohol y tinción según el método de Nissl.

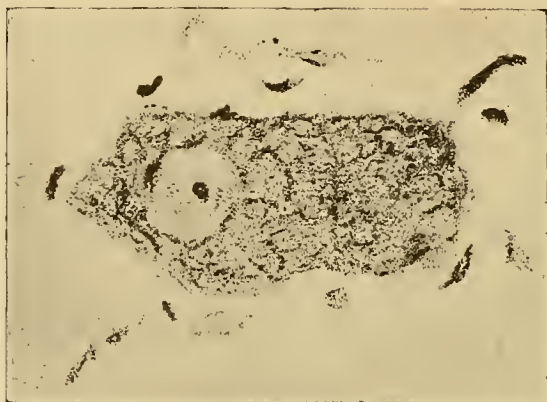


Fig. 3. Gran célula simpática normal del ganglio cerv. sup. del conejo III. Tinción de Nissl. Obj. Zeiss inmersión  $\frac{1}{12}$ , oculario 3.

En los cortes se observan muy bien las granulaciones de Nissl, no se ven alteraciones nucleares, ni atrofia celular, ni vacuolas. Las prolongaciones celulares se han coloreado en parte.

### Conclusiones del grupo I

En dos gatos y un conejo, en los cuales se había hecho el experimento clásico de Langley, o sea, se había hecho la pincelación con una solución al 1% de nicotina, durante algunos minutos, a nivel de los ganglios cervicales superiores, no se encontraron histológicamente alteraciones apreciables según el método de Nissl. Según nuestro parecer, solamente podían esperarse alteraciones comprobables morfológicamente después de una acción del tóxico por tan breves instantes, a nivel del protoplasma celular o sea a nivel de las granulaciones de Nissl, ya que éstas reaccionan primero, después al hacer cualquier intervención, representando indudablemente la parte más sensible, mientras que el núcleo y el aparato neurofibrillar vendrían en un segundo término. Como estas alteraciones esperadas no pudie-



ron comprobarse, quiere decir que la parálisis que se observa fisiológicamente en el punto de contacto dentro de los ganglios simpáticos, o sea a nivel de la transición entre las fibras preganglionares y la célula nerviosa misma, dependería ya sea de un cambio físico-químico que aun se escapa a nuestros actuales métodos neurohistológicos, o bien que se limita exclusivamente al punto de contacto o de continuidad, región que tampoco nos es posible representar con precisión actualmente.

Sin embargo, creemos más laudable la primera hipótesis. En nuestras experiencias no se tomó en consideración la investigación histológica de las células simpáticas de los cuernos laterales de la médula cervical superior, a nivel de las cuales podían esperarse igualmente alteraciones, ya que se trata de las células de origen de las fibras preganglionares, pero posiblemente también para ello sea demasiado breve la intervención del tóxico, de todos modos valdría la pena el estudio de este punto que dejamos indicado. En cuanto al método de Langley modificado, en que se procede a sumergir el ganglio cervical durante media hora, a temperatura del cuerpo, en una solución diluída de nicotina, era de esperar con mayor razón que en este caso se observarían las alteraciones supuestas en la experiencia original de Langley, ya que se trataba de una acción más duradera y por tanto más intensiva de la nicotina sobre los ganglios separados del cuerpo, especialmente en las capas superficiales, en donde era lógico suponer una acción más eficaz del líquido impregnante. El hallazgo aislado de pequeñas vacuolas a nivel de las células ganglionares superficiales, no nos parece lo suficientemente inequívoco para ser valorado debidamente.

## GRUPO II

En este grupo se trataba en principio de la influencia de una intoxicación crónica con nicotina en conejos y perros por medio de la administración intravenosa de nicotina o de una alimentación directa con tabaco. Según los hallazgos escasos y en parte insuficientes de investigadores anteriores debía esperarse en tales casos, alteraciones bien determinadas a nivel de los ganglios simpáticos, como en parte y aunque en pequeña escala lo suponíamos también nosotros para los casos de las intoxicaciones agudas. En primer lugar debía pensarse en la atrofia celular, disminución del número de las células ganglionares, hinchazón celular o sea la irritación primaria de Nissl, con tigrolisis, degeneración nuclear y destrucción de fibras nerviosas y aun posible proliferación crónica conjuntival. En este caso era de esperar hallazgos positivos, empleando cualquiera de los diferentes métodos de investigación.

De acuerdo con las primitivas observaciones de **Cajal**, de las nuestras, de las de **de Castro** y **Lawrentjew**, en forma de figuras esféricas, piriformes y formaciones de asas en la vecindad de las células ganglionares, y de vez en cuando, en relación directa con la terminación de las fibras preganglionares, suponíamos encontrar tales manifestaciones degenerativas, que también han sido llamadas por **Lawrentjew** como "fenómenos esféroïdales", precisamente en estos casos, como signos de una lesión de los aparatos terminales preganglionares. Partiendo del hecho, de que por la intoxicación con nicotina se produce interrupción de la conducción del estímulo de las fibras preganglionares a las células ganglionares, era de suponer que se observarían formaciones esféroïdales degenerativas, como las descritas por **Lasowsky** y **Lawrentjew** a nivel de los ganglios cardíacos en casos de arterioesclerosis y después de las secciones experimentales del simpático, precisamente a nivel de los aparatos terminales de las fibras preganglionares. Desgraciadamente, también en este caso en que cifrábamos nuestras mayores esperanzas, sufrimos una gran decepción con la investigación microscópica, como podrán apreciarlo por los detalles que siguen.

En este grupo deben comprenderse sobre todo tres conejos, que habían recibido durante largo tiempo, diariamente, inyecciones de diversa concentración, por vía intravenosa de una solución de nicotina (clorhidrato de nicotina **Merck**). Desgraciadamente el conejo II hubo de ser eliminado, pues se perdió por un incidente involuntario.

**Conejo I.** Recibió durante más o menos mes y medio una inyección intravenosa diaria de una solución de nicotina al 0,1% o sea en total 0,0475 grs. de clorhidrato de nicotina **Merck**. Cada vez que se hacía la inyección se observaba una marcada miosis y temblor de las extremidades, así como una mayor frecuencia del ritmo cardíaco y respiratorio, a la cual seguía al poco rato una parálisis pasajera. Todos estos fenómenos regresaban a los pocos minutos. Después de 1½ mes se trató de extirpar los ganglios simpáticos cervicales durante la anestesia clorofórmica, pero el animal murió durante la narcosis. De los ganglios cervicales, uno se echó inmediatamente en alcohol al 96% para el método de **Nissl** y el otro en formalina al 10% para el método de **Bielschowsky** y otros. En la autopsia sólo se pudo comprobar la existencia de extensos focos escleróticos y calcificados en la aorta abdominal, tal como corresponde a las descripciones de **Zebrowsky**. Histológicamente se trata en estos casos de una intensa calcificación de la media, sin infiltración grasosa de la íntima, o sea de una alteración que no puede identificarse así no más con la arterioesclerosis humana. No se encontraron alteraciones apreciables en el encéfalo. Nosotros no procedimos al

examen histológico de otros órganos, pues tratábamos de averiguar exclusivamente si existían alteraciones demostrables morfológicamente a nivel de los ganglios simpáticos, causadas por la intoxicación nicotínica.

El ganglio cervical superior teñido con el método de Nissl dió la siguiente imagen: Las células ganglionares presentan a grandes rasgos los tres diversos tipos, con su distribución cuantitativa normal (v. fig. 4). En todas las células ganglionares se observan granulaciones de Nissl de distribución difusa, a me-



Fig. 4. Vista general de un corte del ganglio cerv. sup. del conejo I, intoxicado con nicotina. Células nerviosas sin alteraciones. Tinción de Nissl. Obj. Zeiss A, oculario 3.

nudo también en forma de una sustancia tigróide acumulada en las zonas marginales, y a veces también en forma reticular dentro del protoplasma celular. Los núcleos presentan todos una estructura perfecta, igualmente los nucléolos, a menudo se observan dos núcleos en una célula. Las fibras nerviosas no presentan alteraciones, en el intersticio sólo llaman la atención algunas células cebadas de distribución difusa. No se pudo comprobar una proliferación conjuntival. Por mediciones celulares y comparación con animales de control, no se pudo comprobar una atro-



fia de las células ganglionares, tampoco se observaron necrosis, ni fenómenos de neuronofagia. Aun los cortes seriados del ganglio no demostraron ninguna alteración apreciable en otros planos. Tampoco empleando los otros métodos pudo comprobarse alteración patológica alguna en el ganglio cervical superior del otro lado.

**Conejo III.** Recibió durante más o menos 2 meses una inyección diaria, intravenosa de una solución al 0,25% de nicoti-



Fig. 5. Células nerviosas normales del ganglio cerv. sup. del conejo III. con coloración especial de las neuro fibrillas según **Bielschowsky-Gross**. Obj. Zeiss inmersión  $\frac{1}{12}$ , oculario 3.

na pura, en total 0,15 grs. de ésta. Después de cada inyección se observaron invariablemente los mismos fenómenos ya descritos en el animal N.º I, eso sí que en un grado más intenso. La au-

topsia también en este caso demostró una calcificación de la media de la aorta, como en el animal I. La investigación histológica de los ganglios cervicales superiores con los métodos de Nissl, Bielschowsky, Spielmeyer y con Sudan III, fué tan negativo como en el conejo I. Las figuras 1, 2 y 3 muestran diversas imágenes de Nissl de los ganglios cervicales superiores de este animal, que corresponden en absoluto a lo normal. La figura 4, muestra finalmente un vistazo con débil aumento para apreciar la cantidad y la distribución de los diversos tipos celulares. Tampoco en este sentido puede anotarse ninguna variante patológica. En la figura 5, destinada a servir de complemento a las imágenes Nissl, se trata de una impregnación argéntica según Bielschowsky-Gross. Sin embargo debemos recalcar que este método no resultó de una manera uniforme y perfecta en todos los conejos, especialmente los aparatos terminales pericelulares de las fibras preganglionares no siempre pudieron ser bien representados. Estos hechos corresponden también a las experiencias de otros autores, como ser Lawrentjew, que han trabajado mucho y con excelentes resultados, usando los métodos de impregnación argéntica. Respecto a este resultado negativo, precisamente en conejos no sabemos nada, pero seguramente se trata de fenómenos de orden físico-químico.

Además pudimos examinar los ganglios simpáticos cervicales de dos perros que habían sido intoxicados durante años con nicotina para otros fines, que debemos a la amabilidad del señor Prof. Kirch (Patholog. Inst. Erlangen).

Perro N.º 108. Fué tratado durante 4 años con dosis crecientes de nicotina (Merck), en forma de inyecciones; en un comienzo recibía diariamente 2 cc de una solución al 1% de clorhidrato de nicotina, después dos veces al día, de 1-2 cc de una solución de nicotina al  $\frac{1}{2}$  %, después 3 veces al día de 0.6 a 1 cc de una solución de nicotina al 2%. Después de más o menos 4 años se produjo la muerte del animal. En la autopsia no se encontraron alteraciones apreciables, ni aun a nivel de los vasos. Las investigaciones histológicas de los ganglios simpáticos dieron un resultado igualmente negativo.

Perro B. N.º 113. Fué alimentado durante algunas semanas primero con 4 grs. y después con 8 grs. de tabaco diariamente. A partir de la 4.ª semana recibió diariamente 10 grs. de tabaco y dos veces al día 0,4 cc de una solución al 0,5% de nicotina. En el segundo año se aumentó la solución de nicotina a 0,6 cc diarios y durante el tercer año recibió diariamente 30 grs. de tabaco y tres veces al día 0,4 cc de una solución acuosa de nicotina al 2%. Después de 4 años se sacrificó el animal que por enfermedad últimamente ya no comía más tabaco. Durante la autopsia, sólo pudo comprobarse en la aorta, a nivel de la des-

embocadura de las intercostales, algunos engrosamientos circunscritos de la íntima, también aunque en menor grado se observó esto a nivel de las coronarias. La investigación de los ganglios simpáticos fué igualmente negativa, como en el caso anterior.

### GRUPO III

Este grupo abarca 70 gatos, cuyos ganglios simpáticos cervicales fueron puestos amablemente a nuestra disposición por el señor Prof. Schuebel (Pharmakol. Inst. Erlangen). A estos animales se les había inyectado durante la narcosis con uretana por vía intravenosa, en dosis minimales, substancias simpático-tónicas o simpático-inhedoras, con el objeto de hacer ciertas pruebas farmacodinámicas. Entre otras se emplearon ergotina, ginergeno, efetonina, ergotamina, ergotoxina, clavipurina, extracto de sécale, suprarrenina, secacornina. La mayoría de los animales murieron en un espacio de más o menos una hora, después de iniciada la experiencia. Nosotros no elegimos este material desde en un sentido determinado, especialmente bajo un punto de vista farmacológico, y por lo tanto nos ahorraremos aquí la reproducción de los protocolos detallados. Sólo nos interesaba tratar de pesquisar posibles alteraciones a nivel de los ganglios simpáticos, aun cuando a primera vista dicha eventualidad era muy peregrina, ya que se trataba de una acción que había durado breve tiempo y en la mayoría de los casos no se habían usado substancias simpático-tropas. De las substancias empleadas, sólo la ergotamina, ergotoxina, ginergeno, clavipurina, sulfato de metano y ergotamina y extracto de sécale cornutum. obran paralizando el simpático, tratándose posiblemente por lo general de una acción a nivel del aparato terminal, como se supone. Histológicamente los ganglios se estudiaron preferentemente con el método de Nissl, pero en parte también según los métodos de Bielschowsky-Gross, Spielmeyer y con Sudan III. Tanto las células simpáticas como sus fibras se encontraron en su totalidad inalteradas. Siempre se pudieron representar perfectamente las granulaciones de Nissl, no pudiéndose comprobar alteraciones nucleares, atrofas celulares o hinchazones celulares. Sólo llamó la atención el frecuente hallazgo de numerosas células cebadas (Mastzellen) en el intersticio de los ganglios, en especial entre los haces de las fibras pre y postganglionares, y esto con independencia de la substancia empleada. En algunas preparaciones se pudo observar también la glándula carotídea, la cual contenía igualmente numerosas células cebadas. En una que otra preparación se cortó también el ganglio nudoso del vago, el cual en el gato está muy próximo al ganglio cervical su-



perior. Tampoco en sus células, ni en sus fibras se encontró alteración patológica alguna.

### Resumen y crítica

En nuestras investigaciones procedimos de tal manera que tratamos de comprobar, en primer lugar, si era posible encontrar alteraciones morfológicas a nivel de los ganglios simpáticos (de preferencia en el ganglio cervical superior, especialmente apropiado por su tamaño) en conejos, gatos y perros que habían sufrido una intoxicación aguda o crónica con nicotina. Como se sabe que la substancia de Nissl y el protoplasma celular, son los primeros en reaccionar frente a los insultos externos, era de esperar alteraciones ante todo a este nivel en los casos de intoxicaciones agudas.

La primera parte de nuestras experiencias, el grupo I, comprendía dos gatos y un conejo, en los cuales se había realizado la experiencia de Langley, pincelando el ganglio cervical superior con una solución al 1% de nicotina, se esperó su resultado positivo, en seguida se procedió inmediatamente a extraer los ganglios fijándolos algunos en alcohol y otros en formalina. Las imágenes, según Nissl no demostraron ninguna variante con respecto a la normalidad. Ni aun los ganglios frescos de tres conejos mantenidos durante media hora a temperatura del cuerpo, en una solución de suero fisiológico con y sin agregado de una solución de nicotina pura, mostraron alteración alguna en el examen histológico.

El hecho de que estas experiencias hayan resultado negativas, puede atribuirse a las siguientes causas. O bien no puede comprobarse ninguna alteración de estos ganglios con nuestros métodos neurohistológicos corrientes, dada la brevedad del tiempo de acción de la nicotina, ya que podría tratarse de fenómenos de orden físico-químico que sólo llegarían a ser visibles en condiciones especiales de experimentación o bien la nicotina no ataca las células ganglionares mismas, sino más bien las "sinapsis" entre las terminaciones de las fibras preganglionares y dichas células. Esta última eventualidad cuenta con mucha verosimilitud, puesto que no sólo de un modo farmacológico fisiológico (Langley), sino también de un modo anatómico (Cajal, Lenhossek, de Castro, Dogiel, Greving, Lawrentjew, etc.), se ha comprobado la interrupción de las fibras preganglionares a nivel de los ganglios simpáticos, pero aun en tales casos estas alteraciones pueden ser visibles o invisibles con los métodos histológicos corrientes. La representación nítida de los aparatos terminales nerviosos a nivel de los ganglios simpáticos, es aun un asunto bastante delicado, y el conejo por experiencia parece

que es poco apropiado para ello. Como nosotros mismos tuvimos poco éxito en cuanto a la representación de los aparatos terminales, no podemos por lo tanto descartar en absoluto la posibilidad de una alteración morfológica visible a este nivel, aunque ella nos parezca poco probable. La otra hipótesis, de la cual partimos, sería aquella de que por la ausencia del impulso, a consecuencias de una interrupción de la conducción por la nicotina, se producirían finísimas alteraciones de la substancia de Nissl y del protoplasma celular, a nivel de las células ganglionares. Si esta suposición se hubiese visto confirmada, se habría probado con ello el hecho de que aun las interrupciones pasajeras pueden hacerse visibles a nivel del neurón afectado. Para el futuro sería de mucho interés en tales casos dedicarle una mayor atención a las células simpáticas de origen de las fibras preganglionares en la médula espinal, porque precisamente durante estas intoxicaciones se produce una condición análoga, aunque más pasajera a las existentes, 24 horas después de la sección de los neuritos correspondientes a nivel de las células motoras de los cuernos anteriores, o sea una irritación primaria de Nissl.

En nuestro segundo grupo se trataba de la acción de una intoxicación crónica con nicotina, a nivel de los ganglios simpáticos cervicales. Para esto se emplearon dos conejos, de los cuales había recibido uno durante  $1\frac{1}{2}$  mes y el otro durante 2 meses una inyección diaria de 1 cc de una solución al 0,1% de nicotina por vía intravenosa. El animal I recibió en total 0,0475 grs. de nicotina pura (Merck), el animal II en total 0,25 grs. Ambos animales no presentaron otras alteraciones anatómicas de importancia, fuera de una marcada calcificación de la media, del llamado tipo adrenalínico. Lo que más llamó la atención fué sin duda la ausencia total de alteraciones a nivel de los ganglios simpáticos. Precisamente en estos casos en que se hizo obrar la nicotina en pequeñas dosis intravenosas durante largo tiempo, y en que los animales presentaron durante la inyección marcada midriasis, hipertensión arterial y calambres, eran de esperar seguras y marcadas alteraciones histológicas a nivel de los ganglios, ya que el hecho de que la nicotina ataque los ganglios simpáticos debe darse por aceptado hoy día. No puede suponerse bienamente que el tóxico haya sido totalmente eliminado, ya que la aorta presentó una marcada calcificación de la media, a no ser que se suponga esto como una afección aparecida espontáneamente, pero casualmente en ambos animales, lo que sería algo forzado. La explicación para este resultado negativo inesperado sólo podría ser, o bien que las dosis y los tiempos de acción de la nicotina han sido insuficientes, o bien que la intoxicación altere exclusivamente las terminaciones de las fibras preganglionares, cosa que por el momento no podemos demostrar. Pero es difícil aceptar que en tal caso no sufran al-

teraciones secundarias las células ganglionares mismas y sus fibras nerviosas. También la primera explicación, de tratarse de una dosis de nicotina y de un tiempo de aplicación insuficiente, no es muy satisfactoria, por ejemplo con respecto a la alteración vascular comprobada. Naturalmente que hasta cierto punto debe tomarse en consideración la idiosincrasia del animal correspondiente frente al tóxico, así como igualmente la posibilidad de un cierto acostumbramiento y de una eliminación parcial de la nicotina. Es conocido el hecho de que los perros reaccionan débilmente frente a la nicotina. Por esto no nos sorprendió tanto el hallazgo histológico negativo a nivel de los ganglios simpáticos de ambos perros, que obtuvimos gracias a un hecho casual, aun cuando en este caso era de esperar encontrarse con ciertas alteraciones morfológicas, pues en ambos casos se trataba de una intoxicación crónica que duró varios años, tanto con pequeñas dosis intravenosas de nicotina como con alimentación con tabaco.

El grupo tercero, compuesto por 70 gatos que habían recibido con el objeto de hacer ciertas experiencias farmacológicas, pequeñas dosis intravenosas de sustancias excitadoras e inhibidoras del simpático durante un lapso de más o menos 1 hora, nos hacía abrigar pocas esperanzas desde el punto de vista neurohistológico. Pero como el material había sido puesto amablemente a nuestra disposición, nos pareció que en todo caso se justificaría la investigación histológica de los ganglios, puesto que bien podría encontrarse en alguno de los casos una que otra alteración. En cuanto a los fármacos empleados, tenían especial interés para nosotros la ergotamina, ergotoxina, ginergeno, clavipurina y el extracto de secale cornutum. Desgraciadamente el resultado histológico fué en estos casos también negativo. Sin embargo pudimos comprobar como hallazgo secundario, en todos los ganglios examinados, una intensa infiltración de células cebadas en el intersticio, entre las células ganglionares, especialmente entre los manojos de las fibras pre y postganglionares, lo que está de acuerdo con nuestras observaciones en la especie humana y en conejos. También la glándula carotídea que se incluyó a menudo en los cortes, presentó igualmente numerosas células cebadas. Es posible que a las células cebadas les corresponda un papel importante en cuanto al transporte de ciertas sustancias indispensables para el sistema nervioso, cuyos pormenores aun ignoramos.

Este sorprendente resultado negativo de nuestras investigaciones no justifica en manera alguna el juicio definitivo de que la nicotina no produzca alteraciones de ninguna especie a nivel del sistema nervioso simpático. Debe seguir indagándose si acaso por ejemplo mayores concentraciones del tóxico, administraciones más prolongadas o aun el empleo de otros animales



más sensibles para la nicotina no darían por resultado un hallazgo positivo en forma de alteraciones morfológicas demostrables a nivel del sistema nervioso simpático. También sería de sumo interés dedicarse en el futuro a la investigación de los centros vegetativos en la médula espinal y posiblemente también en el encéfalo, así como tratar de mejorar la técnica en cuanto a la representación de los aparatos terminales de las fibras dentro de los ganglios simpáticos. Si aun por estos rumbos no se llegara a un resultado positivo, podría esperarse alguna luz de nuevos métodos de observación, dejando de lado las técnicas neurohistológicas corrientes, sobre lo cual esperamos hacer alguna comunicación en el futuro.

---

### INDICE DE LA LITERATURA

- 1) Cajal, R. y: v. L. R. Mueller: Lebensnerven u. Lebens-  
triebe. 3. Aufl. 1931. Jul. Springer, Berlín.
- 2) de Castro: id.
- 3) Danisch, F.: Ziegl. Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 79. 1928.
- 4) Greving, R.: v. L. R. Mueller: Lebensnerven 1931.
- 5) Herzog, E.: id.
- 6) Langley a. Dickinson. Proceedings of the Royal Society  
of London. Vol. 46. 1889. u. Vol. 47. 1890.
- 7) Lawrentjew, B. J. u. Lasowsky, J. M.: Zeitschr. f. d. ges.  
Neurol. u. Psych. Bd. 131. 1931.
- 8) Lawrentjew, B. J.: Zeitschr. f. mikros, anatom. Forsch.  
Bd. 18. 1929.
- 9) Lasowsky, J. M.: Virch. Arch. Bd. 279. 1930.
- 10) Pastori, G.: Pubblicazioni della Università Cattolica del  
Sacro Cuore. Milano. Vol. V. Serie 6. 1929.
- 11) Petri, E.: Die patholog. Anatomie u. Histologie der  
Vergiftungen i. Henke-Lubarsch, Handb. d. pathol. Anat. u.  
Histol. Bd. X. 1930.
- 12) Staemmler, M.: Ziegl. Beitr. Bd. 71. 1923.
- 13) Vas: cit. v. E. Petri.
- 14) Zebrowski, E.: Centralbl. f. Pathol. Bd. 18. 1907 y  
Bd. 19. 1908.