

Instituto de Fisiología
Facultad de Medicina — Barcelona
(Prof. J. Jiménez Vargas)

Espasmo bronquial experimental por histamina y acetilcolina

por J. Jiménez-Vargas (*)

(Recibido para publicar el día 7 de diciembre de 1961)

En una nota previa hemos comunicado un método experimental para la investigación del espasmo bronquial en animales (Jiménez-Vargas) (10). Todos los métodos experimentales de análogo fundamento al estudiado por nosotros tienen las mismas causas de error, porque la medida indirecta del tono bronquial se influye por variaciones en la circulación pulmonar, cambios de elasticidad del parénquima y movimientos del tórax o contracciones tónicas de los músculos respiratorios (Dixon y Brodie (3), Cloetta (1), Drinker y Agassiz (4), Went y Martín (16), Kiese (12), Eichler y Mügge (5), Emmeling, Kahlson y Wicksell (6), Halpern (8), Konzett y Rössler (14)). En investigaciones realizadas anteriormente habíamos estudiado con detalle todos estos factores y tratábamos de precisar la interpretación registrando al mismo tiempo la presión en la arteria pulmonar, la presión en las dos aurículas y la presión pleural (Jiménez-Vargas y Vidal-Sivilla) (11). Posteriormente hemos intentado simplificar el método seguido en aquellas investigaciones con el objeto de lograr una técnica más fácil aunque de precisión suficiente para valorar la acción de sustancias activas sobre el músculo liso bronquial. Y, pensando eliminar en lo posible la influencia de factores extraños al espasmo bronquial, o por lo menos para facilitar la valoración cuantitativa de estos factores, nos ha parecido un medio adecuado el empleo de agentes espasmolíticos. Elegimos la isopropiladrenalina porque tiene una actividad aproximadamente 10 veces mayor que la adrenalina (Konzett) (13).

(*) Con la colaboración de las Sras. M.ª D. Jurado y M. Espinosa, en la parte experimental.

Hemos realizado ensayos sistemáticos con histamina y acetilcolina. Del estudio de las gráficas obtenidas se deducen sugerencias acerca de los mecanismos de los efectos producidos por estas sustancias en la ventilación pulmonar y también conclusiones de interés práctico en cuanto a la utilidad del método experimental seguido por nosotros.

Métodos

Realizamos la mayor parte de nuestras experiencias en cobayas anestesiados con uretano, y algunas también en perros para comprobar los resultados obtenidos en cobayas. Empleamos el dispositivo de respiración artificial descrito por nosotros, graduando la ventilación a un nivel ligeramente superior a la respiración espontánea del animal. Para esto el volumen de expulsión de la bomba y la altura de la columna de agua se calculan de tal modo que el volumen de insuflación resulte algo mayor que el aire corriente del animal. La frecuencia del aparato se regula también algo más rápida que la frecuencia respiratoria espontánea.

En algunas de las experiencias efectuamos exclusivamente los dos registros de la respiración artificial. En otras registramos también la presión pleural, sobre todo en perros, para completar mejor la interpretación de los resultados.

Provocamos el espasmo bronquial inyectando histamina o acetilcolina. Y observamos comparativamente el efecto de la inyección de estas sustancias por vía endovenosa, o intraarterial en la carótida común hacia la aorta, en el mismo animal y en las mismas condiciones de ventilación artificial. Una vez obtenido el efecto correspondiente a la dosis mínima activa, o a una dosis algo superior a la mínima, repetimos el ensayo inyectando previamente isopropiladrenalina. (*)

Resultados

La gráfica obtenida en el cobaya en narcosis ligera puede presentar irregularidades muy marcadas. Cuando dependen sólo de insuficiencia en la ventilación basta aumentar el volumen de insuflación para que la amplitud de la gráfica se mantenga muy uniforme. Pero otras veces, aun con ventilación suficiente, la gráfica sólo se logra regularizar con anestesia profunda o curarización, lo que indudablemente va en perjuicio de la precisión de los resultados.

Es útil también efectuar el registro en el animal espinal porque así se evitan los reflejos respiratorios y la relajación muscular es completa sin que se altere la reactividad del músculo bronquial.

(*) Aleudrina que nos ha facilitado la casa C. H. Boehringer Sohn de Ingelheim am Rhein.

Una vez conseguida la uniformidad del registro, no es corriente que en el animal normal aparezcan variaciones espontáneas en la amplitud de la gráfica. Pero a veces se registra un cambio rítmico ondulante, apenas apreciable, y que se observa sobre todo cuando el animal se encuentra en malas condiciones fisiológicas. En experiencias en perros se comprueba fácilmente que cuando aparecen ondas en la gráfica de ventilación pulmonar, paralelas a las ondas de presión pleural, siempre coinciden con hipotensión, colapso y evidentes ondas vasomotoras (fig. 1). La isopropiladrenalina no modifica estas ondas de las curvas respiratorias, o si produce algún cambio es siempre simultáneo al cambio de presión arterial.

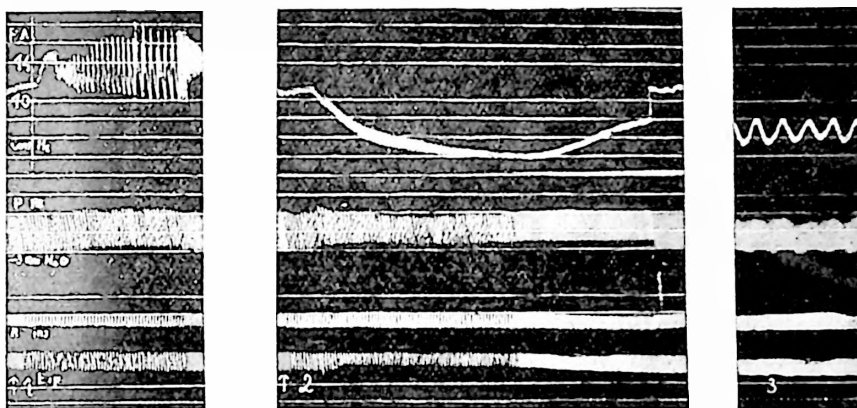


Figura 1

Perro anestesiado con Dial-morfina.

1. — 100 gammas de adrenalina. La presión pleural se hace menos negativa sin modificación del volumen de aire espirado.
2. — 100 gammas de histamina. Aumento ligero de la resistencia a la insuflación y disminución proporcionalmente mayor del volumen de aire espirado. La presión pleural se hace menos negativa.
3. — Ondas en las gráficas respiratorias coincidiendo con las ondas en la gráfica de presión arterial.

EFECTOS BRONQUIOCONSTRICTORES OBTENIDOS CON HISTAMINA Y ACETILCOLINA

El efecto de constricción bronquial se manifiesta siempre en las dos gráficas respiratorias: se reduce la amplitud de la curva de aire espirado al mismo tiempo que aumenta la de resistencia a la insuflación. Pero no siempre varían las dos en la misma medida. En unos casos el efecto se caracteriza por un estrechamiento paralelo de las dos gráficas. En cambio, en otro tipo de resultados,

vemos que el volumen de aire espirado se reduce progresivamente durante algunos movimientos respiratorios, mientras que el aumento de resistencia a la insuflación sólo se inicia cuando ya se ha reducido manifiestamente el volumen de aire espirado. Y cuando el efecto es muy ligero se llega a observar la reducción de aire espirado sin aumento apreciable de resistencia a la insuflación (figs. 2 y 3).

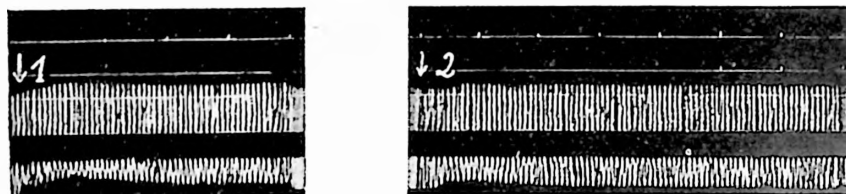


Figura 2

En la gráfica superior, resistencia a la insuflación; en la inferior, volumen de aire espirado.

Cobaya anestesiado con uretano.

1. — 2 gammas de acetilcolina en el extremo proximal de la carótida común por debajo de la ligadura.

2. — 0,5 gammas de acetilcolina en la yugular.

En la figura 3 vemos que dos gammas de histamina, por vía endovenosa, producen el mismo efecto cuantitativo que 10 gammas de histamina en inyección intraarterial. Pero si bien los dos resultados son de intensidad igual, sin embargo, es muy distinta en uno y otro caso la relación entre la curva de aire espirado y la de resistencia a la insuflación. En la inyección intraarterial (1)

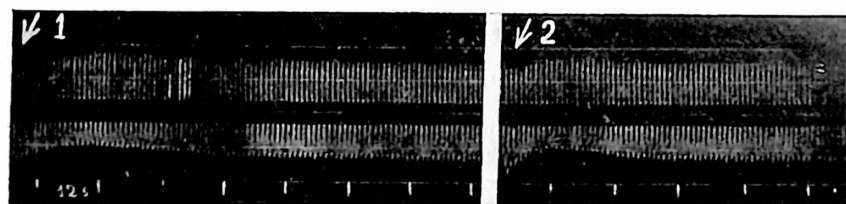


Fig. 3

Cobaya anestesiado con uretano.

1. — 10 gammas de histamina en el extremo distal de la carótida común.

2. — 2 gammas de histamina en la yugular.

la resistencia alcanza un ensanchamiento de la gráfica aproximadamente 2 milímetros más que en la gráfica de la inyección endovenosa (2). Además en (1) la resistencia comienza a aumentar en el momento mismo en que se inicia la reducción de aire espirado; en la inyección intravenosa (2), en cambio, el aumento de resistencia se aprecia sólo cuando la gráfica del aire espirado ya se ha

reducido en unos 3 milímetros. Y en la gráfica (2) llega al máximo de reducción de volumen de aire espirado al cabo de unos cinco movimientos respiratorios, mientras que en la gráfica de la inyección intraarterial (1) el efecto, aunque empieza antes, se desarrolla más lentamente y para llegar al máximo tarda unos cuatro o cinco movimientos respiratorios más. Es decir, la inyección intraarterial da de ordinario una respuesta inmediata, que se observa ya la mayoría de las veces en el segundo o tercer movimiento respiratorio después de la inyección; y en cambio si se inyecta en la vena tarda en aparecer unos cinco o seis movimientos respiratorios. Cuando más se nota este retardo es precisamente cuando más se marca la diferencia entre la gráfica inspiratoria y la espiratoria.

Estas dos clases de gráficas corresponden en la mayoría de nuestras observaciones a los efectos obtenidos por inyección intraarterial en la carótida común hacia la aorta (fig. 2, 1 y fig. 3, 1); y por inyección intravenosa en la yugular (fig. 2, 2 y fig. 3, 2). Tales diferencias se observan sobre todo con dosis mínimas y en cobayas de acusada sensibilidad bronquial. Cuando es necesario el empleo de grandes dosis para obtener una respuesta apreciable, las diferencias ya no son tan claras, o incluso se invierten los efectos, es decir, aparece por inyección intraarterial el efecto que describimos como característico de la inyección intravenosa. Además, en un mismo animal, en ensayos sucesivos por la misma vía de inyección, se obtienen a veces una y otra forma de gráficas, simplemente variando la dosis.

En algunas de las gráficas (fig. 5, 3) se observa un ligero ensanchamiento inicial de la curva del aire espirado que precede al efecto del espasmo, detalle que más adelante comentaremos por el interés que puede tener para la interpretación.

Las gráficas obtenidas con histamina y acetilcolina demuestran que el método seguido por nosotros permite valorar cantidades inferiores a 0,25 gammas de histamina en cobayas de unos 300 gramos. Pero realmente la sensibilidad del método es más elevada de lo que se deduce cuando se hace el registro con el quimógrafo a velocidad lenta como en las gráficas que describimos, porque pasando el papel a más velocidad, lo suficiente para poder medir la duración de la fase espiratoria, se comprueba que con dosis pequeñas la curva de la espiración espontánea puede variar sin que se llegue a reducir el volumen de aire espirado.

EFECTO ESPASMOLITICO DE LA ISOPROPILADRENALINA

La inyección previa de isopropiladrenalina impide el efecto constrictor de histamina y acetilcolina. En cobayas muy sensibles y con cantidades pequeñas de estas sustancias esto es evidente, y

previene por igual el efecto bronquioconstrictor tanto de la inyección endovenosa como en la arterial. En cambio, cuando se emplean dosis fuertes de histamina y acetilcolina, como ocurre en los animales poco sensibles, el efecto de la isopropiladrenalina no influye por igual el efecto de la inyección intraarterial o intravenosa.

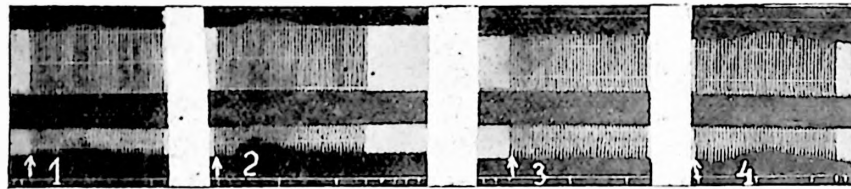


Figura 4

Cobaya anestesiado con uretano.

1. — 50 gammas de acetilcolina en el extremo proximal de la carótida común.
2. — 50 gammas de acetilcolina en la yugular.
3. — 100 gammas de acetilcolina en la yugular después de 2 gammas de aleudrina.
4. — 100 gammas de acetilcolina en el extremo distal de la carótida común después de 2 gammas de aleudrina.

Y aunque se observan diferencias, son inconstantes. En unos casos la dosis de isopropiladrenalina que en inyección previa logra impedir el espasmo de la inyección endovenosa de una dosis fuerte de histamina, sólo reduce parcialmente el efecto cuando la misma



Figura 5

Cobaya anestesiado con uretano.

- 1 — 50 gammas de acetilcolina en la yugular.
2. — 2 gammas de aleudrina intravenosa.
3. — 100 gammas de acetilcolina en el extremo distal de la carótida.
- 4 — 2 gammas de aleudrina en la carótida.

cantidad de histamina se da por vía arterial (fig. 4). Pero no siempre ocurre de esta manera.

Una vez provocado el espasmo bronquial con dosis fuertes de histamina o acetilcolina, la dosis de isopropiladrenalina que basta para suprimir por completo el efecto de la inyección intraarterial, es menos eficaz frente a la inyección intravenosa (fig. 5). Pero también este resultado es inconstante y a veces las observaciones son contradictorias.

Discusión

Las oscilaciones que aparecen en forma de ondas rítmicas pueden estar influenciadas por variaciones del tono bronquial, pero esto es muy difícil de afirmar en nuestras condiciones experimentales. Por otra parte, la coincidencia de estas ondas con amplias ondas vasomotoras en animales colapsados es un hecho que sugiere una relación importante entre estos cambios del volumen de aire espirado y las variaciones del volumen de sangre en el pulmón. Cabe la posibilidad de que estas ondas aparezcan simplemente porque varía el volumen de aire residual, secundariamente a la variación del contenido de los vasos pulmonares; o porque además varíe la elasticidad pulmonar. En todo caso este tipo de resultados conducen a una conclusión interesante en cuanto a la eficacia de nuestro método para el estudio de las variaciones fisiológicas del tono bronquial en el animal intacto. Y es que — como todos los métodos indirectos — el registro depende tanto del calibre bronquial como del parénquima pulmonar. Cuando no se produce constricción bronquial, o la constricción es escasa, puede ocurrir que los factores circulatorios tengan una influencia predominante. Por otra parte, estas ondas se registran en animales curarizados, lo que en muchos casos permite descartar la influencia de las contracciones musculares; pero no es razón suficiente para negar la influencia de las contracciones reflejas de los músculos de la caja torácica y del diafragma en el registro obtenido en el animal intacto.

La comparación de los resultados obtenidos por la administración de histamina o acetilcolina en inyección intraarterial o endovenosa sugiere algunos comentarios que consideramos de interés para valorar la importancia de la modificación producida por estas sustancias en la elasticidad del parénquima. Tanto cuando se practica la inyección intravenosa como la intraarterial — en la carótida hacia la aorta —, la sustancia inyectada debe quedar diluída prácticamente igual en la sangre que llega al tejido bronquial. Sin embargo, cuando se inyecta en la vena, inicialmente será más elevada la cantidad de sustancia activa que alcanza el parénquima pulmonar. Con dosis débiles de histamina o acetilcolina — menos de 0,25 gammas en los animales más sensibles — se logra efecto mínimo pero evidente inyectando en la vena; y no se observa en cambio ningún efecto inyectando la misma dosis en arteria. Esto quiere decir que con estas dosis mínimas en la carótida, la concentración en la sangre arterial que llega al bronquiolo resulta inferior a la mínima necesaria para provocar espasmo. O, por lo menos, el grado de constricción que se obtiene es todavía inferior a la resistencia que es capaz de vencer la fuerza elástica

de retracción espiratoria y es inferior también a la presión positiva de insuflación; y por eso, el efecto, si lo hay, es inapreciable en nuestras condiciones de observación. Pero este efecto bronquial mínimo ya debe ser asequible a la observación cuando previamente el pulmón se ha hecho más blando. Esto es lo que posiblemente ocurre cuando una determinada dosis — inactiva por vía arterial —, produce efecto si se da endovenosa. Y es explicable esta acción pulmonar porque por la vía endovenosa la histamina actúa primero sobre el parénquima y con un cierto retraso y más diluida actúa sobre el bronquiolo. Para una interpretación exacta del fenómeno necesitaríamos comparar medidas cuantitativas muy precisas de la presión intrapulmonar y la presión de insuflación, y, por eso, no creemos tener datos suficientes para llegar a conclusiones ciertas. Pero los resultados descritos sí que bastan para sugerir, con toda probabilidad, la importancia de las modificaciones circulatorias pulmonares en el efecto que ordinariamente describimos como bronquiokonstricción.

Seguramente que los factores pulmonares — variaciones de elasticidad o de volumen de sangre pulmonar — por sí solos no deben tener grandes efectos sobre el volumen de aire espirado, en los ensayos en que inyectamos por vía endovenosa cantidades mucho más bajas que la mínima por vía arterial. Es lógico suponer que si estos factores, en las experiencias que comentamos, contribuyen a la reducción de volumen de aire espirado — y aumento de volumen de aire residual —, se debe a que al mismo tiempo se ha producido un cierto grado de espasmo. El espasmo reduce la fuerza de insuflación que actúa sobre el parénquima y si entonces la elasticidad pulmonar no ha variado, no logra pasar al pulmón el mismo volumen de aire que antes del espasmo, y se reduce a la vez el volumen de aire inspirado y el volumen de aire espirado. Pero si al mismo tiempo que se produce el espasmo el pulmón se ha hecho más blando, bastará con una fuerza más débil para distenderle en la misma medida; y, por otra parte, la retracción pulmonar no podrá vencer la resistencia bronquial aumentada con la misma eficacia que antes. O, lo que es igual, para vencer la nueva resistencia bronquial deberá distenderse más y aumentará por lo tanto el aire residual en la misma medida en que disminuye la fuerza de retracción elástica. La retracción elástica, naturalmente, es una fuerza que depende de un complejo de factores que ahora no hemos de discutir. El hecho de que en estas condiciones experimentales la isopropiladrenalina siempre impide con seguridad el efecto en la gráfica — tanto de la inyección intraarterial como endovenosa — se puede interpretar como prueba de que lo decisivo, en los dos casos, es el espasmo bronquial. En este sentido puede ser útil el empleo de la isopropiladrenalina en la valoración, puesto que permite observar si el efecto producido se impide con

sólo impedir el espasmo o si persiste en ausencia de constricción bronquial. En este último caso permite deducir que los factores circulatorios son muy importantes cuantitativamente. Esto es lo que probablemente ocurre con el empleo de dosis fuertes de histamina y acetilcolina. En estas condiciones, cuando es muy importante la influencia de los efectos circulatorios, la interpretación experimental es dudosa, porque a las modificaciones circulatorias, efecto de las sustancias bronquiconstrictoras, se superponen seguramente las consecuencias de la vasodilatación producida por la isopropiladrenalina.

Todos los efectos que hemos descrito, y que ya habíamos estudiado en otras comunicaciones, demuestran que la medida del volumen de ventilación pulmonar en estas condiciones, depende de una serie de factores — modificaciones circulatorias y modificaciones tónicas de la musculatura torácica — que dificultan la valoración precisa del efecto producido en la musculatura lisa de los bronquiolos. Y creemos, además, a juzgar por lo que sugieren efectos como el que vemos en la fig. 5, 3 y por efectos que hemos observado en perros estudiando estas modificaciones, que los cambios de presión arterial y de volumen sanguíneo en el pulmón, no sólo actúan por influencia mecánica directa, sino que también posiblemente modifican el tono bronquial por vía refleja. En investigaciones anteriores efectuadas por nosotros, ya se podía suponer este efecto reflejo bronquial (11) y (16). Investigaciones recientes de varios autores demuestran los efectos reflejos bronquiales producidos por cambios de presión arterial (Daly, Brugh y Schweitzer) (2). El efecto que describimos — aumento ligero de aire espirado que precede al espasmo — es susceptible de interpretarse como un reflejo. Y sugiere que la hipotensión producida por la inyección de histamina, tendría en este caso una inmediata respuesta refleja de dilatación bronquial, que rápidamente desaparece en cuanto la histamina actúa directamente sobre el bronquio.

Aun conociendo todas estas causas de error, creemos que los dos registros simultáneos cuantitativos en el método seguido por nosotros, permiten una seguridad mucho mayor en los resultados que los métodos en los que sólo se registra la resistencia a la insuflación. Es lógico que de la comparación de las dos gráficas ya se pueda deducir, dentro de ciertos límites, la influencia de los cambios de elasticidad pulmonar. Para completar la interpretación del efecto observado es útil la gráfica de presión pleural y de presión en la arteria pulmonar y en las dos aurículas, como hacíamos en investigaciones anteriores. Pero el empleo de todas estas técnicas simultáneamente, cuando las experiencias no se hacen en perros, resulta muy difícil en la práctica. En cobayas, junto a las dos gráficas de la ventilación pulmonar, hemos ensayado también en algunos casos el registro de la presión pleural. Pero, aun tra-

tándose de una técnica fácil y relativamente inocua para el animal, no compensa la complicación que supone con las ventajas problemáticas en la interpretación. En cuanto a la utilidad del método para la valoración de sustancias bronquioconstrictoras, creemos que prescindiendo del registro de presión pleural, y limitándonos a las dos gráficas respiratorias — resistencia a la insuflación y volumen de aire espirado —, se pueden obtener datos tan útiles como los que conseguiríamos efectuando al mismo tiempo el registro de presión pleural. La gráfica de presión pleural, sin embargo, no deja de tener ventajas, porque a veces acusa contracciones musculares que pueden resultar más difíciles de precisar en las otras dos gráficas

Resumen

Se estudia experimentalmente el espasmo bronquial producido por histamina y acetilcolina en cobayas y perros. Para el registro de la constricción bronquial se emplea un nuevo método de respiración artificial que permite la medida cuantitativa directa del volumen de aire espirado; y, al mismo tiempo, la medida indirecta del volumen de aire inspirado registrando la resistencia a la insuflación. Se llega a la conclusión de que el método es útil para valorar la constricción bronquial con suficiente exactitud cuando se emplean cobayas muy sensibles. De la comparación cuantitativa de las dos gráficas se deduce la influencia que las modificaciones pulmonares ejercen sobre el efecto registrado en la gráfica. Se utiliza isopropiladrenalina como medio de eliminar la constricción bronquial en la valoración.

Summary

The bronchial spasm produced by histamine and acetylcholine is studied experimentally in guineapigs and dogs. For the registering of the bronchial constriction a new method of artificial respiration is employed, which permits the direct quantitative measuring of the air expired and at the same time the indirect measuring of the volume of the air inspired when the resistance to insuflation is registered. The author comes to the conclusion that the method is useful for the valuation of bronchial constriction with sufficient accuracy when very sensitive guineapigs are being employed. From the quantitative comparison of the two graphics may be deduced the influence which pulmonary modifications produce on the effect registered in the graphic. Isopropyladrenaline is used as a medium of eliminating bronchial constriction in the valuation.

Bibliografía

- (1) CLOETTA, M. : *Arch. f. exper. Path. Pharm.*, **73**, 233, 1913.
- (2) DALY, M. DE BURGH y SCHWEITZER, A. : *Acta Physiol. Scand.*, **22**, 66, 1951.
- (3) DIXON, W. F., y BRODIE, T. G. : *J. of Physiol.*, **29**, 97, 1903.
- (4) DRINCKER, C. K. y AGASSIZ, A. : *Amer. J. Physiol.*, **72**, 151, 1925.
- (5) EICHLER, O. y MÜGGE, H. : *Arch. f. exper. Path. Pharmacol.*, **159**, 613, 1931.

- (6) EMMELING, N., KAHLSON, G. y WICKSELL, F. : *Acta Physiol. Scand.*, **2**, 123, 1941.
- (7) GRAUBNER, W. y WICK, H. : *Arch. int. pharmacodyn.*, **84**, 337, 1950.
- (8) HALPERN, B. N. : *Arch. int. pharmacodyn.*, **68**, 339, 1942.
- (9) HEBB, C. O. y KONZETT, H. : *J. of Pharmacol.*, **96**, 228, 1949.
- (10) JIMÉNEZ-VARGAS, J. : *Rev. esp. Fisiol.*, **7**, 197, 1951.
- (11) JIMÉNEZ-VARGAS, J. y VIDAL-SIVILLA, S. : *R. esp. Fisiol.*, **4**, 143, 1948.
- (12) KIESE, M. : *Arch. f. exper Path. Pharm.*, **178**, 342, 1935.
Abderhalden Handb. d. biol. Arbciismeth, V. 2. 1447.
- (13) KONZETT, H. : *Archiv. f. exper. Path. Pharm.*, **197**, 27, 1940.
- (14) KONZETT, H. y RÖSSLER, R. : *Arch. f. exper Path. Pharm.*, **195**, 71 1940.
- (15) VIDAL-SIVILLA, S. y JIMÉNEZ-VARGAS, J. : *R. esp. Fisiol.*, **4**, 307, 1948.
- (16) WENT, St. y MARTIN, J. : *Arch. f. exper. Path. Pharm.* **191**, 545, 1939.

