

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

Influencia del ion tetraetilamonio sobre los efectos de adrenalina y acetilcolina en la circulación pulmonar

por J. Jiménez-Vargas y S. Vidal Sivilla

(Recibida para publicar el día 8 de enero de 1950)

En un trabajo anterior (13), estudiando los efectos de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras sobre la circulación pulmonar, llegábamos a la conclusión de que la acción vasoconstrictora de la adrenalina es poco intensa en la circulación menor, y sus efectos depresores y presores, obedecen principalmente a variaciones de la actividad cardíaca que modifican el volumen minuto. Comprobábamos también la acción presora de la acetilcolina. Con el objeto de completar nuestras investigaciones hemos continuado el estudio de la acción de dichas sustancias suprimiendo los efectos reflejos de los cambios de presión en la circulación mayor por medio de inyecciones endovenosas de cloruro de tetraetilamonio (TEA). En nuestras anteriores investigaciones trabajábamos con respiración artificial; en las experiencias que comunicamos en este trabajo, hemos utilizado siempre animales en respiración espontánea, teniendo en cuenta que los efectos extravasculares sobre la resistencia periférica en la circulación pulmonar pueden ser diferentes en uno y otro caso.

Métodos

Realizamos todas las experiencias en perros, anestesiados unos con Dial-morfina y empleando solamente anestesia con barbitúricos en otros casos. Este modo de proceder tiene por objeto disponer de animales en distintas condiciones de tono vagal.

Registramos la presión arterial en la femoral con manóme-

tro de mercurio. Las presiones en la arteria pulmonar y en las dos aurículas con manómetro de agua.

Registramos los movimientos respiratorios con el neumógrafo, obteniendo al mismo tiempo la curva de presión pleural, por medio de una cánula especial, colocada en uno de los espacios intercostales y en conexión con una cápsula de Marey.

Inyectamos el cloruro de tetraetilamonio a dosis de 5 mgrs. por kilo de peso, que son suficientes para suprimir casi por completo las respuestas reflejas (PAGE (17)).

Resultados

En todas las gráficas el tiempo viene marcado en 2,15 segundos.

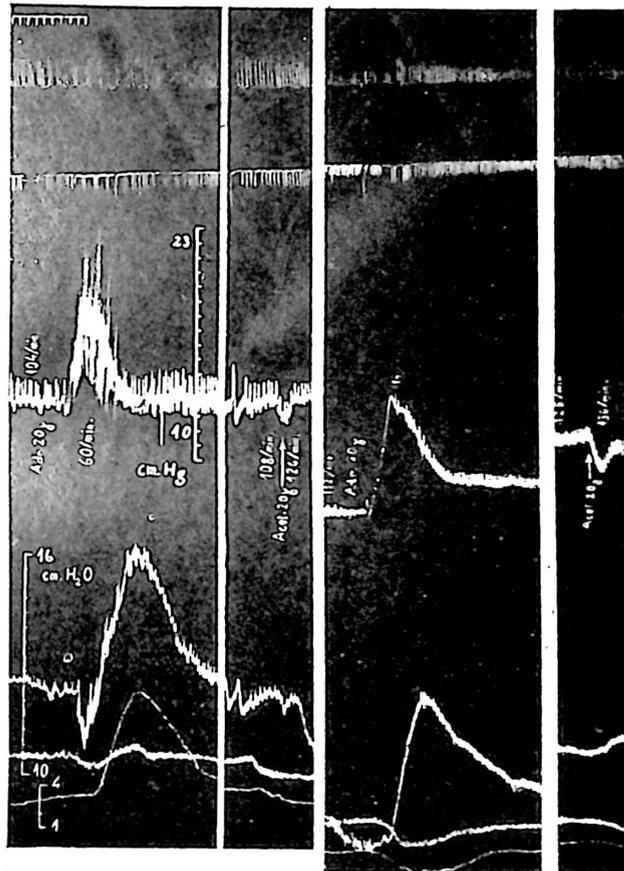
Gráficas 1, 2 y 5. De arriba abajo: registro del neumógrafo, presión pleural, presión femoral, presión pulmonar, presión en la aurícula izquierda y presión en la aurícula derecha.

Gráfica 3. De arriba abajo: presión pleural, presión femoral, presión en la aurícula derecha, presión en la aurícula izquierda y presión pulmonar.

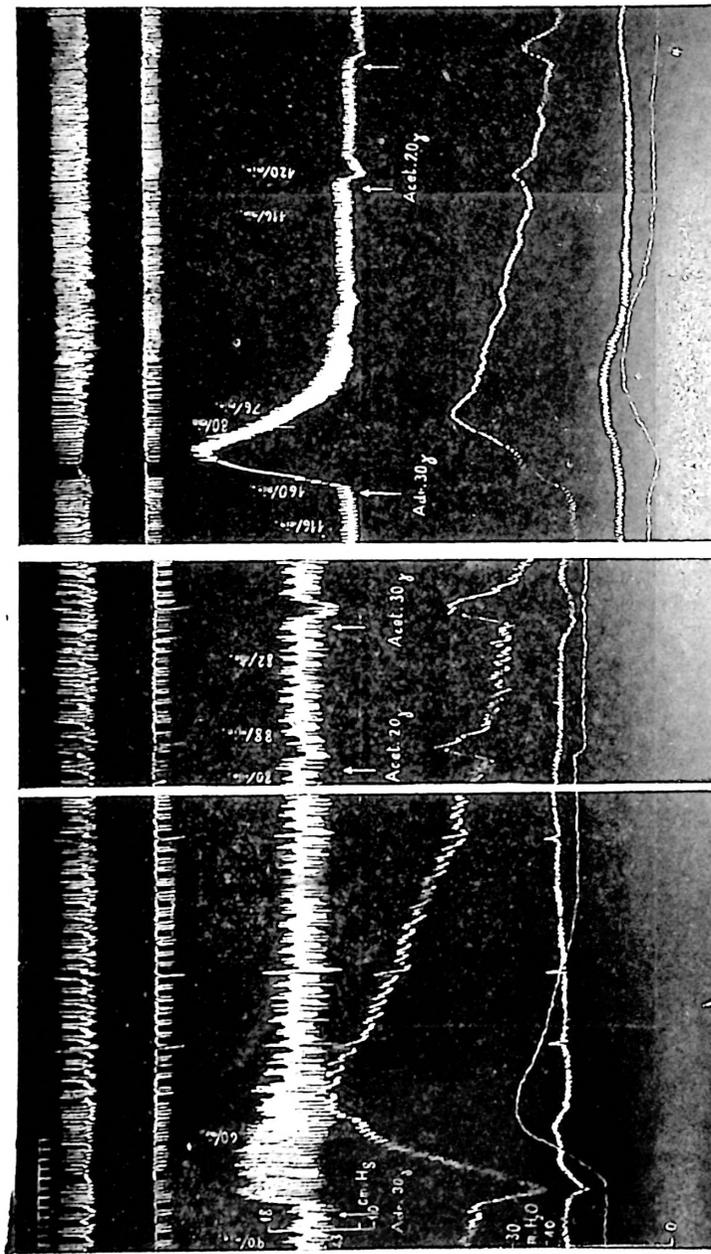
Gráfica 4, de arriba abajo: presión femoral, presión pulmonar, presión en la aurícula izquierda y presión en la aurícula derecha.

Efectos de la adrenalina. — Los efectos observados con inyecciones de 20 y 30 gammas en perros de 10 a 15 kilos de peso, confirman nuestros resultados anteriores en lo que se refiere a la aparición de una fase de hipotensión inicial coincidente con el máximo de bradicardia refleja. La bradicardia que aparece en respuesta a la hipertensión adrenalínica en la circulación mayor, es constante en los animales bajo los efectos de la morfina — gráficas 1 y 2 —. Pero se observa también, aunque con poca frecuencia empleando las dosis mínimas de barbitúricos necesarias para la narcosis, y aun en animales prácticamente recuperados de la anestesia (gráfica 3). El tono vagal del animal se puede valorar fácilmente, según MOE y colaboradores (16), por los efectos del TEA sobre la frecuencia cardíaca. Cuando el tono vagal es alto, como ocurre con la anestesia Dial-morfina, la frecuencia cardíaca es relativamente baja y se acelera con la inyección de TEA; cuando el tono vagal es normal — como es el caso de la gráfica 3 —, se observa siempre retardo de frecuencia cardíaca. En esta experiencia la frecuencia pasa de 140 a 120 en los primeros momentos de la inyección.

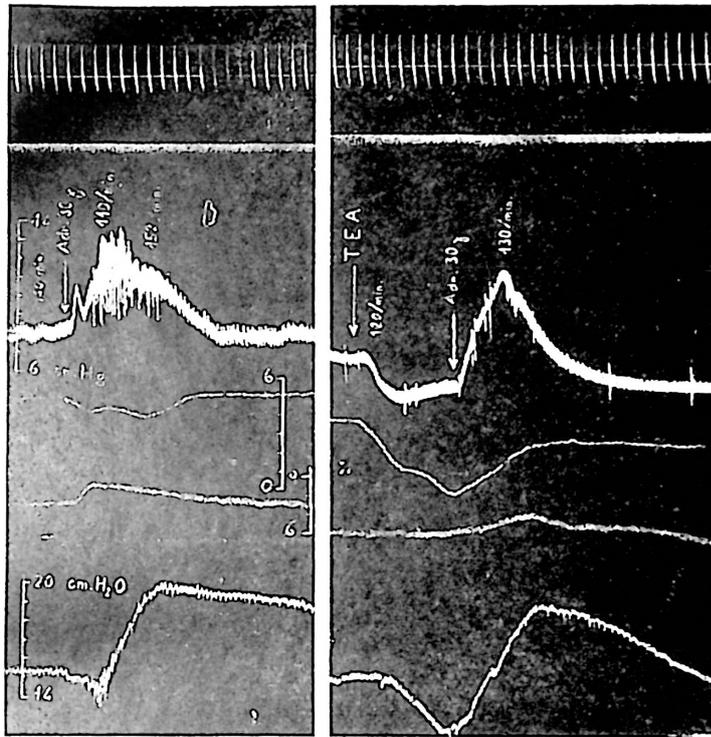
El efecto sobre los vasos pulmonares de la inyección intravenosa de adrenalina es de ordinario más acusado después de



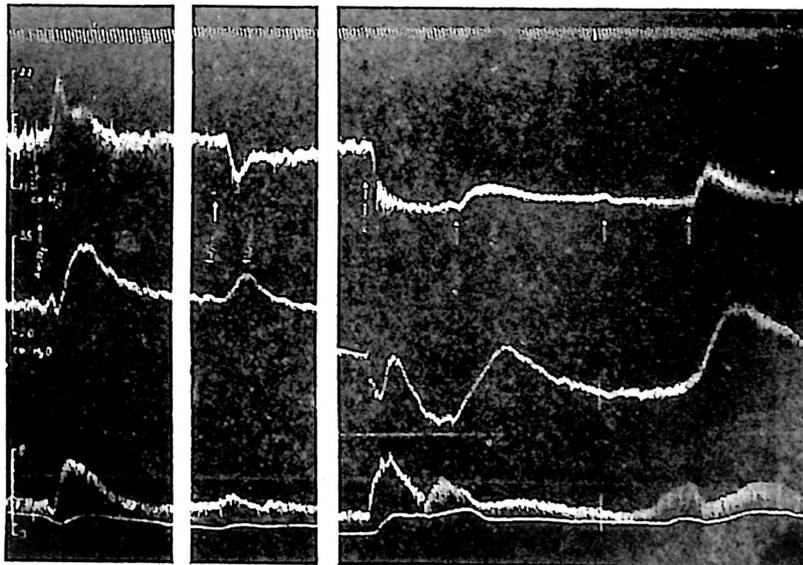
Gráfica 1



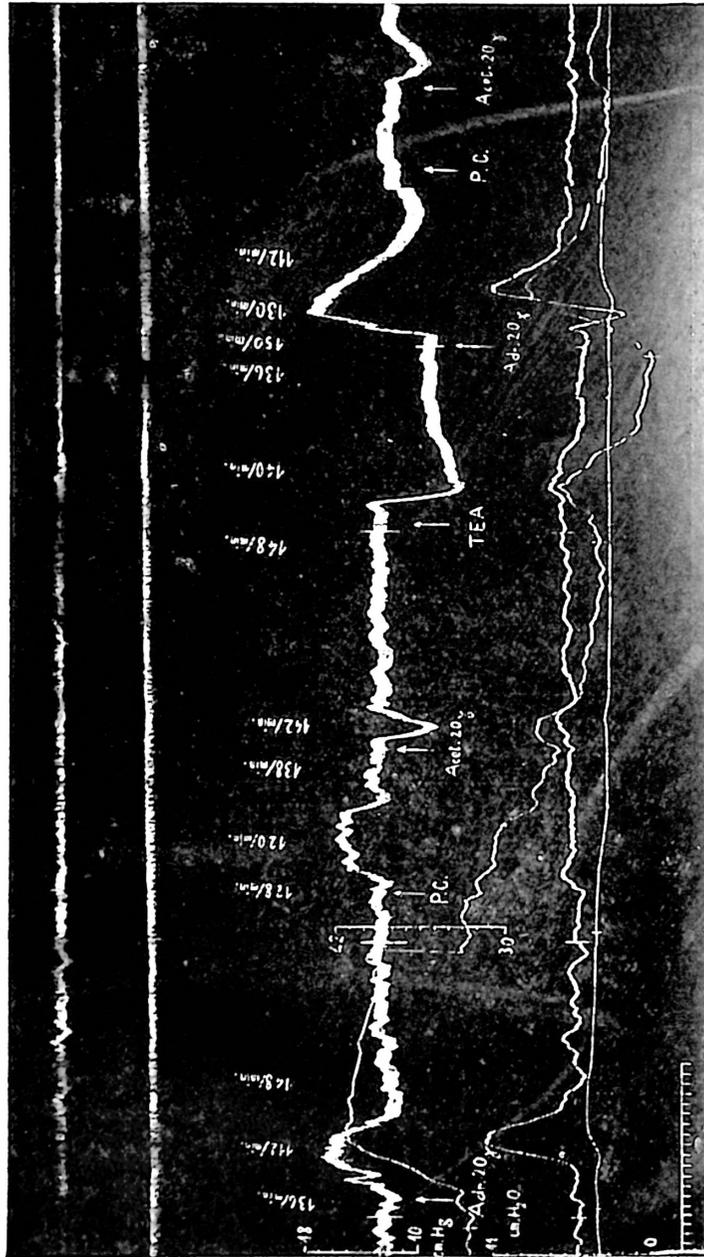
Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4



Gráfica 5

la inyección de TEA, comparativamente con los efectos producidos antes de inyectar la sustancia. La bradicardia refleja, o es muy poco marcada o no se observa, y desde luego no llega nunca al límite capaz de disminuir el volumen minuto. Por eso, en estas condiciones, no se observa la fase de hipotensión. En el animal normal, la presión en la aurícula izquierda se modifica poco, y de ordinario se observa un ligero descenso inicial, aunque pasada la primera fase tiende a elevarse. Cuando los cambios de frecuencia son muy ligeros, como vemos en la gráfica 1, después de la inyección de TEA, puede observarse un descenso que interpretamos como vasoconstricción. Este mismo tipo de gráfica es el que suele obtenerse siempre con la inyección de simpamol después del TEA.

La inyección de adrenalina en la arteria pulmonar hemos podido observar que produce elevación de presión en la pulmonar con retraso a la hipertensión en la femoral.

El efecto presor de la adrenalina en la arteria pulmonar es más duradero que en la femoral. Pasada la hipertensión y la bradicardia refleja, persiste acelerada la frecuencia durante unos momentos, y mientras dura la aceleración dura el efecto presor.

La presión pleural siempre se modifica algo bajo los efectos de la adrenalina y, en general, en el sentido de hacerse más negativa coincidiendo con el máximo de presión pulmonar.

Efectos de la acetilcolina. — Hemos observado en todas nuestras experiencias que la inyección intravenosa a dosis tan ligeras que no modifican apenas la presión en la femoral, no produce ningún efecto sobre la presión pulmonar. Sólo excepcionalmente hay un ligero efecto depresor, y en general cuando la dosis es suficiente para producir efecto — de 15 a 20 gammas — determina elevación de presión en la pulmonar, cuya intensidad apenas se influye bajo los efectos del TEA.

Discusión

La mayoría de los autores que han investigado los efectos de la adrenalina sobre la circulación pulmonar coinciden en afirmar su acción vasoconstrictora, según puede verse en la completa sistematización de la bibliografía publicada por DALY (3). En investigaciones más modernas en animales normales se confirma el efecto presor (EULER (8) y LOGARAS (15)]. A resultados análogos conducen las investigaciones recientes en pulmón aislado (DALY y colab. (4) (5) (6)]. De los trabajos de otros autores, por el contrario, se llega a la conclusión de que el efecto presor no se puede atribuir a la vasoconstricción

que es poco importante, sino a éstasis venoso (JOHNSON, HAMILTON, KATZ y WEINSTEIN (14) y HAMILTON, WOODBURY VOGT (11)]. Este efecto es aceptable dentro de ciertos límites como normal, puesto que no aparece necesariamente relacionado con insuficiencia del ventrículo izquierdo según se deduce de las investigaciones de HADDY y colab. (10). HAMILTON (12) considera poco concluyentes la mayoría de las investigaciones experimentales que tienden a considerar la vasoconstricción como lo más decisivo y explica los efectos por cambios de repleción del sistema vascular del pulmón. Uno de sus argumentos es el hecho de que actuando la sustancia en primer término sobre los vasos pulmonares, los efectos aparecen primero en la circulación mayor. Nosotros hemos podido comprobar este hecho con toda evidencia inyectando en la propia arteria pulmonar, mediante una cánula adecuada puesta en la pared del vaso, inmediata a la cánula de registro, pero creemos que no es suficiente para negar la acción vasoconstrictora, aunque demuestra que su intensidad es relativamente secundaria si se compara con la acción que ejerce en la circulación mayor. En este sentido hemos de tener en cuenta que las variaciones de presión en la aurícula izquierda no son fáciles de relacionar con la vasoconstricción pulmonar, porque parece haber una relación estrecha de la presión en la aurícula izquierda con el volumen minuto del ventrículo. En la gráfica 1 vemos un descenso de presión en la aurícula izquierda, durante el efecto presor de la adrenalina, después de la inyección de TEA. No hay en este caso efecto reflejo de bradicardia, e incluso la frecuencia se acelera aunque tan ligeramente, que no debe ser de importancia apreciable en sus efectos. El descenso de presión en la aurícula derecha que se observa en esta gráfica puede representar una disminución del retorno venoso consecutiva a la vasoconstricción en la circulación mayor; podemos suponer en este caso, vasoconstricción en el territorio pulmonar. En la misma gráfica vemos antes de la inyección de TEA una marcada subida en la aurícula derecha, que se presenta una vez pasado el efecto presor en la femoral, y que coincide con una normalización de la frecuencia. Por eso, cabe suponer aquí, que el efecto presor corresponde a la elevación del volumen minuto en el ventrículo derecho. Como la presión en la aurícula derecha prácticamente no se modifica, a pesar de este aumento de volumen minuto, resulta probable una vasoconstricción pulmonar simultánea. La gráfica 2 registra cambios de presión en la aurícula derecha enteramente comparables, pero la presión en la izquierda se va elevando paralelamente a la bradicardia refleja. En este caso, el éstasis venoso pulmonar seguramente eleva la resistencia periférica y crea una

sobrecarga del ventrículo derecho que se manifiesta en el aumento de presión en la aurícula derecha que coincide con el descenso en la gráfica pulmonar.

En la gráfica 5, la inyección de adrenalina después del TEA produce una momentánea aceleración inicial muy marcada — la frecuencia pasa de 136 a 150 — que coincide con una brusca elevación en la femoral y elevación simultánea en la pulmonar y aurícula izquierda. Al mismo tiempo, se inicia el descenso en la aurícula derecha que puede ser simultáneo a la disminución del retorno venoso y aceleración de frecuencia. Después del descenso en la aurícula izquierda que puede estar influido por la vasoconstricción pulmonar, bruscamente se eleva la presión en esta aurícula al presentarse la bradicardia refleja, cuyo máximo coincide con el máximo de elevación pulmonar.

Estos resultados sugieren que evidentemente la adrenalina produce vasoconstricción, pero tan poco acusada, que el efecto en la gráfica se enmascara considerablemente por la influencia de las variaciones del volumen minuto, de carácter reflejo o secundarias a la acción cardíaca de la adrenalina. En el animal normal que conserva sus reflejos, en lo esencial no hay diferencia entre la acción de la adrenalina y de otras sustancias como el simpatol, que podemos considerar de acción exclusivamente vasoconstrictora. Cuando se logra bloquear el sistema vegetativo, las respuestas a este tipo de sustancias corresponden a efectos enteramente análogos a los que vemos en la gráfica 1, después de la inyección de TEA. El hecho de que la acción presora se prolongue en algunas gráficas más tiempo en la pulmonar que en la femoral, se puede relacionar también con los efectos sobre el volumen minuto.

En cuanto al efecto de éstasis venoso pulmonar sobre la presión en la arteria pulmonar, creemos que aun cuando no se puede negar su influencia en muchos casos, cuando constituye el factor dominante pocas veces se podrá considerar como normal y habrá que interpretarlo más bien como insuficiencia relativa del ventrículo izquierdo. Así vemos en la gráfica 4 un efecto presor inicial de la adrenalina en la circulación mayor. La bradicardia refleja es relativamente poco marcada, y a pesar de eso encontramos un inmediato descenso de presión femoral simultáneo a una subida fuerte en la aurícula izquierda que precede a la elevación pulmonar.

Las variaciones de presión pleural que observamos siempre bajo los efectos de la inyección de adrenalina, sugieren un cambio de elasticidad pulmonar, puesto que tales variaciones no siempre concuerdan con lo que pudiera depender del cambio en la posición del tórax al final de la espiración. Por otra parte

resultados de otros autores [BAYLISS y ROBERTSON (1)], sugieren interpretaciones del mismo tipo, aun cuando tampoco permiten conclusiones muy probables. Pero creemos nosotros que el cambio de elasticidad pudiera ser en buena parte debido a las variaciones del grado de replección pulmonar. La relación que nos sugieren todas nuestras observaciones entre la replección sanguínea del pulmón y la elasticidad resultan en parte contradictorias con las ideas generalmente admitidas, por cuyo motivo venimos dedicándonos sistemáticamente a su estudio registrando el tono de los músculos respiratorios en el animal normal y efectuando observaciones en el pulmón aislado.

El efecto presor de la acetilcolina es de interpretación más discutible que la adrenalina, si bien de nuestros resultados deducimos una mayor variabilidad en los factores que influyen. Algunos autores han descrito un efecto vasodilatador con dosis pequeñas y vasoconstrictor con dosis elevadas. En el pulmón aislado del conejo se ha observado vasoconstricción con dosis débiles (EULER (7)). El mismo autor encuentra un efecto depresor pulmonar en el gato con cantidades muy pequeñas de acetilcolina. En el pulmón aislado del perro se observa hipotensión con dosis pequeñas, pero con dosis más elevadas que las nuestras el efecto corresponde a vasoconstricción (BERRY y DALY (2), FOGGIE (9), PETROVSKAIA (18)). En nuestros resultados en perros sólo excepcionalmente hemos observado un ligero efecto depresor con dosis débiles. Pero con dosis de 15 a 20 gammas observamos siempre elevación de presión en la arteria pulmonar coincidiendo con la hipotensión en la femoral. Este efecto apenas se modifica por la inyección de TEA. Hablamos de efecto presor y no de vasoconstricción, porque creemos que el aumento de resistencia periférica que parece claro en estas gráficas puede corresponder principalmente a efectos extravasculares, posiblemente relacionados con una situación enfisematosa transitoria, puesto que con estas mismas dosis hemos observado siempre en perros todos los efectos gráficos que corresponden a constricción bronquial (VIDAL-SIVILLA y JIMÉNEZ VARGAS (19)).

Resumen y conclusiones

Se estudia la influencia de la adrenalina y acetilcolina sobre la circulación pulmonar, en animales normales con respiración espontánea, comparativamente antes y después de inyectar tetraetilamonio. De los resultados se deduce que en los efectos de la adrenalina sobre la circulación pulmonar, la acción vasoconstrictora juega

un papel secundario y que son predominantes las consecuencias de las variaciones de actividad cardíaca que modifican el grado de replección del sistema pulmonar. Se comprueba que la acetilcolina ejerce un efecto presor en la arteria pulmonar y se deduce que este efecto corresponde a una elevación de la resistencia periférica, probablemente de origen extravascular.

Summary

The influence of adrenaline and acetylcholine on pulmonary circulation is being studied in normal animals with spontaneous respiration, comparatively before and after injecting tetraethylammonium. From the results it has been deduced that in the effects of adrenaline on pulmonary circulation the vasoconstrictor action plays a secondary part and that there predominate the consequences of the variations of cardiac activity which modify the degree of repletion of the pulmonary system. It is shown that acetylcholine shows a pressure effect in the pulmonary artery and the conclusion is come to, that this effect corresponds to a raising of the peripheric resistance, probably of extravascular origin.

Bibliografía

- (1) BAYLISS, L. E. and ROBERSTON, G. W. (1939). *Quart. J. exp. Physiol.* 29, 27.
- (2) BERRY, I. L. and DALY, I. DE BURGH (1931). *Proc. Roy. Soc., B.* 109, 319.
- (3) DALY, I. DE BURGH (1933). *Physiol. Rev.* 13, 149.
- (4) DALY, I. DE BURGH (1938). *Quart. J. exp. Physiol.* 28, 357.
- (5) DALY, I. DE BURGH, ELSDEN, S. R., HEBB, C. O., LUDANY, G. VON, and PETROVSKAIA, B. (1942). *Quart. J. exp. Physiol.* 28, 357.
- (6) DALY, I. DE BURGH, FOGGIE, P., and HEBB, C. O. (1940). *Quart. J. exp. Physiol.* 30, 21.
- (7) EULER, U. S. VON (1932). *J. Physiol.* 74, 271.
- (8) EULER, U. S., HVON y LILJESTRAND, G., *Acta. Physiol. Scand.* (1946) 12, 301
- (9) FOGGIE, P. (1940). *Quart. J. exp. Physiol.* 30, 13.
- (10) HADDY, F. J., CAMPBELL, G. S., ADAMS, W. L. y VISSCHER, M. B. (1949). *Am. J. Physiol.* 158, 89.
- (11) HAMILTON, W., WOODBURY, R. A., y VOGT, E. (1939). *Am. J. Physiol.* 125, 130.
- (12) HAMILTON, W. F. 1940. *Proc. Am. A. Adv. Ss.* 13: 324:
- (13) JIMÉNEZ VARGAS, J. y VIDAL-SIVILLA, S., (1949). *Rev. Esp. Fisiol.* 5, 19.
- (14) JOHNSON, V., HAMILTON, W. F., KATZ, L. N. y WEINSTEIN, W. (1937). *Am. J. Physiol.* 120, 624.

- (15) LOGARAS, G. (1947). *Acta Physiol. Scand.* 14, 120.
- (16) MOE, G. K., RENNICH, B. R., CAPO, L. R. y MARSHALL, M. R (1949). *Am. J. Physiol.* 157, 158.
- (17) PAGE, I. H. (1949). *Am. J. Physiol.* 158, 403.
- (18) PETROVSKAIA, B. (1939), *Quart. J. exp. Physiol.*, 29, 277.
- (19) VIDAL-SIVILLA, S. JIMÉNEZ VARGAS, J. (1948), *Rev. esp. Fisiol.*, 4, 307.