REVISTA ESPAÑOLA DE FISIOLOGIA, 34, 463-472, 1978

Influencias broncopulmonares sobre la resistencia de la laringe

S. González-Barón, M. Molina, A. M. Bogas y F. García Matilla

Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla
(España)

(Recibido el 18 de marzo de 1978)

S. GONZALEZ-BARON, M. MOLINA, A. M. BOGAS and F. GARCIA-MATILLA. *Bronchopulmonary Influences in Larynx Resistance.* Rev. esp. Fisiol., 34, 463-472. 1978.

Larynx resistance changes have been studied in the dog by means of *in situ* isolated glottis technique. Bronchiolar tone changed through isoprenaline and histamine administration, and after recurrent and vagus nerve bilateral section. Isoprenaline administration (0.1 mg/kg) was followed by larynx resistance decrease, expiratory duration increase, and expiratory abdominal pressure decrease with regard to respiration preceded by rest. Cough response by mechanical tracheal stimulation and glottis closing by larynx stimulation were abolished after isoprenaline administration.

Histamine administration (0.1 mg/kg) was followed by larynx resistance increase, expiratory duration decrease, expiratory abdominal pressure increase, and expiratory abdominal pressure/maximum expiratory airflow relation increase. Larynx resistance decreased after recurrent nerve bilateral section, and increased later when vagus nerves were sectioned.

Las respuestas respiratorias reflejas por estimulación de las vías respiratorias altas han sido objeto de numerosos estudios (2-5, 6, 8, 11-13, 16-22, 28, 32, 33, 36-39), así como el complejo control nervioso que las regula (1, 2, 5-7, 10, 12, 14, 15, 19-21, 27-30). La laringe es la zona de las vías respiratorias altas que, por sus características anatomofuncionales, representa la primera resistencia respiratoria importante sometida a control nervioso. La existencia de numerosas influencias reflejas sobre el calibre de la laringe ha sido puesta de manifiesto en diversos trabajos. Como respuesta a estímulo traqueal se ha obtenido disminución en la resistencia de la laringe, tanto en experiencias con glotis aislada (11, 16-19) como en las que se conserva la continuidad de las vías respiratorias (19, 22). Por otra parte, se ha señalado cierre de glotis por estimulación mecánica de las cuerdas vocales, que se acompaña de apnea espiratoria (8, 11, 16-19, 22). Se ha descrito aumento de la

resistencia de la laringe por estimulación mecánica de la nasofaringe (11). En otro tipo de experiencias se ha señalado una disminución de la resistencia en situación de hipoxia e hipercapnia (8). Variaciones con aumento de resistencia se han observado por estimulación de receptores químicos pulmonares (28).

En el presente trabajo se plantea una serie de experiencias orientadas a aportar datos sobre la posible influencia refleja del tono bronquiolar en la resistencia de la laringe. Se ha valorado la modificación de la resistencia de la laringe administrando isoprenalina, de acción broncodilatadora, e histamina, de acción broncoconstrictora. En otra serie de experiencias se ha valorado el cambio en la resistencia de la laringe después de la sección de los nervios laríngeos recurrentes, y después de la sección bilateral de los vagos.

Material y métodos

Todos los experimentos se hicieron en perros anestesiados con tiobarbital, 25 mg/kg, por vía i.v. Se practicaron los siguientes registros: resistencia de la glotis aislada de las vías respiratorias, neumotacograma, presión traqueal, presión pleural y presión intraabdominal. La excitación mecánica de las vías respiratorias se practicó por medio de un dispositivo de cerdas de pincel. Las técnicas seguidas son las que se detallan en un trabajo anterior (11).

Para establecer una posible relación entre broncoconstricción y variación en la resistencia de la laringe se han utilizado dos grupos de perros a los que se les administró respectivamente isoprenalina (sulfato de dioxifenil etanol isopropilamina) (aleudrina) y diclorhidrato de histamina,

Tabla I. *Efectos de la isoprenalina y la histamina sobre la respiración.*

	Isoprenalina (12)		Histamina (7)	
	Antes	Después	Antes	Después
Resistencia de la laringe (cm H_2O/l/s)	21,56±13,54	16,77±14,03	14,8±14,39	26,61±22,62
	0,02 > P > 0,01		0,01 > P > 0,001	
Duración del aumento de resistencia de la laringe (s)	1,05±0,60	1,21±0,47	1,05±0,47	0,55±0,14
	0,05 > P > 0,02		P < 0,001	
Duración de la inspiración (s)	0,74±0,15	0,72±0,19	0,84±0,56	0,46±0,20
			0,01 > P > 0,001	
Duración de la espiración (s)	1,04±0,43	1,20±0,48	1,56±0,79	0,64±0,22
	0,02 > P > 0,01		P < 0,001	
Flujo inspiratorio máximo (l/s)	0,14±0,08	0,20±0,10	0,092±0,06	0,24±0,06
			P < 0,001	
Flujo espiratorio máximo (l/s)	0,10±0,09	0,12±0,07	0,11±0,08	0,24±0,20
			0,01 > P > 0,001	
Presión abdominal (cm H_2O)	2,36±1,89	1,80±1,48	1,71±0,66	8,21±1,94
	0,02 > P > 0,01		P < 0,001	
Presión abd./flujo esp. (cm H_2O/l/s)	17,36±11,44	13,22±12	17,33±7,18	26±10,34
			0,01 > P > 0,001	

ambos por vía i.v. y a 0,1 mg/kg. En un grupo de seis perros se practicó la disección de nervios laríngeos recurrentes y de nervios vagos de ambos lados a la altura del cuello. Para valorar algunas componentes de las respuestas reflejas sobre el cambio en la resistencia de la laringe, se realizó sección bilateral de nervios recurrentes y, entre 10 y 30 minutos después, sección bilateral de los nervios vagos. Los registros se hacen a las 3 ó 4 horas después de la administración de anestesia.

La valoración estadística de los resultados se hace mediante el test de la «t» de Student.

Resultados

Efectos de la isoprenalina. Se han valorado los efectos de este fármaco dos minutos después de su administración por vía i.v. (tabla I). Los parámetros estudiados han sido: cambios de resistencia de la laringe en el ciclo respiratorio; duración en el aumento de dicha resistencia; duración media de la inspiración y de la espiración; flujo instantáneo máximo inspiratorio y espiratorio; presión abdominal espiratoria, y relación presión abdominal/flujo espiratorio máximo, como índice de la resistencia de las vías respiratorias. En relación con la respiración de reposo, la isoprenalina presenta los siguientes efectos: disminución significativa del cambio de resistencia de la laringe en el ciclo respiratorio (fig. 1); incremento significativo en la duración del aumento de resistencia de la laringe; aumento significativo en la duración del ciclo respiratorio por alarga-

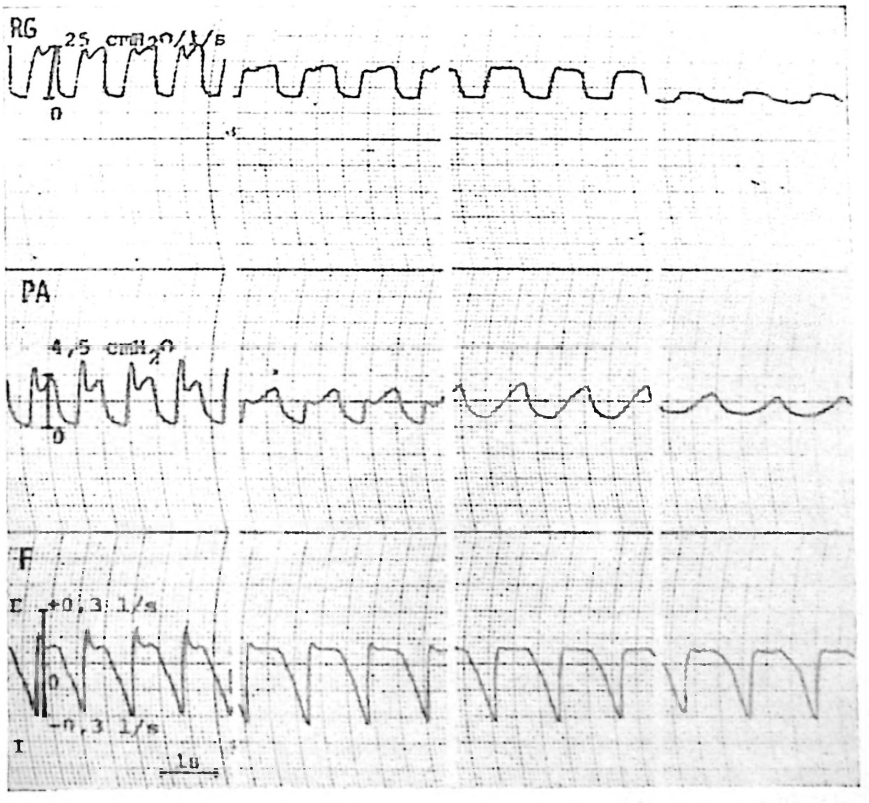

Fig. 1. *Resistencia de la laringe, presión abdominal y neumotacograma (de arriba abajo).* De izquierda a derecha: respiración de reposo antes de la administración de la aleudrina; a los dos, cuatro y siete minutos después. Se observa disminución de la resistencia de la laringe y de la presión abdominal después de administrar aleudrina.

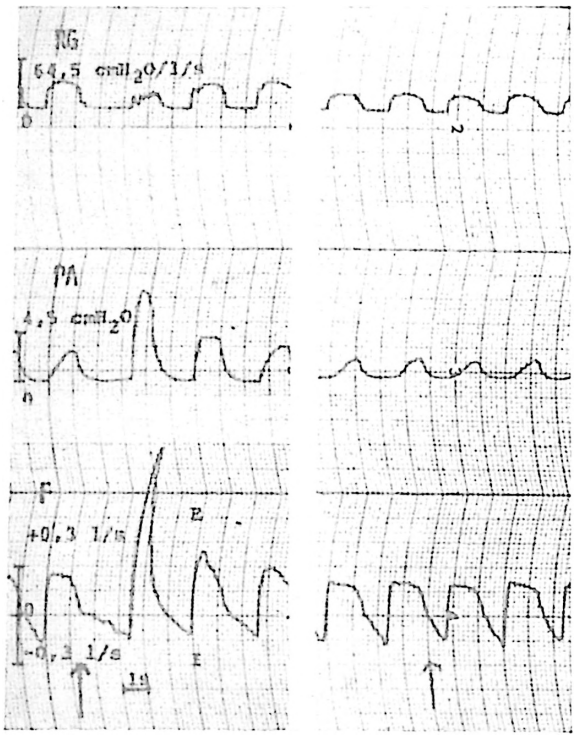

Fig. 2. *Estimulación de la tráquea.* Golpe de tos por estimulación mecánica (izquierda); no aparece tos por estimulación de la tráquea después de administrar aleudrina (derecha). La flecha indica el momento de aplicación del estímulo.

miento de la espiración. No se observan modificaciones significativas en los cambios de flujo máximo inspiratorio y espiratorio. También se observa disminución significativa de la presión abdominal espiratoria y disminución de la relación presión abdominal espiratoria/flujo espiratorio máximo.

El estímulo mecánico de la tráquea no da respuesta de tos típica hasta transcurridos por lo menos cuatro minutos de la administración de isoprenalina (fig. 2).

La respuesta de cierre de la glotis por estimulación mecánica de la laringe no aparece hasta pasados seis minutos como mínimo después de la administración del fármaco (fig. 3).

Efectos de la histamina. Igualmente se han estudiado los efectos de la histamina entre 30 a 60 segundos después de la administración intravenosa. Se han valorado los mismos parámetros ya indicados para la isoprenalina. Los resultados obtenidos son los siguientes (tabla I): aumento significativo del cambio de resistencia de la laringe en el ciclo respiratorio (fig. 4); disminución significativa de la duración en la fase de aumento de resistencia de la laringe; acortamiento significativo del ciclo respiratorio, por acortamiento de la inspiración y de la espiración; aumento significativo del flujo inspiratorio máximo y del flujo espiratorio máximo; aumento significativo de la presión abdominal espiratoria; aumento significativo de la relación presión abdominal espiratoria/flujo espiratorio máximo, lo que indirectamente indica la existencia de una mayor resistencia de las vías aéreas por la existencia de broncoconstricción.

Tabla II. *Efectos de la sección de vagos y recurrentes sobre la resistencia de la laringe.*

	Resistencia de la laringe (6) (cm H_2O/l/s)
A) Nervios intactos	7,48±2,93
B) Diez segundos después de sección bilateral de ambos recurrentes	4,64±3,31
C) Veinte segundos después de sección bilateral de ambos recurrentes	3,22±2,75
D) Después de sección de recurrentes, inmediatamente antes de sección bilateral de vagos	2,83±1,68
E) Diez segundos después de sección bilateral de vagos	9.93±7.62
F) Veinte segundos después de sección bilateral de vagos	9,15±7,88

Entre A) y B): $0,02 > P > 0,01$
Entre A) y C): $0,01 > P > 0,001$
Entre A) y D): $P < 0,001$
Entre D) y E): $0,01 > P > 0,001$
Entre D) y F): $0,01 > P > 0,001$

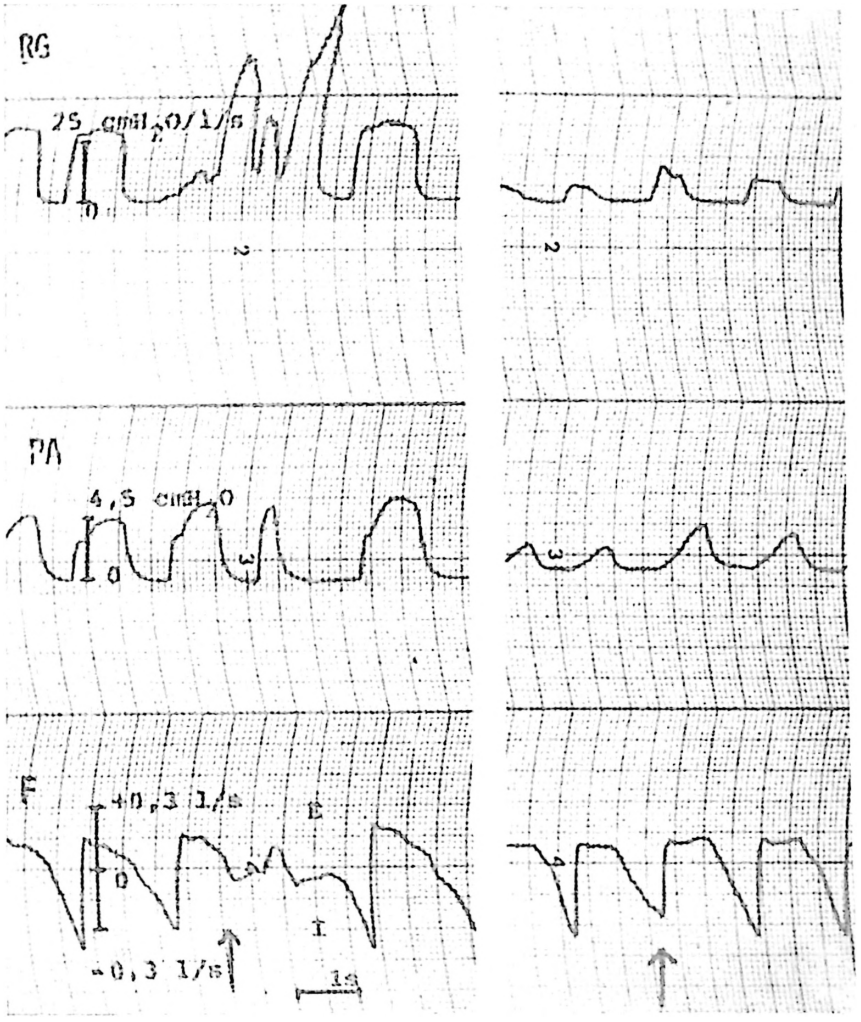

Fig. 3. *Cierre de glotis por estimulación mecánica de la laringe (izquierda), que no se da después de la administración de aleudrina (derecha).*

Efectos de la sección bilateral de nervios laríngeos recurrentes y vagos sobre la resistencia de la laringe. La sección bilateral de los nervios recurrentes determina una disminución significativa de la resistencia de la laringe pasados diez segundos, que se hace más acentuada a los veinte segundos (tabla II). De diez a treinta minutos después es más marcada aún la disminución ($P < 0.001$) (figs. 5 y 6).

Después de la sección bilateral de los nervios vagos, realizada de diez a treinta minutos después de la sección de los nervios recurrentes, se observa un aumento significativo en la resistencia de la laringe, en relación a la situación precedente, después de sección de los nervios recurrentes ($0.01 > P > 0.001$) (fig. 7).

Además, se observan con frecuencia cierres espontáneos de la glotis, después de la sección bilateral de los nervios vagos, como si estuviese facilitada la acción de los músculos aductores de las cuerdas vocales.

El estudio de la respuesta refleja por estimulación mecánica de la laringe des-

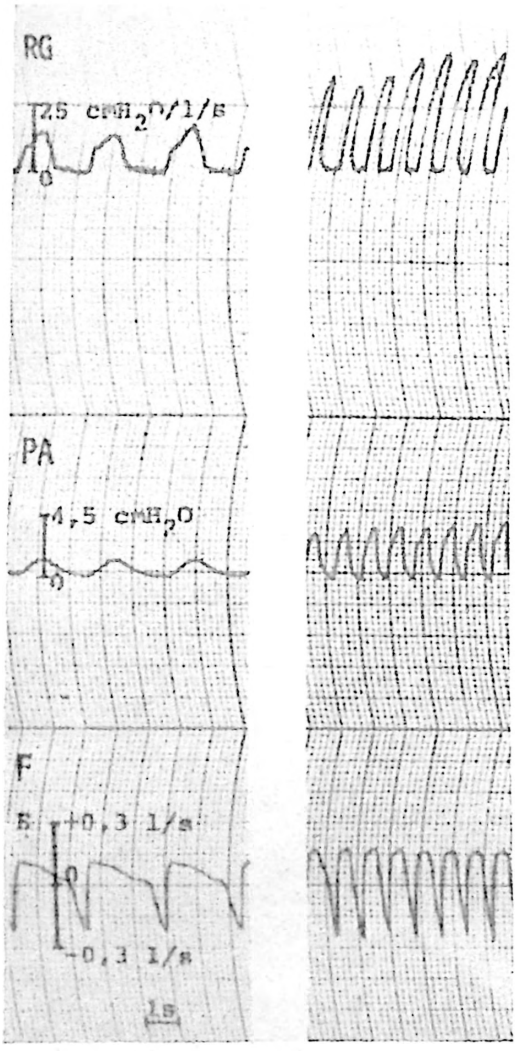

Fig. 4. *Efecto de la histamina sobre la resistencia de la laringe y la presión abdominal.* Antes (izquierda) y después (derecha) de la administración de histamina. Se observa aumento en la resistencia de la laringe y en la presión abdominal.

pués de sección bilateral de los vagos se ha valorado teniendo en cuenta el cambio en la duración de las fases del ciclo respiratorio, el cambio en la relación duración de la apnea por estimulación de la laringe/duración del tiempo espiratorio precedente, y, por último, precisando el momento del ciclo en que tiene lugar respuesta positiva de cierre de glotis.

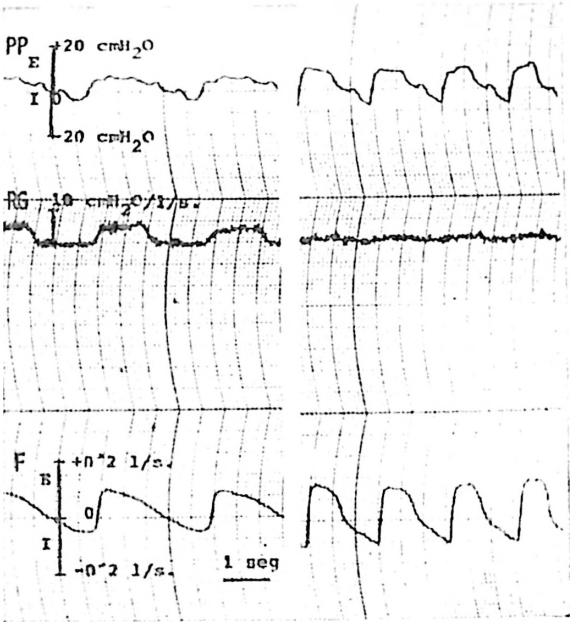

Fig. 5. *Presión pleural, resistencia de la laringe y neumotacograma (de arriba abajo).* Registros realizados antes (izquierda) y después (derecha) de la sección bilateral de los nervios recurrentes.

La duración de la inspiración en la respiración de reposo con nervios intactos fue de 0,84 ± 0,27 segundos. Duración de la espiración en la respiración de reposo con nervios intactos: 1,20 ± 0,42 segundos. Duración de la inspiración después de sección bilateral de nervios recurrentes y quince minutos después de la sección bilateral de vagos: 2,97 ± 1,07 segundos. Duración de la espiración después de sección bilateral de los nervios recurrentes y quince minutos después de la sección bilateral de los vagos: 6,93 ± 3,80 segundos. Relación de (duración apnea por estimulación mecánica de la laringe)/(duración de la espiración previa de reposo), con nervios intactos: 4±1,99. Relación de la (duración de apnea por estimulación mecánica de la laringe)/(duración de espiración previa de reposo), después de sección bilateral de recurrentes y quince minutos después de la sección bilateral de vagos: 3,28 ± 0,83.

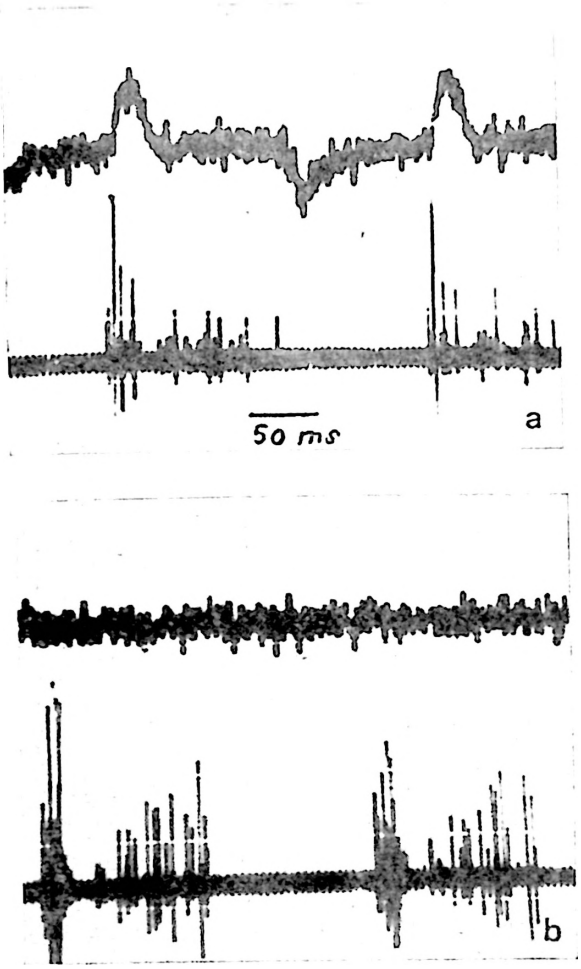

Fig. 6. *Registro en osciloscopio de resistencia de la laringe (arriba) y electromiograma abdominal espiratorio (abajo), antes (a) y después (b) de la sección bilateral de los nervios recurrentes.*

La estimulación mecánica de la laringe con nervios intactos produce respuesta refleja de cierre de glotis con apnea espiratoria e inhibición de actividad muscular abdominal espiratoria. La respuesta tiene lugar cuando la estimulación se aplica en cualquier momento del ciclo respiratorio. Después de la sección bilateral de los nervios recurrentes y de los vagos, la respuesta refleja de cierre de glotis por estimulación de la laringe nunca tuvo lugar cuando el estímulo mecánico se aplicó en la fase inspiratoria antes que se alcanzara el máximo valor de flujo inspiratorio. La respuesta es positiva solamente cuando se aplica en un momento del ciclo que va desde que se alcanza el nivel de flujo inspiratorio máximo hasta que se alcanza el flujo espiratorio máximo.

La estimulación mecánica de la tráquea después de la sección bilateral de los nervios recurrentes y vagos, produce un alargamiento del intervalo comprendido entre el máximo nivel de flujo espiratorio y máximo nivel de flujo inspiratorio (14,83 $\pm$ 1,53 s), en relación a la respiración previa a la estimulación ($0{,}05 > P > 0{,}02$). El estímulo mecánico de la tráquea, aplicado en el intervalo comprendido entre nivel de máximo flujo inspiratorio y máximo flujo espiratorio, no produce siempre respuesta de tos típica. En otros momentos del ciclo, la respuesta a la estimulación traqueal no aparece.

Discusión

La utilización del método de glotis aislada *in situ* es de gran utilidad para valorar las respuestas reflejas que controlan o modifican el calibre de la laringe (11, 16, 17, 19 ,22), al prescindir de factores mecánicos importantes como el flujo respiratorio. Los valores de resistencia de la laringe obtenidos dependen de los niveles de flujo artificial de aire utilizado. Las resistencias calculadas son altas cuando se utilizan valores altos del flujo de aire que se hace pasar por la glotis, debido a los fenómenos de turbulencia que tienen lugar (11, 28). En el presente trabajo se ha utilizado un valor alto de flujo constante de aire, 300 ml/s, que ha permitido una buena visualización en los registros de resistencia de la glotis. Como las resistencias varían de unas experiencias a otras y, en ocasiones, dentro del mismo experimento, los valores de referencia han sido tomados en respiraciones de reposo, inmediatamente precedentes a la administración farmacológica o a la sección de nervios.

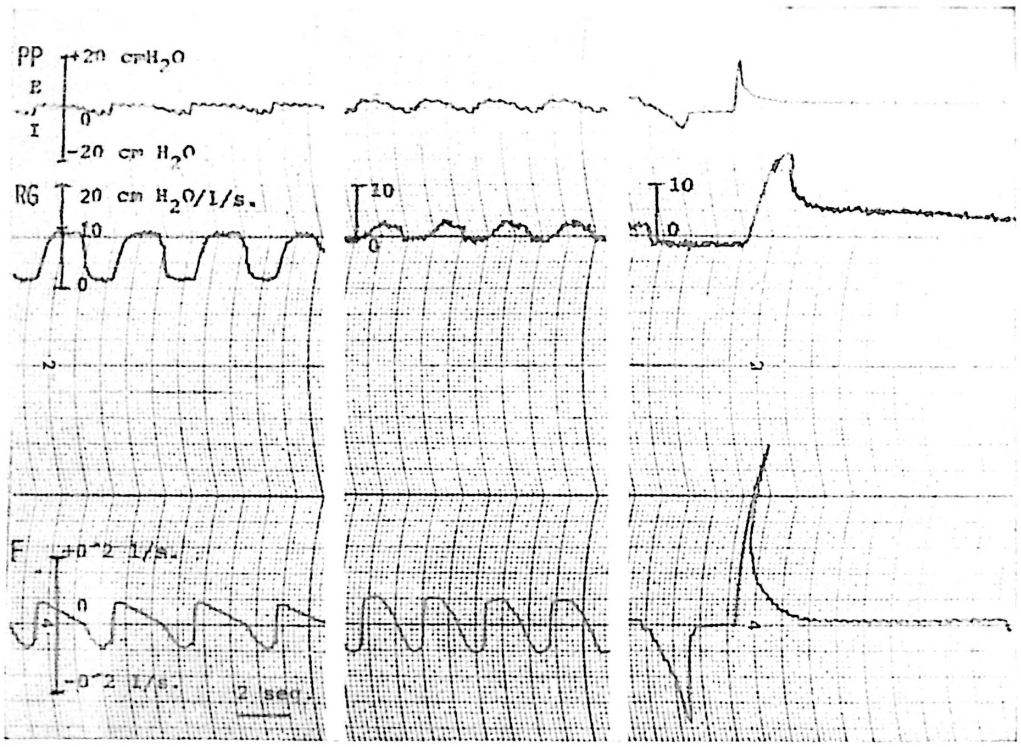

Fig. 7. *Presión pleural, resistencia de la laringe y neumotacograma (de arriba abajo).* De izquierda a derecha: respiración de reposo con nervios intactos, después de sección bilateral de los recurrentes (en el centro) y después de la sección bilateral de los nervios vagos. En este último registro se observa un gran aumento de la resistencia de la laringe. El registro de la resistencia de la laringe en la gráfica de la izquierda está desplazado de la línea cero hacia abajo.

Los efectos de la histamina sobre la función respiratoria han sido caracterizados por disminución de la adaptabilidad pulmonar y aumento de resistencia de las vías respiratorias, que se manifiesta en la aparición de broncoconstricción por estimulación de receptores químicos de «irritación» a nivel de la pared bronquiolar y alveolar, habiéndose señalado que los efectos de la histamina son mediados en buena parte por los nervios vagos (4-9, 24, 25, 28, 34, 35). La utilización de la histamina como sustancia broncoconstrictora ha permitido valorar los efectos del aumento de la resistencia de las vías respiratorias sobre la resistencia laríngea. El aumento de resistencia de la laringe obtenido no puede explicarse por acción directa de la histamina sobre la musculatura estriada de las cuerdas vocales, como ya ha sido señalado previamente (26). Más bien hay que interpretar que podría deberse a una respuesta refleja de origen bronquiolar. En este mismo sentido están los resultados de disminución de la resistencia de la laringe por administración de isoprenalina. Las acciones de este tipo de fármacos estimulantes β-adrenérgicos han sido estudiadas suficientemente (23, 31). La disminución de la resistencia de las vías bajas parece ser, por mecanismo reflejo, el factor determinante de la disminución de la resistencia de la laringe.

Parece interesante señalar la ausencia de respuesta a la estimulación de la tráquea y a la estimulación de la glotis,

después de la administración de isoprenalina. El que se inhiban los dos reflejos parece explicarse más bien por un mecanismo de inhibición central que por un mecanismo reflejo originado por la broncodilatación. En este sentido se explicaría también la acción inhibidora de la anfetamina sobre la tos (33). El componente broncoconstrictor ha sido señalado como factor que interfiere la respuesta tusígena a la estimulación traqueal, habiéndose observado aumento de la respuesta tusígena por efecto de la atropina (21). Por otra parte, datos de observación clínica indican que, si por la utilización de estimulantes β-adrenérgicos se suprime el espasmo broquial, mejora la tos, que tal vez se explique porque, al aumentar la eficacia de la tos, se consigue la expulsión del contenido de las vías respiratorias.

El aumento de la resistencia de la laringe determinado por posible broncoconstricción refleja explicaría también la gran dificultad respiratoria al flujo de aire en las crisis de asma bronquial. Podría distinguirse un efecto reflejo de la isoprenalina sobre la resistencia laríngea en la respiración de reposo, debido a la broncodilatación, que llevaría a inhibición de fibras eferentes motoras espiratorias de los nervios recurrentes y, por otra parte, una acción inhibidora de la isoprenalina a nivel central, que hace desaparecer la tos y el cierre de laringe a la estimulación mecánica.

La disminución de la resistencia de la laringe después de la sección de los nervios recurrentes en la respiración de reposo parece explicarse por la supresión de las fibras motoras eferentes que inervan los músculos aductores, que tal vez predominen sobre la actividad de las fibras que inervan los músculos criocaritenoideos posteriores inspiratorios.

El aumento de la resistencia laríngea o los cierres espontáneos de laringe, después de sección bilateral de los vagos, puede explicarse por la falta de influencia que el reflejo de insuflación pulmonar tiene sobre la musculatura de la laringe, determinando dilatación. Aunque no hay acuerdo sobre la influencia del reflejo de Hering-Breuer, de insuflación pulmonar sobre la resistencia de la laringe, por haber observado algunos autores inhibición de los músculos dilatadores (12), mientras que otros interpretan que dilata la laringe (8), los resultados del presente trabajo parecen indicar que el reflejo de insuflación pulmonar facilita la dilatación de la laringe. Por último, se destaca que las respuestas a la estimulación de la tráquea y a la de la laringe, después de la sección bilateral de recurrentes y vagos, tienen lugar en un intervalo del ciclo respiratorio comprendido entre el momento de máximo flujo inspiratorio hasta que se alcanza el máximo nivel de flujo espiratorio. No es posible dar una explicación satisfactoria de este cambio. La sección de los nervios a nivel del cuello deja parte de la inervación aferente intacta, que es conducida por los nervios laríngeos superiores, y las respuestas observadas podrían explicarse por una mayor receptividad de los receptores traqueales y laríngeos en el intervalo que se menciona, respecto al resto del ciclo respiratorio.

Resumen

Se han estudiado en perro, mediante técnica de glotis aislada *in situ*, los cambios de resistencia de la laringe, modificando el tono bronquiolar mediante administración de isoprenalina e histamina, y después de sección bilateral de los nervios recurrentes y vagos. Después de la administración de isoprenalina (0,1 mg/kg), se produce disminución en la resistencia de la laringe, aumento en la duración de la espiración y disminución de la presión abdominal espiratoria. Después de la administración de histamina (0,1 mg/kg), se produce aumento de la resistencia de la laringe, disminución en la duración de la espiración, aumento en la presión abdominal espiratoria y aumento en la relación presión abdominal espiratoria/flujo espiratorio máximo. La isoprenalina no provoca respuesta de tos por estimulación mecánica de

la tráquea, ni cierre de glotis por estimulación de la laringe. La resistencia de la laringe disminuye después de la sección bilateral de los nervios recurrentes y aumenta después de la sección bilateral de los nervios vagos realizada a continuación.

Bibliografía

1. BARTLETT, D., JEFFERY, P. Jr., SANT'AMBROGIO, G. y WISE, J. C. M.: *J. Physiol.*, 258, 409-420, 1976.
2. BARTLETT, D., SANT'AMBROGIO, G. Jr. y WISE, J. C. M.: *J. Physiol.*, 258, 421-432, 1976.
3. BARTOLI, A., EWA BYSTRZYCKA, A. GUZ, JAIN, S. K., NOBLE, M. I. M. y TRENCHARD, D.: *J. Physiol.*, 230, 449-465, 1973.
4. BENSON, M. K. y GREAF, P. D.: *J. Appl. Physiol.*, 43, 643-647, 1977.
5. BOUSHEY, H. A., RICHARDSON, P. S. y WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 224, 501-513, 1972.
6. BOUSHEY, H. A., RICHARDSON, P. S., WIDDICOMBE, J. G. y WISE, J. C. M.: *J. Physiol.*, 240, 153-175, 1974.
7. COLEBATCH, H. J. H., OLSEN, C. R. y NADEL, J. A.: *J. Appl. Physiol.*, 21, 217-226, 1966.
8. DIXON, M., SZEREDA-PRZESTASZWSKA, M., WIDDICOMBE, J. G. y WISE, J. C. M.: *J. Physiol.*, 239, 347-363, 1974.
9. DOUGLAS, J. S., DENNIS, M. W., RIDGEWAY, P. y BOUHUYS, A.: *J. Pharmacol. explt. Therap.*, 184, 169-179, 1973.
10. DZIEWANOWSKA, A. y SZEREDA-PRZESTASZEWSKA, M.: *Acta Physiol.*, 24, 377-392, 1973.
11. GONZÁLEZ-BARÓN, S., BOGAS, A. M., MOLINA, M. y GARCÍA-MATILLA, F.: *Rev. esp. Fisiol.*, 34, 453-462, 1978.
12. GREEN, J. H. y NEIL, E.: *J. Physiol.*, 129, 134-141, 1955.
13. GREEN, M. y WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 186, 363-381, 1966.
14. GUZ, A. y TRENCHARD, D. W.: *J. Physiol.*, 213, 345-371, 1971.
15. HIROSE, H.: *Laryngoscope*, 71, 1196-1206, 1961.
16. JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A. y MIRANDA, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 15, 123-138, 1959.
17. JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A. y MIRANDA, J.: *Rev. Méd. Univ. Navarra*, 3, 98, 1959.
18. JIMÉNEZ-VARGAS, J., MOURIZ, A. y SARRIA, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 16, 67-78, 1960.
19. JIMÉNEZ-VARGAS, J., MIRANDA, J. y MOURIZ, A.: *Rev. esp. Fisiol.*, 18, 7-21, 1962.
20. JIMÉNEZ-VARGAS, J., FLÓREZ, J. y VOLTAS, J.: *Rev. esp. Fisiol.*, 20, 89-99, 1964.
21. JIMÉNEZ-VARGAS, J., GONZÁLEZ-BARÓN, S., ASIRÓN, M. y TOSAR, A.: *Rev. Méd. Univ. Navarra*, 17, 165-183, 1973.
22. JIMÉNEZ-VARGAS, J., GONZÁLEZ-BARÓN, S. y ASIRÓN, M.: *Rev. esp. Fisiol.*, 29, 181-188, 1973.
23. JOELS, N. y WHITE, H.: *J. Physiol.*, 197, 1-23, 1968.
24. MILLS, J. E., SELLICK, H. y WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 203, 337-357, 1969.
25. NADEL, J. A.: En «Physiology Immunopharmacology and Treatment». (F. Rusten y L. Lichtenstein, ed.) Academic Press. Nueva York, 1973.
26. NAIL, B. S., STERLING, G. M., WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 204, 91-98, 1969.
27. REMMERS, J. E. y BARTLETT, D. Jr.: *J. Appl. Physiol.*, 42, 80-87, 1977.
28. STRANSKY, A., SZEREDA-PRZESTASZEWSKA, M. y WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 231, 417-438, 1973.
29. SUZUKI, M. y KIRCHNER, J. A.: *Ann. Otol. Rhinol. Lar.*, 78, 849-865, 1969.
30. SUZUKI, M., KIRCHNER, J. A. y MURAKAHI, Y.: *Ann. Otol. Rhinol. Lar.*, 79, 976-984, 1970.
31. SZENTIVANYI, A.: *J. Allergy*, 42, 203-232, 1968.
32. TOMORI, Z. y WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 200, 25-51, 1969.
33. TOSAR, A., MARCO, J., GONZÁLEZ-BARÓN, S. y JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *Rev. Méd. Univ. Navarra.* (En prensa).
34. VIDMK, E. H., HAHN, H. L., NADEL, J. A. y SAMPSON, S. R.: *J. Appl. Physiol.*, 43, 397-402, 1977.
35. WASSERMAN, M. A.: *European J. Pharmacol.*, 32, 146-155, 1975.
36. WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 123, 55-70, 1954.
37. WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 123, 71-104, 1954.
38. WIDDICOMBE, J. G.: *Physiol. Rev.*, 43, 1-37, 1963.
39. WIDDICOMBE, J. G.: *J. Physiol.*, 186, 56-86, 1966.