

Escuela de Medicina del Estudio General de Navarra
Laboratorio de Fisiología *

Sobre la hipertoniá del diafragma en el acceso de asma experimental del cobayo

por Angela Mouriz**

(Recibido para publicar el 27 de agosto de 1956)

El trastorno de la mecánica respiratoria en el acceso asmático depende de un complejo de alteraciones todavía no bien explicado, entre las cuales recientemente se atribuye mucha importancia a una perturbación de la motilidad del diafragma por un aumento de tono de tal naturaleza que resulta imposible la relajación normal [HADORN (2); WYSS, LÓPEZ-BOTET y SCHMID (4); WYSS y SCHMID (5)].

En investigaciones experimentales que venimos realizando hemos tenido ocasión de observar en el cobayo una serie de modificaciones susceptibles de interpretarse como datos favorables a esta teoría, resultados que comunicamos en esta nota previa.

Material y métodos

Efectuamos todas las experiencias en cobayos, provocando el acceso asmático con histamina en inyección intravenosa o en aerosol. Los animales se anestesian con uretano para proceder a las manipulaciones operatorias, y sólo iniciamos los ensayos después de un período de tiempo suficiente para la recuperación de la anestesia. Registramos simultáneamente el neumotacograma, por el método de FLEISCH (1), la presión pleural

* Dirección actual: Apartado núm. 177. — Pamplona (España).

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

con manómetro de membrana de registro óptico, y en una gran parte de las experiencias hemos registrado al mismo tiempo la presión intraperitoneal. Para la medida del volumen pulmonar obtenemos el espirograma por integración del neumatocograma y también registramos los movimientos respiratorios por método pletismográfico.

Resultados

El efecto inmediato de la inyección de histamina se caracteriza por aumento de frecuencia de los movimientos respiratorios, acompañado en muchos casos de un cambio muy significativo en la gráfica de presión pleural: la presión pleural al final de la espiración resulta más negativa que en los movimientos respiratorios tomados como control. La fig. 1 representa el comienzo de un acceso leve, por una pequeña dosis de histamina. Se aprecia que al cabo de un segundo de terminar



Fig. 1. — Neumatocograma y presión pleural. 2 gammas de histamina intravenosa, terminando la inyección inmediatamente antes de la espiración profunda, que se aprecia claramente en la figura.

la inyección lenta de 2 gammas de histamina por vía intravenosa, a medida que va aumentando la frecuencia de los movimientos respiratorios va quedando más negativa la presión pleural al final de la espiración. La gráfica registra una espiración forzada seguida de una amplia inspiración, después de la cual se acentúa notablemente el descenso respiratorio de la presión pleural, que a los pocos movimientos respiratorios va volviendo a su nivel normal.

En la fig. 3 el mismo fenómeno se presenta con características más demostrativas por el registro de la presión intraperitoneal que contribuye a aclarar la interpretación. En la respuesta inmediata a la inyección intravenosa de 5 gammas de histamina se aprecia lo siguiente: aumenta la frecuencia de los movimientos respiratorios; la presión pleural va quedando más negativa al final de la espiración; se desarrolla progresivamente enfisema, según puede comprobarse por el espirograma obtenido por integración y por el registro pletismográfico; el nivel medio de la presión intraperitoneal va aumentando a

medida que se produce el enfisema. La presión pleural llega a descender notablemente durante la inspiración, si bien el valor que corresponde al punto de velocidad de fluido 0 desciende relativamente poco con relación a los movimientos normales.

En los momentos de máximo enfisema se observan marcadas irregularidades en las gráficas, con rápidos cambios de la presión pleural al final de la espiración con modificación simultánea de la presión intraperitoneal. Estos cambios se caracterizan porque la presión intraperitoneal disminuye algo en el mismo punto en que la presión pleural espiratoria queda menos negativa (fig. 3 — 3, 4, 5 y 6).



Fig. 2. — Registro pletismográfico del efecto producido por la inyección de 5 gammas de histamina. Corresponde a la misma experiencia que la figura 3, y los números marcados en el registro de la señal corresponden también a los mismos números del registro óptico de la figura siguiente.

Para explicarnos estas gráficas y valorar lo que significan en el trastorno de los movimientos respiratorios, hemos de tener en cuenta en primer término que, dada la marcada situación de enfisema, no se comprende que la presión pleural al final de la espiración sea menos negativa que lo normal, a no ser que haya una fuerza que se oponga durante la espiración a la retracción pulmonar. Esta fuerza debe ser consecuencia de la insuficiente relajación de la musculatura inspiratoria durante la espiración, sobre todo del diafragma, puesto que el hecho de que aumente el nivel medio de presión intraperitoneal se ha de tomar como signo de aumento de tono del diafragma, porque si este aumento de presión intraperitoneal fuese sólo efecto de la contracción de los músculos espiratorios, sin contracción simultánea del diafragma, la presión pleural sería menos negativa o positiva. Por otra parte, las variaciones rá-

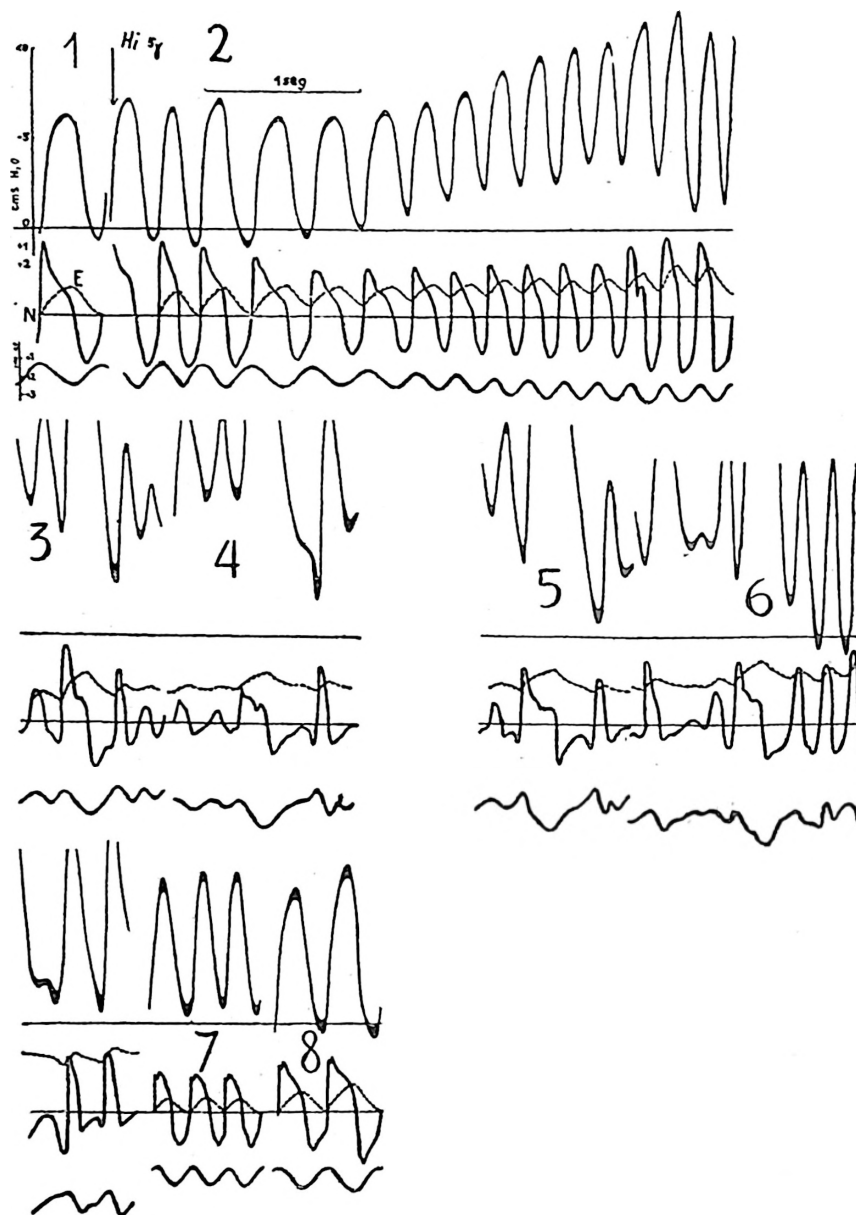


Fig. 3. — Gráficas de registro óptico de la misma experiencia de la figura anterior. De arriba a abajo: presión pleural, espirograma (línea de puntos) y neumotacograma, y presión intraabdominal. En las tres primeras gráficas la inspiración hacia arriba, en la última hacia abajo.

pidas que hemos observado pueden tomarse como signos de relajación momentánea del diafragma porque efectos tan rápidos son aceptables tratándose de cambios de tono del músculo estriado, mientras no parece tan probable que modificaciones de las propiedades del pulmón puedan desarrollarse en centésimas de segundo.

Efectos del mismo tipo de los que representa la fig. 3 hemos podido observarlos con aerosoles de histamina, en cuyo caso la acción de la histamina debe afectar, preferentemente, al músculo bronquial, influyendo menos en los vasos del parénquima, lo que ya sugiere que el aumento de tono diafragmático está más relacionado con el espasmo bronquial que con la vasodilatación pulmonar. Además, cuando se administra histamina después de inyección previa de isopropilnoradrenalina, se observa aceleración de la frecuencia respiratoria inmediata a la inyección de histamina pero sin modificación del tono del diafragma — sin que cambie la presión pleural al final de la espiración —, y como en este último caso no hay constricción bronquial, aunque sí vasodilatación pulmonar, puesto que la adrenalina tiene acción vasodilatadora pulmonar [HEBB y KONZETT (3)], capaz de acentuar el efecto vasodilatador de la histamina, es lógico relacionar el aumento de frecuencia respiratoria con la vasodilatación pulmonar y no con el espasmo bronquial.

Por lo tanto, en la modificación de los movimientos respiratorios provocada durante el acceso podemos distinguir dos aspectos: aumento de frecuencia y relajación insuficiente del diafragma. Como la hipertonía del diafragma no se presenta cuando se impide el espasmo bronquial, podemos relacionarla con este efecto y así admitir que es un reflejo de punto de partida bronquial; y como el aumento de frecuencia respiratoria se presenta también cuando se impide el espasmo bronquial, es lógico relacionarlo con la vasodilatación pulmonar, y, en consecuencia, sería aceptable suponer que es un reflejo cuyo punto de partida está en el parénquima pulmonar.

La observación comparativa de los efectos del simple aumento de la resistencia — por estenosis artificial a la entrada de las vías respiratorias — con el efecto de la histamina sugiere interpretaciones sobre el carácter reflejo de la hipertonía del diafragma. El aumento de resistencia artificial se caracteriza, como es sabido, por respiración bradipneica con fuertes oscilaciones de presión pleural. Y hemos podido comprobar que cuando durante este efecto se inyecta histamina, se acelera la frecuencia respiratoria y la presión pleural queda más negativa al final de la espiración (fig. 4). Lo cual sugiere que la bronquiokonstricción produce efectos reflejos característicos que

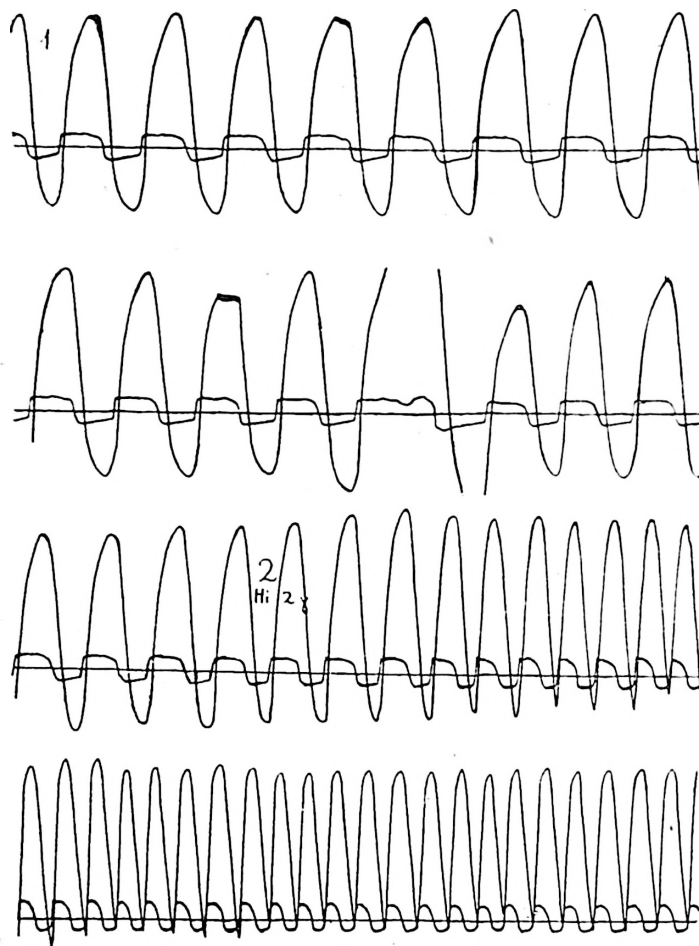


Fig. 4. — Neumotacograma y presión pleural, inspiración hacia arriba. Estenosis (1); y durante la estenosis, inyección intravenosa de 2 gammas de histamina terminando la inyección en (2).

neutralizan los reflejos responsables de la bradipnea propia de la estenosis.

Suponiendo que las modificaciones que produce la histamina en la mucosa bronquial pudieran influir reflejamente en los fenómenos observados, hemos realizado observaciones provocando el acceso histamínico después de previa inhalación de aerosol de procaína. En estas condiciones, la histamina produce efectos que no difieren esencialmente de los que hemos descrito anteriormente, por lo que suponemos que el reflejo de hipertonia diafragmática no depende de las alteraciones de la mucosa. Pero este último punto exige ulteriores investigaciones.

En resumen, nuestros resultados conducen a la siguiente

conclusión: la constricción bronquial producida por la histamina provoca reflejamente un aumento del tono del diafragma que no se relaja normalmente al final de la inspiración.

Los resultados que hemos descrito necesitan un examen más detenido y nuevas observaciones experimentales, porque en algunos casos, en lugar del aumento de tono de la musculatura inspiratoria, observamos fuertes contracciones espiratorias claramente apreciables. Y por eso se hace necesario precisar mejor las condiciones determinantes de la hipertonía del diafragma.

Discusión

WYSS y SCHMID (5), partiendo de medidas de resistencia bronquial, afirman que los valores de resistencia que encuentran en asmáticos no explican por sí solos la respiración disneica del asma, como creen comprobar comparando la respiración del asmático con la disnea provocada por estenosis artificial. Llegan a la conclusión de que la estenosis bronquial, si influye en la disnea del asmático, es sólo en una pequeña parte, lo que hace necesario buscar otro factor de perturbación de la motilidad respiratoria. De la comparación del asma con la estenosis artificial resulta que para explicar la mecánica del acceso asmático sólo por la estenosis sería necesario un valor de resistencia bronquial de una magnitud que no se encuentra nunca en estos enfermos.

En nuestras investigaciones no hemos efectuado medidas sistemáticas de resistencia bronquial y continuamos nuestras experiencias en este sentido, pero creemos evidente que con los datos expuestos basta para comprender que el aumento de resistencia bronquial, que indudablemente existe, no puede explicar los fenómenos que hemos descrito.

Según los indicados autores, la forma del neumotacograma del asmático — caracterizada porque la curva espiratoria comienza casi normal pero que pronto disminuye y alcanza valores de velocidad muy bajos — no se explica sólo por la resistencia bronquial aumentada. La forma de la curva se parece a la observada en el asma cardíaco y en muchos casos de enfisema pulmonar. Realizan observaciones registrando a la vez el neumotacograma y los movimientos del tórax y el diafragma, simultáneamente, con la observación radiológica. Observan que en normales los movimientos del tórax y el diafragma son simétricos y se hacen con regularidad. En los asmáticos, en cambio, encuentran que el tórax y el diafragma, aunque en la inspiración se desplazan de modo normal, en la espiración, en

cambio, con frecuencia no siguen el mismo curso y comparando la curva del movimiento diafragmático con el neumotacograma observan que cuando el desplazamiento del diafragma en la espiración se hace de pronto más lento, disminuye desde este momento la velocidad de la corriente de aire. Estas gráficas demuestran, según ellos, una dificultad, una resistencia al alargamiento espiratorio del diafragma, y para explicarlo suponen dos posibilidades: un aumento espiratorio de la resistencia bronquial a modo de efecto valvular, o bien un tono de la musculatura inspiratoria, especialmente el diafragma, tan grande, que sólo es posible al principio de la espiración una relajación rápida, seguida de una rigidez tónica del diafragma que sólo se puede vencer por la contracción de la prensa abdominal.

En nuestras gráficas, en aquellos momentos de frecuencia respiratoria rápida, no es fácil apreciar las dos fases que describen estos autores en la curva espiratoria del neumotacograma, pero sí se aprecia claramente este aspecto bifásico en los movimientos lentos que se pueden explicar de esta manera.

Resumen y conclusiones

Se estudia el acceso asmático del cobayo, provocado con histamina, y registrando la presión pleural, el neumotacograma y la presión intra-abdominal.

De las gráficas obtenidas se llega a la conclusión de que durante el acceso se produce un aumento del tono de la musculatura inspiratoria, sobre todo el diafragma, con una relajación insuficiente en la espiración, interpretándose este efecto como un reflejo ocasionado por la constricción bronquial.

Summary

On hypertonicity of the diaphragm in the experimental asthmatic attack in the guinea pig

Asthma is studied experimentally in the guinea-pig, by provoking attacks with histamine intravenously or in aerosol. It is noted that the histamine injection produces an increased rate of respiratory movements with a characteristic change in pleural pressure graph: pleural pressure at the end of expiration is more negative than in the respiratory movements of the control group.

Figure 1 represents the beginning of a slight attack, due to a small dose of histamine. It is noted that one second after the end of the slow injection of 5 gammas of histamine intravenously, as the rate of respiratory movements increases, the pleural pressure becomes more negative at the end of expiration. The graph registers a forced expiration followed by a deep inspiration after which expiratory descent of pleural pressure is accentuated. After a few respiratory movements the pleural pressure returns to its normal level.

In figure 3 the same phenomenon occurs with characteristics more demonstrable by the intraperitoneal pressure recording which helps clarify the interpretation. In the immediate response to the intravenous injection of 5 gammas of histamine the following is noted: increase in rate of respiratory movements; pleural pressure becomes very negative at the end of expiration; emphysema progressively develops, as can be shown by the spirogram obtained by integration and by plethysmographic recording; the average level of intraperitoneal pressure increases as emphysema is produced. Pleural pressure descends notably during inspiration, but the value which depends on the point of fluid velocity changes relatively little with relation to normal movements. In the moments of maximum emphysema marked irregularities are observed in the graphs, characterised by rapid changes in pleural pressure at the end of expiration, with simultaneous modification of the intraperitoneal pressure which diminishes somewhat at the same point in which the expiratory pleural pressure becomes least negative, and these changes occur without appreciable modification of the emphysema.

To explain these results it must be remembered that, given the marked degree of emphysema a pleural pressure at the end of expiration which is less negative than the normal one, seems impossible without the presence of a force which opposes lung retraction during expiration. This force must be a consequence of the insufficient relaxation of inspiratory musculature during expiration. The fact that the average level of intraperitoneal pressure increases must be taken as a sign of increase in diaphragmatic tone, because if this increase in intraperitoneal pressure were due only to contraction of the expiratory muscles, without simultaneous contraction of the diaphragm, pleural pressure would be less negative or positive. On the other hand the rapid changes observed can be taken as signs of momentary relaxation in diaphragmatic tone as such rapid effects are acceptable dealing with striped muscle but it does not seem so probable that modifications in the elastic properties of the lung which arise in hundredths of a second would be produced.

On the other hand, when histamine is given after previous injection of isopropylnoradrenaline, acceleration of the respiratory rate immediately after injection of histamine is observed, but without modification of the pleural pressure, that is to say, without alteration in diaphragmatic tone. In this latter case there is no bronchial constriction, but there is pulmonary vasodilatation as isopropylnoradrenaline can even reinforce the vasodilatory action of histamine. Thus, in accordance with this, in the modification of respiratory movements provoked during the attack, two components can be distinguished: increase in rate; and insufficient relaxation of the diaphragm. As hypertonicity of the diaphragm is not present when bronchial spasm is prevented, it can be considered related to bronchoconstriction and in consequence it can be admitted that it is a reflex of bronchial origin. As the increase in respiratory rate is not prevented by avoidance of bronchial spasm it is logical to consider it related to pulmonary vasodilatation, and as a consequence it may be supposed that it is a reflex originating in the lung parenchyma.

The results described confirm the theory that in the asthmatic attack one of the factors causing disturbance of respiratory movements is insufficient relaxation of the diaphragm.

Bibliografía

- (1) FLEISCH, A. : *Arch. f. d. ges. Physiol.*, **209**, 713, 1925.
- (2) HADORN, W. : *Schweiz. med. Wschr.*, **82**, 1.342, 1952.
- (3) HEBB, S., y KONZETT, H. : *J. of Pharm.*, **96**, 228, 1949.
- (4) WYSS, F. LÓPEZ-BATET, E., y SCHMID, F. : *Helvetica Med. Acta.*, **18**, 537, 1951.
- (5) WYSS, F., y SCHMID, F. : *Schweiz. med. Wochr.*, **81**, 916, 1951.