

Quimiorreflejo laríngeo apneico y naloxona

J. Jiménez-Vargas *, J. Vidal-Bota ** y S. Fernández-González

Departamento de Fisiología Humana
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra
31080 Pamplona (Spain)

(Recibido el 21 de febrero de 1986)

J. JIMENEZ-VARGAS, J. VIDAL-BOTA and S. FERNANDEZ-GONZALEZ. *Laryngeal Apneic Chemoreflex and Naloxone*, Rev. esp. Fisiol., 42 (3), 371-378, 1986.

The apneic laryngeal chemoreflex (QRL), elicited by water on the vocal cords and by mechanical stimulation (MRL) has been compared in dog. Both stimuli cause apnea, bradycardia, hypotension and constriction of the glottis. In QRL apnea predominates while in MRL bradycardia is more intense. All the components of the response decrease with naloxone at a 400 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dosis, suggesting that the reflex inhibition depends on endogenous opioids located in the respiratory centre.

Key words: Laryngeal apneic chemoreflex, Naloxone.

El quimiorreflejo laríngeo apneico (QRL), cuyo interés actual está en su posible influencia en la patogenia de la muerte súbita infantil, ha dado origen a diversos trabajos (1, 2, 5, 7, 8, 14, 16, 17, 19). Pero aún quedan problemas que merecen ser objeto de nuevas investigaciones, entre los cuales está la función de los opioides endógenos en el mecanismo central del reflejo, y la correlación de los cambios respiratorio y circulatorio. Con el objeto de aportar datos orientados a la solución de estos problemas, se realizaron las experiencias que a continuación se exponen. Este trabajo por otra parte, está en la línea de otros anteriores sobre inhibición respiratoria por estimulación

mecánica de la laringe (9-11), el último de los cuales sugiere la existencia de neuronas de opioides intercaladas entre las vías aferentes laríngeas y las neuronas del marcador inspiratorio. Siguiendo la metodología de aquellas investigaciones que comprende el bloqueo de receptores de opioides por medio de naloxona, técnica de utilidad comprobada en numerosas investigaciones (20), en primer lugar se trató de precisar las características del QRL y después se hizo un análisis comparativo con el reflejo inhibitorio provocado por estimulación mecánica de la glotis, llamado mecanorreflejo laríngeo (MRL).

Material y Métodos

Los experimentos se realizaron en 11 perros anestesiados con pentotal sódico,

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

** Dirección actual: Hospital Arnau de Vilanova. c/ Alcalde Rovira Roure. Lérida (España).

30 mg·kg⁻¹, i.v., para las técnicas operatorias, no empezando las pruebas hasta que el animal se encontrara recuperado de esta narcosis inicial, que deprime el QRL (12), como se comprobó en los primeros experimentos. Es suficiente un intervalo de dos horas y media a tres, entre la anestesia y el comienzo del experimento, para descartar la influencia del anestésico. Por otra parte, dado el sinergismo entre la acción de los opioides exógenos y la anestesia (6), trabajar con cierto grado de narcosis no es probable que sea causa de error en estas condiciones experimentales. Se obtuvieron las siguientes gráficas, como se explica en trabajos anteriores (9-11): neumotacograma, separando los registros inspiratorio (NTGI) y espiratorio (NTGE), y obteniendo el volumen inspiratorio por integración del NTGI; presión pleural (P P1); resistencia de la glotis (RG) separada por medio de una corriente homogénea, valorando RG por la gráfica de presión subglótica. La estimulación se practicó aplicando 10 ml de agua a temperatura ambiente sobre la superficie superior de las cuerdas vocales. Una vez registrada la respuesta y normalizada la gráfica, la superficie estimulada se lava con 10 ml de suero salino isotónico. Después de esperar el tiempo suficiente para que la respiración vuelva aproximadamente a los valores previos al primer estímulo, se aplica un estímulo mecánico con un dispositivo de cerdas de pincel (9). Se repite la serie de ensayos dos o tres veces, y una vez recuperado de la última estimulación, se inyecta naloxona a la dosis de 400 µg·kg⁻¹, y 6 a 10 min después, según la intensidad de la fase de excitación, se aplica otra serie de estimulaciones, que se repite a los 30 min de la inyección de naloxona.

En la cuantificación del cambio respiratorio, se han tomado los promedios de los datos de varios ensayos en cada experimento. Como control se ha utilizado la respiración tranquila espontánea, tomando en el curso de la experiencia trazados

inmediatos a los ensayos experimentales, y calculando los promedios de volumen minuto (1·min⁻¹), frecuencia respiratoria (FR) y tiempo espiratorio (Te) en la misma serie de medidas. La fase inicial del reflejo —apnea— se ha valorado por el tiempo, en segundos, desde el momento de comienzo de la estimulación hasta que aparece una serie de movimientos respiratorios aproximadamente normales, aunque vayan seguidos de pausa espiratoria algo más prolongada que el control. Se mide, además, 1·min⁻¹ y FR, en el período de apnea, en cada ensayo.

El cambio de frecuencia cardiaca (FC) se ha medido por la diferencia entre el valor más bajo en cada ensayo y la FC antes de la estimulación, tomando para este dato el promedio de los trazados en los momentos de respiración tranquila. El tiempo entre el comienzo de la estimulación laríngea y la primera pulsación lenta se toma como latencia de bradicardia.

La presión arterial se ha valorado por la diferencia entre la sistólica inmediatamente anterior a la estimulación, y la sistólica más baja obtenida durante la apnea.

El estudio estadístico se ha realizado mediante análisis de la varianza (Anova I, Anova II) y con un solo criterio de clasificación por rangos de Kruskal-Wallis, t de Student, coeficiente de correlación y covarianza. Teniendo en cuenta las características de las variables, se han seleccionado los que han servido para preparar las tablas utilizadas en el estudio estadístico. En la interpretación orientada a las conclusiones, además de los datos significativos, se han valorado los que aun no siendo significativos coinciden en un mismo sentido.

Resultados

Características del quimiorreflejo laríngeo. En la respuesta a la estimulación de las cuerdas vocales con agua (QRL), se

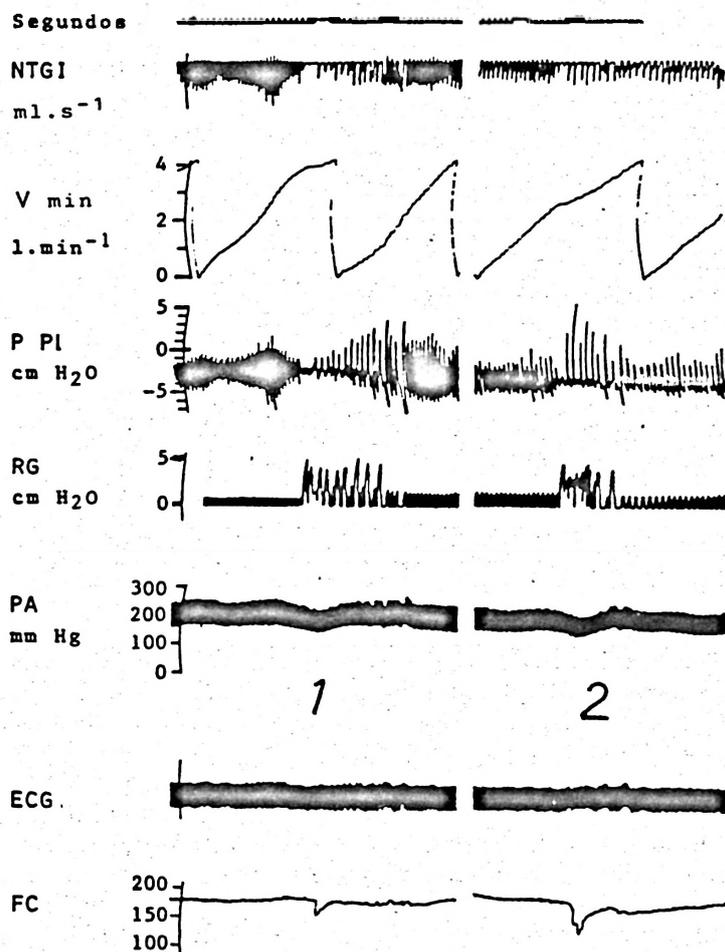


Fig. 1. Quimiorreflejo y mecanorreflejo laríngeo apneico en perro.

Registros: NTGI, neumatograma inspiratorio; V min, volumen minuto integrado; P Pl, presión pleural; RG, resistencia de la glotis; PA, presión arterial; ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardiaca. 1) Quimiorreflejo. 2) Mecanorreflejo.

distinguen varios componentes: apnea, bradicardia, hipotensión y constricción de la glotis (fig. 1 y tabla I).

La apnea es una pausa espiratoria más prolongada que el T_e , con ocasionales inspiraciones de muy bajo volumen y volumen minuto disminuido. La bradicardia aparece con breve latencia respecto al comienzo de la estimulación. La presión arterial disminuye paralelamente a la

bradicardia, y aumenta al final de la apnea, o algo después. La constricción de la glotis es una sucesión de sacudidas que en el QRL dura más que la pausa apneica.

La apnea no tiene una terminación aguda, sino más bien gradual. Se continúa con una serie de movimientos respiratorios de mayor amplitud y frecuencia que la respiración tranquila de control —aumento de ventilación secundario a la

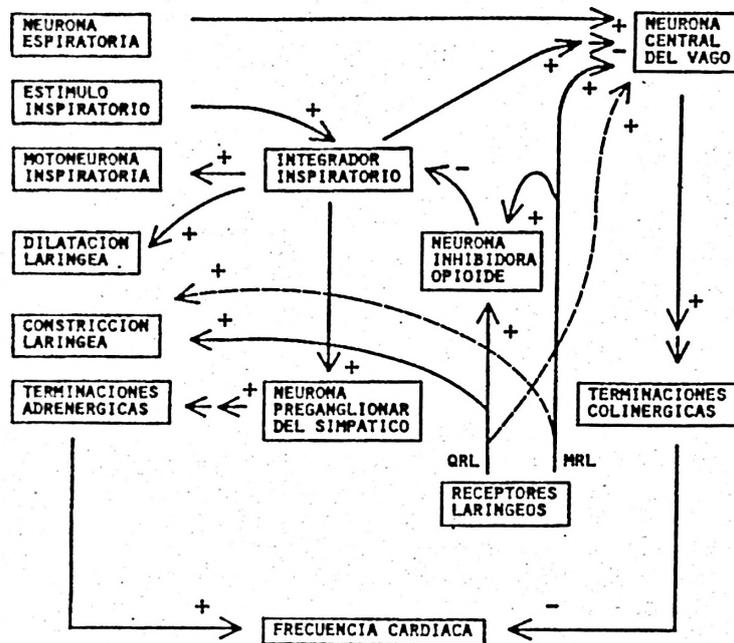


Fig. 2. Esquema simplificado de las posibles conexiones centrales de los reflejos laríngeos apnéicos.

apnea—, y poco después las gráficas vuelven a los valores control. A partir del promedio de una serie de registros, se ha tomado arbitrariamente como postapnea el tiempo de 5 segundos desde el final de la apnea.

La hipotensión, que aparece como consecuencia hemodinámica de la bradicardia, es lógico considerarla como parte de la respuesta inicial a la estimulación de la laringe. Pero el aumento de presión arterial subsiguiente puede atribuirse al efecto reflejo desencadenado por la caída inicial de presión. Sólo en un caso de QRL se ha registrado ligero aumento de presión arterial desde el comienzo de la respuesta.

El estudio comparativo muestra algunas diferencias entre QRL y MRL. La apnea, según su duración, es más intensa en el QRL. El volumen inspiratorio, calculado aproximadamente a partir del volumen minuto, en la respiración de con-

trol da un valor de 209 ml, en el QRL 61 ml, y en MRL 69 ml, diferencia que indica que la disminución de la actividad inspiratoria central también es más fuerte en el QRL. Por otra parte, hay correlación entre el volumen minuto en postapnea y en apnea en el QRL ($r = 0,77$; $p < 0,01$), pero no en el MRL, lo cual sugiere que el efecto inhibitor central ha sido de mayor intensidad en el QRL prolongándose más tiempo. En cambio, la bradicardia y la hipotensión inicial en el MRL son más acusadas que en el QRL, apareciendo la bradicardia con más breve período de latencia.

La constricción de la glotis es de mayor duración en el QRL, registrándose contracciones en la fase postapneica. Algunas de estas sacudidas son parte de una respuesta de deglución, como se aprecia a la observación directa, aunque no sean diferenciables en el trazado de RG. El paralelismo entre duración de la apnea y

Tabla I. Características del quimiorreflejo laríngeo (QRL) y estudio comparativo con el mecanorreflejo laríngeo (MRL). Valores medios

Control		QRL		MRL
Te s		Apnea		s
1,58	→ **	8,68 ↑	→ **	5,04 ↓
(l·min ⁻¹)		(l·min ⁻¹)		(l·min ⁻¹)
7,08	→ **	3,10 ↓	→	2,86
F.R.		(c·min ⁻¹)		(c·min ⁻¹)
33,81	→	50,18	→	41,27
F.C. mínima		(c·min ⁻¹)		(c·min ⁻¹)
172,81	→ **	114,18	→	109,45
Bradicardia		58,36	→	56,90
Latencia Bradic. (s)		2,25	→	1,34
Tiempo constricción glotis (s)		9,18	→ *	4,72 ↓

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

tiempo de cierre laríngeo, indica correlación entre inhibición de la inspiración y constricción de la glotis.

Efecto de la naloxona. La naloxona disminuye la respuesta en los dos reflejos (tabla II) y la duración del efecto es de unos 30 minutos. Según los datos estadísticos influye más sobre la apnea en QRL.

En el QRL la latencia de la bradicardia es más prolongada y se acorta más por la naloxona, lo cual puede atribuirse a bloqueo de receptores opioides. Es decir, este hecho probablemente significa que en la bradicardia el sistema de neuronas centrales de transmisor opioide en el QRL influye más que en el MRL, en el cual predominaría una vía más directa a las neuronas centrales del vago, siendo se-

Tabla II. Efecto de la naloxona sobre el quimiorreflejo laríngeo (QRL) y el mecanorreflejo laríngeo (MRL). Valores medios

	QRL		MRL	
	ANx	DNx	ANx	DNx
Apnea (s)	8,68	→ * 5,36 ↓	5,04	→ 3,59
Apnea (l·min ⁻¹)	3,10	→ * 5,39 ↑	2,86	→ 3,15
Bradicardia	58,36	→ 48,27	56,90	→ 34,81
Bradicardia				
Latencia	2,25	→ 1,19	1,34	→ 1,30

* p < 0,05.

cundaría la facilitación de la bradicardia por la inhibición inspiratoria. En el QRL, en cambio, la descarga por la vía aferente de la laringe a la neurona opioide inhibidora de la neurona inspiratoria central, al inhibir esta neurona, suprimiría la estimulación de la neurona preganglionar del simpático, anulando así un factor de aceleración de FC, lo cual facilitaría el efecto cardioinhibidor.

La acción difusa de la naloxona se manifiesta en diversos aspectos que no corresponden directamente a los reflejos estudiados, aunque pueden descubrir efectos de la estimulación laríngea como la tos, que no aparecían en las condiciones de control.

Discusión

Los resultados expuestos confirman trabajos anteriores (3, 4, 11), cuya conclusión era que la inhibición respiratoria provocada por la estimulación de la laringe depende, con toda probabilidad, de neuronas opioide inhibitoras de las neuronas del marcador inspiratorio central. Como consecuencia quedarían suprimidas la inhibición de las neuronas centrales del vago y la facilitación de las neuronas centrales del simpático, de lo que resultaría un doble factor de bradicardia. Esta explicación estaría de acuerdo con la existencia de una coordinación central entre respiración y circulación, que ha sido objeto de numerosos trabajos (13), dependiente sobre todo del nivel de activación de neuronas inspiratorias. El QRL y el MRL se diferencian en la desigual intensidad del efecto apneico, y en la bradicardia, principalmente en el tiempo de latencia (tablas I y II; fig. 1). Tal diferencia puede depender de los receptores y de los mecanismos centrales. Los receptores del QRL (8), probablemente no responden al estímulo mecánico, y si se trata de fibras aferentes distintas, es lógi-

co que también haya diferencias en las conexiones centrales. El hecho de que la apnea sea común a los dos reflejos, indica que en ambos casos las fibras tienen sinapsis con las neuronas de transmisor opioide inhibitoras de la inspiración. Es posible que las fibras aferentes del QRL vayan a mayor número de interneuronas opioide inhibitoras de la inspiración (fig. 2), en tanto que los receptores alcanzados por la estimulación mecánica tendrían más aferentes a las neuronas centrales del vago, lo que implicaría un tiempo de latencia más breve. En el lado aferente del QRL se encontrarían varias sinapsis y en la vía eferente, lo diferencial con el MRL sería la neurona central del simpático.

En discrepancia con lo que para algunos autores es característico del QRL (1, 7), en este trabajo, no hay aumento de presión inicial, pero sí al final de la apnea, lógica consecuencia de la hipotensión previa. No se encuentra explicado así en la bibliografía, aunque se admite que la estimulación de mecanorreceptores y quimiorreceptores senocarotídeos influye en los reflejos apneicos (17).

La constricción de la glotis es un componente del reflejo inhibitor, en relación directa con la disminución de la actividad inspiratoria. En los movimientos respiratorios normales hay sinergismo entre contracción de los músculos inspiratorios y los dilatadores de la glotis, alternando con relajación de ambos músculos con contracción de los constrictores (18). La estimulación de la laringe al interrumpir el ritmo respiratorio produce efecto de sentido contrario, de magnitud variable, según la intensidad del estímulo.

La relación de tiempo entre constricción de la glotis y fase de apnea, indica que el efecto reflejo sobre motoneuronas laríngeas es más persistente en el QRL —lo que correspondería a lo observado con estímulos del laríngeo superior—, que se ha atribuido a un mecanismo central que tiende a prolongar la respuesta

más tiempo que la duración del estímulo (15).

Los resultados de este trabajo confirman la existencia de neuronas de opioides en el mecanismo central de inhibición de la inspiración, y sus conexiones con fibras de origen laríngeo (9).

En cuanto a la posible aplicación de los resultados al estudio de la muerte súbita infantil, lo más útil sería el estudio en animales de pocos días, pero el reflejo es esencialmente el mismo en el animal adulto (1). Los datos obtenidos pueden considerarse de validez en este sentido, por lo que se continúan las investigaciones en el perro adulto, habiendo conseguido una serie de resultados acerca de la influencia de la intoxicación alcohólica aguda en el QRL, de próxima publicación.

Resumen

Se estudia en el perro el quimiorreflejo laríngeo apneico (QRL), cuya importancia actual estriba en sus posibles aplicaciones a la interpretación del síndrome de muerte súbita infantil. La estimulación se practica con agua sobre la glotis y se estudia comparativamente con el reflejo por estimulación mecánica (MRL). Ambos estímulos producen apnea, bradicardia, hipotensión y constricción de la glotis. En el QRL predomina la apnea y en el MRL es más fuerte la bradicardia. Todos los componentes de la respuesta disminuyen por la naloxona ($400 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), lo cual sugiere que la inhibición refleja depende de opioides endógenos localizados en el centro respiratorio.

Bibliografía

1. Boggs, D. F. y Bartlett, D.: *J. Appl. 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. Carreira-Monteiro, M.^a E. y Jiménez-Vargas, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **41**, 43-48, 1985.
4. Carreira-Monteiro, M.^a E. y Jiménez-Vargas, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **41**, 187-194, 1985.
5. Downing, S. E. y Lee, S. C.: *Pediatrics*, **55**, 640-649, 1975.
6. Florez, J. y Mediavilla, A.: *Brain. Res.*, **138**, 585-590, 1977.
7. Grogaard, J., Van den Abbeele, A. y Sundell, H.: *J. Appl. Physiol.*, **59**, 420-425, 1985.
8. Harding, R., Johnson, P. y McClelland, M. E.: *J. Physiol.*, **277**, 409-422, 1978.
9. Jiménez-Vargas, J. y Carreira-Monteiro, M.^a E.: *Rev. esp. Fisiol.*, **42**, 147-152, 1986.
10. Jiménez-Vargas, J., Flórez, J. y Voltas, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, **20**, 89-99, 1964.
11. Jiménez-Vargas, J., González-Baron, S., Asiron, M. y Tosar, A.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **17**, 165-184, 1973.
12. Johnson, P., Salisbury, D. M. y Storey, A. T.: En «Development of upper respiratory anatomy and function» (Bosma, J. y Showcar, eds.). Rockville, MD: US Dept. HEW, 1975. pp. 160-178.
13. Koepchen, H. P., Hilton, S. M. y Trzebski, A.: Central interaction between respiratory and cardiovascular control systems. Springer-Verlag, Berlín, 1980.
14. Kovar, I., Selstam, U., Catterton, W., Stahlman, M. y Sundell, H.: *Pediatr. Res.*, **13**, 1114-1149, 1979.
15. Lawson, E. E.: *J. Appl. Physiol.*, **50**, 874-879, 1981.
16. Lawson, E. E.: *J. Appl. Physiol.*, **53**, 105-109, 1982.
17. Marchal, F., Corke, B. C. y Sundell, H.: *Pediatr. Res.*, **16**, 621-627, 1982.
18. Patrick, G. B., Strohl, K. P., Rubin, S. B. y Altose, M. D.: *J. Appl. Physiol.*, **53**, 1133-1137, 1982.
19. Perkett, E. y Vaughan, R.: *Acta Paediatr. Scand.*, **71**, 969-972, 1982.
20. Santiago, T. V. y Edelman, N. H.: *J. Appl. Physiol.*, **59**, 1675-1685, 1985.

