

## Opioides endógenos en la inhibición respiratoria por estimulación laríngea

J. Jiménez-Vargas \* y M.º E. Carreira-Monteiro \*\*

Departamento de Investigaciones Fisiológicas, C.S.I.C.  
Universidad de Navarra  
31080 Pamplona (España)

(Recibido el 2 de septiembre de 1985)

J. JIMENEZ-VARGAS and M.º E. CARREIRA-MONTEIRO. *Endogenous Opioids in Laryngeal Respiratory Inhibition*. Rev. esp. Fisiol., 42 (2), 147-152. 1986.

The reflex effect elicited by mechanical stimulation of the glottis has been studied in dogs. The three components of the response —sudden apnea, constriction of the glottis and bradycardia— were modified by naloxone, although not in the same degree. These results suggest the existence of opioid interneurons between laryngeal afferent fibers and central inspiratory neurons.

**Key words:** Endogenous opioids, Laryngeal apnea, Naloxone.

En trabajos experimentales anteriores se estudió la tos y la respuesta respiratoria al CO<sub>2</sub>, bloqueando los receptores de opioides por medio de naloxona (4-6), y la conclusión fue que en el mecanismo central del control de la respiración hay neuronas de opioides. En este trabajo, con objeto de completar aquellos resultados, se investigó el reflejo inhibitorio de la respiración producido por estimulación laríngea (9, 13), bajo el efecto de la naloxona, comparativamente con el mismo reflejo registrado en respiración con CO<sub>2</sub>, suponiendo que un estímulo inspiratorio

de intensidad supernormal podría neutralizar, en alguna medida, el efecto inhibitorio de la estimulación laríngea.

### Material y Métodos

Los experimentos se realizaron en 60 perros anestesiados con pentotal sódico (30 mg · kg<sup>-1</sup> por vía i.v.), para las técnicas operatorias, no empezando las pruebas hasta que el animal se encontrara recuperado de esta narcosis inicial. El número de perros utilizados para el estudio estadístico fue diferente en cada tipo de experimentos.

Se obtuvieron las siguientes gráficas, como se explica en trabajos anteriores (4, 5): Neumotacograma (NTG), separando los registros inspiratorio (NTGI) y espiratorio (NTGE), por medio de un

\* A quien debe dirigirse la correspondencia.

\*\* Dirección actual: Instituto Gulbenkian de Ciencias. Laboratorio de Farmacología. 2781 Veiras (Portugal).

dispositivo de dos válvulas que facilita el control del volumen pulmonar. El volumen inspiratorio se obtuvo por integración del NTGI. Se registró también presión pleural (PPL), y resistencia de la glotis (RG) separada, por medio de una corriente homogénea, valorando RG por la gráfica de presión subglótica (13). Con un dispositivo de fijación, especialmente diseñado, se aseguró la posición de los maxilares y el acceso a la laringe para la aplicación de los estímulos mecánicos, empleando una escobilla de cerdas de pincel. Se practicaron breves excitaciones de igual duración en todos los ensayos, con lo que se consiguió una acción mecánica aproximadamente de la misma intensidad en todas las pruebas de cada experimento. La respuesta a esta estimulación es comparable a la que se ha obtenido por otros autores con diversos tipos de estímulos. Esencialmente es interrupción del movimiento respiratorio que se caracteriza por disminución o supresión de la actividad inspiratoria, y se cuantificó por el tiempo en segundos entre el momento de iniciar la acción mecánica sobre la glotis y el comienzo de la siguiente inspiración normal, que a veces es la inspiración de un golpe de tos. La respuesta comprende también constricción de la glotis que se valoró por el número de bruscos aumentos de presión, como sacudidas, en la gráfica de presión subglótica (fig. 1). Además se produce bradicardia que se midió por la caída de frecuencia cardíaca entre el registro inmediatamente anterior a la estimulación y el registro durante la fase apnéica. La naloxona se administró a la dosis de  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  en 11 perros, 200 en 41 y 400 en 8.

Para valorar el efecto del estímulo respiratorio por  $\text{CO}_2$  frente al estímulo laríngeo, se practicaron estimulaciones en condiciones de respiración tranquila antes de administrar  $\text{CO}_2$ , y a los 5 minutos de respiración en  $\text{CO}_2$  al 5%, en  $\text{O}_2$  en circuito abierto. Transcurrido el in-

tervalo necesario para la recuperación de la respiración hipercápnica, en cada animal se repitieron las mismas estimulaciones antes de inyectar naloxona, y a los 4-6 minutos de la inyección, comparando la respuesta en ambas condiciones. La naloxona se inyectó inmediatamente antes o durante la respiración en  $\text{CO}_2$ , según el tipo de ensayo.

El estudio estadístico se hizo por análisis de la varianza, ANOVA 2.

### Resultados

Los datos obtenidos con  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  de naloxona no fueron significativos. Con  $200 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , los tres componentes de la respuesta a la estimulación mecánica de la glotis se influyeron por el fármaco (fig. 1 y tabla I, 1), aunque no en la misma proporción: se acorta la pausa apnéica y disminuye el número de sacudidas de constricción de la glotis, así como la bradicardia. Con  $400 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  se produjo una disminución significativa de la pausa apnéica (tabla II). En ningún caso se llegó a la supresión de la apnea.

Comparando la respuesta antes y a los 5 min de respiración en  $\text{CO}_2$  (tabla I, 2) se observó aumento de volumen minuto respiratorio, pero no se encontraron efectos significativos ni en la duración de la pausa apnéica ni en la constricción de la glotis, y se registró disminución significativa de la bradicardia.

Con el objeto de analizar la influencia del estímulo respiratorio por  $\text{CO}_2$  comparativamente con el bloqueo de receptores de opioides, en una serie de experimentos (tabla I, 3) se provocó el reflejo laríngeo a los 5 minutos de respirar en  $\text{CO}_2$ , seguidamente se administró naloxona, y a los 3 minutos se practicó una nueva prueba. En estas condiciones, que representan la acción de la naloxona añadida a la del  $\text{CO}_2$ , se registraron cambios significativos en el acortamiento de la

Tabla I. Efecto de CO<sub>2</sub> y naloxona (200 μg · kg<sup>-1</sup>) sobre los componentes de la respuesta a la estimulación de la glotis. Resumen estadístico. Los datos numéricos son valores medios.

	Vol. min resp.	Pausa apneica (s)	Glotis: n.º de sacudidas	Bradycardia
1) Naloxona		5,91 → 4,60 ↓	4 → 3 ↓	51 → 39 ↓
2) CO <sub>2</sub>	5,42 → 10,1 ↑	5,79 → 5,47	4 → 4	70 → 59 ↓
3) CO <sub>2</sub> y naloxona		5,64 → 3,70 ↓	4 → 3 ↓	55 → 35
4) Naloxona y CO <sub>2</sub>		5,13 → 3,84 ↓	4 → 3	44 → 36
5) CO <sub>2</sub> y naloxona respecto al control		5,82 → 3,70 ↓	4 → 3	65 → 45 ↓

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

pausa apneica y en la disminución de la constricción de la glotis, lo mismo que con naloxona sola. La ligera disminución de la bradicardia, no significativa, indica que la naloxona acentuó el cambio provocado por el CO<sub>2</sub> previo a la inyección.

En un grupo de experimentos (tabla I, 4), se registró el reflejo antes de naloxona y 3 minutos después. A continuación se administró CO<sub>2</sub> y se provocó el reflejo a los 5 minutos. El único cambio estadísticamente significativo, introducido por el CO<sub>2</sub> en la respuesta, fue un mayor acortamiento de la fase apneica.

En el estudio comparativo entre los registros de control antes de empezar el experimento y los practicados a los 3 minutos de inyectar naloxona en respiración en CO<sub>2</sub> (tabla I, 5), se encontró una dis-

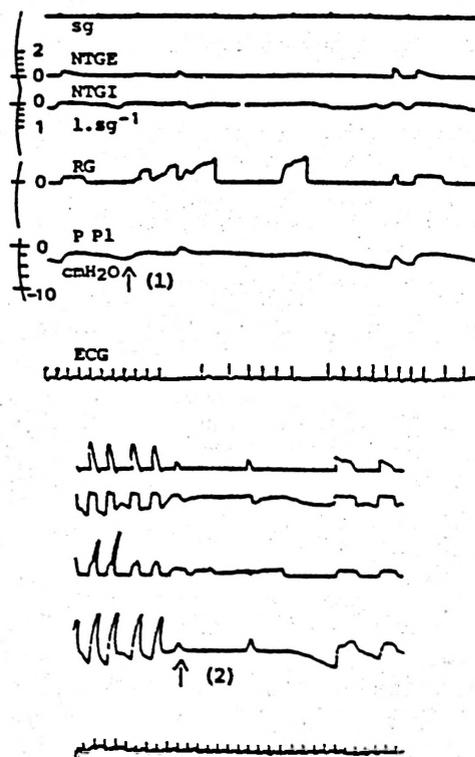


Fig. 1. Registro de la respuesta al estímulo de la glotis antes (1) y después (2) de la inyección de 200 μg · kg<sup>-1</sup> de naloxona.

Tabla II. Efecto de la naloxona sobre la pausa apneica.

Naloxona μg · kg <sup>-1</sup>	Pausa apneica (s)
100	4,4 → 4,3
400	4,7 → 2,7 ↓

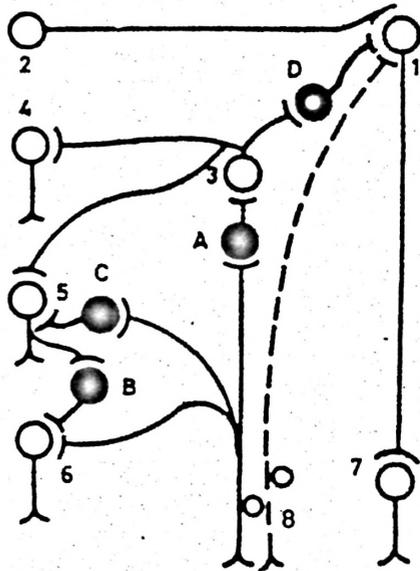


Fig. 2. Representación hipotética de algunas neuronas inhibitorias en el centro respiratorio. 1) Neurona central del vago. 2) Neurona espiratoria. 3 y 4) Neuronas del generador inspiratorio. 5) Motoneurona del cricoaritenoido posterior. 6) Motoneurona del cricoaritenoido lateral. 7) Neurona ganglionar del vago en la vía cardio inhibitoria. 8) Fibra aferente laríngea. A) Neurona inhibitoria que actúa sobre el marcador inspiratorio. B) Neurona inhibitoria que forma parte del arco de inhibición recíproca entre motoneuronas del cricoaritenoido posterior y lateral. C) Neurona inhibitoria en la vía aferente de la laringe. D) Neurona no opioide intercalada entre neuronas del generador inspiratorio y neuronas centrales del vago.

minución significativa de la pausa apneica y de la bradicardia, sin cambio significativo en la constricción de la glotis.

En resumen, el estímulo respiratorio por  $\text{CO}_2$ , que se manifiesta en el aumento de volumen minuto, apenas produce efecto frente al reflejo inhibitor laríngeo. La naloxona disminuye el efecto inhibitor sin llegar a suprimirlo.

## Discusión

El estudio fisiológico de la estimulación de la laringe ha sido objeto de numerosos trabajos analizando aspectos diversos (1, 2, 8-16, 18-20, 22). Los resultados de este trabajo constituyen una aportación más, que contribuye a resaltar la importancia de la apnea en el conjunto de la respuesta, lo cual es interesante desde un punto de vista fisiopatológico, sobre todo si se tiene en cuenta que en la práctica clínica se suele hablar de laringospasmo con cierta imprecisión (21). El efecto apneico observado en este trabajo confirma la idea de que ante un síndrome de cierre espasmódico de la laringe, es necesario prestar atención a la apnea, que en ocasiones pudiera pasar inicialmente inadvertida en el conjunto de la sintomatología.

Al interpretar la parada respiratoria hay que tratar dos aspectos —efecto del estímulo respiratorio por  $\text{CO}_2$  y efecto del bloqueo de receptores de opioides— de acuerdo con la hipótesis de trabajo. El efecto del  $\text{CO}_2$  en las condiciones en que se ha empleado, se caracteriza por aumento de la inspiración (5). Otros autores han encontrado una relación inversa entre duración de la pausa y  $\text{pCO}_2$  al final de la espiración (16), aunque no se ha descrito supresión del efecto inhibitor. Por todo esto se pensó que la respiración con  $\text{CO}_2$  pudiera disminuir o impedir la apnea. Sin embargo, los resultados descritos, muestran la escasa eficacia del  $\text{CO}_2$  sobre la respuesta al estímulo laríngeo, que es de carácter dominante y puede llegar a ser letal (15). Con estímulos del mismo tipo que el utilizado en este trabajo, en investigaciones anteriores se observó interrupción de la fuerte contracción inspiratoria de la apneusis (12). La pausa apneica, cuando en respiración en  $\text{CO}_2$  apenas experimenta modificación, disminuye por la naloxona, lo que indica que la influencia del  $\text{CO}_2$ , no significativa, se refuerza por

el bloqueo de los receptores de opioides por la naloxona. La sumación de las acciones de CO<sub>2</sub> y naloxona es patente cuando se comparan los datos de la respuesta después de naloxona respirando CO<sub>2</sub>, con los de la respiración tranquila en condiciones de control.

En cuanto al cambio de la frecuencia cardíaca, tiene cierto interés el hecho de que cuando sólo actúa el CO<sub>2</sub> se influye más la bradicardia que la apnea, lo cual implica diferencias en los mecanismos subyacentes de ambos cambios. Es posible que la acción del CO<sub>2</sub> sobre quimiorreceptores influya en la bradicardia por descarga de fibras cardioaceleradoras, ejerciendo una acción antagonista periférica distinta del antagonismo central propio del mecanismo de las neuronas de opioides. Podría pensarse también en una acción periférica de la naloxona sobre receptores de opioides cardíacos (3).

El efecto de la naloxona es sin duda demostrativo de la participación de neuronas opioides en el reflejo apneico, pero el hecho de que en ningún caso se llegase a la supresión de la fase apneica sugiere que debe haber otras neuronas intercalares inhibitoras no opioides, como se desprende de investigaciones en las que se demostró que la estriónica suprime la respuesta al estímulo laríngeo (14), lo cual actualmente se atribuye al bloqueo de neuronas inhibitoras del transmisor glicina.

Como explicación hipotética —teniendo en cuenta el concepto de centro respiratorio más generalizado en la actualidad (7)—, se representa en un esquema (fig. 2) la distribución de neuronas de opioides, en relación con neuronas del centro respiratorio, motoneuronas de la laringe y neuronas del vago. En esta explicación se supone que las neuronas inspiratorias centrales —3 y 4— durante el ciclo respiratorio normal, en la inspiración descargarían sobre motoneuro-

nas de músculos inspiratorios, como el diafragma, y también sobre motoneuronas de músculos dilatadores de la laringe —5— a la vez que en los constrictores —6— se produciría inhibición recíproca (17). La estimulación de la glotis actuaría sobre terminaciones de fibras que descargarían sobre neuronas intercalares inhibitoras de la inspiración —A—, y al inhibirse la inspiración, sobre las neuronas vagales predominaría el efecto de la descarga de neuronas espiratorias, retardando la frecuencia. A la vez se produciría la descarga por fibras aferentes de terminaciones laríngeas con sinapsis en neuronas vagales, estimulando directamente estas neuronas, lo que contribuiría al retardo de la frecuencia. La constricción de la glotis podría explicarse por conexiones sinápticas de la vía aferente laríngea, con motoneuronas de músculos laríngeos constrictores. En la figura se representa la posible conexión con motoneuronas del cricoaritenoides posterior —5— y del lateral —6—, como típicos músculos dilatador y constrictor.

Esta distribución de neuronas inhibitoras en un esquema hipotético, ha servido para formular planteamientos de otras investigaciones en curso, acerca de la influencia de descargas aferentes de origen laríngeo en diversos tipos de apnea central, y de posibilidades de empleo terapéutico de la naloxona.

## Resumen

Se estudia en perros el efecto reflejo producido por estimulación mecánica de la glotis. Los tres componentes de la respuesta —apnea momentánea, constricción de la glotis y bradicardia— se modifican por la naloxona aunque no en la misma proporción. El resultado sugiere la existencia de neuronas opioides intercalares entre las vías aferentes laríngeas y las neuronas inspiratorias centrales.

## Bibliografía

1. Boggs, D. F. y Bartlett, D.: *J. App. Physiol.*, **53**, 455-462, 1982.
2. Boushey, H. A., Richardson, P. S., Widdicombe, J. G. y Wise, J. C. M.: *J. Physiol.*, **240**, 153-175, 1974.
3. Caffrey, J. L., Gaugl, J. F. y Jones, C. E.: *Am. J. Physiol.*, **248**, 382-388, 1985.
4. Carreira-Monteiro, M. E. y Jiménez-Vargas, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **41**, 43-48, 1985.
5. Carreira-Monteiro, M. E. y Jiménez-Vargas, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **41**, 187-194, 1985.
6. Carrera-Monteiro, M. E. y Jiménez-Vargas, J.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **29**, 91-95, 1985.
7. Euler, C. von: *J. Appl. Physiol.*, **55**, 1647-1655, 1983.
8. Glogowska, M., Stransky, A. y Widdicombe, J. G.: *J. Physiol.*, **239**, 365-379, 1974.
9. González-Barón, S., Bogas, A. M., Molina, M. y García-Matilla, F.: *Rev. esp. Fisiol.*, **34**, 453-462, 1978.
10. Harding, R., Johnson, P. y McClelland, M. E.: *J. Physiol.*, **277**, 409-422, 1978.
11. Jakus, J., Tomori, Z. y Stransky, A.: *Physiol. Bohemoslov.*, **34**, 127, 1985.
12. Jiménez-Vargas, J., Flórez, J. y Voltas, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **20**, 89-99, 1964.
13. Jiménez-Vargas, J., González-Barón, S. y Asiron, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, **29**, 181-188, 1973.
14. Jiménez-Vargas, J., González-Barón, S., Asiron, M. y Tosar, A.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **17**, 165-184, 1973.
15. Lawson, E. E.: *J. Appl. Physiol.*, **50**, 874-879, 1981.
16. Lawson, E. E.: *J. Appl. Physiol.*, **53**, 105-109, 1982.
17. Patrick, G. B., Strohl, K. P., Rubin, S. B. y Altose, M. D.: *J. Appl. Physiol.*, **53**, 1133-1137, 1982.
18. Sherrey, J. H. y Megirian, D.: *Exp. Neurol.*, **43**, 487-498, 1973.
19. Storey, A. T. y Johnson, P.: *Exp. Neurol.*, **47**, 42-55, 1975.
20. Stransky, A. y Tomori, Z.: *Physiol. Bohemoslov.*, **28**, 365-373, 1979.
21. Suzuki, M. y Sasaki, C. T.: *Ann. Otol.*, **86**, 150-158, 1977.
22. Willette, R. N., Krieger, A. J. y Sapru, H. N.: *Eur. J. Pharmacol.*, **80**, 57-63, 1982.