

# Vagotonía.

## La tesis recepcional de Salvador Zubirán

Guillermo Delgado,\* Bruno Estañol-Vidal\*

\* Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### *Vagotonia. The medical thesis of Salvador Zubirán*

#### ABSTRACT

*Salvador Zubirán submitted his thesis for his MD degree in 1923. This thesis falls within the context of the new Mexican physiological medicine and denotes the visionary character of its author. Zubirán appears here as the introducer in Mexico of the physiopharmacological approach in autonomic nervous system disorders.*

**Key words.** *Medical history. 20th Cent. Mexico. Autonomic nervous system. Autonomic diseases. Autonomic drugs.*

Un médico le había dicho hacía tiempo que esto era un síntoma de vagotonía. Leyó en un diccionario, ya antiguo, que había en el organismo algo como una lucha entre la acción de las ramas del nervio vago y las del simpático. La victoria del simpático traía el buen humor y el optimismo y la del vago la melancolía y el pesimismo. Luego leyó en otro diccionario que esta acción contraria del nervio vago y del simpático era fantástica, y, por último, le dijo un médico que la vagotonía no tenía realidad.

**Pío Baroja, *Los caprichos del destino*.**<sup>1</sup>

#### ANTECEDENTES

En su último año en San Ildefonso, el joven Salvador Zubirán Anchondo (1898-1998) conoció a Francisco de Paula Miranda Erostarbe (1890-1950),<sup>2</sup> de quien Ignacio Chávez escribiría años después: “Un hombre que ha sido precursor en los

#### RESUMEN

En 1923 Salvador Zubirán presentó su tesis recepcional para obtener el título de médico cirujano. Esta tesis, inscrita en la tradición de la nueva medicina fisiológica mexicana, denota el carácter visionario de su autor. Zubirán se descubre como el introductor en México del abordaje fisiofarmacológico de las enfermedades del sistema nervioso autónomo.

**Palabras clave.** Historia de la medicina. Disautonomía. Salvador Zubirán. Sistema nervioso autónomo. Pilocarpina.

campos más variados [...] Es el médico que ha desbrozado más brechas y que ha marcado más rumbos en esta era contemporánea. Él introdujo en México los estudios de química sanguínea y las pruebas funcionales en la nefrología; los estudios del metabolismo; la nueva diabetología y la insulina; la dietética –al mismo tiempo que Melo– y la endocrinología, de la que ha sido el más ferviente propagador”.<sup>3</sup> Miranda era además discípulo de José Mesa y Gutiérrez (?-1930), primer director del Manicomio General de la Castañeda (1910-2).<sup>2,4,5</sup>

Al renunciar Samuel García Rodríguez (1862-1957), Miranda (Figura 1) lo sustituyó; impartiría la clase de Psicología, la primera de la mañana, en San Ildefonso.<sup>2</sup> Por encargo de Mesa, el nuevo profesor de psicología invitó a uno de sus alumnos, el orizabeño Manuel Guevara Oropesa (1899-1980), a estudiar por las tardes en su consultorio de la calle Versailles, como preparación para entrar a la Escuela



Figura 1. Francisco de Paula Miranda Erostarbe (Cárdenas de la Peña, 1991).<sup>17</sup>



Figura 2. Fernando Ocaranza Carmona (Graue Wiechers, et al., 2011).<sup>99</sup>

de Medicina. Guevara invitó a su amigo Salvador Zubirán, convirtiéndose ambos en visitantes habituales de Miranda, que por entonces era médico en la Castañeda.<sup>2,5</sup>

Los amigos ingresaron finalmente a la Escuela de Medicina. En el primer año los profesores de anatomía les exigían estudiar del *Traité d'anatomie humaine* de Léo Testut, una obra en varios tomos que, considerando la situación político-económica tanto nacional como mundial, era inasequible para la mayoría del estudiantado. Por fortuna, don José María Zubirán Yépez la compró para su hijo.<sup>2,6</sup> En el segundo año, el joven Zubirán tuvo como profesor de fisiología a Fernando Ocaranza Carmona (1876-1965).<sup>2,7</sup>



Figura 3. Salvador Zubirán, Manuel Guevara Oropesa y Ángel Quevedo Mendizábal en 1923 (Guevara Oropesa, 1973).<sup>2</sup>

Al llegar a clínica propedéutica, el joven Zubirán fue asignado al grupo de Ricardo E. Manuell (1867-1952), el primero en diagnosticar en México la uncinariasis, en el Hospital General.<sup>8,9</sup> Por entonces Chávez era practicante en el mismo nosocomio y mostraba un hondo interés en el uso terapéutico de la digitalina; su tesis versaría al respecto, como lo delata el título: *La digitalina a pequeñas dosis en el tratamiento de las cardiopatías* (1920).<sup>2,10</sup>

Zubirán y Guevara solían frecuentar los pabellones 18 y 19 del Hospital General, donde cundía el pensamiento fisiológico, semilla de Ocaranza (Figura 2), campeón mexicano de la medicina experimental (*médecine expérimentale*) propuesta por Claude Bernard.<sup>2,11,12</sup> Tanto Gastón Melo y Andrade (1887-1933) como Miranda, ahora parte del cuerpo médico del Hospital General, eran partidarios y difusores de la aplicación en la clínica de este pensamiento fisiológico. Por lo cual, enseñaban a pensar en términos fisiológicos.<sup>2,3,10,13</sup>

Posteriormente el joven Zubirán quedó adscrito como practicante en el pabellón 19. Ahí utilizó como referencia bibliográfica el libro *Sémiologie des affections du système nerveux* (1914), de Jules Dejerine, cuando presentó su primer caso clínico. Concluida magníficamente la exposición, obtuvo la amistad de Manuell.<sup>2</sup>

En el último año de la carrera, Mesa aceptó apoyar las tesis de Zubirán y Guevara (Figura 3), compartiéndoles su biblioteca; Miranda se los había presentado con anterioridad. Guevara consagraría su tesis al psicoanálisis. En tanto que Zubirán, después de consultar los libros de Mesa, se decidió por el sistema nervioso orgánico.<sup>2,5,14-16</sup>

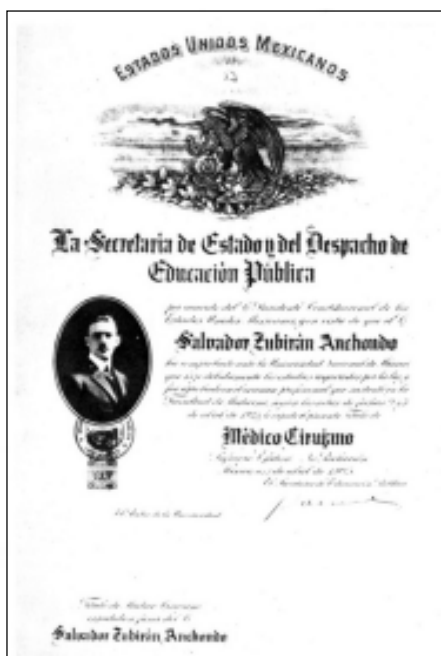


Figura 4. Título de médico cirujano de Salvador Zubirán (Guevara Oropesa, 1973).<sup>2</sup>



Figura 5. Portada de la tesis recepcional de Salvador Zubirán (Zubirán, 1998).<sup>16</sup>

Tras su examen profesional, sustentado el 3 de abril de 1923, Zubirán obtuvo el título de médico cirujano (Figura 4). Había conseguido un resultado aprobatorio por parte del jurado, el cual estuvo integrado por Manuel, Carlos Dublán (1888-1957), Manuel Aveleyra, Viesca Lozano y Ricardo E. Cicero (1869-1957).<sup>17-19</sup> Miranda estuvo presente durante la prueba final y cuando supo el veredicto felicitó afectuosamente al joven Zubirán.<sup>2</sup>

Para celebrar, acudió en compañía de su familia y amigos al restaurante Abel, “uno de los cinco mejores de la Ciudad de México, abajo del Cosmos y el Bach, y un poco mejor que Sanborns y el del Regis”.<sup>2,20</sup> También asistió su novia, Ana María Villarreal.<sup>2</sup>

#### EL CONTENIDO DE LA TESIS

En la portada de la tesis que Zubirán presentó ante el jurado puede leerse el siguiente título: *Vagotonía* (1923) (Figura 5). La impresión de la misma corrió a cargo de la Tipografía La Carpeta, un taller fundado en 1888, que estaba entonces ubicado en el número 53 de la avenida 16 de septiembre.<sup>16</sup>

Al dar vuelta a la página, hallamos un párrafo centrado y justificado, es un agradecimiento en el que debidamente aparecen familiares y maestros; culmina este breve párrafo con una mención especial, con un símbolo de gratitud, hacia Mesa.<sup>16</sup>

De Mesa no existe mucha información.<sup>21</sup> Para agosto de 1895 consiguió el nombramiento de ayudante de anatomía patológica en el Museo Anatomopatológico del Hospital de San Andrés. Cuando el Museo se dividió en tres secciones, Mesa quedó al frente de la sección de Anatomía Patológica, la cual contaba con un Departamento de Patología Experimental.<sup>22</sup> Por encargo de Eduardo Liceaga (1839-1920), presidente del Consejo Superior de Salubridad, Mesa visitó Monterrey para estudiar la epidemia de fiebre amarilla. En su estancia regiomontana estuvo acompañado de Ismael Prieto, bacteriólogo del San Andrés.<sup>23,24</sup> Obtuvo el nombramiento de director del recién inaugurado Manicomio General de la Castañeda en vísperas del Centenario de la Proclamación de la Independencia; duró dos años en el cargo.<sup>5,25</sup> Además, fue profesor de anatomía patológica, deontología médica y clínica psiquiátrica en la Escuela de Medicina, y de psicología en la Escuela Nacional Preparatoria.<sup>26</sup> Dos años después de la tesis de Zubirán, Mesa ingresó a la Academia Nacional de Medicina y ocupó un sillón en la sección de Anatomía Patológica.<sup>21</sup> Al presente, se le considera el introductor de Freud en México.<sup>15</sup> Durante su prolífica vida profesional, sus intereses médicos y científicos no estuvieron limitados al campo de la psiquiatría.<sup>25</sup>

La dedicatoria está en la segunda página, contiene sólo un nombre, a todo lo ancho: Ana María Villarreal.<sup>16</sup>

Siguiendo la huella de sus maestros, desde sus días de estudiante en el Hospital General, Zubirán tuvo necesidad de una práctica clínica fundamentalmente fisiológica.<sup>2</sup> Este sentimiento es patente en la introducción de la tesis, lo ilustran dos citas francesas traducidas al español: una de Alfred Martinet y otra de Henri Roger.<sup>16,27,28</sup> A manera de colofón, Zubirán afirmó acertadamente que el estudio de la vagotonía ofrece un ejemplo de este nuevo pensamiento fisiológico en el que las leyes de la enfermedad son las mismas que las de la salud y que no hay en aquélla más que la exageración o la disminución de ciertos fenómenos que ya se encuentran en ésta.<sup>16</sup>

La tesis se integra por seis capítulos. Al inicio del primero, dedicado a las consideraciones generales, Zubirán se remite hasta Xavier Bichat, el Copérnico de la medicina que complementó sus resultados experimentales con los obtenidos antes por Thomas Willis y Jacques-Bénigne Winslow.<sup>16,29,30</sup> Bichat dividió la vida en animal y orgánica.<sup>31,32</sup> La vida orgánica (*vie organique*), común a los vegetales y a los animales, comprende funciones de dos órdenes distintos. El primer orden es el de la asimilación (digestión, circulación, respiración y nutrición); el segundo, el de la desasimilación (absorción, circulación, exhalación y secreción).<sup>32</sup> En Bichat, el sistema nervioso del gran simpático pertenece a la vida orgánica, de aquí el uso que Zubirán hizo del término “sistema nervioso orgánico”, refiriéndose al sistema nervioso autonómico (*autonomic nerve system*, ANS).<sup>16,31,32</sup> Este último término lo acuñó John Newport Langley (1898), célebre fisiólogo de Cambridge, que además examinó el galimatías nomenclatural que mancilla el estudio del ANS.<sup>31</sup>

El uso en la tesis de otro término y sus derivados (sistema nervioso ganglionar) igualmente revela el influjo de Bichat e incluso el de James Johnstone.<sup>31,32</sup>

Para explicar la distribución periférica y ciertas funciones del ANS, en el mismo capítulo Zubirán reproduce traducido un cuadro sinóptico de André-Charles Guillaume.<sup>16,33</sup>

En un ejercicio histórico, Zubirán separó el estudio del ANS en tres épocas consecutivas: morfológica, fisiológica y fisiofarmacológica. Winslow y Bichat pertenecen a la primera; Bernard, a la segunda y Langley, a la tercera.<sup>16</sup> Asimismo, Erwin H. Ackerknecht y Richard H. Webber publicaron extensos trabajos al respecto.<sup>30,34</sup>

Antiguamente el adjetivo “simpático” incluía al ANS por entero. La división entre ortosimpático (simpático) y parasimpático, originada en 1905, también pertenece a la nomenclatura de Langley. Con anterioridad, en 1898, Langley dividió el ANS en tres sistemas: tectal, bulbosacro y simpático. El adjetivo parasimpático (*parasympathetic*) nació del agrupamiento de dos de estos sistemas –el tectal y el bulbosacro– a causa de sus reacciones farmacológicas comunes. Sin embargo, este término (parasimpático) no se utilizó extensamente en la literatura hasta después de 1930. Langley también advirtió en su libro que algunos investigadores contemporáneos restringen el adjetivo autonómico (o autónomo) al sistema nervioso parasimpático.<sup>16,31,34,35</sup>

Esta tesis ejemplifica muy bien la advertencia de Langley, ya que Zubirán dividió el ANS en dos sistemas distintos: simpático y autónomo, este último en correspondencia con el sistema parasimpático.<sup>16</sup> En la elección de este término Zubirán siguió a Hans Eppinger Jr. (1879-1946) y a Leo Hess (1879-1963).<sup>36,37</sup>

Es claro que la referencia bibliográfica de mayor importancia en esta tesis es *Die Vagotonie, eine klinische Studie* (1910), una monografía de Eppinger y Hess, médicos de la Primera Clínica Médica de Viena, aparecida originalmente en las partes novena y décima de la *Sammlung klinischer Abhandlungen über Pathologie und Therapie der Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, publicación a cargo de Carl von Noorden, el insigne diabetólogo.<sup>36,38</sup> Gracias a Alfred C. Croftan, esta revista conoció una traducción al inglés, los *Clinical Treatises on the Pathology and Therapy of Disorders of Metabolism and Nutrition*. No obstante, la versión estadounidense no era fiel al orden de la original en alemán; por ejemplo, la parte novena trata de gota y no de vagotonía. Estas traducciones dejaron de imprimirse en 1910, el mismo año en que Eppinger y Hess publicaron su monografía en Berlín.<sup>36,39</sup>

En 1906 Noorden sucedió a Hermann Nothnagel como profesor de medicina interna en la Universidad de Viena y como jefe de la Primera Clínica Médica, lugar en que Eppinger y Hess desarrollaron y pulieron su idea sobre la importancia de la neurosis vagal en la histeria (*hysterische Vagusneurosen*); así, nació la hipótesis de la vagotonía.<sup>40-42</sup> La relevancia del trabajo de Eppinger y Hess (Figuras 6 y 7) radica en la aplicación de la nueva farmacología autonómica a una idea previa de su maestro; con justicia Zubirán los ubica en la época fisiofarmacológica del estudio del ANS.<sup>36,42</sup> Al año siguiente de la publicación de Eppinger y Hess, el hijo de Noorden dedicó



Figura 6. Hans Eppinger Jr. en 1925 (Bildarchiv der Österreichischen Nationalbibliothek, Viena).



Figura 7. Leo Hess (Archiv der Universität Wien).

su disertación inaugural a la vagotonía y simpaticotonía en la enfermedad de Graves-Basedow.<sup>43</sup> Trágicamente la Anexión de Austria tajó la colaboración profesional entre Eppinger y Hess.<sup>44,45</sup>

Cinco años después del original, salió a la venta una traducción que los estadounidenses Walter Max Kraus y Smith Ely Jelliffe hicieron de *Die Vagotonie*.<sup>36</sup> El cambio en el subtítulo (*eine klinische Studie* por *A Clinical Study in Vegetative Neurology*) recuerda una traducción posterior de Kraus: *Vegetative Neurology: The Anatomy, Physiology, Pharmacodynamics and Pathology of the Sympathetic and Autonomic Nervous Systems* (1919), libro del neurólogo polaco Henryk Higiér.<sup>36,46,47</sup> Hubo una segunda edición –en Estados Unidos– del trabajo de Eppinger y Hess cuando el escéptico británico Thomas Swale Vincent reseñaba muy severamente la primera.<sup>48,49</sup> Las dos traducciones de Kraus recién referidas compartían colofón; esta casa editorial también tradujo a Sigmund Freud, Carl Jung, Eugen Bleuler, André-Thomas, Emil Kraepelin, Otto Rank, Alfred Adler, etc.<sup>36,47</sup>

La primera edición de esta traducción estadounidense es la que Zubirán halló en la biblioteca de Mesa y la que empleó como referencia principal.<sup>2,16</sup> En la misma línea de Eppinger y Hess, Zubirán describió el antagonismo fisiológico y el equilibrio inestable del ANS, concepciones hoy en día insostenibles.<sup>16,50</sup>

Apoyado en el tercer capítulo de Eppinger y Hess, Zubirán elucidó a continuación el concepto de tono autonómico y definió la vagotonía (o parasimpaticotonía) como un aumento del tono o predominio del sistema parasimpático.<sup>16,36</sup> Revelándose otra vez como partidario del pensamiento fisiológico, Zubirán escribió en ese mismo capítulo: “Así la fisiología de este sistema nos enseña de antemano cuáles serán las manifestaciones de su estado patológico y por otra parte el estudio de su patología ha ayudado mucho a conocer su fisiología”.<sup>16</sup>

De manera análoga, el predominio patológico de la otra división del ANS, del sistema simpático, recibió el nombre de simpaticotonía o síndrome simpaticotónico.<sup>16</sup> Reproduciendo otro cuadro sinóptico de Guillaume, Zubirán profundizó, detalló que ambas divisiones del ANS pueden manifestar aumento o disminución del tono. De modo que existe hipertonia e hipotonía simpática, así como hipertonia e hipotonía parasimpática<sup>16, 33</sup> (hay que tener presente que cuando Zubirán utilizó la nomenclatura de Langley siguió el ejemplo de Guillaume).<sup>31,33</sup> Aclaró luego que la hipotonía de un sistema se manifiesta clínicamente con el predominio del sistema sano.<sup>16</sup> A la hipertonia simultánea de ambos sistemas, Guillaume la denominó neurotonía intrincada (*neurotonie intriquée*), en tanto que Daniel Danielopolu le dio el nombre de anfotonía (*amphotonie*). En la terminología de Guillaume, la sucesión de periodos de vagotonía y de simpaticotonía recibió el nombre de neurotonía alternante (*neurotonie alternante*), y la hipotonía de ambos sistemas, hipotonía total (*hypotonie totale*).<sup>51,52</sup>

El capítulo segundo de la tesis examina la anatomía y fisiología del sistema parasimpático. En lo que toca a la anatomía, aunque no aparece listado en la bibliografía, Zubirán muy probablemente utilizó el Testut, pues la monografía de Eppinger y Hess carece de una sección acerca de la anatomía y, como ya referimos antes, su padre le había obsequiado esta obra desde el primer año en la Escuela de Medicina. Esta hipótesis se apoya en la manera tan fina en que se complementan la descripción de Zubirán respecto a los núcleos del nervio oculomotor y la Figura 700 del Testut; así como la mención de Giuseppe Sapolini del asa memorable (*anse mémorable*); de Wris-

berg, del ganglio de Wrisberg (*ganglion cardiacum Wrisbergii*), etcétera.<sup>2,16,36,53-55</sup>

Zubirán describió al nervio vago (del latín *vagus*, errante) en ese mismo capítulo, llamándolo nervio de la vida (*nerf de la vie*), denominación que remite irremediablemente a la disertación doctoral de Georg Büchner, aquel tífico dramaturgo alemán muerto en Zúrich; aunque, más bien, debería de recordar las letales consecuencias de la vagotomía bilateral (o doble vagotomía).<sup>16,56-60</sup>

La letalidad mencionada es motivo de sorpresa en el lector contemporáneo habituado a asociar de manera automática este procedimiento quirúrgico con la figura de Lester Reynolds Dragstedt. Sin embargo, es menester tener en mente que el procedimiento empleado por Dragstedt no consistía en una doble vagotomía cervical, sino en una vagotomía troncular, en la que el nervio se secciona debajo del diafragma.<sup>59,61</sup>

Un método adecuado para estimar la magnitud de los diversos efectos de la doble vagotomía cervical es recordar otro de los nombres por el que se conoce al nervio vago: cardio-neumo-entérico (*nerf cardio-pneumo-entérique*).<sup>62</sup> De acuerdo con César-Julien-Jean Legallois, el estudio experimental de este nervio empezó con Rufo de Éfeso, quien lo comprimió o ligó bilateralmente.<sup>63</sup> Quizá la primera vagotomía reportada en forma fue la de Arcangelo Piccolomini: el animal vagotomizado murió después del procedimiento.<sup>30</sup> No obstante, es durante el siglo XIX cuando un gran número de fisiólogos notabilísimos se aventuraron en la búsqueda del mecanismo de la muerte posterior a una doble vagotomía cervical.<sup>59</sup> Edward Sharpey Schafer y Sidney Farber abordaron histórica y experimentalmente la incógnita.<sup>60,64</sup> En un análisis experimental contemporáneo, el de Sidney Ochs, además se utilizó una técnica aséptica y antibióticoterapia profiláctica. De cualquier forma, el animal vagotomizado presentó alteración de la peristalsis esofágica acompañada de emesis y desequilibrio hidroelectrolítico, conduciendo esto a un colapso circulatorio.<sup>59</sup>

Dos de los más insignes fisiólogos mexicanos participaron en esta disputa científica. En 1922, Ocaranza y José Joaquín Izquierdo Raudón publicaron, en la *Revista Mexicana de Biología*, órgano de la Sociedad Mexicana de Biología, un artículo acerca de los efectos de la simpático-vagotomía doble en el perro. En un principio admitieron que la doble vagotomía se practicó numerosas veces en distintas especies animales; sin embargo, comentaron que sus resultados agregarían algún dato de ayuda en el esclarecimiento de la enigmática muerte por vagotomía doble.<sup>65</sup>

Antes de pasar al capítulo tercero, que trata de las pruebas farmacológicas y de los reflejos clínicamente útiles, resaltamos el abordaje visionario que Zubirán hizo en su tesis de la neuroanatomía cardiaca.<sup>16,66,67</sup>

El comienzo de este capítulo es un recordatorio del antagonismo fisiológico defendido por Eppinger y Hess. En seguida, compartiendo una justa preocupación de este dúo germanoparlante, Zubirán afirmó que en manos del clínico las pruebas farmacológicas en la exploración del ANS permitirían reconocer alteraciones autonómicas que en el pasado terminaban etiquetadas como neurosis. Además, estos estudios, propios de la época fisiofarmacológica, servirían para instituir terapéuticas racionales y no sólo sintomáticas.<sup>16,36</sup>

En vez de usar la terminología de George Barger y Henry Dale (simpaticomimético, parasimpaticomimético, etc.), Zubirán recurrió a la empleada por Eppinger y Hess al momento de enlistar determinadas sustancias bajo el rótulo de vagotropas.<sup>16,31,36</sup> Subdivide luego las sustancias vagotropas según exciten o inhiban al sistema parasimpático. Dentro del primer grupo se encuentran la pilocarpina, la fisostigmina (o eserina), la muscarina, la acetilcolina y la arecolina; y en el segundo, la atropina y el azul de metileno.<sup>16</sup>

Hay que notar que desde 1914 ya se conocían la adrenalina y la acetilcolina, así como sus efectos respectivos en el ANS: unos simpaticomiméticos, otros parasimpaticomiméticos. Sin embargo, sólo la adrenalina estaba considerada una sustancia endógena. Seis años después de la tesis de Zubirán, Dale, un discípulo de Langley, demostró que la acetilcolina también era una sustancia endógena. El Premio Nobel tardaría aún más, Dale y Otto Loewi lo obtuvieron hasta 1936.<sup>68</sup> De modo que, antes de ser demostrada la naturaleza endógena de la acetilcolina, se conjuraban hormonas hipotéticas propias del sistema parasimpático, por ejemplo, la autonomina (*autonomine*) de Eppinger y Hess; de la que Swale Vincent diría “*is purely imaginary*”.<sup>36,69</sup>

En su monografía, Eppinger y Hess definieron la pilocarpina como “*an exclusively vagotropic drug*”, Zubirán no estuvo muy lejos: “La pilocarpina, sustancia vagotropa por excelencia”.<sup>16,36</sup> Es a causa de esta condición que Zubirán optó por utilizarla, de igual forma, en el diagnóstico de los vagotónicos, siguiendo los lineamientos propuestos por el dúo germanoparlante: “*In the course of investigating the varied reactivity of different patients to pilocarpin hydrochloride (0.01 gm by hypodermic) it has been found that those who react with sweating and salivation*

also show other symptoms which in all probability point to an increased tonicity of the autonomic [parasympathetic]”.<sup>36</sup>

Deseoso por evaluar la utilidad clínica de la prueba de la pilocarpina, Zubirán estudió 11 sujetos aparentemente sanos, todos del sexo masculino, con una edad promedio de  $23 \pm 1$  años. En la realización de estas pruebas acató el siguiente protocolo: “Antes de la inyección de pilocarpina, tomé el número de pulsaciones, el reflejo oculo-cardiaco y la tensión arterial, después de la inyección observé en el sujeto, cada diez minutos, el estado de la sudación, secreción salival y pulso, media hora después tomé nuevamente la tensión arterial, el reflejo oculo-cardiaco y el pulso, un cuarto de hora después tomé nuevamente los mismos datos”.<sup>16</sup>

De este grupo, Zubirán diagnosticó dos casos de vagotonía latente, uno de vagotonía manifiesta y otro de simpaticotonía probable, aserción que comprobaría más tarde con la prueba de la adrenalina. En general, los diagnósticos se integraron evocando el reflejo oculocardiaco, después de la aplicación hipodérmica de la pilocarpina.<sup>16</sup>

El reflejo oculocardiaco (Figura 8), que en la traducción de Kraus aparece como fenómeno de Aschner (*Aschner's phenomenon*), es una variante del reflejo trigémino-cardiaco.<sup>36,70</sup> Fue descrito originalmente por Giuseppe Dagnini en junio de 1908 y cuatro meses después por Bernard Aschner, ginecólogo que durante la Anexión compartiría el destino de Hess.<sup>71-73</sup> Actualmente la mayoría de las publicaciones al respecto provienen de grupos relacionados con la cirugía estrabológica.<sup>74</sup>

En su monografía, Eppinger y Hess no describieron la semiología del reflejo oculocardiaco, se limitan a definirlo como aquella bradicardia dependiente de la presión aplicada sobre el globo ocular, así como a recalcar que se presenta más frecuentemente en los vagotónicos (y que la administración de atropina implica su abolición).<sup>36</sup> En cambio, Zubirán es más descriptivo y didáctico: “La técnica es sencilla, se coloca al sujeto sentado con los ojos cerrados; se cuenta varias veces el número de pulsaciones en un cuarto de minuto, hasta que las cifras obtenidas sean iguales en dos cuartos; se coloca entonces el explorador atrás del sujeto y con el índice y el medio colocados sobre el globo ocular y el pulgar en la nuca, hace una compresión gradual hasta cierto límite de tolerancia que la práctica enseña. Se hace esta compresión durante medio minuto, durante el cual se cuenta el número de pulsaciones en el 1er. cuarto de minuto y en el 2o. cuarto”.<sup>16</sup>

Zubirán reconoció la dificultad de precisar el momento en que un reflejo oculocardiaco es patológico; citó algunas cifras propuestas en la literatura y se adscribió a la opinión de unos franceses, entre ellos, Guillaume.<sup>16</sup> El protocolo acatado por Zubirán para una adecuada valoración de la prueba de la pilocarpina incluía la medición de la presión arterial.<sup>16</sup> Por entonces, en el Hospital General sólo había tres esfigmomanómetros. Uno lo trajo Chávez; otro, Miranda de Estados Unidos. El de Miranda era un esfigmomanómetro aneroide marca Tycos, con el cual Miranda enseñó a Zubirán a tomar la presión arterial.<sup>2,10</sup>

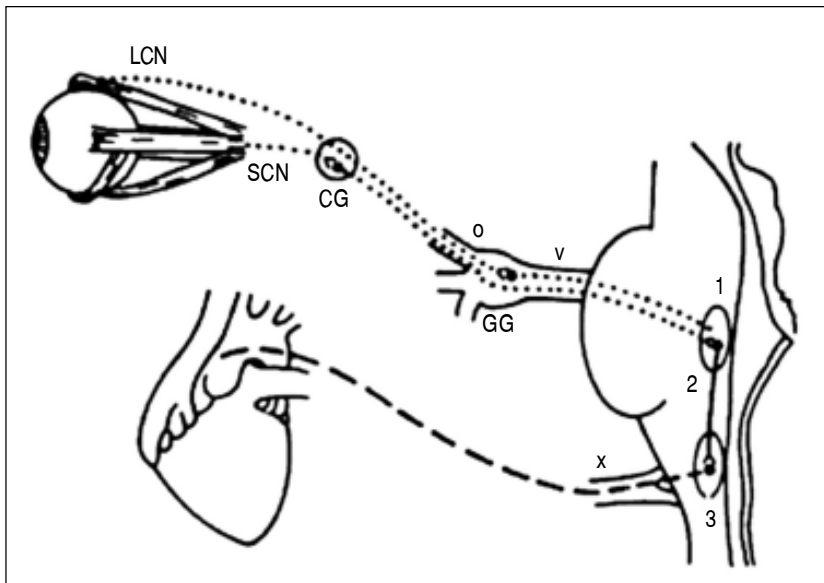


Figura 8. Reflejo oculocardiaco de Dagnini-Aschner. La vía aferente incluye los nervios ciliares largos (LCN) y cortos (SCN); el ganglio ciliar (CG); la rama oftálmica (O) del nervio trigémino (V); el ganglio de Gasser (GG); el núcleo sensitivo principal del nervio trigémino (1); y fibras internunciales cortas (2) que terminan en el núcleo ambiguo (3). La vía eferente inerva el corazón a través del nervio vago (X) (modificado de Dal Santo, 1993).<sup>100</sup>

A partir de la experiencia precedente con la pilocarpina, Zubirán concluyó que esta prueba permitiría diagnosticar correctamente a los vagotónicos. Pensó en adaptarla a la población mexicana, quizá ensayando distintas dosis hasta encontrar la mínima suficiente. Finalmente subrayó un efecto taquicárdico en esta sustancia vagotropa, observación discordante con los resultados en la literatura.<sup>16</sup> La pilocarpina es un agonista muscarínico y, por lo tanto, tiene dos tipos de efectos cardiovasculares: el primero comprende los efectos directos, por ejemplo, la estimulación de los receptores M<sub>3</sub> en el endotelio vasodilata. El segundo, los indirectos, específicamente, el barorreflejo. Este efecto indirecto puede ser más notorio que el directo.<sup>75</sup>

A continuación Zubirán explicó el anfotropismo de la fisostigmina. La influencia de Danielopolu es notoria. Muy interesado en evaluar la utilidad clínica de esta sustancia supuestamente anfotropa, Zubirán inyectó a tres enfermos del Hospital Juárez con distintas dosis: 0.001, 0.00075 y 0.0005. Como los resultados fueron inconcluyentes en la tesis no se profundizó al respecto.<sup>16</sup>

Modificando las palabras a Camille Lian, sugiere Zubirán que la atropina debería ocupar en la vagotonía el sitio que la digitalina ocupa en cardiología, solución propuesta antes por Eppinger y Hess.<sup>16,36</sup>

Acaso Zubirán leyó sobre el reflejo solar (*réflexe solaire*) en los *Comptes Rendus* de la *Société de Biologie* de París, agrupación cofundada por Bernard, pues este reflejo no aparece en la monografía de Eppinger y Hess ni en la obra de Guillaume consignada en la bibliografía.<sup>16,33,36,76</sup> No es hasta la segunda edición de *Vagotonies Sympathicotonies Neurotonies* (1928), publicada cinco años después de la tesis de Zubirán, que Guillaume mencionaría este reflejo.<sup>77</sup>

Descrito a finales del siglo XIX por André-Thomas y Jean-Charles Roux, este reflejo es el equivalente del oculocardiaco en el sistema simpático, detectando entonces a los simpaticotónicos, y consiste en una disminución en la amplitud del pulso durante y después de la compresión bimanual del epigastrio, región que se corresponde con el plexo solar, hasta percibir las pulsaciones aórticas. Esta disminución puede registrarse con un aparato de Pachon.<sup>16,78,79</sup>

El cuarto capítulo explora las relaciones entre las glándulas de secreción interna y el ANS. A tres párrafos del inicial, Zubirán rescató un pasaje muy revelador de *Die Vagotonie*: “*From this it may be justly concluded that the entire vegetative nervous system is under the control of the glands of internal secretion*”. Esta sola cita es suficiente para rebatir a quienes

consideran que el interés y posterior consagración de Zubirán en la endocrinología y en la nutrición implicó el abandono del tema autonómico, por otro nuevo y diferente.<sup>16,36,80</sup> A partir de la cita precedente, el capítulo se transforma en una sucinta revisión de la literatura, sobresalen los nombres de Swale Vincent y Walter Cannon; las alusiones a la hormona imaginaria de Eppinger y Hess disminuyen conforme avanza el texto.<sup>16</sup>

A mitad de la revisión Zubirán refirió el caso clínico de un varón al que diagnosticó simpaticotonía. Este sujeto tenía una prueba de pilocarpina previa que resultó negativa. Guiado por una fuerte sospecha clínica, Zubirán le administró hipodérmicamente 0.001 de adrenalina. El sujeto respondió exageradamente a la hormona, integrándose el diagnóstico de simpaticotonía. No se menciona en el reporte si se buscó el reflejo solar.<sup>16</sup>

El capítulo siguiente, quinto y penúltimo de la tesis, se reprodujo poco después en la revista *Medicina* con el título de *Fisiología patológica del sistema nervioso*.<sup>16,80</sup> Otra vez es patente la impronta del pensamiento fisiológico: “La mayor parte de los síntomas que figuran en el cuadro clínico de la vagotonía, tienen su explicación fisiológica clara”.<sup>16</sup> Cuando Zubirán vio en la proclividad sudoral de los vagotónicos un argumento a favor de la inervación parasimpática de glándulas sudoríparas, los trabajos de Dale acerca de la inervación simpática colinérgica de estas glándulas, e incluso el mero adjetivo “colinérgico”, no estaban ni en el tintero, pues ocuparían las páginas de las revistas de fisiología hasta una década después.<sup>68,81,82</sup>

Con una cita de Eppinger y Hess, Zubirán resumió su descripción clínica y explicación fisiológica de la sialorrea en la vagotonía: “*The typical vagotonic never has a dry mouth*”.<sup>16,36</sup> Luego, en la sección dedicada a las manifestaciones vagotónicas en el sistema digestivo, despuntan como referencia, en su quinta serie, las *Leçons de pathologie digestive* (1922) de Maurice Loeper. Aquí mismo, Zubirán sugirió una vagotonía primaria y otra secundaria. El prototipo de la vagotonía secundaria sería el síndrome de la úlcera de la pequeña curvatura (*syndrome de l'ulcère de la petite courbure*), un síndrome espasmódico en ocasiones emetizante y sialorreico (*syndrome spasmodique parfois émétisant et sialorrhéique*).<sup>83</sup>

Un dromotropismo negativo tan pronunciado que produzca un bloqueo cardiaco funcional o “nervioso” («*nervous*» heart block) es una de las repercusiones vagotónicas, a nivel cardiovascular, más importantes. La inyección de atropina, recomendó



Zubirán, puede solucionar el cuadro. La adrenalina es otra opción; sin embargo, algunas veces puede agravar aún más las manifestaciones vagotónicas.<sup>16,36,75</sup>

En apariencia, la hipótesis de la vagotonía ofrece una explicación fisiológica para el asma bronquial (*sic*): el espasmo de los músculos de Reissessen produce la disnea, el nervio vago inerva los músculos de Reissessen.<sup>16</sup> La presentación frecuentemente nocturna de las crisis asmáticas también hallan respuesta en la hipótesis de Eppinger y Hess. De acuerdo con Julius Bauer, el sueño es un estado de vagotonía fisiológica y, por lo tanto, los efectos de una vagotonía clínica o manifiesta estarían más acentuados por la noche.<sup>16,47</sup>

El capítulo final da una idea de los diversos cuadros clínicos que pueden observarse en la vagotonía. La constitución vagotónica o vagotonía general (*vagotonic constitution, general vagotonia*), la primera de las presentaciones clínicas que Zubirán abordó, es un desequilibrio del ANS con predominio del parasimpático; puede ser aguda o crónica, episódica o permanente. La descripción original de esta entidad es la de Eppinger y Hess, que en su tesis Zubirán reprodujo a partir de la traducción de Kraus.<sup>16,36,84</sup>

Una tarde, en el pabellón 18 del Hospital General, Zubirán diagnosticó un caso de vagotonía general. Se trataba de una mujer de 17 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, ingresada por epigastralgia intermitente con irradiación dorsal de seis meses de evolución. El complejo sintomático acompañante consistía en náusea, sialorrea, diaforesis y opresión precordial. Estos dolores “venían antes de las comidas, se calmaban con ellas, volviendo a presentarse intensos cuatro horas después de comer”. Posteriormente se agregó al cuadro constipación. Zubirán la encontró diaforética y sialorreica, la enferma le refirió manos frías y amoratadas, así como bochornos. Al evaluar la agudeza visual, Zubirán advirtió un espasmo de acomodación (*accommodation spasm*) y, en la exploración torácica, datos de tuberculosis. El reflejo oculocardíaco resultó positivo aun antes de la prueba de la pilocarpina. A los cinco minutos de inyectado el agonista muscarínico comenzó una cefalea palpitante muy intensa acompañada de sialorrea. Quince minutos después la diaforesis era profusa y se agregaron dolor precordial intenso y náusea. El reflejo oculocardíaco volvió a resultar positivo. Como el cuadro clínico no cedió pasada una hora, Zubirán aplicó 0.001 de atropina, resolviéndolo con éxito. Además del tratamiento para la tuberculosis (gotas de tintura de yodo e inyecciones de Azo-



Figura 9. Gastón Melo y Andrade (Guevara Oropesa, 1973).<sup>2</sup>

tyl®), Zubirán le prescribió cinco gotas de atropina cada seis horas.<sup>16,36,85-87</sup>

En segundo lugar, Zubirán abordó el síndrome gastrointestinal, una variante de la vagotonía local (*local vagotonia*).<sup>16,36</sup> Tras una breve introducción al tema, reportó el caso de un enfermo masculino de 24 años que diagnosticó con la forma dispéptica del síndrome. El reflejo oculocardíaco resultó positivo antes y después de la pilocarpina. De manera adicional, Zubirán examinó el jugo gástrico del enfermo, tomando la muestra con un tubo de Einhorn.<sup>16,88</sup> El sondeo duodenal y del examen de jugo gástrico era entonces muy reciente, databa apenas de 1922;<sup>10</sup> la introducción en México estuvo a cargo de Melo (Figura 9). En el examen de este enfermo se encontró hiperacidez a expensas de ácido clorhídrico libre. Zubirán le prescribió gránulos de atropina cada seis horas.<sup>16</sup>

En seguida, consignó el reporte de un enfermo de 42 años de edad, con síndrome de la úlcera de la pequeña curvatura. Internado en el pabellón 7 del Hospital General, este enfermo ocupó la cama número 12. Por el antecedente de un chancro, se le hizo una reacción de Wassermann que resultó negativa. Zubirán también examinó el jugo gástrico de este enfermo. Halló un estómago hipertónico (*estomac hypertonique*) con peristaltismo exagerado (*péristaltisme excessif*) en los estudios radiológicos en serie, método paraclínico introducido igualmente por Melo. Además de la leche y el bismuto, Zubirán le prescribió inyecciones de atropina.<sup>10,16,83</sup>

Por último, expuso el caso de un enfermo masculino de 50 años que diagnosticó con la forma diarreica del síndrome gastrointestinal. Internado en el pabellón 8 del Hospital General, este enfermo yacía en la cama número 18. El reflejo oculocardíaco re-

sultó positivo. Zubirán incluyó en sus pesquisas un examen coprológico, encontrando tránsito rápido; la coprología clínica era otra de las novedosas introducciones de Melo.<sup>10,16</sup>

El síndrome cardiaco, otra variante de la vagotonía local, puede manifestarse en dos formas distintas, la arrítmica y la anginosa. Como no halló ningún paciente con la forma arrítmica, Zubirán comentó en su tesis uno reportado por Izquierdo en la *Revista Mexicana de Biología* –y, de forma abreviada, en *Los Progresos de la Clínica* (Madrid) y en *Endocrinology*–: un enfermo asmático, con una frecuencia cardiaca basal de 54 latidos por minuto, que en el reflejo oculocardiaco reducía su frecuencia basal a la mitad.<sup>16,89-91</sup>

Con la forma anginosa, caracterizada por accesos de falsa angina de pecho, sí encontró un enfermo. Con 25 años de edad, no tenía antecedentes patológicos de importancia. En él, el reflejo oculocardiaco resultó positivo antes y después de la pilocarpina. Aunque la prueba fue positiva, no hubo dolor precordial durante ésta. Por lo tanto, Zubirán le prescribió cinco gotas de atropina cada seis horas.<sup>16</sup>

El síndrome respiratorio es la variante que resta de la vagotonía local, Zubirán reportó un caso diagnosticado en el Hospital General. Se trata de una asmática de 24 años de edad, hospitalizada en el pabellón 18. A la auscultación “sólo se encontró murmullo vesicular débil y estertores subcrepitantes escasos en ambos hemitórax”. El reflejo oculocardiaco resultó positivo en esta enferma.<sup>16</sup>

Zubirán es puntual en la conclusión de su tesis: “Creo poder concluir también, que existe realmente el cuadro clínico de la vagotonía y que no es raro encontrarlo”.<sup>16</sup> En lo que toca a la bibliografía, ésta consta de 34 referencias, de las cuales 22 son francesas, cuatro estadounidenses, dos británicas y dos rumanas; las cuatro restantes pertenecen a México, Alemania, Bélgica y Argentina. De este último par de países provienen los únicos autores citados que después obtendrían el Premio Nobel: Corneille Heymans (1938) y Bernardo Houssay (1947).<sup>92,93</sup> La revista que más veces citó Zubirán fue *Comptes Rendus* de la *Société de Biologie* de París, con ocho publicaciones.<sup>16</sup>

En el índice de la tesis, que procede a la bibliografía, una vez más es notoria la gran influencia de Eppinger y Hess en Zubirán, basta cotejar los temas comprendidos.<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

Con este trabajo, un verdadero estudio clínico, Zubirán se inscribió en una tradición que durante

más de dos siglos y medio ha progresado de manera continua en el estudio del ANS, específicamente en la época fisiofarmacológica de esta tradición. Vislumbrando la significación del tema elegido para su tesis, Zubirán repitió, en el capítulo primero, las palabras de Eppinger y Hess: “*When one stops to consider to what degree the pathology of the peripheral nervous system has been developed, it must be a source of shame to the internist that he must admit that there scarcely exists a pathology of the nervous system of visceral organs worthy of the name.*”<sup>16,31,36</sup> Asimismo, es debido a este trabajo que Zubirán se encumbró y se afirmó como uno de los pioneros de la nueva medicina fisiológica en México.

Esta tesis es parte de los primeros esfuerzos para introducir formalmente en el país una clínica y terapéutica autonómica. El gran desarrollo que ha experimentado el conocimiento del ANS en los últimos años, tanto en nuestra institución como en el mundo, confirma la actitud visionaria de Zubirán.

Aunque aprendió de Mesa y de Miranda el hábito de consultar la literatura médica estadounidense, el influjo de la medicina francesa aún es muy fuerte en la tesis de Zubirán (64% de la bibliografía utilizada es francesa): “en los pabellones y en los jardines [del Hospital General] se oía hablar continuamente, en atropellado desorden, del último artículo de la *Presse Médicale* o del último libro de la *Colección Sergeant*”.<sup>2,16,94</sup>

Zubirán salió del país hacia Estados Unidos con una beca para realizar un posgrado en el Hospital *Peter Bent Brigham*.<sup>17</sup> De modo errado, algunos perciben aquí el abandono del tema autonómico; sin embargo, ignoran el carácter progresivo y consecuente de este posgrado.<sup>80,95</sup> Por entonces, el curso natural de una viva inclinación por el estudio del ANS conducía, casi sin remedio, al interés por las glándulas de secreción interna, por la endocrinología, disciplina clínica exquisitamente fisiológica. La obra de Guillaume así lo demuestra; Gregorio Marañón, un pionero de la endocrinología, por su parte, no olvidó las enfermedades autonómicas. Y Eppinger y Hess, autoridades al respecto, escribieron en su monografía: “*The real etiology of vagotonia must be sought in some disturbance of the internal secretions.*”<sup>33,36,51,96-98</sup>

## REFERENCIAS

1. Baroja P. Los caprichos del destino. En: Los enigmáticos. Madrid: Biblioteca Nueva; 1948.
2. Guevara Oropesa M. El estudiante. En: Doctor Salvador Zubirán: 50 años de vida profesional. México: AMINN; 1973.

3. Chávez I. México en la cultura médica. México: El Colegio Nacional; 1947.
4. Pasquel L. Cronología ilustrada de Xalapa. Tomo II. 1912-1939. México: Citlaltépetl; 1978.
5. Sacristán MC. Semblanza de Manuel Guevara Oropesa. En: Antología de textos clásicos de la psiquiatría latinoamericana. México: Amaya; 2011.
6. Poniatowska E. Todo México. Tomo VII. México: Diana; 2002.
7. Calva-Cuadrilla E, Mendoza-Hernández SE, Fernando Ocaranza Carmona. Coronel Médico Cirujano. *Rev Sanid Milit Mex* 2006; 60(4): 284-5.
8. Anónimo. Omitlán de Juárez. En: Enciclopedia de los Municipios de Hidalgo. Disponible en: <http://intranet.e-hidalgo.gob.mx/siieh/files/omitlan.pdf>
9. Manuell RE. Anchylostomiasis in Mexico. *Public Health Pap Rep* 1906; 32(Pt. 1): 201-04.
10. Córdova Alvelais LT. El surgimiento de la medicina mexicana contemporánea. *Arch Inst Cardiol Méx* 1981; 51(1): 103-8.
11. Ocaranza F. Historia de la medicina en México. México: CO-NACULTA; 1995.
12. Castañeda López G, Rodríguez de Romo AC. La enseñanza de la fisiología experimental en la Escuela Nacional de Medicina de México (1900-1933). *Llull* 2009; 32(69): 33-57.
13. Camp RA. Mexican Political Biographies, 1884-1935. Austin: University of Texas Press; 1991.
14. Guevara Oropesa M. Psicoanálisis. En: Antología de textos clásicos de la psiquiatría latinoamericana. México: Amaya; 2011.
15. Capetillo J. Cuerpos sin historia: De la psiquiatría al psicoanálisis en México (1880-1920). *Frenia* 2008; 8: 207-20.
16. Zubirán S. Vagotonía. En: Salvador Zubirán, 1898-1998. Tomo I, Vol. 1. México: INNSZ; 1998.
17. Cárdenas de la Peña E. Enlace SZ-INN: Crónica de un Instituto. Tomo I. México: INNSZ; 1991.
18. Kassner L. Diccionario de escultura mexicana del siglo XX. México: UNAM; 1983.
19. Canizares O. Dermatology in Latin America. *AMA Arch Derm* 1956; 74(6): 648-58.
20. Taibo II PI. Sombra de la sombra. México: Planeta; 1986.
21. Rodríguez de Romo AC. La controversia científica en la Academia Nacional de Medicina: Una visión desde la historia. *Gac Med Mex* 2003; 139(4): 393-400.
22. Martínez Barbosa X. El Hospital de San Andrés: Un espacio de la enseñanza, la práctica y la investigación médicas, 1861-1904. México: Siglo XXI; 2005.
23. Mesa Gutiérrez J, Prieto I. La fiebre amarilla en Monterrey. México: Oficina Impresora del Timbre; 1899.
24. Escotto VJ. Semblanza del doctor Eduardo Liceaga. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1999; 62(4): 237-9.
25. Sacristán MC. La contribución de La Castañeda a la profesionalización de la psiquiatría mexicana, 1910-1968. *Salud Mental* 2010; 33(6): 473-80.
26. Robles O. Panorama de la psicología en México: Pasado y presente. *Filosofía y Letras* 1952; 23(45-46): 239-63.
27. Martinet A. Diagnostic Clinique: Examens et Symptomes. París: Masson; 1919.
28. Bouchard C, Roger H. Nouveau Traité de Pathologie générale. Tomo II. París: Masson; 1912.
29. Estañol B. La invención del método anatomoclínico. México: UNAM; 1996.
30. Ackerknecht EH. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system. *Med Hist* 1974; 18(1): 1-8.
31. Langley JN. The Autonomic Nervous System. Cambridge: W. Heffer and Sons; 1921.
32. Bichat X. Recherches physiologiques sur la vie et la mort. 3a. Ed. París: Brosson et Gabon; 1805.
33. Guillaume AC. Le Sympathique et les systèmes associés. París: Masson; 1920.
34. Webber RH. Some aspects of the historical development of the autonomic nervous system. *J Neural Transm* 1978; 42(1): 3-8.
35. Loewenfeld IE. Mechanisms of reflex dilation of the pupil: Historical review and experimental analysis. *Doc Ophthalmol* 1958; 12: 185-448.
36. Eppinger H, Hess L. Vagotonia: A Clinical Study in Vegetative Neurology. Nueva York: Nervous and Mental Disease Publishing Company; 1915.
37. Pailhez G, Bulbena A. Body shape and psychiatric diagnosis revisited. *Int J Psychiat Clin* 2010; 14(4): 236-43.
38. Kosaka K. History of medicine and changes in concept of diabetes mellitus in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24(Suppl.): S1-S5.
39. Noorden C. Inanition and Fattening Cures. En: Clinical Treatises on the Pathology and Therapy of Disorders of Metabolism and Nutrition, p. VIII. Nueva York: EB Treat & Co.; 1910.
40. Gilder SSB. Carl von Noorden. *Can Med Assoc J* 1958; 79(5): 425-6.
41. Tragl KH. Chronik der Wiener Krankenanstalten. Viena: Böhlau Verlag; 2007.
42. Sachs W. The Vegetative Nervous System: A Clinical Study. Londres: Cassell; 1936.
43. Falta W. The Ductless Glandular Diseases. Philadelphia: Blakiston's Son & Company; 1915.
44. Mühlberger K. Dokumentation "Vertriebene Intelligenz 1938": Der Verlust geistiger und menschlicher Potenz an der Universität Wien von 1938 bis 1945. Viena: Archiv der Universität Wien; 1993.
45. Ernst E. A leading medical school seriously damaged: Vienna 1938. *Ann Intern Med* 1995; 122(10): 789-92.
46. Falstein L (ed.). The Martyrdom of Jewish Physicians in Poland. Nueva York: Exposition Press; 1963.
47. Higier H. Vegetative Neurology: The Anatomy, Physiology, Pharmacodynamics and Pathology of the Sympathetic and Autonomic Nervous Systems. Nueva York: Nervous and Mental Disease Publishing Company; 1919.
48. Eppinger H, Hess L. Vagotonia: A Clinical Study in Vegetative Neurology, 2nd. ed. Nueva York: Nervous and Mental Disease Publishing Company; 1917.
49. Vincent ST. Book Reviews: Vagotonia. *Endocrinology* 1917; 1(4): 459-66.
50. Jänig W, Häbler HJ. Organization of the Autonomic Nervous System: Structure and Function. En: Vinken PJ, Bruyn GW (eds.). The Autonomic Nervous System, Part I: Normal Functions. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 74. Amsterdam: Elsevier; 1999.
51. Guillaume AC. Vagotonies Sympathicotones Neurotonies: Les États de déséquilibre du système nerveux organo-végétatif. París: Masson, 1925.
52. Portmann G. Vasomotor Affections of the Internal Ear. *Proc R Soc Med* 1928; 21(12): 1917-23.
53. Testut L. Traité d'anatomie humaine. Tomo II. 4a. ed. París: Doin; 1900.
54. Testut L. Traité d'anatomie humaine. Tomo III. 4a. ed. París: Doin; 1899.
55. Müller LR. Das vegetative Nervensystem. Berlín: Springer; 1920.
56. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana. Tomo I. 4a. ed. Buenos Aires: Panamericana; 2006.
57. Büchner G. Mémoire sur le système nerveux du barbeau (*Cyprinus barbus* L.). *Soc hist nat Strasbourg* 1836; 2.
58. Richards DG. Georg Büchner's Woyzeck: A History of Its Criticism. Rochester: Camden House; 2001.

59. Ochs S. A History of Nerve Functions: From Animal Spirits to Molecular Mechanisms. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
60. Sharpey Schafer E. Experiments on the Cervical Vagus and Sympathetic. *Quart Jour Exp Physiol* 1919; 12(3): 231-301.
61. Waisbren SJ, Modlin IM, Lester R, Dragstedt and his role in the evolution of therapeutic vagotomy in the United States. *Am J Surg* 1994; 167(3): 344-59.
62. Clarac F, Ternaux JP. Encyclopédie historique des neurosciences: du neurone à l'émergence de la pensée. Bruselas: Éditions De Boeck Université; 2008.
63. Legallois C.J.J. Œuvres. Tomo I. París: Le Rouge; 1824.
64. Farber S. Studies on Pulmonary Edema: I. The Consequences of Bilateral Cervical Vagotomy in the Rabbit. *J Exp Med* 1937; 66(4): 397-404.
65. Ocaranza F, Izquierdo JJ. Simpático-vagotomía doble en el perro. *Rev Méx Biol* 1922; 2: 134-53.
66. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec* 1997; 247(2): 289-98.
67. Armour JA, Ardell JL (eds.). Basic and Clinical Neurocardiology. Nueva York: Oxford University Press; 2004.
68. Fishman MC. Sir Henry Hallett Dale and acetylcholine story. *Yale J Biol Med* 1972; 45(2): 104-18.
69. Vincent ST. Internal Secretion and the Ductless Glands. 3th. ed. Nueva York: Physicians and Surgeons Book Co.; 1925.
70. Schaller B. Trigemino-cardiac reflex during microvascular trigeminal decompression in cases of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17(1): 45-8.
71. Naccarati S. The Oculocardiac Reflex (Dagnini-Aschner Phenomenon)-Its Use in Medicine and Psychology: An Experimental and Comparative Study of Groups of Normal and Pathologic Subjects. *Arch Neurol Psychiatry* 1921; 5(1): 40-57.
72. Kwitko ML, Weinstock FJ (eds.). Geriatric Ophthalmology. Nueva York: Grune & Stratton; 1985.
73. Anónimo. Obituary: Bernard Aschner, MD. *Br Med J* 1960; 2(5191): 73.
74. Stephenson JB. Ocular compression a century on: time for a thumbs-off approach? *Epileptic Disord* 2008; 10(2): 151-5.
75. Bazil MK. Muscarinic Pharmacology: No Need to Memorize. *Am J Pharm Educ* 1999; 63(2): 214-7.
76. Bange C, Claude Bernard, la méthode expérimentale, et la Société de Biologie. *J Soc Biol* 2009; 203(3): 235-47.
77. Guillaume AC. Vagotonies Sympathicotonies Neurotonies, 2nd. ed. París: Masson; 1928.
78. Anónimo. The Solar Reflex. *JAMA* 1923; 81(26): 2211.
79. Tinel J. Le système nerveux végétatif. París: Masson; 1937.
80. Hersch-Martínez P. La concepción clínica del sistema neurovegetativo en el México de fines del siglo XIX. *Elementos* 2001; 8(42): 9-15.
81. Dale HH, Feldberg W. The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat. *J Physiol* 1934; 82(1): 121-8.
82. Feldberg W. The Early History of Synaptic and Neuromuscular Transmission by Acetylcholine: Reminiscences of an Eye Witness. En: *The Chemical Languages of the Nervous System: History of Scientists and Substances*. Basilea: Karger; 2006.
83. Loeper M. Leçons de pathologie digestive. 5e série. París: Masson; 1922.
84. Matsuo I, Murakami J. Pharmacodynamic Examination of the Vegetative Nervous System in Typhoid Fever. *Arch Intern Med* 1918; 21(3): 399-410.
85. Jones IG. The American Eclectic Practice of Medicine. Vol. I. Cincinnati: Moore, Wiltach, Keys & Co.; 1853.
86. Anónimo. Year Book of the American Pharmaceutical Association, 1922, vol 11. Chicago: American Pharmaceutical Association; 1924.
87. Murray JF. A century of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(11): 1181-6.
88. Einhorn M. The Duodenal Tube and Its Possibilities. Philadelphia: W. B. Saunders Co.; 1920.
89. Izquierdo JJ. Un caso de hipervagotonia. *Rev Mex Biol* 1921; 1(3): 124-33.
90. Izquierdo JJ. Variaciones de la tensión sanguínea consecutivas a la inyección intravenosa de adrenalina en un hipervagotónico y manera de explicarlas. *Los Progresos de la Clínica* 1921; 9(112): 450.
91. Izquierdo JJ. Changes in the Blood Pressure in a Case of Hypervagotonia caused by the Intravenous Injection of Adrenalin. *Endocrinology* 1921; 5(5): 607-9.
92. Raju TN. The Nobel Chronicles. *Lancet* 1999; 353(9152): 598.
93. Hawgood BJ. Professor Bernardo Alberto Houssay, MD (1887-1971): Argentine physiologist and Nobel laureate. *J Med Biogr* 2004; 12(2): 71-6.
94. Contreras R. Al maestro Ignacio Chávez, en ocasión de su jubileo profesional. *Arch Inst Cardiol Méx* 1970; 40(4): 497-503.
95. Hersch Martínez P. Sensibilidad clínica y desequilibrios neurovegetativos: Transitoriedad y permanencia de las representaciones médicas en Francia y México. En: *México-Francia: Memoria de una sensibilidad común, siglos XIX-XX*. Vol. 2. México: BUAP, 1998.
96. Guillaume AC. L'Endocrinologie et les états endocrino-sympathiques. Vol. 3 París: Doin; 1929-1930.
97. Zarate A. Gregorio Marañón, un pionero de la endocrinología, cumple 50 años de su fallecimiento. *Gac Med Mex* 2011; 147(2): 176-9.
98. Marañón G. La doctrina de las secreciones internas: Su significación biológica y sus aplicaciones a la patología. Madrid: Biblioteca Corona; 1915.
99. Graue Wiechers E, Rodríguez de Romo AC, Viesca Treviño C. Presencia médica en la vida universitaria. México: UNAM, 2011.
100. Dal Santo G. A Laboratory Basis for Anesthesiology. Padua: Piccin Nuova Libreria; 1993.

Reimpresos:

**Dr. Bruno Estañol-Vidal**

Laboratorio de Neurofisiología Clínica  
 Departamento de Neurología y Psiquiatría  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
 Salvador Zubirán  
 Vasco de Quiroga, Núm. 15  
 Col. Sección XVI  
 14080, México, D.F.  
 Tel.: 5487-0904  
 Correo electrónico: bestanol@hotmail.com

Recibido el 18 de abril 2012.  
 Aceptado el 18 de abril 2012.