

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

Efectos de sustancias de acción bronquial sobre la resistencia elástica del pulmón

por J. Jiménez-Vargas y F. Ruz (*)

(Recibido para publicar el 24 de julio de 1953)

En una serie de comunicaciones anteriores hemos venido realizando estudios sobre diversos aspectos de la estenosis bronquial, y hemos venido estudiando los métodos más adecuados para llegar a la valoración más exacta posible y en condiciones lo más aproximadas a las condiciones fisiológicas. Trabajábamos, primero, con el método de Konzet, modificado por Emeling (6). Llegábamos a la conclusión de que, trabajando en estas condiciones, los resultados difícilmente se pueden atribuir al efecto exclusivo sobre las respuestas de la musculatura bronquial, porque casi siempre las sustancias, cuya actividad se investiga, actúan, a la vez, sobre bronquiolos y pequeños vasos. Por eso, hay cambios simultáneos en el tono bronquial y en la repleción sanguínea del pulmón, y, en consecuencia, se modifican, al mismo tiempo, la resistencia bronquial y la resistencia elástica del pulmón (Jiménez-Vargas y Vidal Sivi-lla) (6). Con el objeto de lograr una valoración más adecuada y exacta continuamos nuestros estudios por medio de un método en el que registrábamos, simultáneamente, el volumen de aire espirado, la resistencia a la insuflación y la presión pleural (Vidal Sivi-lla y Jiménez-Vargas) (9). Modificando el método de registro, logramos una mayor precisión cuantitativa en los resultados (Jimé-nez-Vargas) (4), pero aun así cuando se trabaja con presión

(*) Con la colaboración de los alumnos internos, Sr. González Ferré y Srta. Jurado, en la parte experimental.

positiva, siempre resulta muy difícil la valoración adecuada del cambio en la resistencia elástica. Por eso continuamos nuestras investigaciones con un nuevo método de respiración artificial por medio de cambios de presión pleural, es decir, por el empleo de una acción aspirante que actúa sobre la cavidad pleural produciendo un cambio rítmico de presión negativa en la inspiración y presión menos negativa o igual a la atmosférica en la espiración (Jiménez-Vargas y Ruz) (5). En este trabajo comunicamos algunos resultados obtenidos con este último método, registrando al mismo tiempo el volumen de aire inspirado, el volumen de aire espirado y la presión pleural.

Método

Efectuamos las experiencias en perros anestesiados con Dial-morfina, registrando los fenómenos respiratorios por el método que acabamos de indicar (5). Registramos también la presión en la arteria femoral con manómetro de mercurio, y para el registro de presión pleural y presión intratraqueal, empleamos manómetros de membrana. Con objeto de eliminar, con mayor seguridad, las fuerzas dependientes de las contracciones musculares, además de la frenicectomía bilateral previa, empleamos una dosis de curare suficiente para garantizar la relajación muscular completa. Aunque la curarización puede tener efectos bronquiales por sí, en realidad, según hemos visto, no constituye una causa de error importante en el tipo de experiencias que hemos efectuado, porque como realizamos ensayos comparativos en las mismas condiciones, podemos precisar en qué caso hay un cambio en la presión pleural que corresponde a un cambio en la resistencia elástica, y en qué condiciones el efecto producido depende, principalmente, del aumento de resistencia bronquial.

Practicamos la aspiración empleando un volumen del cilindro que es ligeramente superior al que aproximadamente corresponde al aire corriente del mismo animal en respiración espontánea, antes de la experiencia. Así, aunque para garantizar la ventilación pulmonar el volumen de aspiración sea algo superior al volumen de aire corriente, siempre resulta que el volumen que aspiramos de la cavidad pleural es inferior al volumen que deberíamos aspirar para que el pulmón llenara, por completo, el tórax cuando, como hacemos en todos los casos, se han fijado previamente las costillas en posición de inspiración forzada, y, por eso, siempre quedará, aun al final de la inspiración, un cierto volumen de aire en la pleura.

Para producir el espasmo bronquial, inyectamos histamina o acetilcolina por vía intravenosa. Estas sustancias que evidente-

mente producen cambios en el volumen de sangre pulmonar, como hemos podido comprobar nosotros, y modificaciones en la resistencia periférica en la circulación menor, deben influir sobre las propiedades elásticas del parénquima (Jiménez-Vargas y Vidal Sevilla) (9, 7). Para producir también modificaciones circulatorias en el pulmón, y que al mismo tiempo podamos tener garantía de relajación bronquial, empleamos adrenalina en concentraciones suficientes para provocar notable hipertensión, y, entonces, la fuerte bradicardia refleja ocasiona congestión pasiva de las venas pulmonares, según hemos podido comprobar también en el mismo trabajo. Y para producir una modificación de la resistencia de las vías respiratorias sin cambio simultáneo de la resistencia elástica, hacemos un pinzamiento del tubo de goma que conecta el espirómetro con la tráquea. En algunos ensayos, durante el efecto del pinzamiento de las vías respiratorias, inyectamos una determinada cantidad de histamina, que, según habíamos comprobado en los ensayos de control en el mismo animal, era insuficiente para producir un claro efecto de constricción o que sólo producía un efecto muy ligero. Con esto intentamos observar si el cambio de la presión pleural, que provoca la respiración frente a un aumento de resistencia de las vías respiratorias, se modifica cuando actuamos sobre el parénquima, variando de alguna manera la fuerza de resistencia elástica.

Resultados

AUMENTO DE RESISTENCIA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS POR PINZAMIENTO A LA ENTRADA DE LA TRÁQUEA. (Gráfica 1, I, IV; gráfica 2, II, y gráfica 3, II). — Descenso evidente del volumen de aire espirado y el volumen de aire inspirado. La presión traqueal — medida por cánula lateral por debajo de la estenosis — aumenta de amplitud, es decir, se hace más negativa en la inspiración y algo más positiva en la espiración. La presión pleural se hace claramente más negativa en la inspiración y de ordinario también algo más negativa en la espiración. La presión arterial, apenas se modifica. Estos resultados son muy constantes y obtenemos siempre el mismo tipo de gráficas.

Sin embargo, cuando durante el efecto producido por la estenosis se inyecta una determinada cantidad de histamina (gráfica 1, IV), de ordinario la presión pleural se eleva, es decir, se hace menos negativa que durante el efecto exclusivo del estrechamiento que produce un aumento mecánico de resistencia. Y esto, aun cuando la histamina no llegue a modificar el volumen de aire inspirado y el volumen de aire espirado, aunque a veces, sin embargo, se observa que la histamina acentúa algo la disminución de aire inspi-

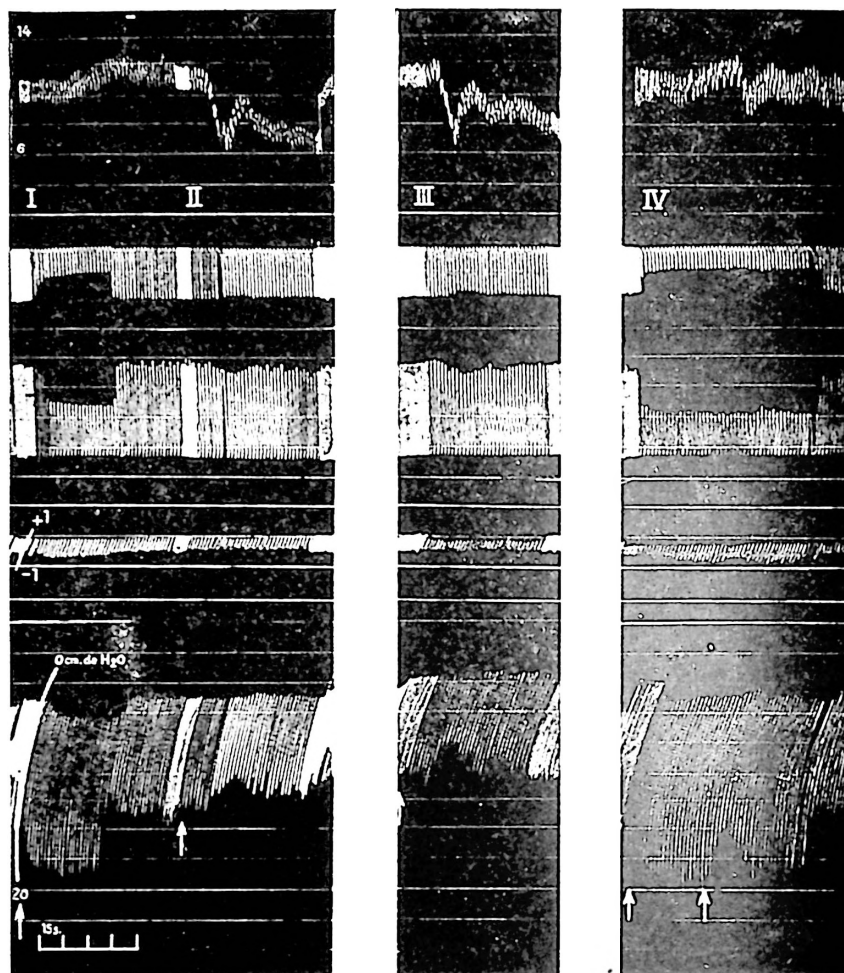


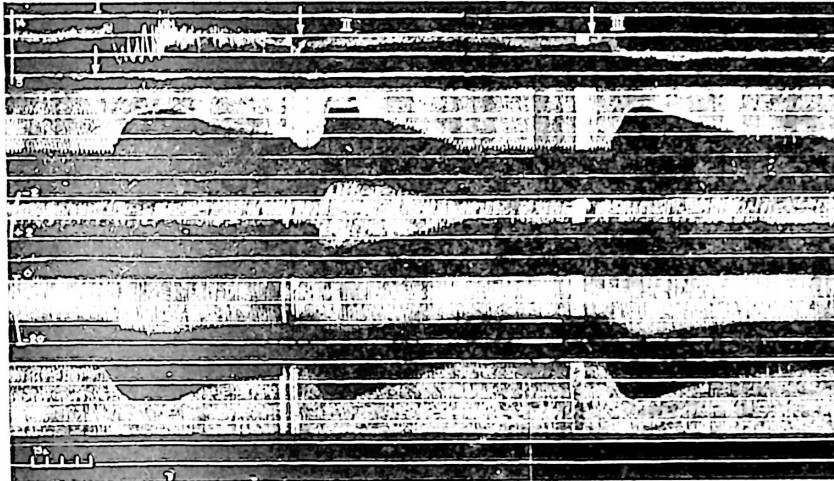
Gráfico 1

De arriba abajo presión arterial, aire espirado, aire inspirado, presión intratraqueal, presión pleural. I) Aumento de resistencia traqueal. II) 300 gammas de histamina. III) 500 gammas de acetilcolina. IV) Aumento de resistencia traqueal; 200 gammas de histamina intravenosa donde marca la segunda flecha.

rado y aire espirado, pero en contraste con ello, en estos casos suele ser en los que se observa una mayor elevación de la presión pleural cuando se inyecta histamina, bajo los efectos del aumento de resistencia en las vías respiratorias.

EFFECTOS DE LA HISTAMINA Y ACETILCOLINA. — La dosis de histamina que empleamos — relativamente elevadas, porque la respuesta bronquial del perro a la histamina es poco intensa —, se ca-

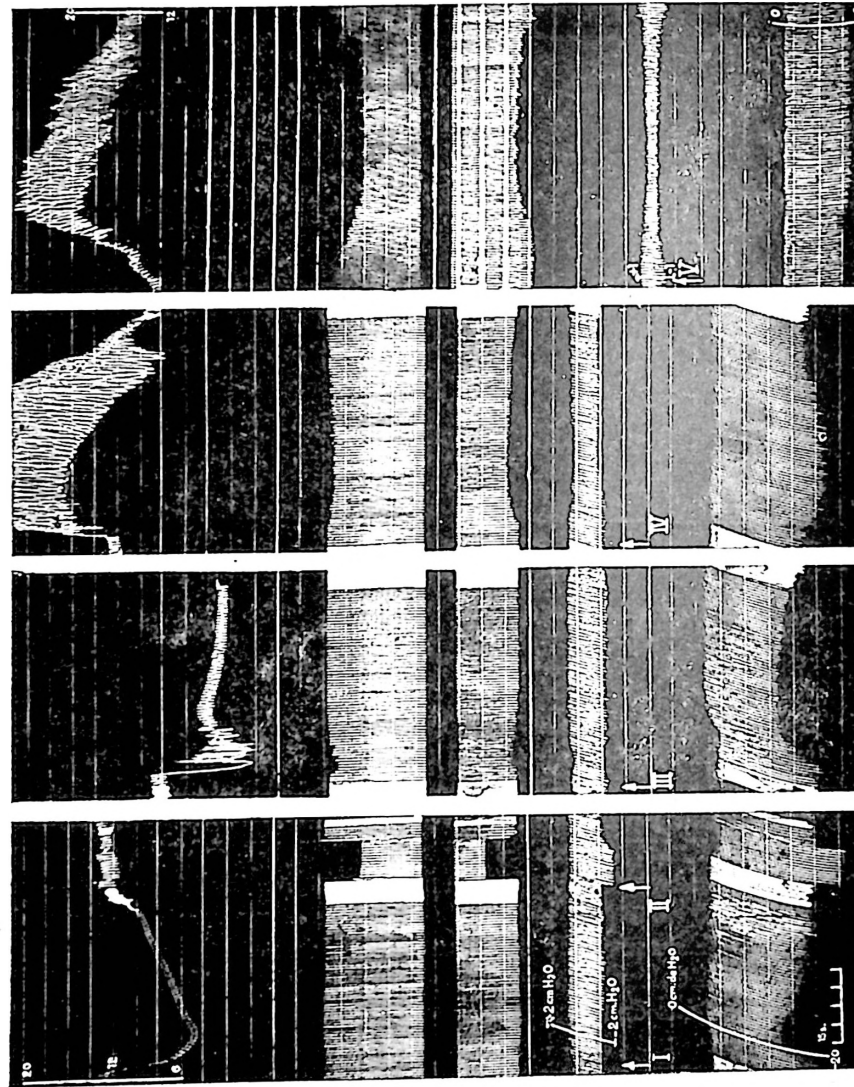
racterizan en la mayoría de los casos por los siguientes datos (gráficas 1, II y III). Disminución del volumen de aire espirado y disminución del volumen de aire inspirado, de ordinario aproximadamente de la misma magnitud, si bien en algunos casos se acentúa más la disminución del aire espirado, por lo menos cuando empieza a manifestarse el efecto. Las oscilaciones de presión traqueal disminuyen algo, es decir, se hacen menos negativas en la inspiración y algo menos positiva en la espiración. La presión pleural se hace menos subatmosférica en la inspiración, y en la espiración también tiende a elevarse sobre el nivel anterior.



Gráfica 2

De arriba abajo presión arterial, aire espirado, presión traqueal, presión pleural, aire inspirado. I) 1/2 mgs. de acetilcolina. II) Aumento de resistencia traqueal. III) 5 mgs. de histamina.

En algunos casos, sin embargo, no observamos diferencia cualitativa apreciable—en cuanto al cambio de volumen del aire espirado, inspirado y presión pleural—entre el efecto de la histamina de la acetilcolina y del estrechamiento de las vías respiratorias (Gráfica 2, I, II, III). Pero es excepcional obtener este resultado ya desde el principio de la experiencia, en animales en buenas condiciones fisiológicas. En cambio, no es raro observar un resultado semejante — aumento de presión pleural bajo la acción de histamina o acetilcolina — después que en el mismo animal se han efectuado repetidos ensayos con estas sustancias, que nos habían dado el resultado que consideramos como general, caracterizado por un descenso de la presión pleural.



Gráfica 3

De arriba abajo presión arterial, aire inspirado, aire espirado, presión traqueal y presión pleural. I) 300 gammas histamina. II) Aumento de resistencia traqueal. III) 2 mgrs. de acetilcolina. IV) 200 gammas de adrenalina. V) 200 gammas de adrenalina.

Este efecto de disminución de presión pleural es el más constante. Se observa en algunos casos que la presión pleural aumenta de una manera clara después de inyectar histamina o acetilcolina, sin cambio simultáneo apreciable en el volumen de ventilación pulmonar, y con un cambio poco importante también o inapreciable en la presión endotraqueal.

Sólo en dos experiencias observamos un cambio excepcional, en el sentido de aumento del volumen de aire espirado y del volumen de aire inspirado con simultánea elevación de presión pleural bajo el efecto de la inyección de histamina o acetilcolina (gráfica 3, I, III). En este caso es evidente el aumento de volumen de ventilación, porque, al mismo tiempo, la presión endotraqueal experimenta un aumento de la amplitud de las oscilaciones, como indicio de que está aumentada la corriente de aire a la entrada y a la salida aunque el efecto al principio tiene las características del aumento de resistencia bronquial (gráfica 3, III). Era muy acentuada la hipotensión arterial.

EFFECTOS DE LA ADRENALINA. — A dosis que producen poca elevación de presión arterial, prácticamente no se observa cambio en ninguna de las gráficas. Con dosis mayores, que producen una marcada hipertensión con evidente retardo reflejo de la frecuencia cardíaca, se observan gráficas muy características (gráfica 3, IV, V). Disminuye el volumen de aire espirado y de aire inspirado, se hace más negativa la presión pleural en la inspiración, y apenas se modifica en la espiración, o, por lo menos, el descenso es proporcionalmente mucho menor. La presión endotraqueal disminuye ligeramente. Estos datos indican, indudablemente, un descenso del volumen de aire que entra y sale en el pulmón.

Discusión

El estudio comparativo de los distintos tipos de gráficas que acabamos de describir, nos permite llegar a conclusiones sobre los efectos producidos en la resistencia elástica del pulmón por la histamina, acetilcolina y adrenalina en nuestras condiciones experimentales. La gráfica del aumento de resistencia por pinzamiento de las vías respiratorias, teóricamente debe corresponder a la que obtendríamos provocando obstrucción bronquial por constricción difusa de los bronquiolos, si al mismo tiempo no hubiese cambio ninguno en la resistencia elástica del pulmón. Esto lo vemos claramente en la gráfica 2. Los efectos producidos en este animal se obtienen con fuertes dosis de histamina y acetilcolina, porque con las dosis corrientes no se producían prácticamente efectos ni bron-

quiales ni circulatorios. Teniendo en cuenta que el efecto sobre la presión pleural era poco marcado, podemos suponer que en este caso la respuesta a fuertes dosis, afectaba, principalmente, a los bronquiolos. Por eso — por falta de efectos circulatorios — creemos que la modificación de la resistencia elástica, en este caso, era cuantitativamente despreciable con relación al aumento de resistencia bronquial. El mismo tipo de efectos obtendríamos lógicamente en animales muy sensibles a la acción bronquial de la histamina con poca respuesta circulatoria, como, en algún caso excepcional, en experiencias anteriores que obtuvimos marcada respuesta bronquial hasta con 1 y 2 gammas en un perro de 10 kilos de peso, sin cambio apreciable en la circulación.

Las experiencias en las que observamos un cambio de las características de las gráficas después de una serie de ensayos repetidos con histamina y acetilcolina, son también favorables a considerar el efecto de estas sustancias como predominante sobre la resistencia elástica. Suponemos que en estos casos mientras la presión pleural se hace menos negativa, es que el efecto predomina sobre la resistencia elástica. Y que el cambio en la respuesta, cuando la presión pleural se hace fuertemente subatmosférica, indudablemente refleja una modificación de la elasticidad de sentido contrario, y puede obedecer a rigidez pulmonar, consecuencia de la situación circulatoria francamente anormal. En este sentido tenemos la observación del pulmón en la autopsia, que en uno de estos casos demostraba una fuerte ingurgitación y edema inicial. También podría ocurrir que este efecto se hubiera producido por cambios de la situación circulatoria con edema de la mucosa, y, en consecuencia, acentuación del efecto en los bronquiolos que daría lugar a un predominio del cambio en la resistencia bronquial sobre el cambio en la elasticidad del parénquima.

De todo esto deducimos que influyen fundamentalmente dos factores en los resultados obtenidos en nuestras condiciones experimentales: la obstrucción bronquial difusa, que obedecerá esencialmente a la constricción de los bronquiolos, y la resistencia elástica del parénquima. Cuando predomine la obstrucción bronquial, la gráfica se parecerá más a la que se produce típicamente por estenosis de las vías respiratorias. Cuando predomine la pérdida de elasticidad se producirá el tipo de gráficas que hemos descrito como más corriente bajo el efecto de la histamina y acetilcolina. Y cuando se produzca una congestión venosa pulmonar intensa que haga el pulmón más rígido, obtendremos el resultado que describimos (gráfica 3, IV y V) por la inyección de grandes dosis de adrenalina que aumentan el volumen de sangre pulmonar. En estas condiciones el pulmón debe hacerse más rígido, y la presión pleural desciende de una manera más acen-

tuada en la inspiración, porque el parénquima se desplaza menos.

En resumen, las modificaciones del volumen de ventilación pulmonar producidas por histamina, acetilcolina y adrenalina dependen, en buena parte, de un cambio en la resistencia elástica del pulmón. Y es lógico deducir de nuestros resultados, que tales cambios vienen condicionados fundamentalmente, por el volumen de repleción de los vasos pulmonares. Es sabido que la congestión pulmonar disminuye la ventilación porque reduce la capacidad vital, hecho comprobado experimentalmente desde las investigaciones de Drinker (1, 2) en animales con respiración artificial. Nisell (8) recientemente ha investigado las relaciones entre elasticidad pulmonar y las respuestas de los vasos pulmonares. Los resultados obtenidos hasta ahora por diversos autores demuestran que existe evidentemente una relación entre resistencia elástica y volumen de sangre contenida en el pulmón, lo que está de acuerdo con nuestros resultados experimentales. Sin embargo, aun carecemos de datos suficientes para interpretar con certeza las correlaciones entre elasticidad pulmonar y circulación pulmonar, y por eso continuamos estudiando este problema en diferentes condiciones circulatorias normales, y patológicas.

Resumen

Se estudia el efecto de histamina, acetilcolina y adrenalina sobre la resistencia elástica del pulmón, en perros anestesiados con respiración artificial por un sistema de presión pleural subatmosférica original de los autores. De los resultados obtenidos se deduce que la histamina y acetilcolina disminuyen la resistencia elástica del pulmón; y la adrenalina a fuertes dosis la aumenta. Se relacionan los cambios físicos con el volumen de sangre pulmonar.

Summary

The effect of histamine, acetylcholine and adrenaline on the elastic resistance of the lungs is studied in anaesthetized dogs with artificial respiration by means of a system of subatmospheric pleural pressure, original of the authors. From the results obtained it is inferred that histamine and acetylcholine diminish the elastic resistance of the lungs, whilst adrenaline in strong doses increase it. The physical changes are in relation with the volume of pulmonary blood.

Bibliografía

1. DRINKER, C. K. y AGASSIZ, A. : *Am. Jour. Physiol.* **72**, 151. 1925.
2. DRINKER, C. K., PEABODY y BLUMGART : *Jour. Exper. Med.* **35**, 77. 1922.
3. DRINKER, C. K. : *Jour. Exper. Med.* **33** 675. 1921.

4. JIMÉNEZ-VARGAS, J., *R. esp. Fisiol.*, **7**, 197, 1951.
5. JIMÉNEZ-VARGAS, J. y RUZ, F. : *R. esp. Fisiol.* **9**, 15. 1953.
6. JIMÉNEZ-VARGAS, J. y VIDAL-SIVILLA, S. : *R. esp. Fisiol.* **4**, 143. 1948.
7. JIMÉNEZ-VARGAS, J. y VIDAL-SIVILLA, S. : *R. esp. Fisiol.* **5**, 19. 1949.
8. NISELL, O. : *Acta Physiol. Scand.* 21, Suppl. 73 1950
9. VIDAL-SIVILLA, S. : *R. esp. Fisiol.* **4**, 307. 1948.