

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Sección de Fisiología Aplicada de Pamplona
(Prof. J. Jiménez-Vargas)

Tos y bronquioconstricción

por

J. Jiménez-Vargas, Angela Mouriz y J. Sarria

(Recibido para publicar el 30 de enero de 1960)

Investigaciones de diversos autores señalan importantes modificaciones de las vías respiratorias en la tos, principalmente aumento de resistencia en la espiración (1, 3, 6, 10, 16, 32, 34, 35, 38, 39). Y puede aceptarse que la bronquioconstricción activa es un componente de la tos, y que las mismas excitaciones de las vías respiratorias que provocan tos producen constricción bronquial [WIDDICOMBE (40)]. Es conocida la utilidad terapéutica de los bronquiolíticos en afecciones de las vías respiratorias caracterizadas, sobre todo, por la tos (8, 14). Sin embargo, no se encuentra suficientemente explicado el mecanismo de acción de estos fármacos sobre el reflejo de la tos, porque las investigaciones experimentales solo dudosamente revelan algún efecto [KASÉ (24), ENDERS y SCHMITZ (9)]. Del estudio de la bibliografía se desprende la necesidad de nuevas investigaciones encaminadas a analizar la relación de las excitaciones de las vías respiratorias con la constricción bronquial. Lo cual, junto con algunos resultados nuestros en los que la bronquioconstricción parecía evidente y dificultaba la valoración del efecto de los antitusígenos centrales (19), nos sugirió la revisión experimental del problema, iniciándolo con el estudio de accesos de tos bajo la acción de bronquiolíticos y antitusígenos centrales. Entre los antitusígenos nos pareció de especial interés la Narcotina, cuya actividad es comparable a la de la codeína, según los resultados de la valoración en animales [WINTER y FLATAKER (42), KONZETT y ROTHLIN (26), REICHEL

y FRIEBEL (33), FRIEBEL y REICHLÉ (11), GREEN y WARD (13)], aunque se han comunicado algunos datos discordantes [VAN DONGEN (7)]. En el hombre parece tener mayor actividad que la codeína [BICKERMANN y col. (1, 4)]. La narcotina se ha considerado — junto con el dextrometorfan — como específico antitusígeno central representante típico de un nuevo grupo [REICHLÉ y FRIEBEL (33)]. Según KONZETT y ROTHLIN (26) aventaja a la codeína por su acción bronquiolítica aunque sólo se manifiesta a dosis superiores a las antitusígenas, y posteriormente parece confirmarse esta propiedad [LA BARRE y PLISNIER (27)]. Sin embargo, otros trabajos no demuestran efecto apreciable disminuyendo la bronquioconstricción experimental [KING (25)], y hasta se le atribuye acción bronquioconstrictora en el perro [WEAVER y col. (37)].

En un trabajo anterior hemos obtenido resultados sobre la resistencia bronquial en la tos, exponiendo los datos demostrativos de la existencia de bronquioconstricción y sus variaciones en el curso del acceso (21). En las experiencias que exponeremos a continuación completamos nuestros anteriores resultados, analizando las gráficas más adecuadas para un estudio comparativo de la dinámica del golpe de tos en condiciones de control y bajo diferentes acciones farmacológicas, empleando excitaciones de la misma intensidad. En estudio de los efectos de la narcotina realizamos, además de las experiencias en perros, ensayos en el cobaya para valorar su influencia sobre la constricción bronquial.

Material y métodos

En la experiencia en perros, después de recuperados de la anestesia con tiobarbital a la dosis justamente necesaria para las manipulaciones operatorias, provocamos la tos por excitaciones mecánicas de la tráquea [KASÉ (23)], siguiendo el curso de la respuesta por las gráficas de presión pleural, neumotacograma, presión abdominal (30). La resistencia pulmonar se expresa mediante diagramas que representan las variaciones a lo largo del ciclo respiratorio (29), donde la velocidad se expresa en l/scg., y la presión corresponde a los valores obtenidos descontando el componente que corresponde a la resistencia elástica, que se toma como presión alveolar (31).

En cobayas provocamos constricción bronquial por histamina o acetilcolina, valorando la respuesta por la medida del volumen de aire espirado en respiración controlada, que se considera más práctico que el método de KONZETT (17, 18). En

todas las experiencias empleamos clorhidrato de narcotina por vía endovenosa.

Resultados

Efecto de la atropina sobre la respuesta a la excitación traqueal. Comparando accesos de tos en condiciones de control con accesos después de atropina, provocados por excitaciones de la misma intensidad en uno y otro caso, comprobamos lo siguiente: para un determinado valor de presión pleural positiva espiratoria, el máximo de aceleración de flujo de aire

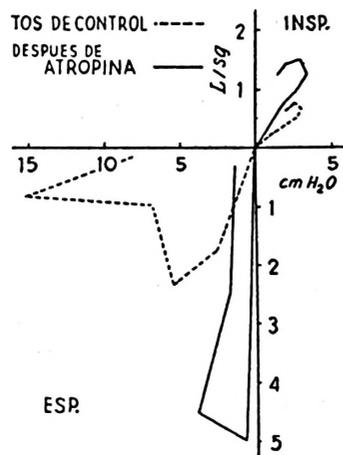


Fig. 1. — Diagrama de resistencia. Tos de control; línea de trazos. Después de atropina, línea continua.

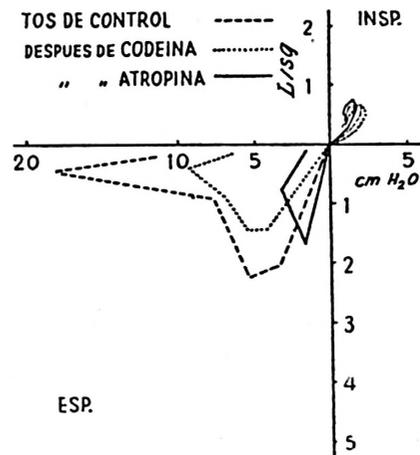


Fig. 2. — Diagramas como en la figura 1. Tos de control, línea de trazos. Después de codeína, línea de puntos. Después de atropina, línea continua.

es claramente más elevado después de atropina. Comparando medidas de resistencia bronquial en movimientos respiratorios de volumen aproximadamente igual en accesos de control y después de atropinizar se pueden obtener diagramas demostrativos como el que se representa en la figura 1, en el cual resulta evidente que en la espiración de la tos después de atropina los valores de resistencia son más bajos. Los puntos de máxima velocidad espiratoria no coinciden con el máximo de presión pleural, pero el máximo de presión pleural se aproxima bastante al máximo de resistencia. Si comparamos los valores de velocidad que corresponden a puntos de presión pleural igual

al comienzo de la espiración, resulta evidente la falta de proporcionalidad. Es decir, en la resistencia de las vías respiratorias al comienzo de la espiración no parece haber influido pasivamente el aumento de presión intratorácica. Por lo tanto, la elevación de resistencia en la tos puede considerarse como efecto de bronquioconstricción activa, y con más razón teniendo en cuenta que se impide por la atropina. También puede tomarse como signo de bronquioconstricción activa el aumento de resistencia en la tos de control durante la inspiración, comparativamente con la tos después de atropina, porque es obvio que en la fase inspiratoria los factores mecánicos no pueden influir en el sentido de aumentar la resistencia bronquial.

ACCIÓN ANTITUSÍGENA CENTRAL Y BRONQUIOCONSTRICCIÓN. Comparando valores de resistencia — análogamente a lo que describimos en el caso de la atropina — en golpes de tos de control y después de codeína, hemos observado que la codeína o no modifica la resistencia bronquial o la aumenta. La figura 2

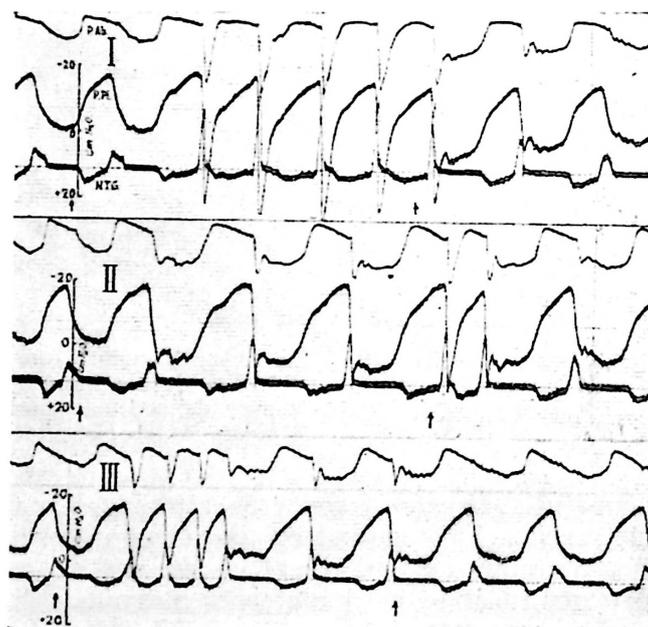


Fig. 3

De arriba abajo: presión peritoneal, presión pleural, neumatacograma. Las flechas marcan el comienzo y el final de la excitación traqueal. I, tos de control. II, después de codeína. III, después de isopropilnoradrelina, seguidamente a la codeína anterior. En esta última gráfica el registro del NTG se ha desplazado hacia el borde superior del papel.

representa las gráficas de resistencia obtenidas en estas condiciones, y resulta evidente el aumento producido por la codeína, 3 mg/kg. Es decir, el fármaco ha disminuido algo la intensidad de la respuesta, si atendemos al máximo de velocidad espiratoria y al máximo de presión pleural, pero ha acentuado la respuesta de constricción bronquial.

La codeína con frecuencia no suprime por completo la respuesta a la excitación traqueal, sobre todo cuando la excitación es fuerte y la dosis de fármaco no llega a deprimir el centro respiratorio, pero la atropina administrada a continuación suprime o disminuye la respuesta a excitaciones de la misma intensidad, y la disminución de lo que propiamente podemos conceputar como tos, probablemente es secundaria a la disminución de la constricción bronquial. La disminución de resistencia es evidente en la figura 2. La atropina, sin administración previa de antitusígeno, no suele reducir de manera notable el máximo de presión pleural espiratoria, aunque es posible una cierta acción central que tenemos en estudio. Por eso la supresión de la tos cuando el centro está bajo la acción del antitusígeno la interpretamos, no como inhibición de la respuesta del

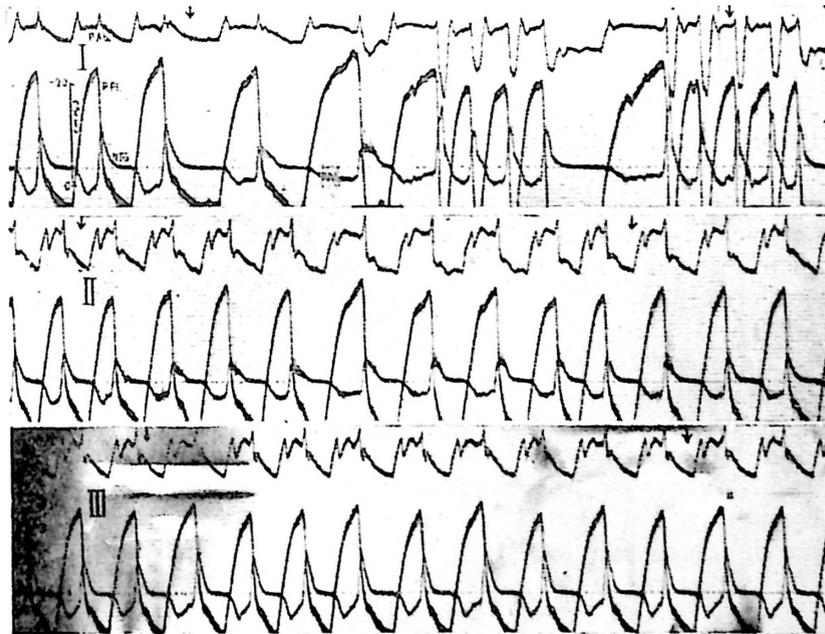


Fig. 4

Gráficas como en la figura anterior. I, tos de control. II, después de codeína. III, después de atropina.

centro a la excitación traqueal, sino como supresión de la excitación ocasionada por la bronquioconstricción. Es decir, la excitación traqueal provoca respuesta de la musculatura espiratoria y bronquioconstricción. La bronquioconstricción acentúa la excitación central responsable de la contracción espiratoria, y por eso al suprimir este último componente la acción traqueal por sí sola puede resultar insuficiente para influir la actividad del centro previamente deprimido por la codeína. Parecido efecto, por lo general no tan evidente, se obtiene con otros bronquiolíticos, como puede verse en la figura 3. Una dosis de codeína de 3 mg por kg disminuye la intensidad de la respuesta a juzgar por el número de golpes de tos y la dis-

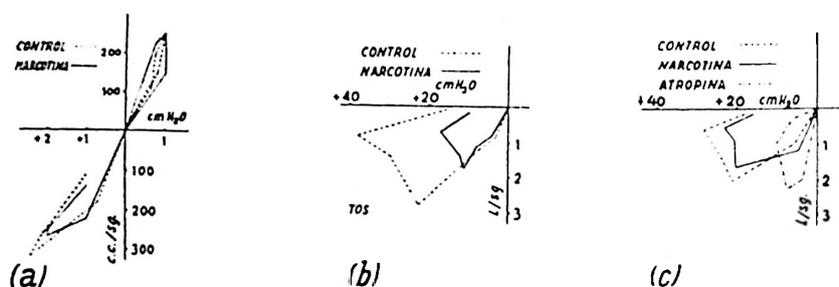


Fig. 5

minución del flujo espiratorio y de presión pleural espiratoria. La isopropilnoradrenalina administrada a continuación disminuye la actividad muscular espiratoria.

A veces, se puede observar que la codeína suprime la tos o disminuye notablemente la contracción muscular espiratoria, observándose sólo aumento de resistencia. En la figura 4 es evidente que después de codeína la presión pleural espiratoria en la tos ha disminuido, pero ha disminuido también el máximo de flujo espiratorio incluso comparativamente con los movimientos respiratorios anteriores a la excitación traqueal, lo cual sin duda significa aumento de resistencia. Después de atropina la excitación traqueal no modifica sensiblemente las gráficas — como se aprecia comparando con el registro de la respiración espontánea — lo que debe interpretarse como supresión del efecto de constricción bronquial producido por la excitación tusígena.

EFFECTOS DE LA NARCOTINA. En perros, con narcotina a dosis suficiente para disminuir la respuesta a la excitación traqueal — 2 a 3 mg/kg — no observamos efecto apreciable sobre la resistencia bronquial en la respiración espontánea. La

figura 5a representa los diagramas de resistencia en movimientos de respiración tranquila antes de la inyección y algunos minutos después.

En la tos los diagramas obtenidos (fig. 5b) revelan que después de narcotina ha disminuido la resistencia en la fase de la espiración que corresponde a valores altos de presión pleural, pero esta caída de resistencia es paralela al descenso de presión pleural espiratoria, lo cual sólo indica que después de narcotina el efecto pasivo sobre la resistencia bronquial es menos acusado, pero no significa menor grado de bronquioconstricción. En cambio, en la fase inicial de la espiración de la tos — cuando los valores de resistencia dependen principalmente del tono bronquial — la diferencia entre las dos gráficas no es significativa de bronquiodilatación. Es evidente la diferencia con la tos después de atropina (fig. 5c). Pero tampoco encontramos que refuerce, por lo menos, en una medida importante, la bronquioconstricción de la tos. En las observaciones sobre resistencia bronquial en el cobayo, no encontramos bronquiodilatación y, en cambio, disminuye el volumen de aire espirado aproximadamente en la mitad de las experiencias, si

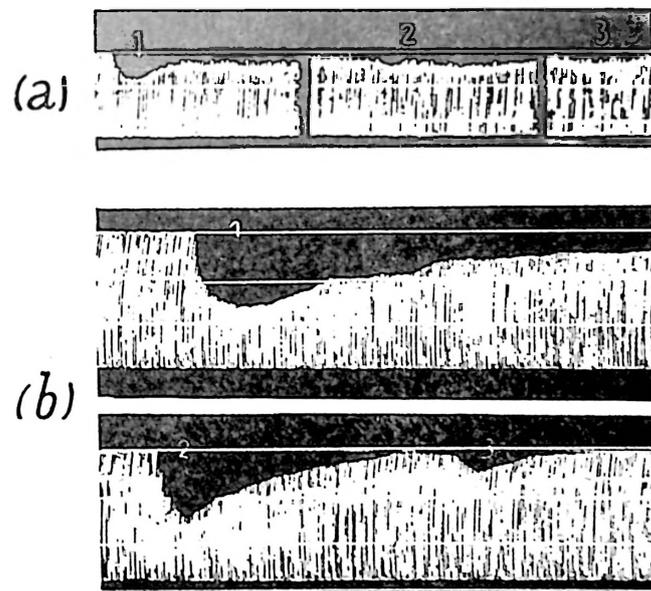


Fig. 6

Gráficas de volumen de aire espirado en el cobaya.

- a) 1, acetilcolina, 1 μ g. 2, narcotina, 2 mg/kg. 3, acetilcolina, 1 μ g. unos minutos después de la narcotina anterior.
 b) 1, acetilcolina, 5 μ g. 2, narcotina, 2 mg/Kg. 3, acetilcolina, 5 μ g.

bien la disminución es tan ligera (fig. 6a) que — teniendo en cuenta la hipotensión que produce — puede atribuirse al efecto circulatorio que suele constituir una causa de error en estas condiciones experimentales, y por eso no se puede afirmar que signifique constricción bronquial. Pero cuando la respuesta es tan acusada como en la figura 6b — aunque es la única observación en que hemos encontrado efecto tan intenso — seguramente significa constricción bronquial.

La influencia de la narcotina sobre la constricción bronquial producida por histamina o acetilcolina es dudosa: sólo en algunos ensayos la disminución es evidente (fig. 6b), pero otras veces refuerza el efecto constrictor.

Discusión

De los resultados que acabamos de exponer llegamos a una conclusión: la excitación traqueal que provoca la espiración brusca propia de la tos, produce, al mismo tiempo, constricción bronquial. Este último efecto no se influye, o se aumenta, por la acción antitusígena central de la codeína, pero desaparece o disminuye notablemente por bronquiolíticos, según hemos comprobado con medidas comparativas de resistencia. Esto sugiere una hipótesis posible. Podemos suponer que la excitación traqueal provoca contracción muscular espiratoria y, al mismo tiempo, por otro mecanismo reflejo, bronquioconstricción. Esta a su vez, probablemente constituye una excitación activadora del centro espiratorio. En consecuencia podríamos separar dos excitaciones: excitación de la mucosa de las vías respiratorias, y bronquioconstricción. Si fuera así, se comprendería que evitando este último componente, disminuya la intensidad de la respuesta espiratoria, facilitando el efecto antitusígeno, y resulta lógico que suprimiendo el espasmo bronquial se consiga reducir la dosis de antitusígeno necesaria para abolir el reflejo. Apoyan esta hipótesis las investigaciones de WIDDICOMBE sobre el reflejo producido por la inflación pulmonar (41). Observa que la administración de drogas bronquioconstrictoras exalta la actividad del reflejo, llegando a la siguiente conclusión: la actividad de los receptores de distensión pulmonar está en relación con el tono bronquial, y muchas terminaciones se encuentran en la pared de los últimos bronquiolos. Según esto, evidentemente resulta muy probable el supuesto de que la constricción bronquial actúa sobre aquellos receptores, cuya excitación reflejamente incrementa la actividad espiratoria, lo cual estaría de acuerdo también con la explicación que se ha

dado de la influencia de la codeína sobre los receptores de distensión pulmonar excitándolos por la bronquioconstricción que produce [MAY y WIDDICOMBE (28)]. Por otra parte, esta explicación del resultado antitusígeno del efecto bronquiolítico sugiere una interpretación posible del efecto antitusígeno obtenido por anestesia de los receptores de distensión pulmonar con Tescalón [BEIN y BUCHER (2)]. Podría ser que si el aumento de la actividad espiratoria no depende sólo del estímulo de los receptores pulmonares por el aumento de volumen pulmonar, sino que, como hemos dicho, está determinado en parte por la bronquioconstricción, y al disminuir la excitabilidad de estos receptores la bronquioconstricción no tendría eficacia para aumentar la actividad espiratoria.

Habíamos observado, confirmando resultados de otros autores [CHAKRAVARTY y col. (5)], que no se consigue suprimir por completo la tos con codeína sin depresión respiratoria. Volviendo ahora sobre estas conclusiones, para tratar de interpretarlas desde nuestros nuevos puntos de vista, suponemos que una determinada dosis de codeína que bastaría para suprimir la respuesta espiratoria central a la excitación en la tráquea, puede resultar insuficiente para impedir la contracción espiratoria cuando a la excitación traqueal se suma la excitación ocasionada por la bronquioconstricción. Y, admitido que la vía que conduce al centro respiratorio las excitaciones originadas en la pared de los bronquiolos es la misma de la regulación respiratoria, es aceptable suponer que este reflejo no se puede abolir sin depresión del centro respiratorio. Por otra parte, como el antitusígeno central — la codeína en nuestro caso — puede facilitar la bronquioconstricción, según hemos observado, y concuerda con otras investigaciones (26, 28), es posible que se cierre un círculo vicioso: el fármaco disminuye la respuesta a la excitación traqueal, pero aumenta la excitación que la bronquioconstricción produce en los receptores de los bronquiolos. De ahí que no llega a suprimir la tos — cuando se valora sólo por la contracción de los músculos espiratorios — hasta que la excitabilidad respiratoria central ha disminuido lo suficiente para que desaparezca la respuesta del centro a la bronquioconstricción.

En cuanto a la influencia de la narcotina sobre la bronquioconstricción de la tos, los resultados de nuestras experiencias no son favorables: la narcotina a dosis que disminuyen la respuesta a la excitación traqueal no modifica prácticamente el componente de constricción bronquial. Por otra parte — aún cuando los resultados carecen de significación estadística y no los consideramos suficientes para admitir conclusiones segu-

ras — es evidente que los efectos que describimos sobre el espasmo bronquial experimental, concuerdan más con los de KING (25) y WEAVER y col. (37) que con los de KONZETT y ROHTLIN (26), y LA BARRE y PLISNIER (27).

Como nuestro objeto no era el estudio cuantitativo de la actividad antitusígena de la narcotina, no hemos recogido datos aprovechables para una valoración comparativa con otros antitusígenos ocupándonos sólo del efecto bronquial en relación con la disminución de la tos.

Resumen

En investigaciones experimentales en perros sin anestesia se estudia la bronquioconstricción en la tos provocada por excitación traqueal. En general se observa un aumento de resistencia al flujo de aire que se puede impedir con bronquiolíticos y se atribuye a bronquioconstricción refleja. La codeína, o no modifica la resistencia o la aumenta; pero no la disminuye. La administración de atropina, después de codeína, refuerza el efecto antitusígeno. Se interpretan los resultados admitiendo que la excitación traqueal provoca constricción bronquial, y que la bronquioconstricción, a su vez, actúa reforzando el estímulo que la excitación traqueal ejerce sobre el centro respiratorio.

Summary

Cough and bronchioconstriction

Result on experimental research about bronchioconstriction in cough are exposed. It is concluded that tracheal stimulation which produces cough always causes a certain degree of bronchial constriction. This conclusion lies on a experimental data series, mainly on resistance measures. Comparisons between cough under control conditions and after atropine with breathing at rest of the same animal evidences that in control's cough a remarkable increase of resistance that is absent in after atropine provoked cough is produced. It is proved that tracheal stimulation increases resistance in inspiration as well as in expiration and that bronchiolitics prevent this effect. On expiratory resistance it is possible to distinguish two phases: at the beginning of resistance increase, when acceleration of expiratory outflow maximizes, influence of bronchioconstriction is evident; in the final phase, concurring to maximum positive pleural pressure, increases of intrathoracic pressure passively prevails.

Studying codeine influence on bronchioconstriction provoked

by tracheal stimulation it is seen that no influences or increases resistance but never decreases it.

Administration of bronchiolitics — atropin or isopropiladrenaline — strenght codeine effectiveness. These results are interpreted in the sense that bronchioconstriction produced by tracheal stimulation is factor of excitation of the expiratory center activity. And suppressing this cause of excitation, decrease of antitussive doses necessary to suppress cough is obtained.

Possible influence of narcotine is experimentally studied on bronchioconstriction produced as a response to tracheal excitation in dogs. According to diagrams obtained in cough (figure 1a), drugs does not appear to have any effect on bronchial constriction. After narcotine injection in guinea pig — measuring expired air volume in controlled breathing — bronchiodilation is not appreciated. Instead remarkable constriction effect has been observed in some experiences. Influences on histamine or acetilcholine constriction in this experimental conditions is doubtful and does not permit certainly conclusions.

Bibliografía

- (1) BARACH, A. L., BECK, G. J., BICKERMAN, H. A., y SEANOR, H. E.: *J. Appl. Physiol.*, 5, 85, 1952.
- (2) BEIN, H. J., y BUCHER, K.: *Helv. Physiol. Acta*, 15, 55, 1957.
- (3) BICKERMAN, H. A., BECK, G. J., GORDON, CH., y BARACH, A. L.: *J. Appl. Physiol.*, 5, 92, 1952.
- (4) BICKERMAN, H. A., GERMAN, E., COHEN, B. M., y ITKIN, S. E.: *Am. J. Med. Sci.*, 234, 191, 1957.
- (5) CHAKRAVARTY, N. K., MATALLAN, A., JENSEN, R., y BORISON, H. L.: *J. Pharmacol. a. exper. Therap.*, 117, 127, 1956.
- (6) DI RIENZO, S.: *Fortschr. Geb. Röntgenstrahlen*, 78, 1, 1953.
- (7) DONGEN, VAN K.: *Acta Physiol. et Pharmacol. neerl.*, 4, 500, 1956.
- (8) DOUGLAS, B. E.: *Med. Clin. of North Am. Mayo Clin. Numb* 1954.
- (9) ENDERS, A., y SCHMIDT, L.: *Arch. Internat. Pharmacodyn*, 114, 446, 1958.
- (10) FRANKLIN, K. J., y JANKER, R.: *J. Physiol.*, 92, 467, 1938.
- (11) FRIEBEL, H., y REICHLER, C.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol*, 229, 400, 1956.
- (12) GRAHAM, J. D. L.: *Practitioner*, 183, 344, 1959.
- (13) GREEN, A. F., y WARD, N. B.: *Brit. J. Pharmacol.*, 10, 418, 1955.
- (14) HOBBY, A. W.: *Dis of Chest.*, 22, 196, 1952.
- (15) HYATT, R. E., SCHILDER, D. P., y FRY, D. L.: *J. Appl. Physiol*, 13, 331, 1958.
- (16) JACKSON, CH.: *J. A. M. A.*, 79, 1399, 1922.

- (17) JIMÉNEZ-VARGAS, J., y VIDAL-SIVILLA, S.: *R. esp. Fisiol.*, 4, 143, 1948.
- (18) JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *R. esp. Fisiol.*, 7, 197, 1951.
- (19) JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A., y MIRANDA, J.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, 2, 229, 1958.
- (20) JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A., y MIRANDA, J.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, 3, 98, 1959.
- (21) JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A., MIRANDA, J. y SARRÍA, J.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, 3, 177, 1959.
- (22) JIMÉNEZ-VARGAS, J., y SARRÍA, J.: *Rev. de Med. E. G. Navarra*, 3, 1959.
- (23) KASÉ, Y.: *Jap. J. Pharmacol.*, 2, 7, 1952.
- (24) KASÉ, Y.: *Jap. J. Pharmacol.*, 4, 118, 1955.
- (25) KING, T. O.: *Arch. internat. Pharmacodyn*, 110, 71, 1957.
- (26) KONZETT, H., y ROTHLIN, E.: *Experientia*, 10, 472, 1954.
- (27) LA BARRE, J., y PLISNIER, H.: *Arch. internat. Pharmacodyn*, 119, 205, 1959.
- (28) MAY, A. J., y WIDDICOMBE, J. G.: *Brit. J. Pharmacol.*, 9, 335, 1954.
- (29) MEAD, J., y WHITTENBERGER, J. L.: *J. Appl. Physiol.*, 5, 779, 1953.
- (30) MOURIZ, A.: *R. esp. Fisiol.*, 13, 131, 1957.
- (31) NEERGAARD, K. V., y WIRZ, K.: *Ztchr. f. klin. Med.*, 105, 35, 1927.
- (32) PEROMET, R.: *Acta tuberc. Belg.*, 42, 462, 1951.
- (33) REICHLE, C., y FRIEBEL, H.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, 226, 558, 1955.
- (34) ROSS, B. B., GRAMIAK, R., y RAHN, H.: *J. Appl. Physiol.*, 8, 264, 1955.
- (35) STUTZ, E.: *Fortschr. Geb. Röntgenstrahlen*, 79, 187, 1953.
- (36) VIDAL-SIVILLA, S., y JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *R. esp. Fisiol.*, 4, 307, 1948.
- (37) WEAVER, L. C., ALEXANDER, W. M., ABREU, B. E., RICHARDS, A. B., JONES, W. R., y BEGLEY, R. W.: *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 123, 287, 1958.
- (38) WHITTENBERGER, J. L., y MEAD, J.: *Tr. Nat. Tuberc. A.*, 48, 414, 1952.
- (39) WIDDICOMBE, J. C.: *J. Physiol.*, 123, 55, 1954.
- (40) WIDDICOMBE, J. C.: *J. Physiol.*, 123, 71, 1954.
- (41) WIDDICOMBE, J. C.: *J. Physiol.*, 125, 336, 1954.
- (42) WINTER, C. A., y FLATAKER, L.: *J. Pharmacol. a. Exper. Therap.*, 112, 99, 1954.