

## Efecto de la apomorfina sobre reflejos de las vías respiratorias

A. Tosar, J. Marcó \*, I. Pérez-Cabañas y J. Jiménez-Vargas

Departamento de Investigaciones Fisiológicas  
Sección de Fisiología Aplicada  
C.S.I.C.  
Pamplona

(Recibido el 30 de septiembre de 1980)

A. TOSAR, J. MARCO, I. PEREZ-CABAÑAS and J. JIMENEZ-VARGAS. *Effect of Apomorphine on Reflexes of the Respiratory Airways*. Rev. esp. Fisiol., 37, 295-302. 1981.

The effect of apomorphine on the response to trachea and glottis excitation has been studied in dogs. It has been found that apomorphine causes a very significant diminution of coughing, and it decreases the respiratory inhibition that characterizes the response to glottis excitation. The correlations between coughing and vomiting have been analyzed and it has been demonstrated that trachea stimulation during the emetic phase of apomorphine does not influence vomiting in any case.

Algunos datos obtenidos anteriormente sugerían posibles relaciones entre la tos y la respuesta emética (14). Por otra parte, determinadas observaciones clínicas sugieren también la existencia de estas correlaciones, aunque se carece de datos experimentales en tal sentido. Tratando de encontrar la posible relación entre la tos y la respuesta emética, se plantean unas condiciones experimentales que presenten una analogía suficiente con la situación de tos emetizante.

En este trabajo se estudia la respuesta a la excitación traqueal en unas condiciones facilitadoras de la respuesta emetizante por la administración de apomorfi-

na. Se parte de la hipótesis de trabajo de que si la tos, al estimular mecánicamente las vías respiratorias, puede producir en algunas condiciones vómito, esta respuesta podría aparecer al estimular mecánicamente la tráquea durante la fase emética de la apomorfina, favoreciendo la respuesta emética. Se realiza también un estudio de los efectos respiratorios de la apomorfina y de las respuestas respiratorias a la excitación de la tráquea y la laringe, bajo el efecto de este fármaco.

### Material y métodos

Todos los experimentos se realizaron en perros, con un total de 35 animales. Algunos se descartaron por diversas causas de error, otros se utilizaron sólo para alguna parte de los ensayos en el número

---

\* Dirección actual: Departamento de Fisiología Animal. Facultad de Ciencias. Santiago de Compostela (España).

que se indica en las tablas correspondientes. Se obtuvieron los siguientes registros: neumotacograma (NTG) con cánula traqueal y empleando el neumotacógrafo de Fleisch, espirograma por integración de NTG, resistencia de la glotis por método seguido en trabajos anteriores (10, 13), presión pleural, presión abdominal, electromiograma (EMG) diafragmático con electrodos colocados en la cara abdominal del músculo a través de una pequeña incisión en la línea media, y EMG abdominal con electrodos de aguja en el oblicuo externo.

La excitación mecánica de la tráquea se produce con una escobilla de cerdas de pincel, fijada en el extremo de un alambre de acero, como en experimentos anteriores (10-14). Con este dispositivo, está bien comprobado que se consiguen excitaciones sensiblemente iguales en todos los ensayos de cada experimento. La excitación dura siempre igual, unos pocos segundos, que se determinan al principio según la intensidad de la respuesta.

Con un dispositivo análogo, se practica la excitación mecánica de la glotis en la superficie superior de las cuerdas vocales, lo que produce inhibición de la actividad muscular inspiratoria y constricción de la glotis, es decir, apnea momentánea con cierre de la laringe.

Para valorar la resistencia de las vías respiratorias se obtienen registros en el osciloscopio de rayos catódicos, tomando presión y flujo en uno y otro eje. La presión que se toma es la pleural menos un voltaje proporcional al que correspondería a la presión necesaria para vencer la resistencia elástica, cuya resultante es aproximadamente la presión alveolar. Así, la gráfica del osciloscopio representa la relación presión alveolar/flujo que, aun contando con la imprecisión del método, es suficiente para seguir los cambios de resistencia de las vías respiratorias en el mismo animal en el curso de cada experimento.

Después de la anestesia con tiobarbital,

imprescindible para las técnicas operativas, es necesario esperar para el comienzo de los ensayos a que el animal esté completamente recuperado de la anestesia, unas 6 horas.

Los experimentos se realizaron, en primer lugar, en condiciones control y luego se inyectó apomorfina por vía endovenosa a la dosis de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , para repetir de nuevo los ensayos bajo los efectos de la apomorfina. Sólo se obtuvo vómito claro y repetido espontáneamente durante un tiempo aprovechable para los ensayos convenientes en un 30 % de los animales. Sin embargo, todos los animales que no vomitaron se consideraron aprovechables, para valorar el efecto de la apomorfina sobre la tos. El estudio estadístico de los resultados se realizó aplicando el test de Student. Los resultados se expresan con los valores medios y su desviación.

## Resultados

*Efectos respiratorios de la excitación traqueal* (tabla I). Con apomorfina se produce una disminución muy significativa del número de golpes de tos (fig. 1 y 2), efecto que aparece desde la fase emética de la apomorfina. Esto indica un diferente efecto del fármaco sobre la tos y el vómito, ya que la acción tiende a ser opuesta al favorecer el vómito y disminuir la respuesta tusígena.

La duración del ciclo respiratorio en la tos, cuando no llega a desaparecer — o el correspondiente movimiento respiratorio cuando desaparece —, experimenta un alargamiento muy significativo.

Al comienzo de la excitación de la tráquea, aparece un efecto inhibidor en la respiración que es comparable al efecto de la excitación de la laringe. Entre el comienzo de la excitación de la tráquea y el comienzo de la primera espiración en el golpe de tos — o de la espiración que sigue inmediatamente a la ex-

Tabla I. Efectos respiratorios de la excitación mecánica de la tráquea por administración de apomorfina (50 µg/kg). El número de animales de cada grupo entre paréntesis.

Condiciones experimentales	Número de golpes de tos (n = 33)	Tiempo del ciclo respiratorio en la tos (s) (n = 24)	Tiempo entre excitación y primera espiración en la tos (s) (n = 24)	Tiempo del ciclo respiratorio que sigue al acceso de tos (n = 24)
Control	8,97 ± 0,98	1,40 ± 0,15	2,05 ± 0,24	1,73 ± 0,20
Apomorfina	1,00 ± 0,31 ***	2,09 ± 0,19 **	3,15 ± 0,35 *	2,69 ± 0,34 *

\*\*\* P < 0,001; \*\* 0,01 > P > 0,001; \* 0,02 > P > 0,01.

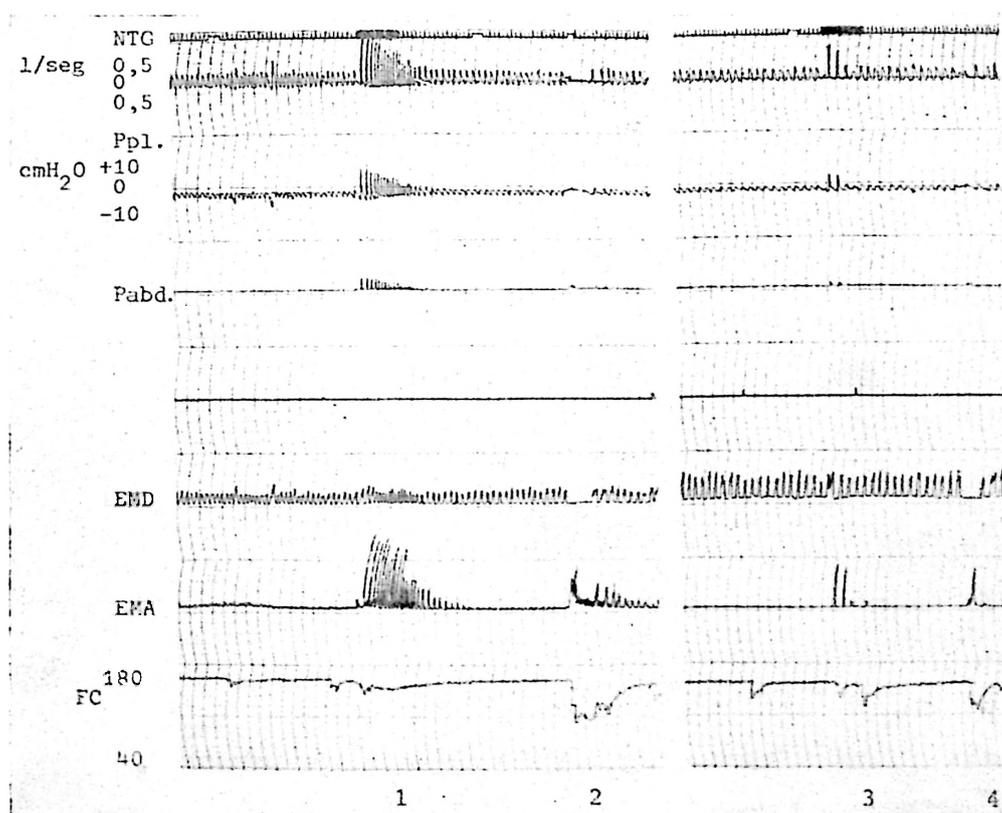


Fig. 1. NTG, neumotacograma, espiración hacia arriba.

Ppl., presión pleural. Pabd., presión abdominal. EMD, electromiograma de diafragma. EMA, electromiograma abdominal. FC, frecuencia cardíaca. 1: estímulo traqueal control, que produce golpes de tos con contracción de los músculos abdominales en cada golpe de tos y aumento de flujo, de la presión pleural y abdominal. 2: estímulo de la glotis control, que da lugar a una apnea respiratoria momentánea por inhibición de la actividad de los músculos inspiratorios. 3: estímulo traqueal después de apomorfina. Se observa una disminución del número de golpes de tos. 4: Estímulo de la glotis después de apomorfina. Se observa una disminución de la apnea respiratoria característica.

citación cuando no hay tos —, se registra un intervalo más largo del que separa dos espiraciones en los registros de control. Este cambio podría corresponder a un mecanismo del mismo tipo que el retardo en el ciclo respiratorio que sigue inmediatamente al acceso de tos. La comparación de esta latencia en las condiciones de control y en los registros con apomorfina, indica que el alargamiento es muy significativo.

El tiempo del ciclo respiratorio que sigue inmediatamente al acceso se alarga significativamente bajo el efecto de la apomorfina. Este intervalo, en condiciones de depresión del centro respiratorio, suele alargarse por pausa espiratoria, y por eso podría servir como índice del

cambio producido en la excitación del centro respiratorio.

*Correlación entre tos y vómito* (tabla II). El estímulo de la tráquea durante la fase emética de la apomorfina en momentos que no hay vómito espontáneo, provoca sólo una clara respuesta tusígena, pero en ningún caso se produce vómito a continuación, a pesar de que el acceso de tos tiene lugar entre períodos de respuestas eméticas espontáneas provocadas por la apomorfina. Sin embargo, después de que la respuesta tusígena ha desaparecido, en algún caso la estimulación mecánica de la tráquea logra provocar vómito, pero no tos.

Para el estudio comparativo entre tos y

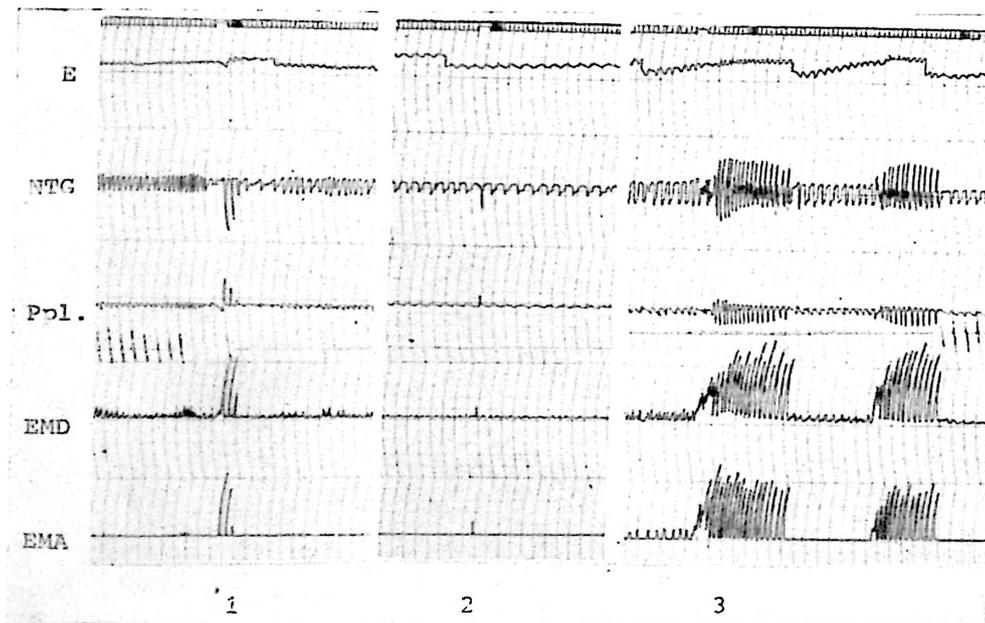


Fig. 2. E, espirograma; NTG, neumotacograma, espiración hacia abajo.

Ppl., presión pleural. EMD, electromiograma de diafragma. EMA, electromiograma abdominal. 1: estímulo traqueal control, con golpes de tos característicos. 2: estímulo traqueal a los 10 minutos de administrar apomorfina. Se observa que la respuesta tusígena ha desaparecido prácticamente, ya que sólo se produce un golpe de tos. 3: vómito producido unos 3 minutos después de la tos anterior. Se observa la contracción sinérgica de los músculos inspiratorios y espiratorios de forma repetida, que provoca un fuerte aumento de la presión intraabdominal con expulsión del contenido gástrico.

Tabla II. *Correlación entre tos y vómito durante la acción de la apomorfina (n = 8).*

Condiciones experimentales	Número de perros con tos	Número de perros con vómito
Vómito espontáneo en la fase emética de la apomorfina	—	3 (100%)
Estímulo traqueal durante la fase emética de la apomorfina en momentos que no hay vómito espontáneo	8 (100%)	0
Estímulo traqueal durante la fase antitusígena de la apomorfina	0	3 (37,5%)

vómito hay que descartar bastantes animales por diversas causas de error que los inutilizan, principalmente, por presentar una frecuencia demasiado elevada de accesos eméticos, con lo que al estimular la tráquea no se puede tener seguridad de si las respuestas eméticas son espontáneas o provocadas por el estímulo mecánico de la tráquea.

*Efectos respiratorios* (tabla III). En respiración espontánea, la administración de apomorfina produce una fase inicial de aumento de la frecuencia respiratorio respecto al control, que dura poco más que la fase de excitación, pero pronto disminuye hasta ser significativamente menor respecto al control a los quince minutos de la inyección del fármaco. Se produce por tanto un retardo significativo en la

frecuencia respiratoria en reposo por efecto de la apomorfina.

*Efecto respiratorio de la excitación de la laringe* (tabla III). El retardo respiratorio característico de la excitación de la glotis indica el efecto inhibitorio que tiene sobre la respiración esta excitación, aunque pudiera ser índice de otros cambios centrales. Además, tiene una significación parecida al tiempo entre la excitación de la tráquea y la primera espiración en la tos, aunque realmente no es lo mismo.

Con apomorfina se observa que, al excitar la laringe, se produce una disminución muy significativa del retardo respiratorio. Este efecto es opuesto al que tiene el fármaco en la excitación de la tráquea, lo que sugiere que la apomorfina influye de manera diferente en la latencia entre estímulo traqueal y primer golpe de tos, y la inhibición respiratoria por estímulo de la laringe.

Cuando la excitación de las vías respiratorias se limita a nivel de las cuerdas vocales, la tos es menor que en caso de la excitación de la tráquea, aunque muchas veces no se puede descartar que el estímulo mecánico haya alcanzado la zona subglótica. La apomorfina disminuye la tos laríngea, al igual que la tos por estímulo traqueal.

La frecuencia respiratoria que sigue al acceso de tos laríngea disminuye significativamente al igual que en la tos por estímulo traqueal.

Tabla III. *Efectos respiratorios de la excitación mecánica de la laringe por administración de apomorfina (50 µg/kg).*

El número de animales de cada grupo entre paréntesis.

Condiciones experimentales	Frecuencia respiratoria en reposo (resp/min) (n = 24)	Tiempo de retardo respiratorio (s) (n = 16)	Número de golpes de tos (n = 7)	Frecuencia respiratoria que sigue al acceso de tos (resp/min) (n = 7)
Control	35,27 ± 3,43	4,43 ± 0,52	5,43 ± 1,72	45,71 ± 5,28
Apomorfina	26,36 ± 1,70 *	2,27 ± 0,34***	2,00 ± 1,00	25,01 ± 2,95 **

\*\*\* P < 0,001; \*\* 0,01 > P > 0,001; \* 0,05 > P > 0,02.

Tabla IV. Cambios de resistencia (cm H<sub>2</sub>O/l/s) de las vías respiratorias en la inspiración y en la espiración por administración de apomorfina (50 µg/kg), durante la respiración tranquila y en la tos.

El número de animales de cada grupo entre paréntesis.

Condiciones experimentales	Control		Apomorfina		Cambios de resistencia por apomorfina expresados en porcentaje en relación al control	
	Inspiración	Espiración	Inspiración	Espiración	Inspiración	Espiración
Respiración tranquila (n = 6)	8,22 ± 2,89	6,54 ± 1,26	5,54 ± 1,79	4,44 ± 0,59	27,67 ± 6,38 *	27,67 ± 6,31 *
Tos (n = 7)	7,57 ± 1,46	9,94 ± 2,26	4,75 ± 1,05	7,24 ± 1,59	23,56 ± 2,12 *	25,02 ± 6,73 *

\* P < 0,001.

Cambios de resistencia de las vías respiratorias en la respiración tranquila y en la tos (tabla IV). La resistencia se expresa en cm H<sub>2</sub>O/l/s y se determina en la inspiración y en la espiración en condiciones control y con apomorfina. Los cambios de resistencia por apomorfina se expresan también en porcentajes de cambio respecto al control en la inspiración y en la espiración.

Se observa que la apomorfina disminuye muy significativamente la resistencia en la respiración tranquila, en la inspiración y en la espiración. Disminuye también la resistencia en la tos, tanto en la inspiración como en la espiración, y los porcentajes de cambio son muy significativos.

### Discusión

La posibilidad de provocar vómito por estímulo tusígeno de la tráquea, bajo el efecto de la apomorfina, puede descartarse ante los resultados obtenidos. La excitación traqueal durante la fase emética no influye para nada en el vómito. El hecho de que con la apomorfina no se logre provocar vómito ni facilitararlo en ningún caso por estímulo de las vías respiratorias, aunque se esté produciendo espontáneamente a intervalos, sugiere que hay un cierto antagonismo entre tos y vómito.

En la tos, en condiciones de normalidad del centro respiratorio, se conserva la alternancia de las contracciones de músculos inspiratorios y espiratorios (14), con el característico mecanismo central de inhibición recíproca. En el vómito, en cambio, lo característico es la contracción sinérgica de músculos antagonistas (9, 14). En investigaciones con estriquina, se había observado una clara tendencia a este sincronismo provocado por estímulo traqueal (12). Pero nada de esto se ha conseguido observar cuando se está produciendo el vómito espontáneo por la apomorfina.

El efecto de la apomorfina respecto a la disminución de la tos, corresponde aproximadamente al efecto que en general producen los derivados morfínicos (1, 5, 15, 16, 19), aunque algunos datos son probablemente peculiares de la apomorfina. En este sentido, cabe señalar la diferencia entre la respuesta a la excitación de la laringe y la latencia entre la excitación de la tráquea y el primer golpe de tos.

La disminución de la inhibición respiratoria por la excitación laríngea bajo el efecto de la apomorfina, podría significar sencillamente una depresión global de las neuronas intercalares del arco reflejo, del tipo de la que se produce por otros fármacos que ocasionan depresión respira-

toria. Pero la latencia entre excitación traqueal y primer golpe de tos, cuando la apomorfina disminuye la tos sin suprimirla, o el retardo respiratorio producido por la excitación traqueal cuando la apomorfina llega a suprimirla por completo, sugiere que en este caso el mecanismo es más complejo. Cabría pensar en la existencia de un tipo de neuronas intercalares inhibitorias, cuyo umbral disminuyese por la apomorfina, pero se carece de datos para dar interpretaciones. Sólo cabe decir que la relación de la apomorfina con las neuronas dopaminérgicas centrales (2-4, 6-8, 18) podría sugerir posibilidades de explicación.

En lo que se refiere al efecto de la apomorfina sobre la resistencia en la tos, se pueden indicar algunas interpretaciones. La vía aferente del reflejo de la tos se supone que termina en diversos tipos de neuronas que controlan la descarga eferente. Estas neuronas — origen de la vía eferente del arco reflejo — son principalmente neuronas espiratorias. Pero las fibras aferentes también deben de alcanzar las neuronas del vago, como lo indica el hecho de que en la tos hay constricción bronquial que acompaña como respuesta colateral al componente más importante, que es la constricción brusca de la musculatura espiratoria (11, 20, 22, 23). Además, el retardo de frecuencia cardíaca, que aparece sobre todo en la respuesta a la excitación de la glotis, es otro dato demostrativo de que la descarga aferente actúa sobre las neuronas centrales del vago. La disminución de resistencia de las vías respiratorias producida por la apomorfina podría significar que la acción farmacológica disminuye la excitación que produce la descarga aferente de origen traqueal sobre las neuronas centrales del vago. En este sentido, diversos trabajos han descrito relaciones entre el sistema dopaminérgico y colinérgico (17, 21), incrementando la apomorfina los niveles de acetilcolina en diversas estructuras cerebrales.

### Resumen

Se estudia en perros el efecto de la apomorfina sobre la excitación de tráquea y de la glotis. La tos se provoca por excitación mecánica de la tráquea. Se aplica también excitación mecánica a la glotis para producir una momentánea inhibición de la respiración. Ambas respuestas disminuyen significativamente por la apomorfina.

Se estudian las posibles correlaciones entre tos y vómito estimulando la tráquea en la fase en que el animal presenta vómitos espontáneos por efecto del fármaco. Este estímulo no facilita el vómito en ningún caso.

La apomorfina disminuye la constricción de las vías respiratorias que acompaña a la respuesta tusígena.

### Bibliografía

1. ANIADO, D. M.: En «International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics». Section 27. Vol. 2. Pergamon Press, Oxford, 1970, pp. 421-454.
2. BIEGER, D., GILES, S. A. y HOCKMAN, C. H.: *Neuropharmacology*, 16, 245-252, 1977.
3. COSTALL, B. y NAYLOR, R. J.: *Eur. J. Pharmacol.*, 21, 350-361, 1973.
4. COSTALL, B. y NAYLOR, R. J.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 592-595, 1976.
5. CHOU, D. T. y WANG, S. C.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 194, 499-505, 1975.
6. FARBER, J. P. y MALTBY, M. A.: *Neuropharmacology*, 19, 63-68, 1980.
7. FARBER, J. P. y PHILLIPS, M. I.: *Biol. Neonate*, 38, 61-65, 1980.
8. GRABOWSKA, M., PRZEWLOCKI, R. y SMIALOWSKA, M.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 64-65, 1976.
9. HUKUHARA, T., OKADA, H. y YAMAGAMI, M.: *Acta Med. Okoyama*, 11, 117-127, 1957.
10. JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A. y MIRANDA, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 15, 123-138, 1959.
11. JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A. y SARRIA, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 16, 67-78, 1960.
12. JIMÉNEZ-VARGAS, J., ASIRÓN, M., VOLTAS, J. y ONAINDIA, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 23, 65-74, 1967.
13. JIMÉNEZ-VARGAS, J., GONZÁLEZ-BARÓN, S. y ASIRÓN, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, 29, 181-188, 1973.

14. JIMÉNEZ-VARGAS, J., GONZÁLEZ-BARÓN, S., ASIRÓN, M. y TOSAR, A.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **17**, 165-183, 1973.
15. KASE, Y., KITO, G., MIYATA, T., UNO, T., TAKAHAMA, K. y IDA, H.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **26**, 353-360, 1976.
16. KASE, Y., KITO, G., MIYATA, T., UNO, T., TAKAHAMA, K. y IDA, H.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **26**, 361-366, 1976.
17. LADINSKY, H., CONSOLO, S., BIANCHI, S., GHEZZI, D. y SAMANIN, R.: En «Interactions between putative neurotransmitters in the brain» (S. Garattini, J. F. Pujol and R. Samanin, eds.), Raven Press, Nueva York, 1978, pp. 3-21.
18. LUNDBERG, D., BREESE, G. R. y MUELLER, R. A.: *European J. Pharmacol.*, **54**, 153-159, 1979.
19. MCGILLIARD, K. L. y TAKEMORI, A. E.: *Eur. J. Pharmacol.*, **54**, 61-68, 1979.
20. NADEL, J. A. y WIDDICOMBE, J. G.: *J. Appl. Physiol.*, **17**, 861-865, 1962.
21. RACAGNI, G., CHENEY, D. L., ZSILLA, G. y COSTA, E.: *Neuropharmacology*, **15**, 723-736, 1976.
22. WIDDICOMBE, J. G.: En «Handbook of Physiology», Sección 3, vol. I. Academic Press, Nueva York, 1964, pp. 585-619.
23. YANAURA, S.: *Japan. J. Pharmacol.*, **25**, 621-629, 1975.