

## Nuevo modelo experimental para el análisis de las resistencias de las vías broncopulmonares al flujo aéreo

V. López-Merino, S. Lledó, V. Chulia, M. Lledó y J. Esplugues

Departamento de Farmacología  
Facultad de Medicina  
Valencia

(Recibido el 15 de noviembre de 1978)

V. LOPEZ-MERINO, S. LLEDO, V. CHULIA, M. LLEDO and J. ESPLUGUES. *New Experimental Method for Analysis of Bronchopulmonary Airway Resistance to Airflow*. Rev. esp. Fisiol., 36, 363-370. 1980.

A modified method from Macklem and Mead, to determine experimentally the central airway resistances to flow (from the trachea to the 6th-8th bronchial branch division) in the dog is described. Performed *in vivo* and with intact thorax it affords greater physiological conditions, which permit fractionating the value of the total airway resistances in its central and peripheral components.

The method was assayed in a pharmacological model of experimental asthma, and in specimens with reversible obstruction of a main pulmonary artery produced by a balloon, and after lobar and bilateral embolism with barium sulphate.

The method is selective, reproducible and precise. Its performance is good in 70-80% of cases, and it is, therefore, highly interesting for pharmacological and physiological purposes in the *in vivo* study of the gross airways in the intact dog.

El método de KONZETT-ROSSLER ha sido habitual en el estudio farmacológico de la acción de sustancias sobre vías respiratorias (1), pero un análisis detallado de la mecánica respiratoria requiere otras técnicas, parciales (1, 4, 6-11, 17, 21) o la más completa de medir simultáneamente los flujos, volúmenes y presiones que constituye el método clásico (5, 17-19) para determinar la elasticidad y trabajo pulmonares y la resistencia al flujo aéreo en las vías respiratorias.

Recientemente, MACKLEM y MEAD han

descrito un nuevo método (14) que, aplicado a pulmones aislados de varias especies de animales y hombres, o *in vivo*, a tórax abierto, en perros y gatos (13-16), hace posible la medida separada de las resistencias centrales (RC) y periféricas (RP) que componen la total (RT) de las vías aéreas broncopulmonares. Tiene el inconveniente de exigir la destrucción de la caja torácica.

Este trabajo tiene como objeto describir nuestra experiencia y resultados con una modificación de la técnica de MAC-

KLEM y MEAD, cuya principal ventaja es mantener la integridad anatomofuncional toracopulmonar.

### Material y métodos

Se utilizó un total de 21 perros bastardos de 10 a 30 kg de peso. En 11 de ellos (grupo I) se estudió el efecto con el modelo farmacológico prostigmina-atropina (3, 11) que sirvió como prueba de verificación del procedimiento. En los restantes 10 perros (grupo II) se estudió la influencia del embolismo pulmonar con sulfato de bario tras observar el efecto de la oclusión mecánica reversible (con balón aerostático) de una arteria pulmonar principal (12).

Todos los animales se anestesiaron por inyección i.v. vía safena externa de 30 mg/kilo de pentobarbital sódico. Luego fueron traqueotomizados y mantenidos con respiración asistida (volumen corriente de 10 ml/kg de peso) y temperatura ambiente de 21°-23° C durante todo el experimento.

El instrumental y el método general fueron similares a los descritos anteriormente (2, 12, 20) para el estudio simultáneo de los siguientes parámetros: electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca (FC), presión media de la arteria pulmonar ( $\overline{PAP}$ ), presión transpulmonar (PTP), flujo ( $\dot{V}$ ) y volumen respiratorio (V). Los registros se realizaron mediante un polígrafo Hewlett-Packard, modelo 7.788 A, de 8 canales.

Las medidas y su proceso han sido similares a los ya descritos (2, 12, 20) determinando, como parámetros derivados, la distensibilidad pulmonar (CL), la resistencia pulmonar total (RT) y el trabajo pulmonar interno (WL).

A esta metódica general se ha añadido la técnica para la medida fraccionada de las resistencias de las vías aéreas centrales (RC) y periféricas (RP), cuya descripción y análisis, objeto del presente trabajo consiste en:

### Colocación del catéter intrabronquial.

Un catéter radioopaco (Oman-Ledin), de 1,5 mm de diámetro y más de 30 cm de longitud, al que, calentándolo, se afila un extremo y se convierte el otro en un pequeño pabellón de unos 3 mm de diámetro al que se anuda un hilo, se introduce y empotra mediante broncoscopio en un bronquio basal periférico y su prominencia en el hemidiafragma correspondiente es localizado por una mano introducida en el abdomen por una laparotomía. Entonces se hace avanzar unos milímetros el fiador metálico puntiagudo previamente introducido en el catéter y se propulsan ambos hasta perforar el diafragma y ser asidos por la mano abdominal. A continuación, se retiran el fiador y el broncoscopio y se tracciona el catéter hacia el abdomen hasta que su pabellón quede empotrado en un bronquio periférico, en general de 6°-8° orden, lo que se conoce al percibir una mayor resistencia a su deslizamiento. Todas estas maniobras son seguidas mediante radioscopia con intensificador de imágenes, aunque es fácil realizarlas sin su auxilio. Con idéntico proceder se introduce un catéter similar en el otro pulmón.

Finalmente, los extremos subdiafragmáticos de ambos catéteres se exteriorizan a piel a través de una contrabertura abdominal, y se cierran éstas y la laparotomía.

*Conexiones y registro* (figura 1). El extremo distal del catéter se conecta a una cámara de un traductor de presión diferencial (tipo Helwett-Packard 267 BC), mientras a la otra se conecta otro catéter igual, cuyo pabellón está situado en la cánula traqueal del perro. El transductor emitirá, por lo tanto, una señal proporcional a la diferencia de presiones entre tráquea y bronquio de 6°-8° orden ( $(P_{tr} - P_{br})$ ) (14), que se amplifica a través de un módulo 8803 A Hewlett-Packard y se registra simultáneamente con los otros parámetros.

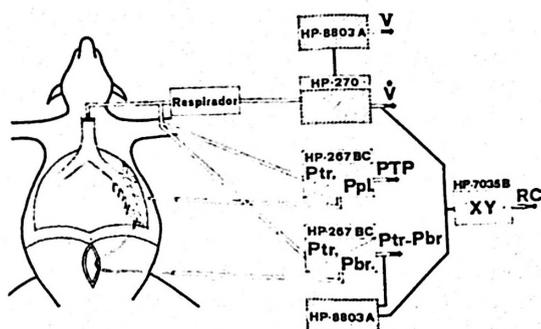


Fig. 1. Esquema del modelo experimental. Registro simultáneo a través de los transductores y amplificadores que se indican, del volumen (V) y flujo ( $\dot{V}$ ) respiratorios, diferencia de presiones entre tráquea ( $P_{tr}$ ) y bronquio de 6.º a 8.º orden ( $P_{br}$ ) y presión transpulmonar (PTP), diferencial entre la presión pleural ( $P_{pl}$ ) y la traqueal ( $P_{tr}$ ). Las resistencias centrales (RC) se obtienen directamente en un inscriptor X-Y.

Para obtener directamente los bucles de resistencias centrales (RC) se utilizó un registrador X-Y H-P, modelo 7035 B, a cuyas ordenadas se conectaron los flujos ( $\dot{V}$ ) y a las abscisas la diferencia de presiones referidas ( $P_{tr}-P_{br}$ ).

**Fiabilidad - Estabilidad - Reproducibilidad.** Las variaciones de las RC de control en todos los casos fue menor de 5%, e incluso tras la insuflación de un balón en una rama principal de la arteria

pulmonar no hubo, en muchos experimentos, variaciones mayores de dicha cifra en plazos de dos horas (tabla I).

Las RC, modificadas intensamente en muchos experimentos, recuperan luego sus valores iniciales, como se puede apreciar en la tabla I, grupo Prostigmina-Atropina, y en la figura 2 A.

Si se obstruye por secreciones el catéter, aparecen súbitos e intensos cambios en el bucle de RC, constituyendo artefactos fácilmente reconocibles y cuando se elimina la obstrucción se recuperan exactamente la morfología y valores anteriores del bucle.

**Sensibilidad y precisión.** En la figura 2, se observa que es posible discriminar diferencias de presión de 0,5 mm H<sub>2</sub>O y de flujo de 1 ml  $\times$  seg<sup>-1</sup>, de manera que el valor de las RC se puede expresar mediante tres cifras, teniendo la tercera una precisión de  $\pm 2$  (2%).

La magnitud de los efectos varía tan ampliamente (figura 2, tabla I), que en un caso llegó a +165% para las RCI.

Su precisión viene dada por la suma de la sensibilidad, selectividad y reproducibilidad.

**Incidencias de la metódica y su diagnóstico.** El incidente fundamental, casi exclusivo, de la metódica es la obstrucción del catéter intrabronquial, que puede ser de dos tipos netamente diferentes: la obstrucción reversible, debida a la pre-

Tabla I. Resistencias centrales y resistencias pulmonares totales inspiratorias (I) y espiratorias (E) en perro.

Valores medios con su error típico expresados en cm H<sub>2</sub>O  $\times$  l<sup>-1</sup>  $\times$  s<sup>-1</sup>.

| Grupo                            | n  | Resistencias centrales |                 | Resistencias totales |                 |
|----------------------------------|----|------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
|                                  |    | I                      | E               | I                    | E               |
| I: Prostigmina-Atropina          | 11 | 0,93 $\pm$ 0,19        | 1,98 $\pm$ 0,42 | 2,13 $\pm$ 0,33      | 5,47 $\pm$ 0,54 |
| II: Balón en la arteria pulmonar | 10 | 1,24 $\pm$ 0,26        | 1,06 $\pm$ 0,20 | 4,18 $\pm$ 0,61      | 6,37 $\pm$ 1,20 |
| Total                            | 21 | 1,08 $\pm$ 0,15        | 1,54 $\pm$ 0,25 | 3,10 $\pm$ 0,39      | 5,90 $\pm$ 0,63 |

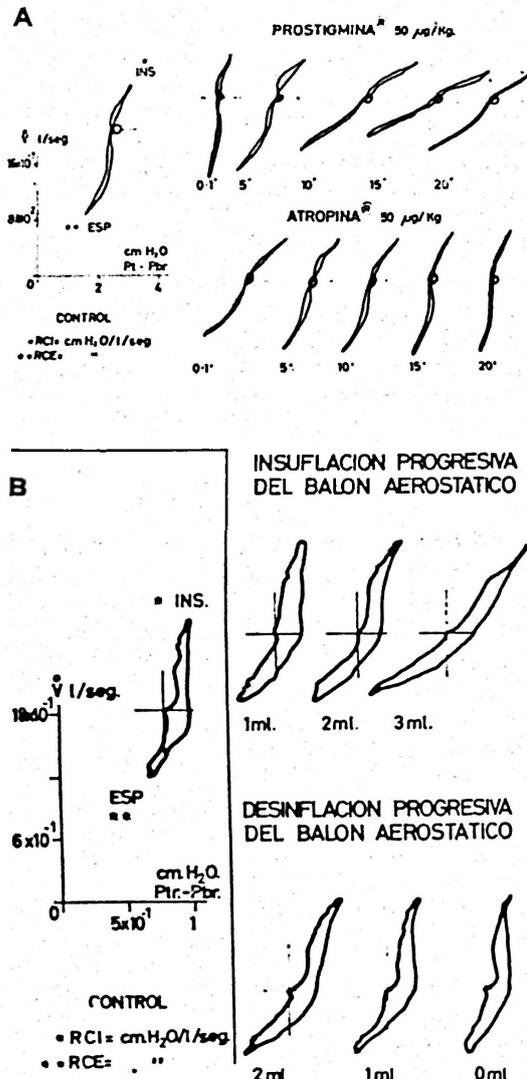


Fig. 2. Registros directos de los bucles de las resistencias centrales al flujo aéreo (RC). A. Secuencia experimental con prostigmina-atropina. Se observa el notable cambio de pendiente de los bucles de las RC a partir de los 10 minutos de la inyección de prostigmina y su precoz reversión por la subsiguiente inyección de atropina.

B. Registro de las variaciones en los bucles de resistencias centrales (RC) producidas por los sucesivos cambios en la luz traqueal tras la insuflación y desinsuflación de un balón aerostático en su interior.

sencia de secreciones bronquiales y que ocurre alguna vez en más del 60 % de los experimentos y sólo el 10 % es reiterativa por catarro bronquial y entorpece el experimento. Basta, en general, dejar el catéter al aire o aspirar suavemente para que desaparezca.

La obstrucción irreversible más frecuente se debe a rotura mayor o menor del bronquio alrededor del pabellón de la sonda, en general por haber forzado la tracción de la misma, y que conduce a un enfisema intersticial y una pequeña bulla alrededor del pabellón, y la mucho menos frecuente es la hemorragia. El diagnóstico genérico se hace por la súbita y enorme abertura y agrandamiento del bucle de resistencias centrales, debida a que la ( $P_{tr}-P_{br}$ ) ha aumentado notablemente. Se pasa entonces a desconectar la presión traqueal de su entrada en el transductor diferencial y observar el registro producido aisladamente por el catéter bronquial. Si éste es amplio y de morfología similar al de la presión pleural ( $P_p$ ), se trata de una rotura de bronquio. Si no hay registro se procede a aspirar a través del catéter bronquial con una pequeña jeringa de suave manejo. Si esta aspiración es posible, la obstrucción es reversible, por secreciones fluidas; de lo contrario lo dejamos al aire varios minutos, si aparece sangre se trata de una hemorragia. Aparezca o no, ésta se aspira de nuevo y en caso de proseguir la obstrucción es que ésta es irreversible y hay que renunciar a este catéter. En previsión de ello se introducen inicialmente dos catéteres.

*Control de posición del catéter intrabronquial.* Finalizado cada experimento, se inyecta por vía retrógrada, a través del catéter intrabronquial, una suspensión de sulfato de bario y se identifica radiológicamente la situación de pabellón del catéter.

Tabla II. Efectos máximos expresados porcentualmente sobre los valores iniciales de control.

Valor promedio y error típico. RT = resistencias pulmonares totales. RC = resistencias de las vías aéreas centrales al flujo; I = inspiratorias; E = espiratorias. a) Inyección intravenosa de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso de neostigmina y reversión por ulterior inyección de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de sulfato de atropina. b) Insuflación del balón del catéter en arteria pulmonar principal, hasta oclusión total (5 ml). c) Inyección a través del catéter balón de una suspensión de sulfato de bario en arteria lobar (embolismo lobar) o en ventrículo derecho (bilateral).

| Grupo                                       | n  | RTI              | RCI              | RTE            | RCE              |
|---|----|------------------|------------------|----------------|------------------|
| I: Prostigmina <sup>a)</sup>                | 11 | +294 $\pm$ 82,7  | +134 $\pm$ 29    | +122 $\pm$ 30  | +56 $\pm$ 12,2   |
| Atropina                                    | 11 | -312 $\pm$ 90,7  | -100 $\pm$ 25    | -128 $\pm$ 29  | -47 $\pm$ 11,0   |
| II: Balón en arteria pulmonar <sup>b)</sup> |    |                  |                  |                |                  |
| — Insuflación                               | 10 | +19,8 $\pm$ 10,1 | +12,5 $\pm$ 6,6  | +10 $\pm$ 6,3  | +20,4 $\pm$ 9,6  |
| — Exuflación                                | 10 | -16,0 $\pm$ 11,6 | -14,0 $\pm$ 2,6  | -16,7 $\pm$ 7  | -21,8 $\pm$ 9,6  |
| Embolismo pulmonar <sup>c)</sup>            |    |                  |                  |                |                  |
| — Lobar                                     | 10 | +34,6 $\pm$ 1,6  | +20,0 $\pm$ 8,2  | +26,8 $\pm$ 9  | +31,5 $\pm$ 6,1  |
| — Bilateral                                 | 10 | +60,8 $\pm$ 22,3 | +27,1 $\pm$ 11,0 | +58,5 $\pm$ 19 | +62,3 $\pm$ 28,5 |

## Resultados

En la tabla II se detallan los valores normales promedio y el error típico de las resistencias centrales y totales, tanto inspiratorias como espiratorias, para los dos grupos estudiados.

*Selectividad e independencia.* Que esta técnica mide, efectivamente, la resistencia de las vías centrales se apoya en las siguientes observaciones: En la figura 2 B se aprecia el enorme efecto sobre el bucle de RC artificial de las vías centrales causada por un baloncito insuflado; se comprueba reiteradamente que no existe sincronismo entre las variaciones de las RT y RC ni proporcionalidad fija entre sus incrementos (tabla I), y tampoco paralelismo o asociación sistemática entre las variaciones de las RT y las RC, ya que, con frecuencia, carecen de significación estadística los coeficientes de correlación lineal de Pearson ( $r$ ) entre las variaciones de unas y otras (tabla III).

Tabla III. Coeficientes de correlación lineal de Pearson ( $r$ ) entre los resultados simultáneos obtenidos para las resistencias totales y centrales (RT y RC) tanto inspiratorias como espiratorias (I y E).

Números de animales por grupo: I=11; II=10. NS=no significativo.

| Grupo                             | Correlación entre:<br>RTI = x & RCI = y | Correlación entre:<br>RTE = x & RCE = y |
|-----------------------------------|---|---|
| I: Prostigmina                    | 0,76 (<0,01)                            | 0,85 (<0,001)                           |
| Atropina                          | 0,81 (<0,01)                            | 0,74 (<0,01)                            |
| II: Balón en la arteria pulmonar: |   |   |
| — Insuflación                     | 0,16 (NS)                               | 0,55 (NS)                               |
| — Exuflación                      | 0,15 (NS)                               | 0,55 (NS)                               |
| Embolismo pulmonar:               |   |   |
| — Lobar                           | 0,04 (NS)                               | 0,45 (NS)                               |
| — Bilateral                       | 0,90 (<0,001)                           | 0,91 (<0,001)                           |

**Rendimiento de la técnica.** Una vez entrenada la técnica, es viable en el 70 % de los casos, incómoda, pero no absolutamente inviable en el 10 %, y totalmente inviable en el 20 %.

### Discusión

La técnica descrita permite determinar directamente las resistencias de las vías aéreas centrales al flujo (RC) de modo exacto, sensible y selectivo.

La técnica de MACKLEM y MEAD (14), con la que se han obtenido amplios resultados (13-17), obtiene directamente las resistencias totales de las vías aéreas por el método de las oscilaciones forzadas bronco-transpulmonar, deduciendo las RC por diferencia entre las primeras y segundas. En cambio, la aquí descrita, permite obtener directamente los valores de las RC, lo que les confiere mayor exactitud y presenta, además, la ventaja de conservar íntegro el armazón toracopulmonar y abdominal, con lo cual la mecánica pulmonar es más fisiológica.

Las cifras obtenidas con esta metódica son fiables, estables y reproducibles e indican una excelente sensibilidad y precisión; su rendimiento es bueno en el 70% de los casos y mediano en otro 10%, todo lo cual le confiere gran interés para el estudio *in vivo* de un capítulo tan incipiente como el de la dinámica aérea de las vías aéreas centrales del perro íntegro.

### Resumen

Se describe una modificación al método de MACKLEM y MEAD que permite determinar experimentalmente en el perro, *in vivo* y con el tórax intacto, el valor de las resistencias al flujo aéreo en las vías respiratorias centrales (desde la tráquea a los bronquios de 6.º-8.º orden) y en condiciones más fisiológicas. Ello permite fraccionar el valor de las resistencias totales de las vías aéreas en sus componentes central y periférico.

Para apoyar el valor del método, se describen los resultados hallados en un modelo farmacológico de asma experimental, así como los producidos por obstrucción reversible, mediante balón, de una rama principal y pulmonar y tras el subsiguiente embolismo lobar y bilateral por sulfato de bario.

Este método es selectivo, reproducible y preciso, y su rendimiento es bueno en el 70-80 % de los casos, lo que le confiere gran interés por ser imprescindible para el estudio fisiológico y farmacológico de las vías gruesas, *in vivo*, en el perro íntegro.

### Bibliografía

1. ALBERTY, J. E.: En «Handbuch der experimentellen Pharmakologie». (EICHLER), vol. 16/2. Springer-Verlag. Berlín, 1969, pp. 77-156.
2. CARBONELL, C., CHULIÁ, V., LÓPEZ MERINO, V., LLEDÓ, S. y PARRILLA, P.: *Med. Esp.*, 68, 193-200, 1972.
3. FERRIS SANTES, M.: Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Valencia, 1965.
4. FERRIS, M., LÓPEZ-MERINO, V. y GALBIS, J. L.: *V Congreso Soc.-Esp. Patol. Respiratoria*. Las Palmas de Gran Canaria, 1972, pp. 181-224.
5. FLEISCH, A.: *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 209, 712-722, 1925.
6. GRAUBNER, W., PETERS, G. y WICK, H.: *Wien. Klin. Wschr.*, 64, 635-638, 1952.
7. JIMÉNEZ-VARGAS, J. y RUZ, F.: *Rev. esp. Fisiol.*, 9, 157-166, 1953.
8. JIMÉNEZ-VARGAS, J., RUZ, F. y JURADO, D.: *Rev. esp. Fisiol.*, 10, 53-61, 1954.
9. JIMÉNEZ-VARGAS, J. y VIDAL-SIVILLA, S.: *Rev. esp. Fisiol.*, 4, 143-156, 1948.
10. LÓPEZ-BOTET, E., WYSS, F. y WILBRANDT, M.: *Helv. Med. Acta*, 19, 218-237, 1952.
11. LÓPEZ-MERINO, V. y FERRIS-SANTES, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, 15, 49-64, 1959.
12. LLEDÓ-MATOSÉS, S.: Tesis doctoral, Facultad de Medicina. Valencia, 1976.
13. MACKLEM, P. T.: En «Airways Dynamics, Physiology and Pharmacology». (BOUHUYS, A., ed.) Charles C. Thomas Publisher. Springfield, 1970, pp. 85-97.

14. MACKLEM, P. T. y MEAD, J.: *J. Appl. Physiol.*, 22, 395-401, 1967.
15. MACKLEM, P. T. y WILSON, N.: *J. Appl. Physiol.*, 20, 653-663, 1965.
16. MACKLEM, P. T., WOOLCOCK, A. J., HOGG, J. C., NADEL, J. S. y WILSON, N. J.: *J. Appl. Physiol.*, 26, 798-805, 1969.
17. MEAD, J. y WITTENBERGER, J. L.: *J. Appl. Physiol.*, 6, 408, 1954.
18. NEERGAARD, K. V. y WIRZ, K.: *Z. Klin. Med.*, 105, 35-50, 1927.
19. NEERGAARD, K. V. y WIRZ, K.: *Z. Klin. Med.*, 105, 51-82, 1927.
20. PARRILLA, P., LLEDÓ, S., LÓPEZ-MERINO, V., CHULIÁ, V., ESPLUGUES, J. y CARBONELL, C.: *Cirugía Esp.*, 27, 259-268, 1973.
21. VIDAL-SIVILLA, S. y JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 4, 307-326, 1948.

