REVISTA ESPAÑOLA DE FISIOLOGIA, 41, 43-48. 1985

Efecto de la naloxona en la tos

M.ª E. Carreira-Monteiro y J. Jiménez-Vargas

Departamento de Investigaciones Fisiológicas, C.S.I.C.
Universidad de Navarra
31008-Pamplona

(Recibido el 24 de mayo de 1984)

M. CARREIRA-MONTEIRO and J. JIMENEZ-VARGAS. *Effect of Naloxone on Cough.* Rev. esp. Fisiol., 41, 43-48. 1985.

Naloxone at dosis of 200 $\mu g \cdot kg^{-1}$ increases cough, in experiences carried out on dogs. With stimuli of the same intensity, after naloxone, a significant increase in the number of coughs in each fit, is observed. Changes in the first cough burst, compared with spontaneous respiration at rest, are statistically significant and they contribute to define the characteristics of the cough burst. The increase of cough by naloxone blockade of endorphinic neurons of the respiratory center shows that usually the activity of these inhibitory neurons, tonically depresses the tussive response. The antitussive opiates would seem to operate by activating these inhibitory synapsis.

Key words: Antitussive opiates, Cough, Endorphinic neurons, Naloxone.

Son numerosos los trabajos experimentales acerca del control respiratorio realizados con naloxona, cuya conclusión básica es que los opiáceos endógenos ejercen una función inhibidora en el centro respiratorio en condiciones normales y patológicas (2, 4-6, 9-14), y que los antitusígenos morfínicos se relacionan con los receptores opiáceos del centro respiratorio. Como hipótesis de partida para el planteamiento de este trabajo, se supuso que la naloxona debería de aumentar la tos. Los datos publicados son insuficientes para explicar este posible efecto, lo cual daba interés al estudio de la influencia de la naloxona sobre la tos, estudiando comparativamente la tos provocada por estimulación traqueal antes y después de naloxona.

Material y métodos

Los experimentos han sido realizados en 50 perros anestesiados con tiopental (30 $mg \cdot kg^{-1}$). Los ensayos se empezaron con el animal recuperado de la primera dosis de anestésico. En estas condiciones, aunque los animales estén agitados, presentan periodos de respiración tranquila de reposo, y en estos momentos es cuando se aplicó la estimulación traqueal.

Los registros gráficos básicos para el análisis de las variables respiratorias, obtenidos en polígrafo Beckman, fueron los siguientes: neumotacograma (NTG), con neumotacógrafo de Fleisch, presión pleural y resistencia de la glotis separada, por medio de una corriente de aire homogénea, registrando la presión subglóti-

ca (8), cuya gráfica permite valorar la relajación espiratoria de la laringe, que es un dato necesario para caracterizar la tos.

En un grupo de perros, se registró el NTG por separado en la inspiración y espiración, por medio de dos válvulas, con el objeto de facilitar la precisión del registro inspiratorio. El electromiograma (EMG) se registró con electrodos en el músculo oblicuo externo del abdomen, como índice aproximado, aunque no cuantitativo, de la actividad muscular espiratoria. Se obtuvieron también registros de ECG y presión arterial.

La excitación de la tráquea se practicó por medio de una escobilla de cerdas de pincel, fijada en el extremo de un fino alambre de acero. De este modo, se consigue repetir excitaciones prácticamente iguales en los diversos ensayos (8).

El estudio estadístico se hizo por t de diferencias (t_d) y por análisis de la varianza ANOVA 2 (F), con lo que además de indicar la probabilidad de que sean o no significativos los efectos de la naloxona, se elimina el error por variabilidad individual de los animales.

Resultados

Valoración cuantitativa del efecto tusígeno. Aplicando estímulos de igual intensidad, se observa que el número de toses en cada acceso experimenta un aumento significativo después de la naloxona (200 $\mu g \cdot kg^{-1}$), que no es significativo a dosis de 100 $\mu g \cdot kg^{-1}$ (tabla I y fig. 1).

Tabla I. *Efecto de la naloxona (200 $\mu g \cdot K^{-1}$) sobre la tos en el perro.*

Número de golpes de tos ($\bar{x}$)				
Antes de naloxona	Después de naloxona			
5 ⟶ 8				
Resumen estadístico				
n	F	p	t_d	p
45	33,23	< 0,01 **	5,46	< 0,001 ***↑

n = número de perros.

Caracterización del efecto tusígeno. Los datos utilizados son: volumen inspiratorio (Vi) obtenido por integración del NTG inspiratorio, tiempo de inspiración (Ti), tiempo total del ciclo (Tt), y cocientes Vi/Ti y Ti/Tt obtenidos en el primer golpe de tos. Se procede así por considerar que el primer movimiento respiratorio de la respuesta representa el cambio producido directamente por la estimulación traqueal, con más precisión que en los restantes movimientos respiratorios del acceso. Teniendo en cuenta las interpretaciones actuales sobre con-

Tabla II. *Tos con respecto a la respiración espontánea.*

	Valores medios			Resumen estadístico			
	Resp. esp.	Tos	n	F	p	t_d	p
Vi (ml)	106,25 ⟶	315,28	28	42,81	< 0,01 **	6,55	< 0,001 ***↑
Ti (s)	0,64 ⟶	1,67	28	27,95	< 0,01 **	4,85	< 0,001 ***↑
Vi/Ti	202,00 ⟶	245,00	26	1,28	< 0,05 *	1,14	> 0,05 no cb
Ti/Tt	0,56 ⟶	0,74	24	28,02	< 0,01 **	5,19	< 0,001 ***↑

n = número de perros; Vi = volumen inspiratorio; Ti = tiempo inspiratorio; Tt = tiempo total del ciclo.

Tabla III. *Tos después de naloxona con respecto a la tos de control.*

	Valores medios			Resumen estadístico			
	A Nx	D Nx	n	F	p	t_d	p
Vi (ml)	315,30 ⟶	363,20	28	10,63	< 0,01 **	3,15	< 0,01 **↑
Ti (s)	1,67 ⟶	1,54	37	4,57	< 0,05 *	2,24	< 0,05 * ↓
Vi/Ti	245,00 ⟶	321,00	28	11,62	< 0,01 **	3,48	< 0,01 **↑
Ti/Tt	0,74 ⟶	0,74	37	2,61	> 0,05	1,61	> 0,05 no cb

n = número de perros; Vi = volumen inspiratorio; Ti = tiempo inspiratorio; Tt = tiempo total del ciclo; A Nx = antes de naloxona; D Nx = después de naloxona.

trol de la respiración (1, 3), se supone que los valores Vi y Vi/Ti indican principalmente cambios en la actividad del generador inspiratorio central, y los valores del cociente Ti/Tt cambios en la ritmicidad dependientes de diversas vías aferentes.

Se determinó también la frecuencia respiratoria en el acceso de tos, y la frecuencia de los movimientos registrados a continuación del acceso comparativamente con la frecuencia en el registro inmediatamente anterior a la estimulación traqueal. Se supone que estos cambios de frecuencia traducen cambios en la excitabilidad del centro respiratorio en conjunto.

En este análisis del mecanismo del efecto tusígeno se han estudiado comparativamente dos aspectos: tos con respecto a la respiración espontánea; y tos después de naloxona con respecto a la tos de control. Los cambios observados en el primer golpe de tos, comparativamente con la respiración espontánea de reposo —que son los que contribuyen a definir las características de la tos—, son estadísticamente significativos (tabla II).

Tabla IV. *Cambios de frecuencia respiratoria.*
Los cambios de frecuencia respiratoria se han obtenido por determinación comparativa entre los valores después del acceso y la respiración espontánea inmediatamente anterior a la estimulación.

Valores medios

Golpes de tos por minuto		Frecuencia respiratoria después del acceso	
A Nx	D Nx	A Nx	D Nx
44	51	Retardo de 18,25 · min^{-1} ⟶	Incremento de 6,09 · min^{-1}

Resumen estadístico

$t_d = 2,45$ $g = 31$ $p < 0,02$ *				$t_d = 4,43$ $g = 32$ $p < 0,001$ ***			
	g	F	p		g	F	p
Perros	31	12,47	< 0,01	Perros	23	13,11	< 0,01
Naloxona	1	6,02	< 0,05 *	Naloxona	3	2,82	< 0,05 *

A Nx = antes de naloxona; D Nx = después de naloxona.

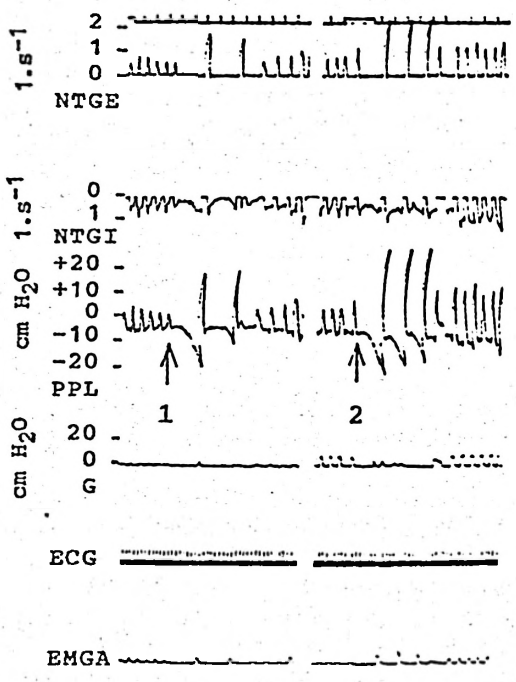

Fig. 1. *Efecto de la naloxona (200 μg · kg⁻¹) sobre la tos en el perro.*
NTGE, neumotacograma espiratorio. NTGI, neumotacograma inspiratorio. PPl, presión pleural. G, presión subglótica. ECG, electrocardiograma. EMGA, electromiograma abdominal. Estimulación traqueal donde marcan las flechas, de igual intensidad en las dos pruebas. 1) Tos de control. 2) Tos después de naloxona.

La inspiración de la primera tos es de más volumen, el aumento inspiratorio se produce con más rapidez que en la respiración espontánea de control, y la espiración es más rápida. Además, la espiración se produce con una fuerte aceleración en su fase inicial (fig. 1).

La naloxona 200 $\mu g \cdot kg^{-1}$ produce aumento de Vi, estadísticamente significativo, paralelo al acortamiento de Ti, también significativo. Es decir, las inspiraciones en la tos después de naloxona son más rápidas y de mayor volumen, y el cociente Vi/Ti experimenta un incremento igualmente significativo (tabla III). El cociente Ti/Tt no presenta cambios significativos, lo que indica que aumenta la tos, pero cualitativamente no cambia.

La naloxona produce aceleración de frecuencia de los golpes de tos, y suprime el retardo de frecuencia que suele registrarse en los movimientos respiratorios que siguen al acceso (tabla IV). Estos dos efectos indican aumento de la excitabilidad del centro respiratorio en conjunto.

Discusión

La tos se ha descrito como un movimiento respiratorio con coordinación de músculos antagonistas (7), predominando la actividad espiratoria. Teniendo en cuenta esta descripción, junto con la interpretación actual del centro respiratorio (1, 3), los resultados sugieren la siguiente posible explicación. El aumento de la inspiración, con facilitación de la fuerte contracción muscular espiratoria del primer golpe de tos en el acceso de control, antes de administrar naloxona, indica que la descarga aferente traqueal alcanza el generador inspiratorio y, a la vez, activa neuronas espiratorias.

El cambio del cociente Ti/Tt, que caracteriza la tos en los experimentos descritos, implica un cambio en la ritmicidad, y sugiere que la descarga de aferentes traqueales introduce un nuevo factor en el conjunto neuronal del centro, cambiando la coordinación entre neuronas inspiratorias y espiratorias. Concretamente, en eupnea o hiperpnea, el cociente quedaría inalterado, porque en los dos casos actuarían los mismos factores de regulación, aunque con intensidad diferente. Pero en la tos, la interferencia de la descarga aferente tusígena cambiaría las condiciones centrales, imponiendo un nuevo ritmo.

De todo lo expuesto se infiere que el estímulo tusígeno influye la actividad del centro respiratorio en conjunto, y que el bloqueo naloxónico de las sinap-

sis endorfínicas, aunque aumenta la intensidad de la respuesta, no cambia substancialmente el proceso de integración central de la tos.

Por otra parte, el aumento de la tos por bloqueo naloxónico de neuronas endorfínicas del centro respiratorio sugiere que, normalmente, la respuesta tusígena está tónicamente deprimida por la actividad de estas neuronas inhibidoras, y que los antitusígenos opiáceos actúan principalmente, activando estas sinapsis inhibidoras.

Resumen

Se estudia en el perro el efecto de la naloxona (200 $\mu g \cdot kg^{-1}$) sobre el reflejo de la tos. Los ensayos de valoración cuantitativa, tomando como índice el número de los golpes de tos de cada acceso en respuesta a estímulos traqueales mecánicos de igual intensidad, demuestran que la naloxona produce un aumento significativo de la tos. El efecto se atribuye a bloqueo de receptores endorfínicos en el centro respiratorio.

Bibliografía

1. Cohen, M. I.: *Ann. Rev. Physiol.*, 43, 91-104, 1981.
2. Eldridge, F. L. y Millhorn, D. E.: *Ann. Rev. Physiol.*, 43, 121-135, 1981.
3. Euler, C. von: *Trends Neurosci.*, 3, 275-277, 1980.
4. Flórez, J., Pazos, A., Hurle, M. A. y Mediavilla, A.: *Trends Pharmacol. Sci.*, 4, 470-472, 1983.
5. Grunstein, M. M., Hazinski, T. A. y Schlueter, M. A.: *J. Appl. Physiol.*, 51, 122-130, 1981.
6. Hazinski, T. A., Grunstein, M. M. y Schlueter, M. A.: *J. Appl. Physiol.*, 50, 713-718, 1981.
7. Jiménez-Vargas, J., Asirón, M., Voltas, J. y Onaindía, J. F.: *Rev. esp. Fisiol.*, 23, 65-74, 1967.
8. Jiménez-Vargas, J., González-Barón, S. y Asirón, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, 29, 181-188, 1973.
9. Lawson, E. E., Waldrop, T. G. y Eldridge, F. L.: *J. Appl. Physiol.*, 47, 1105-1111, 1979.
10. Long, W. A. y Lawson, E. E.: *Respir. Physiol.*, 51, 119-129, 1983.
11. McGilliard, K. L. y Takemori, A. E.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 207, 494-503, 1978.
12. Moss, I. R. y Scarpelli, E. M.: *J. Appl. Physiol.*, 47, 527-531, 1979.
13. Mueller, R. A., Widerlov, E. y Breese, G. R.: *Anesthesiology*, 57, A494, 1982.
14. Pokorski, M. y Lahiri, S.: *J. Appl. Physiol.*, 51, 1533-1538, 1981.