

Escuela de Medicina del Estuio General de Navarra
Laboratorio de Fisiología (*)

Observaciones experimentales sobre el acceso de asma histamínico del cobayo

por María Casal-Wismar (**)

(Recibido para publicar el 31 de julio de 1956)

Las numerosas investigaciones experimentales y clínicas que se han venido publicando estos últimos años no permiten todavía una interpretación convincente del mecanismo fisiopatológico del acceso asmático. Y tanto es así que, de acuerdo con lo que hace notar recientemente WYSS (14), podríamos afirmar solamente que el factor fundamental del acceso es una dificultad de los movimientos respiratorios, pero sin poder precisar la verdadera importancia de los distintos factores que contribuyen a ocasionar esta dificultad de la mecánica respiratoria, porque si bien la mayoría de los autores aceptan que el componente fundamental es la estenosis de los bronquios y sobre todo de los bronquiolos durante el ataque, en cambio, para otros — que iremos citando en la discusión de los resultados — el componente bronquial es de importancia secundaria y lo esencial es una alteración del parénquima pulmonar; y hay, además, otra interpretación, según la cual la base del trastorno está en la desorganización de la actividad de la musculatura torácica por contracciones anormales del diafragma [(WYSS, LÓPEZ BOTET y SCHMID (14), WYSS y SCHMID (15)].

En el estudio experimental del asma, como en la investigación experimental de muchos problemas clínicos, la dificultad más importante está en reproducir exactamente en el animal el trastorno que observamos en

* Dirección actual: Apartado número 177. Pamplona (España).

** Becaria del Instituto Español de Fisiología y Bioquímica del C.S.I.C.

el hombre, con la consiguiente dificultad de aplicar en la fisiología patológica humana las conclusiones de la experimentación en animales. Estos inconvenientes son grandes cuando se intenta estudiar los fenómenos esenciales del factor alérgico, la influencia de los factores neurovegetativos o la influencia de los fenómenos psíquicos, pero no son de tanta importancia en la investigación en animales cuando lo que nos proponemos es valorar los factores responsables de la dificultad respiratoria en el acceso agudo, como es el objeto de este trabajo.

En la mayoría de nuestras experiencias utilizamos el cobaya porque es el animal más adecuado para observar efectos de constricción bronquial, y por la facilidad de provocar fáciles respuestas bronquiales con agentes farmacodinámicos como histamina o acetilcolina, que en otras especies, aunque lleguen a producir efectos circulatorios o efectos generales intensos, dan lugar a una acción bronquial cuantitativamente secundaria.

Además, según se deduce de los estudios experimentales recientes de diversos autores, el asma histamínico del cobaya se asemeja notablemente al asma humano. Y, aun cuando los resultados de diversas investigaciones sean en realidad contrarios a la identificación del asma histamínico con el asma alérgico, sin embargo, en cuanto al mecanismo íntimo del acceso, los factores que alteran la dinámica pulmonar y torácica en uno y otro caso deben ser muy comparables. Por eso creemos que tiene ventajas la experimentación con asma histamínico, porque con esta técnica es fácil graduar la intensidad del efecto producido, y, por otra parte, las conclusiones a que se llegue no serán menos aplicables al acceso observado en el hombre que puedan serlo las observaciones sobre el asma anafiláctico.

La respuesta bronquial, provocada experimentalmente por la acetilcolina —aunque según investigaciones recientes se diferencia aún más del asma alérgico [FRIEDEL y FLICK (3)]—, también es de interés para estudiar el mecanismo del acceso agudo.

En este estudio experimental nos proponemos valorar la influencia relativa que pueden tener en el trastorno los dos factores que se suponen fundamentales; la estenosis de las vías respiratorias más finas y la alteración de las propiedades elásticas del parénquima. Y, además, precisar en lo posible el mecanismo de la estenosis. Con este objeto nos planteamos la serie de experiencias que detallamos en el capítulo siguiente, para estudiar mejor el problema desde diferentes puntos de vista, y porque con cada uno de los métodos empleados podemos obtener datos útiles para la interpretación de los distintos aspectos del problema.

Métodos

Efectuamos ensayos con respiración artificial, registrando cuantitativamente el volumen de aire espirado — con frecuencia respiratoria constante y presión positiva también constante —, que tienen la ventaja de que permiten apreciar mejor la sensibilidad de los animales a la sustancia inyectada, porque

eliminan las reacciones compensadoras que pueden enmascarar el efecto en condiciones de respiración espontánea; y además, cuando se hace en animales previamente curarizados, la influencia de la musculatura torácica prácticamente no varía a lo largo de la experiencia, y como tampoco deben variar las propiedades elásticas del tórax, resulta que en los fenómenos que se registran no influyen más que las modificaciones producidas en el árbol bronquial y en el parénquima pulmonar.

Estudiamos también la respuesta asmática en respiración espontánea, porque los datos obtenidos en estas gráficas representan, ante todo, la respuesta compensadora — modificación de los movimientos respiratorios — a la alteración inicial, y permiten seguir el curso del acceso. Finalmente, el estudio histológico permite apreciar las alteraciones morfológicas en estructuras bronquiales y pulmonares. La comparación de lesiones en unos y otros tipos de experiencias facilita su interpretación relacionándolas con el factor causal y con las modificaciones de la ventilación pulmonar que pueden influir sobre todo en la producción del edema por medio de las condiciones anormales de presión y volumen.

En las experiencias que efectuamos en respiración artificial con presión positiva, medimos cuantitativamente el volumen de aire espirado por el método descrito por JIMÉNEZ-VARGAS (8).

En el método original el espirómetro que mide el volumen de aire espirado comunica con un cilindro del aparato de respiración artificial, que actúa en sentido contrario del que se emplea para la insuflación, con la finalidad de asegurar el vaciamiento del espirómetro, aspirando el aire de su interior. Pero hemos prescindido de este dispositivo, simplificando el método con el objeto de trabajar con un aparato de Starling corriente. Utilizamos un fuelle como espirómetro, que se vacía durante la fase de insuflación por un ligero contrapeso. Esto a primera vista es un cierto inconveniente, porque el paso de aire del pulmón al espirómetro se realiza contra una presión algo mayor que la atmosférica, pero en realidad viene a ser ventajoso, como después veremos, porque permite apreciar cambios en la situación elástica del parénquima. En algunas experiencias registramos, además, la presión pleural con manómetro de membrana.

La presión de insuflación se gradúa al principio de la experiencia para distender el pulmón en la inspiración con un volumen de aire ligeramente superior al de la respiración espontánea del animal.

Con el objeto de medir la velocidad de la corriente de aire en la espiración, registramos los movimientos del espirómetro en un quimógrafo fotográfico a una velocidad de paso del papel de cuatro cms. por segundo, para lo cual, en una prolongación del eje de giro del indicador que marca en papel aluminado, va un espejo que refleja un rayo luminoso. En algunas experiencias en el mismo papel registramos la presión lateral en la tráquea por medio de un manómetro óptico de membrana.

Empleamos un método pletismográfico para el registro de los movimientos respiratorios en las experiencias con respiración espontánea. Hemos empleado el mismo método en algunos ensayos de respiración controlada para la medida del volumen pulmonar [VERZAR (12)].

Efectuamos todas las experiencias en cobayos anestesiados con uretano, si bien no empezamos a provocar el efecto asmático hasta que se ha recuperado de la anestesia.

En los ensayos de respiración controlada, con objeto de impedir que las contracciones musculares den resultados erróneos, trabajamos, o bien con el tórax abierto, o previa curarización del animal con ioduro de succinil-colina.

Resultados

EXPERIENCIAS CON RESPIRACIÓN CONTROLADA

Efectos de la histamina y acetilcolina (figs. 1 y 2). — El efecto de la inyección intravenosa se caracteriza por una reducción súbita del volumen de aire espirado, que después se normaliza más lentamente, aunque sin llegar del todo al nivel anterior, si bien esto último apenas se nota en los primeros ensayos. Este efecto inmediato a la inyección, que podemos llamar fase aguda, obedece — como más adelante discutire-

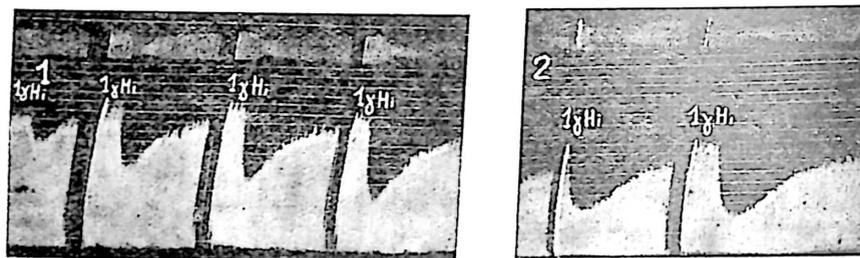


Figura 1.—Gráfica superior, presión pleural. Gráfica inferior, volumen del aire espirado. 1, ensayos efectuados al comienzo de la experiencia. Entre el primero y el segundo ha transcurrido, aproximadamente, media hora. 2, ensayos a las cuatro horas del comienzo de la experiencia

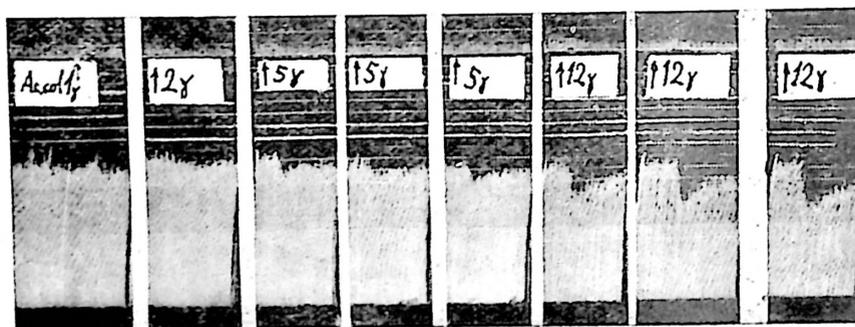


Figura 2.—Los tres primeros ensayos van seguidos al comienzo de la experiencia. El segundo ensayo de 5 gammas, una hora después. Los últimos corresponden a las tres horas

mos — fundamentalmente a constricción bronquial. Al principio de la experiencia el máximo de este efecto agudo dura menos tiempo que en los ensayos después de repetidas dosis, según puede apreciarse claramente en la fig. 1, comparando los ensayos 1 y 2, que corresponden, respectivamente, al principio y a las cuatro horas de observación. Cuando se repite la dosis a intervalos aproximadamente de unos 15 minutos, como regla general se observa que la disminución residual de volumen de aire que queda después de la fase aguda se acentúa progresivamente a lo largo de la experiencia. Nos ocuparemos de la explicación posible de este efecto al describir las lesiones histológicas.

Efectos comparativos de la histamina y el aumento de resistencia a la entrada de las vías respiratorias. — Para valorar el componente de estenosis bronquial y diferenciarlo

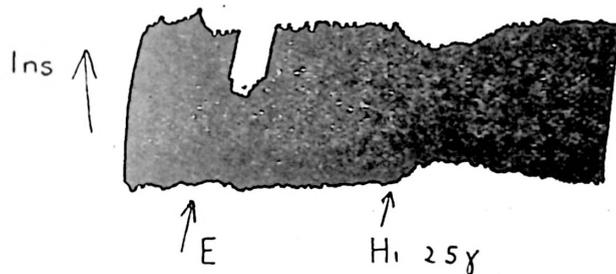


Figura 3. — Registro del volumen pulmonar, con el animal con el tórax abierto dentro del pletismógrafo

de la alteración del parénquima pulmonar, comparamos el efecto producido por la histamina sobre el volumen de aire con el efecto de igual intensidad producida por el estrechamiento traqueal. Procedemos del siguiente modo. Se produce un efecto de reducción del volumen de aire, con una inyección de histamina, en una amplitud determinada. Una vez pasado este efecto, por medio de una pinza en el tubo que comunica la cánula traqueal con el espirómetro, ocasionamos un estrechamiento que produzca una reducción del volumen de aire exactamente de la misma amplitud que la histamina. La fig. 3 representa el resultado de las experiencias efectuadas registrando el volumen pulmonar, con el tórax abierto, por medio del pletismógrafo. En la gráfica de estenosis se ve que disminuye el volumen pulmonar al final de la inspiración, y al final de la espiración vuelve a la misma posición de reposo; y en el efecto de la histamina, en cambio, se aprecia que el pulmón se retrae menos y queda de momento, al parecer, en situación de eufi-

sema. Para interpretar el resultado hemos de tener en cuenta que la presión de insuflación es justamente la suficiente para distender el pulmón hasta un determinado nivel en condiciones normales, pero esta presión no bastará para distenderlo al mismo nivel cuando, como en la estenosis traqueal, haya una resistencia inspiratoria, es decir, en el pulmón entrará menos aire cuando se produce estenosis traqueal. El hecho de que disminuya otra vez a la misma posición de reposo permite suponer que la fuerza elástica pulmonar — que, como es lógico, no debe haber variado — es suficiente para vaciar todo el volumen de aire que había entrado, es decir, entra menos volumen de aire en la inspiración pero en la espiración sale el mismo volumen que entra, y no se forma enfisema. En el caso de la histamina se ve que el pulmón no vuelve a la posición espiratoria que tenía antes, es decir, al final de la espiración queda a un nivel más alto, posiblemente porque ha aumentado el volumen de aire residual. Pero también se puede suponer que la vasodilatación pulmonar, al aumentar el volumen de sangre, no permite que el pulmón vuelva a la misma posición de reposo. El nivel de la gráfica, hacia la parte media de este efecto, se mantiene con una cierta uniformidad durante unos cuantos movimientos respiratorios y parece como si hubiera una situación de equilibrio, de tal modo que el pulmón se encuentra distendido por encima de lo normal y puede expulsar aire hasta un determinado volumen de retracción, por debajo del cual ya no tiene suficiente fuerza elástica para continuar vaciando el aire frente a una resistencia espiratoria aumentada. Según esto, dos resultados — estenosis e histamina —, que son aparentemente

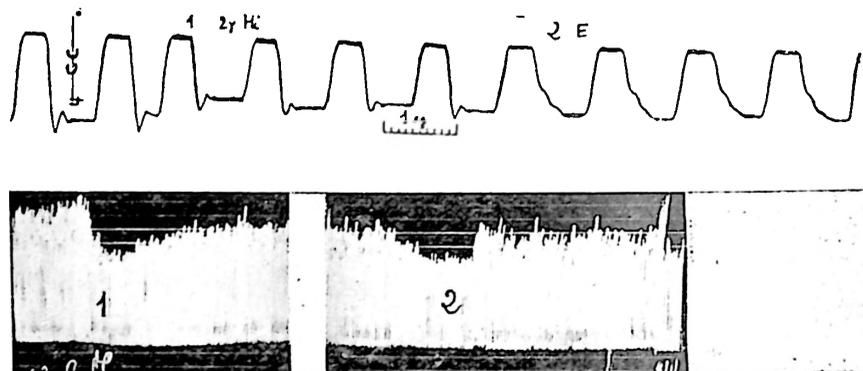


Figura 4.—Gráfica superior, registro óptico de la velocidad espiratoria. Gráfica inferior, registro simultáneo en papel ahumado. Los números de la gráfica superior corresponden a registros obtenidos en los momentos que marcan los números correspondientes en la gráfica inferior. 1, 2 gammas de histamina intravenosa. E, estenosis traqueal. Velocidad media en la espiración en c. c./seg.: control, e histamina, 36,8; estenosis, 6,4

iguales cuando sólo se mide el volumen de aire espirado, representan situaciones funcionales del pulmón y vías respiratorias que son realmente muy distintas. La interpretación de estos datos se completa con la medida de la velocidad espiratoria que efectuamos por medio del registro óptico de los movimientos del fuelle.

La velocidad espiratoria en la estenosis y durante el efecto de la histamina. — Siguiendo el curso de la experiencia con el registro del volumen en el quimógrafo de papel ahumado a velocidad lenta, y obteniendo en determinados momentos las gráficas de registro óptico de velocidad de aire espirado y en algunos casos, además, la presión traqueal, hemos obtenido los resultados que representamos en las siguientes gráficas (figs. 4 y 5).



Figura 5. — Registro óptico de volumen de aire espirado y presión traqueal. E, estenosis, que se interrumpe bruscamente al comenzar la espiración donde marca la flecha. 2, 3 y 4, histamina

En estas experiencias se observa que durante el efecto de la histamina la velocidad espiratoria es ligeramente más lenta que en la espiración normal, o incluso no cambia, lo que significa que la resistencia bronquial apenas aumenta o no se modifica en la espiración, mientras que en la estenosis la velocidad es siempre acusadamente más lenta. Otro dato muy significativo es que durante el efecto de la histamina [fig. 4 (1)], sobre todo con dosis débiles, se aprecia una pausa espiratoria, es decir, hay un intervalo durante el cual no pasa aire del pulmón al espirómetro aunque todavía esté abierta la válvula correspondiente de entrada al fuelle, lo que indica que la retracción pulmonar termina claramente antes del cierre de la salida de aire. En cambio, en la estenosis [fig. 4 (2)], cuando el volumen de aire espirado es igual que en el caso de la histamina, se puede apreciar que en el momento de cerrarse la válvula — que marca el final de la espiración en el aparato — todavía no ha termi-

nado la salida de aire y, por lo tanto, podría continuar la retracción pulmonar si esta válvula continuase abierta durante más tiempo.

Las gráficas de presión traqueal en este tipo de experiencias (fig. 5) registran variaciones en la estenosis y durante el efecto de la histamina, que sugieren una interpretación de las modificaciones bronquiales y pulmonares que confirman las conclusiones a que llegamos en el estudio de las gráficas anteriores. Para explicar lo que significa la gráfica de la fig. 5 hay que tener en cuenta las relaciones entre presión traqueal y resistencia bronquial y resistencia elástica del parénquima. La presión a la entrada de la tráquea guarda relación en primer término con la presión de insuflación del aparato que viene determinada por la altura de la columna de agua. La altura de esta columna se gradúa al principio hasta obtener el volumen de aire espirado conveniente, pero después no cambia durante toda la experiencia. La presión a la entrada de la tráquea debe ser más baja que la presión a la salida del aparato, como es lógico, puesto que desde la salida del cilindro de la bomba hasta el punto donde se efectúa la medida de presión hay una resistencia al fluido que determina una caída de presión. Pero como tal resistencia es constante, la altura de la presión traqueal será constante también mientras no varíe la resistencia desde el punto de medida a la entrada de la tráquea hasta la cavidad alveolar. Esta resistencia al fluido es la suma de resistencia bronquial más resistencia elástica pulmonar. Mientras esta resistencia — el total de las dos — se mantenga constante, no variará el gradiente de presión en todo el sistema, y, por lo tanto, no variará la presión a la entrada de la tráquea; pero todo aumento de resistencia bronquiopulmonar se manifestará en una elevación de la presión traqueal, y entonces el volumen de aire que entre en el pulmón será inversamente proporcional a esta elevación de presión. Por lo tanto, relacionando la presión traqueal con el volumen de aire espirado, tendremos que el aumento de presión traqueal con disminución de volumen de aire espirado significa que se expulsa menos aire en la espiración porque entra menos en la inspiración; y entra menos porque la resistencia ha aumentado como lo indica la subida de presión traqueal. Esto es lo que ocurre en la estenosis. Por el contrario, si la presión traqueal no aumenta con relación al valor de control y al mismo tiempo disminuye el volumen de aire espirado, significa que la resistencia a la entrada de aire no ha cambiado y, por lo tanto, entra en el pulmón el mismo volumen; pero se expulsa menos en la espiración porque la fuerza de retracción elástica ha disminuído y se está formando enfisema. Esto es muy aproximadamente lo que ocurre en el efecto de la histamina.

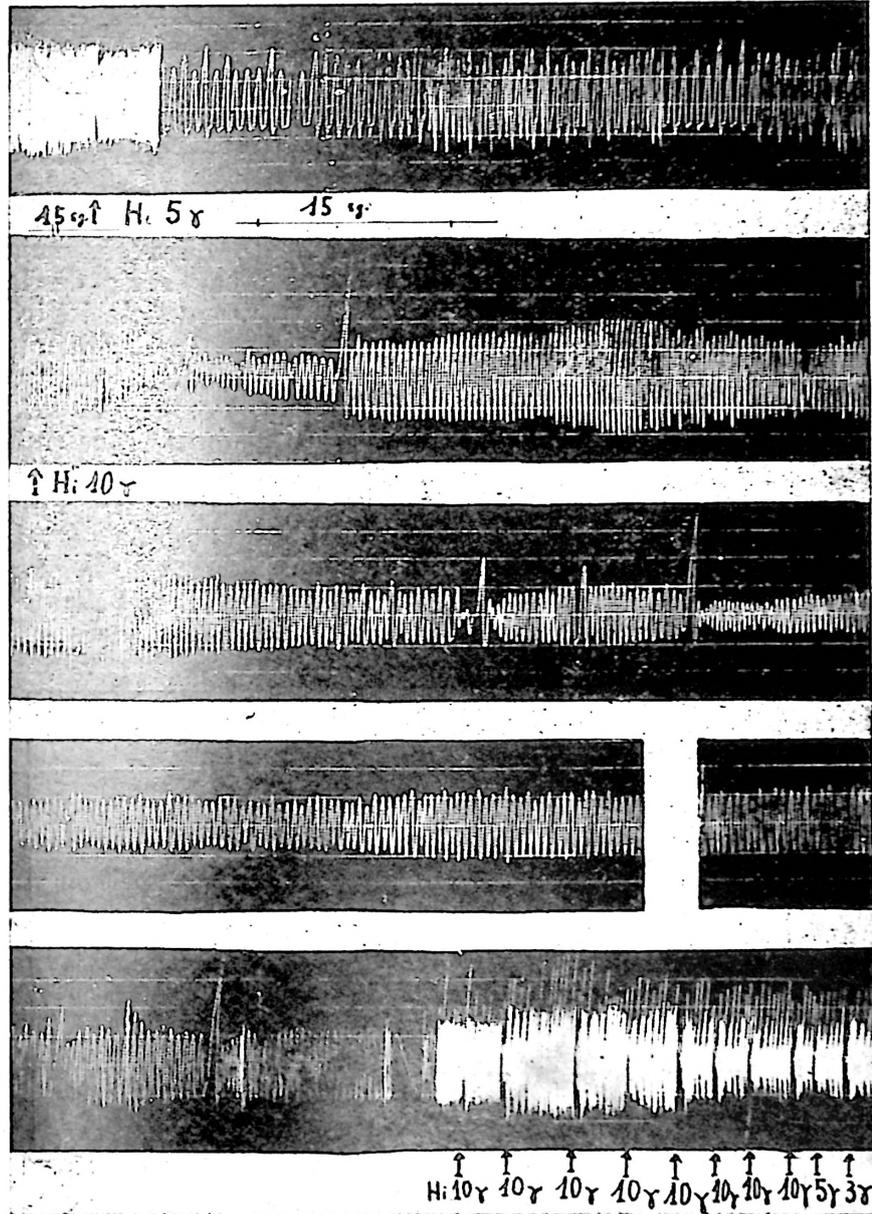


Figura 6.—Registro pletismográfico de los movimientos respiratorios. Cada línea horizontal corresponde a un volumen de 1 c.c. Inspiración hacia arriba

El mismo resultado se podría atribuir a aumento espiratorio de la resistencia bronquial.

En este momento de la experiencia hay realmente un ligero aumento de presión traqueal con relación a la gráfica normal, aunque para simplificar la explicación podemos suponer que no hay variación de presión traqueal, lo que podría significar que el conjunto de resistencias bronquial y elástica no ha variado tampoco. Pero si no ha variado el total de estas fuerzas, sí puede aumentar una y disminuir otra, es decir, puede haber una disminución de resistencia elástica con aumento de resistencia bronquial, en cuyo caso la insuflación pulmonar sería de la misma magnitud; pero en la espiración la consecuencia lógica sería una disminución del volumen de aire expulsado, puesto que la fuerza de retracción elástica disminuída se encuentra frente a una resistencia bronquial aumentada. Por eso la gráfica sugiere que la histamina disminuye la presión elástica pulmonar, por lo menos cuando empleamos dosis muy débiles. Con dosis débiles [fig. 5 (2)] cabe suponer que incluso puede no haber cambiado la resistencia bronquial, y entonces la disminución de volumen de aire espirado depende sólo de que la presión elástica disminuída resulte suficiente — como ya hemos

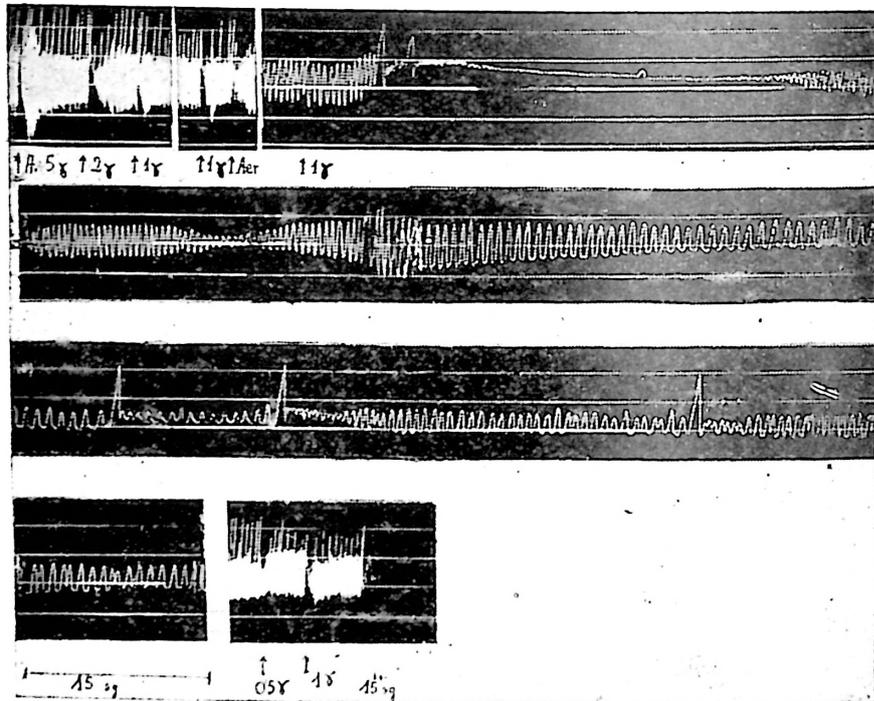


Figura 7. — Registro pletismográfico con la misma escala que la figura anterior

comentado — para vencer la ligera resistencia del espirómetro de registro.

Y esto nos conduce a la conclusión de que en este caso la histamina, posiblemente, actúa sólo cambiando la elasticidad del parénquima, sin modificación apreciable de la resistencia bronquial. Lo cual sugiere que cuando se impide el espasmo por la acción de los fármacos antiasmáticos — por ejemplo, isopropilnoradrenalina —, la acción de la histamina podría limitarse al parénquima, o por lo menos podrá producir modificaciones de las propiedades elásticas sin constricción bronquial.

EXPERIENCIAS CON RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA

Los efectos producidos por la inyección intravenosa de histamina o acetilcolina podemos clasificarlos, siguiendo la sistematización de FRIEBEL (2), en tres tipos atendiendo a su intensidad: asma ligero, asma de mediana gravedad y asma grave. El asma ligero se caracteriza por respiración disneica con ligera aceleración de frecuencia respiratoria, sin enfisema o con escaso aumento de aire residual. En el asma de mediana gravedad también se presenta la aceleración de frecuencia respiratoria y se produce enfisema con apreciable aumento de aire residual, aunque de poca duración. En el asma grave lo característico es el enfisema muy acusado que se prolonga más tiempo, coincidiendo el máximo con respiración bradipneica o incluso fases de apnea.

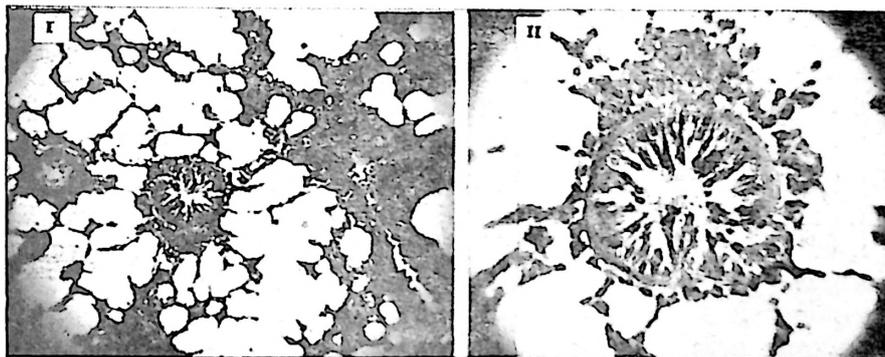


Figura 8

Bronquiolo cortado de través, con una zona de infiltración a su alrededor. A derecha e izquierda, dos vasos rodeados de zonas de infiltración. (120 D. Azán)

El mismo bronquiolo a mayor aumento (300 D). Los repliegues de la mucosa son irregulares, pegados unos a otros, existiendo en algunos puntos verdaderos desprendimientos. En la luz del bronquiolo aparece secreción mucosa, con células descamadas de la mucosa y otras de infiltración

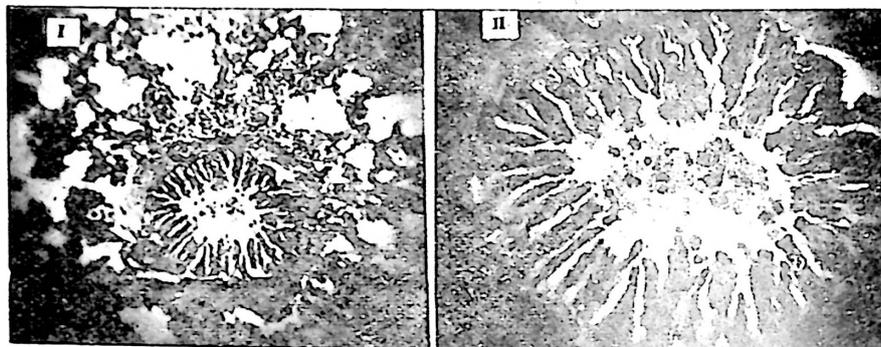


Figura 9, I.—Bronquiolo con zona de infiltración que lo rodea. (160 D. Azán)

II.— A mayor aumento (400 D). Las células de la mucosa, por estar teñidas en la preparación en azul, aparecen en la microfotografía en gris. Las células de infiltración, en cambio, teñidas de naranja aparecen en negro, y se puede ver, atravesando la zona muscular mucosa, llegar hasta la luz del bronquiolo. En este punto, además de estas células de infiltración, se pueden observar células de descamación de la mucosa y moco. Los repliegues mucosos conservan bastante bien su independencia

La intensidad del efecto es proporcional a la dosis inyectada. En los animales más sensibles hemos observado el acceso grave hasta con 1 gamma (fig. 7), y en un caso, con esta dosis, se produjo la muerte del animal con fuerte enfisema por intenso espasmo bronquial.

La característica aceleración de frecuencia respiratoria inicial se observa — en los animales sin anestesia — casi sin excepciones, aun en el acceso grave que rápidamente pasa a una fase bradipneica. En contraste con este efecto, la frecuencia siempre se retarda cuando se produce la estenosis a la entrada de las vías respiratorias por efecto puramente mecánico.

La fase de enfisema suele ir seguida de un aumento de amplitud de los movimientos respiratorios que, posiblemente, es secundaria a la ventilación insuficiente por retención de carbónico, que a la vez que mejora la ventilación puede relajar reflejamente el músculo bronquial. Y a veces, después de una serie de movimientos respiratorios amplios, de nuevo aparece enfisema aunque más ligero que al principio, como si se volviera a acentuar la estenosis. La fase de aumento de ventilación que sigue al efecto agudo suele caracterizarse por el aumento de contracciones espiratorias, a diferencia de la fase inicial, en la cual excepcionalmente aparecen estas contracciones. Una vez pasado el efecto de la inyección de histamina, la posición final espiratoria tiende a quedar algo más elevada que al comienzo.

Y esto se aprecia todavía mejor después de repetidas dosis, como si hubiera un factor de estenosis cuya influencia se acentúa a medida que se repiten las inyecciones de histamina o una pérdida de fuerza de retracción elástica. Así podríamos atribuir la fase aguda fundamentalmente a la constricción bronquial, y el efecto más persistente o bien a la acción estenosante más lenta por los fenómenos de alteración celular en la mucosa e hipersecreción, o lo que es más probable, como después veremos, a la retracción espiratoria insuficiente por alteración del parénquima.

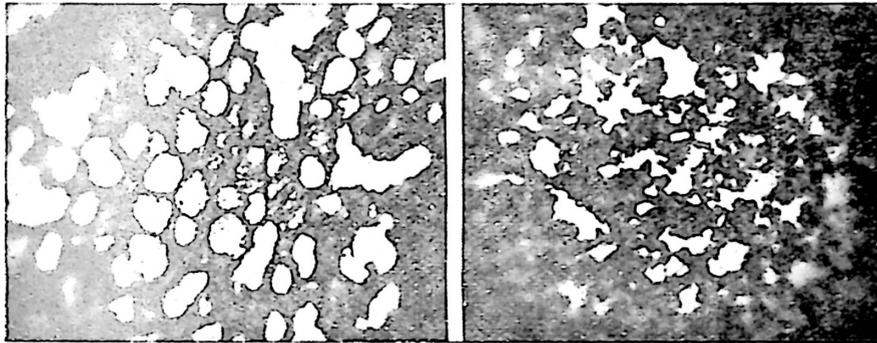


Figura 10. — Alveolos y conductos alveolares sin invasión de hematias. (300 D. Azán)

OBSERVACIONES ANATOMOPATOLÓGICAS

Las lesiones que demuestra el estudio histológico en todos los animales de los diferentes tipos de experiencias, en sus características fundamentales son muy semejantes. Se encuentran, sin embargo, diferencias evidentes entre unos y otros casos, que son interesantes porque relacionándolas con las condiciones experimentales nos permiten completar la interpretación. En las figuras siguientes describimos los resultados más característicos.

En algunos casos se observa espasmo muscular y la mucosa presenta pequeños desgarros, apareciendo la luz de los bronquiolos con células de descamación del protoplasma débilmente teñido e irregular (fig. 8). Entre estas células hay secreción mucosa y también se ven células que han pasado desde el infiltrado peribronquiolar, atravesando los elementos de la pared, hasta la luz del conducto. Los infiltrados que aparecen alrededor de los bronquiolos están constituidos en su mayor parte por linfocitos y en menor proporción por eosinófilos. La vaso-

dilatación capilar es muy manifiesta, apareciendo los alvéolos con aspecto algo edematoso y la pared lesionada en algunos puntos, a través de los cuales han penetrado hematíes en el alvéolo. Se ven algunas zonas atelectásicas en las cuales es muy marcada la vasodilatación, y alternando con estas zonas, sobre todo en la periferia del pulmón, se ven otras enfisematosas.

En otros casos no parece haber espasmo, o el espasmo es menos marcado, pero destacando el aspecto edematoso de la mucosa con repliegues adheridos unos a otros y encontrándose en el interior de la cavidad del bronquiolo secreción mucosa con

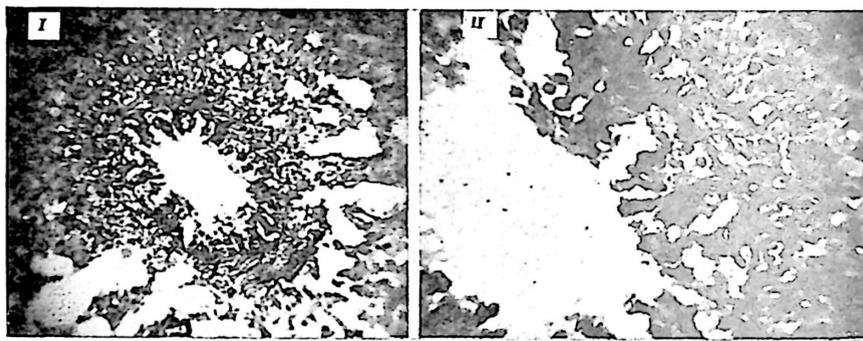


Figura 11.—Zona atelectásica con alveolos y conductos alveolares con abundantes hematíes. (300 D. Azán)

células de descamación y acentuándose más que en el grupo anterior la infiltración peribronquial (fig. 9).

Al relacionar las lesiones con las condiciones experimentales, encontramos como dato interesante el predominio de la vasodilatación y las lesiones vasculares en los casos de histamina. En experiencias de corta duración no se aprecian claras diferencias en cuanto al predominio de uno u otro tipo de lesiones, pero en experiencias de larga duración suelen ser más marcadas las alteraciones del parénquima, por lo cual creemos que el efecto persistente se debe relacionar más con la lesión pulmonar que con la estenosis en lo que ésta dependa de las alteraciones de la mucosa, sin negar que sea un factor coadyuvante en la reducción persistente el volumen de aire espirado en las experiencias con respiración controlada, y en la situación enfisematosa en las de respiración espontánea. La alteración de la mucosa bronquial puede contribuir a hacer más persistente la fase aguda, es decir, a la mayor duración de la respuesta en la fase inmediata a la inyección. No se aprecian diferencias significativas en cuanto a la influencia de las alteraciones de la

mucosa en la estenosis entre animales sacrificados en el momento del efecto agudo y los sacrificados pasado un largo intervalo desde la última inyección, lo cual contribuye a dar importancia a la constricción bronquial en la fase aguda.

En cuanto a las diferencias entre ensayos en respiración con presión positiva y respiración espontánea, en el sentido de relacionar la producción de edema con la presión intraalveolar, no hemos encontrado datos que nos permitan reconocer una clara influencia de la presión alveolar negativa en los fenómenos de trasudación, puesto que aparecen alteraciones alveolares muy semejantes en unos y otros casos y su intensidad guarda más relación con la duración de la experiencia que con el tipo de respiración.

Discusión

En los resultados que hemos venido detallando podemos encontrar argumentos para interpretar la posible influencia de los diversos factores causales del acceso agudo — que ya hemos citado en la introducción — en el trastorno que hemos producido experimentalmente. Estudiaremos primero el trastorno inicial que radica en el sistema bronquial y en el parénquima pulmonar y después la modificación de los movimientos respiratorios consecuencia de este trastorno, y las posibilidades de interpretación de la respiración disneica en el asma experimental.

La comparación de la velocidad espiratoria en la estenosis simple y en el efecto de la histamina nos ha llevado a la conclusión de que en este último caso ha disminuído la fuerza de retracción elástica pulmonar, sin negar que al mismo tiempo haya un aumento de resistencia bronquial, si bien este efecto parece muy secundario y de menos importancia cuando se inyectan dosis débiles. Para explicar esta disminución de fuerza elástica podríamos suponer que depende de las modificaciones ocasionadas por la histamina en el endotelio capilar, admitiendo de acuerdo con las interpretaciones de BURTON (1) que el capilar contraído es más elástico que el capilar dilatado. Pero es difícil apreciar la verdadera importancia que pueda tener la elasticidad del endotelio en la fuerza de retracción pulmonar, si bien es lógico suponer que debe ser muy débil comparada con la de las fibras elásticas.

Otro posible factor responsable de la alteración de la elasticidad pulmonar es el trastorno de la permeabilidad capilar ocasionado por la histamina, que pudiera influir por modificaciones de la tensión superficial en la superficie interna de la

cavidad alveolar debido a la presencia de trasudado de plasma, aunque sea en tan pequeñas proporciones que no lleguen a apreciarse como edema pulmonar. En favor de esta posibilidad tenemos las investigaciones de HAYEK (6), poniendo de relieve la importancia de la tensión superficial como fuerza que contribuye a la retracción elástica, y que puede disminuir por la presencia de líquido que procede incluso de la actividad propia de la célula del epitelio alveolar.

NOELPP (11) admite que en el asma histamínico experimental en el cobayo está aumentada la resistencia elástica, pero nuestros resultados no parecen confirmar este punto de vista, o por lo menos no permiten generalizar esta conclusión, puesto que en determinadas circunstancias sugieren que más bien se produce pérdida de la fuerza de retracción elástica. Las investigaciones de JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores (7) ponen de relieve la importancia de las modificaciones circulatorias pulmonares en la alteración de las propiedades físicas del pulmón, llegando a la conclusión de que las variaciones de la ingurgitación sanguínea de los vasos pulmonares se acompañan de cambios paralelos en el volumen de aire y en la rigidez del pulmón, que llegan a ocasionar un verdadero enfisema secundario al aumentar de repleción vascular, que se acompaña de una rigidez que dificulta sobre todo la respiración. Creemos que la rigidez pulmonar se puede interpretar no en un estricto sentido físico de aumento de elasticidad, sino de aumento de resistencia a la deformación — la llamada resistencia viscosa tisular —, lo cual sería compatible con disminución de la fuerza de retracción elástica. Por otra parte las conclusiones de JIMÉNEZ VARGAS y RUIZ (8) sobre la acción de la histamina en otro tipo de experiencias, y el hecho de que la resistencia elástica pulmonar disminuya por la hipertensión sanguínea pulmonar [JIMÉNEZ VARGAS, RUIZ y JURADO (9)] son también favorables a nuestra interpretación.

El hecho de que las medidas de resistencia bronquial en el asma den valores mucho más bajos de lo que sería de esperar [HADORN (5), WYSS y SCHMID (14)] ha venido a centrar el interés en factores distintos de la estenosis bronquial. Es muy sugestiva la teoría de estos últimos autores sobre la rigidez tónica del diafragma durante la espiración [WYSS LÓPEZ BOTET y SCHMID (14) (15)]. Pero nuestros resultados no se relacionan directamente con este problema, si bien la relajación insuficiente del diafragma podría conducir al mismo efecto que hemos descrito en la figura 4.

Después de estar en prensa este trabajo hemos tenido ocasión de conocer nuevas investigaciones de NOELPP, pero no hemos llegado a tiempo de incluirlas en la discusión.

Los efectos vasculares y bronquiales de la histamina y la acetilcolina en el parénquima pulmonar — como hemos visto — no siguen un curso paralelo, lo que depende de la especificidad de los receptores celulares frente a la histamina, puesto que la sensibilidad es muy diferente en los receptores del músculo bronquial y en los vasos [ZETLER (16)]. Esto da origen, según este autor, a que la respuesta bronquial sea más transitoria que la respuesta vascular. Teniendo en cuenta esta diferencia, cabe suponer que la modificación de la fuerza elástica que atribuimos a la acción química sobre los vasos, debe ser más persistente que el aumento de resistencia bronquial, en lo que depende de la constricción, aunque también debe ser más persistente el efecto vascular en la mucosa bronquial.

La liberación de histamina en los fenómenos alérgicos — histamina o sustancias histamínicas — como resultado de la reacción antígeno-anticuerpo es un hecho, y, según GUYTON (4), la histamina es responsable, por lo menos en gran parte, de las alteraciones alérgicas. Si el asma histamínico experimental no es identificable con el asma alérgico, hay suficiente analogía, sin embargo, como para suponer que en el asma humano la histamina es uno de los factores que actúan, y de sus efectos nosotros creemos que es el efecto vascular el de más interés para interpretar su influencia en el acceso; y, como consecuencia del efecto vascular, la alteración de la fuerza elástica. De más interés, no porque de ello dependa la gravedad del acceso, sino porque crea unas condiciones físicas, en el pulmón, que necesariamente deben repercutir en el curso del acceso. En la mayoría de los casos graves la intensidad del síndrome estará determinada por el efecto de estenosis bronquial, pero la alteración de la fuerza elástica ha de influir también considerablemente. En los accesos de menos gravedad, probablemente, es la acción vascular la que se encuentra en primer plano, y, además, son estos casos los más asequibles a la interpretación; y por eso en nuestras experiencias hemos puesto especial interés en su estudio.

Si se compara el asma histamínico con el asma alérgico bajo puntos de vista anatomopatológicos, resulta una discrepancia muy notable de las consecuencias de ambas formas de asma en el tejido [FRIEBEL (3)]. Tanto en la muerte aguda en el primer ataque como después de una serie de ataques aparece en el asma histamínico en primer plano la intensa hiperemia y la infiltración celular, en cuanto a variaciones morfológicas. En el asma alérgico no puede demostrarse una participación vascular tan intensa ni en el primer ataque ni en los sucesivos, sino que domina la formación de edema, la secreción excesiva de moco, el espesamiento de la membrana basal y de los septos

alveolares y la reacción eosinófila. Estas diferencias notables, según FRIEBEL, hablan en contra de un papel dominante de la histamina en la aparición del asma alérgico. Las descripciones que hemos hecho confirman estas características del asma histamínico, pero no creemos que las diferencias sean suficientes como para desvalorar la influencia del factor vascular en el asma alérgico.

El tipo de respiración disneica característico del acceso agudo, sobre todo en el comienzo — diferente por completo de la disnea en la estenosis simple —, es, indudablemente, un hecho de interés, porque tal diferencia indica que en el acceso agudo hay algo más que la estenosis bronquial. En el acceso histamínico inicialmente se acelera la frecuencia respiratoria, modificación que precede al cambio de volumen pulmonar. Si el acceso se inicia por el cambio en los movimientos respiratorios antes de que se haya producido aumento de resistencia, podríamos suponer que lo decisivo de este cambio es el efecto vascular de la histamina en el pulmón y que la vasodilatación pulmonar pudiera ser el origen de la respiración disneica. Esta hipótesis establece una clara analogía entre la disnea del asmático y el cardíaco.

Por otra parte, las diferencias entre la disnea del acceso histamínico y la disnea de la estenosis simple no son tan absolutas, puesto que en los accesos graves comprobamos una marcada bradipnea en los momentos de máxima intensidad del efecto. Investigaciones recientes sobre reflejos bronquiales y pulmonares demuestran que pueden influir diferentes tipos de estímulos, como son variaciones de presión en las vías respiratorias, o estímulos mecánicos en las mucosas [WIDDICOMBE (13)], y se comprende que pueden ser complejas las condiciones que crea el efecto de la histamina en las vías respiratorias, y los reflejos que intervienen variables, según la intensidad del trastorno.

Resumen y conclusiones

Se realizan una serie de investigaciones experimentales sobre asma histamínico del cobayo, provocando los accesos con histamina y acetilcolina. Algunas experiencias se efectúan en respiración controlada con presión positiva, midiendo cuantitativamente el volumen de aire espirado, trabajando con presión de insuflación constante; y se registra al mismo tiempo la curva de velocidad de la corriente respiratoria y la presión traqueal. Se mide la velocidad de la corriente de aire comparativamente en movimientos de control, durante el efecto de la histamina, y durante el estrechamiento provocado a la entrada de

las vías respiratorias. Con dosis débiles de histamina, que provocan sólo una escasa reducción del volumen de aire espirado, la velocidad de la corriente prácticamente no cambia con relación a lo normal. En el estrechamiento de las vías respiratorias, por el contrario, para una reducción de aire de igual proporción que en el caso de la histamina, la velocidad se hace notablemente más lenta. Estos datos se interpretan en el sentido de que la histamina a dosis débiles no modifica, o sólo modifica muy poco la resistencia de las vías respiratorias, y, en cambio, disminuye la fuerza de retracción elástica pulmonar. Las variaciones de presión traqueal registradas conducen a la misma conclusión, es decir, que la histamina a dosis, que producen poca modificación de la resistencia bronquial, produce un efecto que se explica lógicamente por disminución de la fuerza de retracción elástica. Este efecto se relaciona con la acción ejercida por la histamina en los vasos pulmonares.

En otras experiencias se sigue el curso del acceso asmático por el registro de los movimientos respiratorios del cobayo por método pletismográfico. Se describen tipos de acceso según la gravedad del trastorno, haciendo notar que el acceso comienza siempre por una aceleración de frecuencia respiratoria, sugiriendo que esta modificación de los movimientos respiratorios es un reflejo provocado por la acción vascular de la histamina en el pulmón.

Se efectúa un estudio histológico sistemático en todos los animales, relacionando el tipo de lesiones observadas con las condiciones experimentales. Se comprueba que las lesiones producidas por la histamina se caracterizan por el predominio de las alteraciones vasculares, y se llega a la conclusión de que el factor más importante en la fase aguda es la constricción bronquial. Comparando los fenómenos de extravasación vascular en experiencias con respiración espontánea, y con respiración controlada, se llega a la conclusión de que el factor fundamental del edema es la lesión vascular, mientras que la presión negativa intraalveolar no parece influir en el proceso de formación del edema.

Summary

Experimental observations on the histamine-provoked asthmatic attack in the guinea pig

A series of experimental investigations are done on asthma in the guinea-pig, provoking attacks with histamine and acetylcholine.

Experiments in controlled respiration. — Controlled respiration is brought about with positive pressure, with constant insufflation pressure recording quantitatively the volumen of expired air. In the same graph

the curve of expiratory flow and the tracheal pressure are recorded, measuring the velocity of air flow comparatively in different conditions: in control movements, during the effect of histamine, and during the narrowing provoked by histamine at the entrance of the respiratory tree.

The effect of intravenous injection of histamine on the recording of the volume of expired air is described (figs. 1 and 2), the immediate effect of the injection being called the acute phase. This effect is attributed to bronchial constriction, and is more prolonged in injections after repeated doses. The acute effect having passed, the graph does not return to the same amplitude as at first, but there remains a certain diminution of volume of expired air which is accentuated in the measure in which the injections of histamine or acetylcholine are repeated. This latter effect is attributed to the progressive alteration of the parenchyma which diminishes lung elasticity.

The effects of histamine are compared with the effects of stenosis at the entrance of the respiratory tree, recording lung volume by means of a plethysmograph in which the animal is enclosed, its chest being opened (fig. 3). It is observed that in the graph of stenosis, lung volume at the end of inspiration diminishes while at the end of expiration it returns to the same position of rest. In the effect of histamine on the contrary, it is noted that for reduction of volume equal to that of the former case, the lung retracts less at the end of expiration, remaining in an emphysema-like situation. This latter effect is due to diminution of lung elasticity.

On measurement of expiratory rate with tracheal pressure, comparing the stenosis of air entry to the respiratory tree and the histamine effect, the following results are obtained (figs. 4 and 5): with small doses of histamine the volume of expired air diminishes somewhat but the rate of air flow in expiration is slightly slower than in normal expiration or does not change. This is due to the fact that bronchial resistance increases little or is not modified, by weak doses of histamine. As bronchial resistance is not modified and the volume of air is diminished the logical conclusion is that lung elasticity is diminished. In stenosis, for a diminution of volume of expired air equal to the former case, the rate of flow is markedly slower, which evidently corresponds to the increased resistance. To clarify the interpretation, other very significant data must be considered. In the first place, the recording spirometer has a certain resistance, slightly higher than atmospheric pressure. This resistance which is opposed to air leaving the lung, does not prevent the lung from emptying to its normal position of rest when the parenchyma is found in normal conditions; but the lung is not emptied to the same position of rest when the force of elastic retraction is diminished. This being taken into account, the characteristics of the graphs in figure 4 are explained. In this figure, an interesting fact is that during the effect of histamine [fig. 4 (1)], above all in weak doses, an expiratory pause is noted, that is, there is an interval during which air does not pass from the lung to the spirometer, though the corresponding valve of entrance to the bellows is still open, which indicates that lung retraction clearly ends before the closure of the air exit. On the other hand in stenosis [fig. 4 (2)], where the volume of expired air is equal to that of the histamine case, it is noted that in the moment of closing the valve — which marks the end of expiration on the apparatus — the exit of air has not yet finished, and for that reason lung retraction could continue if this valve had remained open longer.

The graphs of tracheal pressure in this type of experiment (fig. 5), record variations during stenosis and under the effect of histamine, which suggest an interpretation of the bronchial and pulmonary modifications

which confirm the conclusions which we have reached in the study of previous graphs. To explain what the graph in figure 5 signifies, it is necessary to take into account the relations between tracheal pressure and bronchial resistance and elastic resistance of the parenchyma. The pressure at the tracheal entrance maintains a relation in the first place with the insufflation pressure of the apparatus which is determined by the height of the water column. The height of this column is graduated, at the beginning of the experiment to get the desired volume of expired air, but afterwards it is not changed throughout the whole experiment. The pressure at the entrance to the trachea should be lower than the pressure at the exit of the apparatus, as is logical, as between the outlet of the bomb cylinder and the point at which the pressure is measured, there is a resistance to the flow which determines a fall in pressure. But as such resistance is constant, the height of tracheal pressure must also be constant, while the resistance between the point of measurement at the entrance to the trachea and the alveolar cavity does not vary. This resistance to flow, is the sum of bronchial resistance plus elastic lung resistance. While this resistance — the total and the sum of the two —, is maintained constant the pressure gradient will not vary throughout the system, and so neither will the pressure vary at the entrance of the trachea. But each increase in bronchopulmonary resistance will be shown in a rise in tracheal pressure, and then the volume of air entering the lung will be inversely proportional to this elevation of pressure. In this way relating the tracheal pressure to the volume of air expired, the increase in tracheal pressure with diminution in volume of air expired means that less air is expelled in expiration because less enters in inspiration, and less enters because resistance has increased as is indicated by the rise in tracheal pressure. This is what happens in stenosis. On the other hand, if the tracheal pressure does not increase in relation to the control value, and at the same time the volume of expired air diminishes, this means that the resistance to air entry has not changed, and thus the same volume enters the lung but less is expelled at expiration because the force of elastic retraction has diminished and emphysema is being formed. During the effect of histamine [fig. 5 (2)] there is an increase in tracheal pressure in relation to the normal graph, which is so slight that to simplify matters one can suppose that there is no variation in tracheal pressure. If this is so, it can mean that the sum of resistances, bronchial, and elastic has not varied either. But if the sum of these forces has not varied, one may have increased and another decreased, that is to say, there may have been a diminution in elastic resistance with an increase in bronchial resistance, in which case pulmonary insufflation would be of the same magnitude; but in expiration the logical consequence would be a diminution of volume of expelled air as the diminished force of elastic retraction encounters an increased bronchial resistance. Thus the graph would suggest that histamine diminishes the elastic pressure of the lung at least when weak doses are employed. With weak doses [fig. 5 (2)], it may even be supposed that the bronchial resistance has not changed, and then the diminution in volume of expired air depends only on the fact that the diminished elastic pressure is insufficient to overcome the slight resistance of the recording spirometer, and this leads to the conclusion that in this case histamine possibly acts only by changing the elasticity of the parenchyma without appreciable modification of bronchial resistance.

Experiments with spontaneous respiration. — The course of the asthmatic attack is followed, recording the respiratory movements of the guinea pig by the plethysmographic method (figs. 6 and 7). A characteristic initial acceleration of respiratory rate is observed in unanesthetised ani-

mals almost as an exception even in the grave attack which passes rapidly to a bradypneic phase. In contrast to this effect, the rate is always slowed when stenosis is produced at the entrance to the respiratory tree by a purely mechanical effect. It is suggested that dyspnoeic breathing in the initial phase is due to a reflex provoked by pulmonary vasodilation. Once the effect of the histamine injection has passed, the final expiratory position tends to remain slightly higher than at the beginning. And this may be appreciated still more after repeated doses, as if there were a stenotic factor the influence of which is accentuated in the measure in which the histamine injections are repeated, or otherwise a loss of elastic retraction force. Thus the acute phase could be fundamentally attributed to bronchial constriction, and the more persistent effect either to a slower stenosing action through phenomena of cellular alteration in the mucous membrane and hypersecretion, or more likely to insufficient expiratory retraction caused by parenchymal change.

Anatomopathological observations.— The lesions demonstrated by histological study in the various types of experiments are very similar in their fundamental characteristics. However differences are found from case to case which are interesting because they contribute to the interpretation. In some cases vascular spasm is evident (fig. 8) and capillary vasodilatation is very manifest. In others spasm appears to be absent and an edematous aspect of the mucous membrane predominates with folds adherent one to the other, and also with evident pulmonary vasodilatation especially in atelectatic zones. On relating the lesions to the experimental conditions it is proved that in histamine tests, vasodilatation and vascular lesions predominate and the conclusion is reached that the most important factor in the acute phase is bronchial constriction.

Comparison of the lesions observed with positive pressure and spontaneous respiration, in relating edema production to the intraalveolar pressure, does not facilitate data which would allow us to recognise a clear influence of negative alveolar pressure in transudation phenomena, as alveolar changes appear very similar in both type of cases, and their intensity shows more relation to the duration of the experiment than to the type of respiration.

Bibliografía

- (1) BURTON, A. C. : *Physiol. Rev.*, **34**, 619, 1954.
- (2) FRIEBEL, H. : *Int. Arch. Allergy*, **5**, 377, 154.
- (3) FRIEBEL, H., y FLICK, H. : *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, **221**, 258, 1954.
- (4) GUYTON, A. C. : *Southern. Med. J.*, **46**, 73, 1953.
- (5) HADORN, W. : *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.*, **7**, 39, 1951.
- (6) HAYEK, H. V. : *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.*, **214**, 269, 1952.
- (7) JIMÉNEZ DÍAZ, C., ARJONA, E., ALES, J. M., y LÓPEZ GARCÍA, E. : *Rev. Clin. Esp.*, **45**, 155, 1952.
- (8) JIMÉNEZ-VARGAS, J. : *Rev. Esp. Fisiol.*, **7**, 197, 1951.
- (9) JIMÉNEZ-VARGAS, J., RUZ, F. : *Rev. Esp. Fisiol.*, **9**, 157, 1953.
- (10) JIMÉNEZ-VARGAS, J., RUZ, F., JURADO, M.^a D. : *Rev. Esp. Fisiol.*, **11**, 83, 1955.

- (11) NOELPP, B., NOELPP-ESCHENHAGEN, I. : *Internat. Arch. Allergy.*, **3**, 302, 1951.
- (12) VERZAR, F. : *Pflüger's Arch.*, **232**, 322, 1933.
- (13) WIDDICOMBE, J. G. : *J. of Physiol.*, **123**, 55, 71, 105, 1954.
- (14) WYSS, F., LÓPEZ BOTET, E., y SAMID, F. : *Helvética, Med. Acta*, **18**, 537, 1951.
- (15) WYSS, F., SCHMID, F. : *Schw. Med. Wschr.*, **38**, 916, 1951.
- (16) ZETLER, G. : *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.*, **214**, 185, 1952.

