

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

Efectos de la anoxia y asfixia sobre la circulación pulmonar

Por S. Vidal Sivilla y J. Jiménez-Vargas

(Recibido para publicar el día 9 de septiembre de 1949)

Investigaciones de varios autores — (14) (22) (9) (15) (13) (5) —, demuestran una elevación de presión arterial pulmonar durante la respiración en atmósfera a baja presión de oxígeno, y un efecto menos marcado, aunque muy análogo, por el aumento de presión parcial de CO₂ en el aire respirado. En trabajos anteriores hemos venido estudiando la circulación pulmonar en condiciones experimentales en las que no era lógico suponer un efecto de la anoxia o asfixia como causa de error en la interpretación. Pero al efectuar nuestras experiencias con respiración espontánea, hemos observado a veces que la ventilación pulmonar insuficiente podía conducir a resultados erróneos. Por eso hemos tratado de valorar la influencia de la anoxia y la asfixia en diversas circunstancias; observaciones que creemos interesantes, porque el íntimo mecanismo de acción de tales factores no parece resuelto, a juzgar por las conclusiones de los diversos autores que han investigado estos fenómenos.

Métodos

Registramos la presión arterial pulmonar por medio de la técnica de Mellin (15) y Euler (9) modificada por nosotros (12), utilizando manómetro de agua o de membrana. La presión en la aurícula izquierda con una cánula del mismo tipo. La presión en la arteria femoral, con manómetro de Hg. En algunas experiencias registramos también la presión pleural como medio de obtener una orientación acerca de los efectos

sobre la elasticidad del pulmón, que a su vez pueden ser secundarios a las contracciones del músculo liso del parénquima. Todas las experiencias en perros anestesiados con Dial.

Resultados

Efectos de la anoxia:

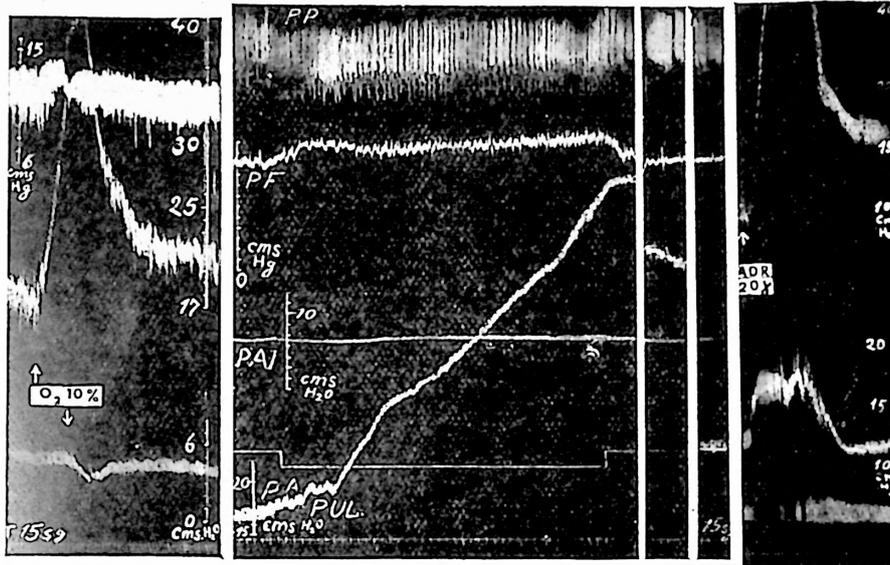
Gráfica 1. — Efecto de la respiración de oxígeno al 10 por 100. en espirómetro con cal sodada, y respiración espontánea.

La presión arterial en la femoral apenas se modifica; en la arteria pulmonar se eleva muy rápidamente. Continúa elevándose todavía, aun después de interrumpir la respiración en anoxia. Es evidente la caída de presión en la aurícula izquierda, que aparece con ligero retardo relativamente a la hipertensión pulmonar; pero casi coincide el máximo de presión en la pulmonar con el mínimo en la aurícula izquierda. La frecuencia cardíaca no experimenta cambio notable, aunque hay una ligera aceleración. Cuando el animal vuelve a respirar aire, momentáneamente no hay cambio ninguno, incluso se acentúa algo la elevación de presión. Pero rápidamente se inicia el descenso, aunque la vuelta al nivel anterior es lenta y tarda aproximadamente unos 15 minutos.

Los efectos de la anoxia no siempre aparecen con esta rapidez y de comienzo brusco.

Gráfica 2. — Registra el desarrollo progresivo de la hipertensión pulmonar por respiración en oxígeno al 10 por 100. Las gráficas corresponden de arriba abajo a presión pleural, presión en la femoral, presión en la aurícula izquierda y presión en la arteria pulmonar. La señal marca el tiempo de respiración en oxígeno al 10 por 100. Respiración espontánea, con cal sodada en el espirómetro.

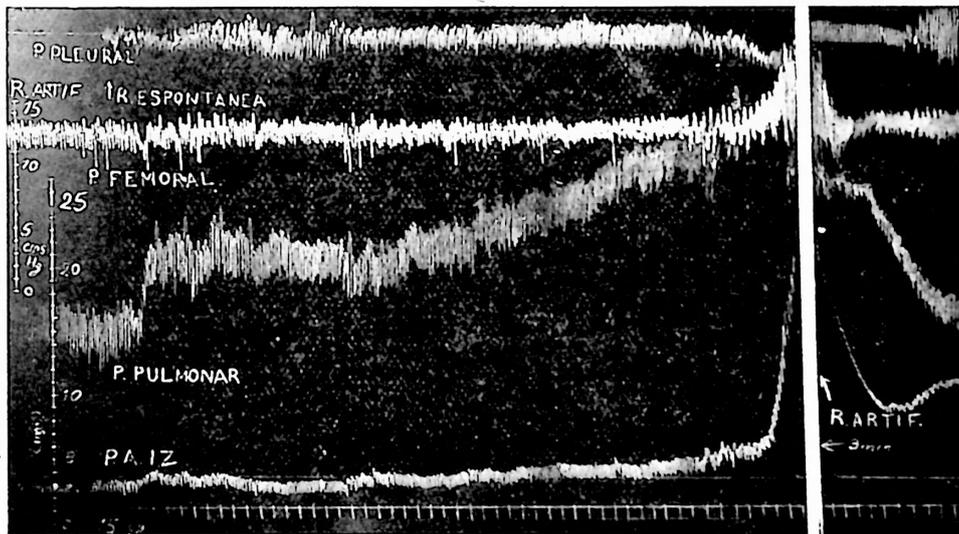
La presión arterial femoral se eleva unos 2 cms. Hg. al comienzo de la respiración anóxica. La presión pulmonar apenas se modifica al principio durante los dos primeros minutos, pero después sigue poco a poco una elevación continuada. Y alcanza los 32 cms. de agua cuando el animal vuelve a respirar aire. La presión en la femoral vuelve inmediatamente a su nivel anterior. La presión en la aurícula izquierda apenas se modifica. Sólo hay un ligero descenso al principio y después tiende a elevarse, aunque la variación es prácticamente despreciable. La frecuencia cardíaca se acelera muy ligeramente durante la subida de presión. Coincidiendo con la fase inicial de descenso de presión en la aurícula izquierda la presión pleural se hace más negativa; después se hace menos negativa otra vez poco a poco.



Gráfica 1

Gráfica 2

Gráfica 3



Gráfica 4

Las dos gráficas siguientes demuestran que la situación asfíctica, desarrollada ocasionalmente por diversas causas durante la observación experimental, puede dar también efectos presores de compleja interpretación.

Gráfica 3. — La inyección intravenosa de 20 gammas de adrenalina en un perro de 12 kgs. de peso, determina un evidente efecto presor en la femoral. La presión pulmonar comienza a descender, pero rápidamente se inicia una subida brusca que llega hasta unos 45 cms. de agua. Y esto coincidiendo con la notable bradicardia refleja. Este tipo de gráfica no lo hemos observado nunca en trabajos anteriores con respiración artificial; siempre hemos visto que con estas dosis de adrenalina la presión en la arteria pulmonar descende en proporción a la bradicardia refleja. En este caso, por lo tanto, debe haber algún factor responsable del enérgico efecto presor. Posiblemente es la situación asfíctica porque la subida de presión en la femoral determina una súbita apnea refleja. A los pocos segundos de la apnea se inicia la subida de presión que alcanza el máximo coincidiendo con la bradicardia. Por eso es posible que el descenso de la tensión alveolar de oxígeno, efecto de la insuficiente ventilación, refuerce el efecto presor, aunque es posible también un efecto mecánico sobre los vasos más pequeños.

Gráfica 4. — Corresponde a un perro en el que la respiración tenía un carácter disneico antes de la experiencia. Al interrumpir la respiración artificial, para volver a la respiración espontánea, se eleva al principio ligeramente la presión en la arteria pulmonar. Se mantiene aproximadamente igual hasta que al cabo de algunos minutos se acentúa de nuevo una elevación progresiva, y continúa así hasta que se inicia una brusca subida en la presión de la circulación mayor que se acompaña de bradicardia. Coincide esta subida con un evidente descenso en la presión pleural. La presión en la aurícula izquierda experimenta un ligero descenso al principio, y después una lenta elevación que se acentúa bruscamente coincidiendo con la bradicardia. Al volver a la respiración artificial todos estos efectos desaparecen en cinco o seis minutos.

Discusión

Observaciones ya antiguas citadas por Tigerstedt (19), sugieren un efecto presor en la arteria pulmonar de la anoxia y la hipercapnia. Posteriormente Lohr (14), en experiencias en pulmón aislado, observa efectos del CO_2 que atribuye a vaso-

constricción pulmonar, y Wearn y colaboradores (22) describen histológicamente la isquemia por anoxia. Más recientemente Euler y Liljestrand (9) estudian los efectos de anoxia é hipercapnia en el gato, y observan siempre un marcado efecto presor en la anoxia y un efecto muy análogo, aun cuando no tan evidente, en la hipercapnia. En el hombre se ha descrito el mismo fenómeno (Motley, Cournand, Werko, Himmelstein y Dresdale) (16). Logaras (13), en experiencias en gatos, confirma las observaciones de Euler y Liljestrand. Y, como apenas encuentra modificaciones del efecto presor de la anoxia bajo la acción de las drogas que bloquean las terminaciones del sistema nervioso vegetativo, cree que se puede atribuir a vasoconstricción directa. En cambio, el ligero efecto constrictor del CO₂ desaparece después de administrar ergotamina. Es de notar que en las gráficas de este autor apenas se observa modificación de presión en la aurícula izquierda, y durante la hipertensión pulmonar más bien aparece un ligero aumento en contraste con el descenso evidente que nosotros observamos con frecuencia. Por eso creemos que los resultados de este autor no permiten excluir con seguridad la posibilidad de que intervengan influencias mecánicas. Sin embargo, no concede importancia a la presión intrapulmonar, e incluso supone que su efecto presor — tanto en la espiración como en la inspiración forzadas — obedece principalmente al relativo déficit de oxígeno por la ventilación insuficiente.

Aunque las experiencias de Euler y Liljestrand no parecen dejar lugar a dudas de que el efecto presor de la anoxia no depende de factores nerviosos o mecánicos, no excluyen, según observa recientemente Dirken y Heemstra (5), la posibilidad de que intervengan otras acciones, puesto que la respiración de una mezcla pobre de oxígeno ha de producir necesariamente efectos generales, sobre la ventilación, frecuencia cardíaca, presión arterial en la circulación mayor, descarga de adrenalina, etcétera. Por eso, suponiendo que en la investigación de los efectos de la anoxia sobre la circulación pulmonar en el animal intacto, una de las fuentes principales del error es la anoxemia generalizada, estos últimos investigan el fenómeno en condiciones que, según ellos, eliminan esta fuente de error. Y confirman que la anoxia, aun cuando se localice a un territorio pulmonar, aumenta siempre la resistencia periférica en la circulación menor. Observan una palidez marcada en el pulmón que respira nitrógeno y lo consideran como prueba de la vasoconstricción arteriolar o capilar determinada directamente por el déficit de oxígeno. Calculan que en este pulmón el efecto debe ser tan enérgico, que la circulación llega a ocluirse casi

por completo. No consiguen comprobar la brusca elevación inicial descrita por Euler. En sus experiencias, en cambio, observan una vasoconstricción lenta que interpretan como un proceso estrictamente local. Nosotros hemos podido observar con facilidad la fase de elevación aguda por anoxia fuerte de corta duración. Encontramos en estos casos un descenso de presión en la aurícula izquierda, siempre fácil de apreciar, y en general más acusado que lo que hemos podido ver en los trabajos de otros autores que citamos. Este tipo de gráficas se puede interpretar como indicio evidente de aumento de resistencia periférica, aunque, claro está, no excluye la influencia de factores reflejos por el efecto generalizado. Sin embargo, la aceleración de la frecuencia cardíaca en estas experiencias de corta duración de ordinario, es tan poco marcada, que no justifica por sí sola el aumento de presión y lógicamente lo mismo cabe decir de la vasoconstricción pulmonar refleja.

Observamos en otros casos — gráfica 2 —, una elevación más lenta y gradual, sin apenas influencia en la presión de la aurícula izquierda, aunque con un ligero descenso inicial. Al comienzo de la anoxia se hace más negativa la presión pleural y después, paulatinamente, se va haciendo otra vez menos negativa a medida que la presión en la arteria pulmonar aumenta. Existen por consiguiente cambios mecánicos y quizás de elasticidad pulmonar y cabe considerar su posible participación secundaria en los efectos observados. Por otra parte, cuando la respiración en anoxia es prolongada, como en esta gráfica 2, hay que contar con la pérdida excesiva de CO_2 . En la gráfica respiratoria en este caso ya se ve una tendencia a la respiración periódica, que cabe interpretar como signo de acapnia. Y este factor, al disminuir el retorno venoso, puede atenuar los efectos del aumento de resistencia periférica en la circulación pulmonar.

Excepcionalmente, en un perro al parecer completamente normal, hemos observado un descenso de presión en la arteria pulmonar durante la respiración en anoxia. Pero aun prescindiendo de este resultado, que no hemos podido confirmar en otros casos, los tipos de efectos que describimos en las gráficas 1 y 2 revelan evidentes diferencias en el mecanismo de acción. En unos casos, la elevación es brusca e inmediata. En otros, se desarrolla de un modo más paulatino y gradual. Si, como afirma Dirken (6), este último efecto corresponde realmente a la vasoconstricción química, hay que suponer que en los casos de elevación aguda predominan otros factores extra-vasculares — influencias mecánicas por el aumento de presión intrapulmonar, por contracciones del músculo liso bronquial

o del parénquima, etc. — que contribuyen a aumentar la resistencia periférica, y probablemente participan también efectos reflejos; sin que esto implique negar la posible influencia de los mismos factores en los casos de elevación lenta.

El efecto de la anoxia se caracteriza según Dirken, por un retraso en la normalización de la gráfica pulmonar. Es lo que vemos en las gráficas 1 y 2, en contraste con lo que describimos en la gráfica 4, en la que el efecto presor es muy poco duradero. Y es de notar que en este último caso, del conjunto de factores, no es quizá la anoxia el más importante. Por eso suponemos que la prolongación del efecto puede significar la existencia de un mecanismo químico, lentamente reversible. Fenómeno que puede ser secundario, tanto al insuficiente aporte de oxígeno al organismo, como a la alteración anóxica del tejido pulmonar, vascular o del parénquima. No es nuestro objeto ocuparnos aquí de las consecuencias metabólicas de la isquemia, pero basta recordar que se ha descrito la liberación de sustancias vasoconstrictoras, y además los compuestos vasodilatadores, como la histamina o el adenosintrifosfato, pueden ejercer un efecto sobre el músculo liso bronquial o intersticial del pulmón capaz de aumentar la resistencia periférica, por efecto compresivo sobre los vasos más pequeños.

La interpretación es más compleja cuando las condiciones de la experiencia corresponden a una situación de asfixia, porque los efectos de anoxia e hipercapnia no parecen cualitativamente identificables. El efecto presor del CO_2 se ha atribuido a vasoconstricción (Diebold (4), Euler y Liljestrang (9), Logaras (13), Hebb y Nimmo-Smith en el mono (11), Duke en el pulmón aislado de perro (8), y Nisell (17)); pero otros autores lo atribuyen principalmente a variaciones del volumen circulante (Cournand y colaboradores (2) y Riley (18), o incluso algunos niegan por completo la acción del CO_2 sobre los vasos pulmonares (Wearn y colab. (22) y Drinker y colab. (7). En el caso de la asfixia serán aún más manifiestos los efectos generales que en la anoxia. Por eso en estos casos es lo más importante tener en cuenta que la resistencia periférica pulmonar es resultante de influencias complejas; que los factores extraños a la vasoconstricción no se eliminan por completo, ni aun en experiencias de pulmón aislado, según Daly y Hebb; y que es posible que se desarrollen efectos mecánicos por variaciones de presión intrapulmonar consecutivas a cambios del calibre bronquial, y sabemos que la bronquioconstricción puede ser un factor importante — frecuente según estos autores en condiciones experimentales — porque aumenta la presión intrapulmonar (Daly y Hebb) (3). Y la resistencia periférica vascu-

lar en el pulmón es proporcional a la presión intratraqueal (Vischer (21) y Burstein (1). Pero además de la constricción bronquial, puede desarrollarse paralelamente una contracción del músculo liso del parénquima, capaz de acentuar considerablemente el efecto presor y la resistencia periférica extrínseca a los vasos. Y tan importantes son estos efectos, que, según Dirken y Heemstra, no se pueden despreciar ni aun en aquellos casos en que no se logran demostrar cambios en la ventilación pulmonar.

La gráfica 4 parece representar los efectos de la asfixia. La brusca subida de presión auricular del final, que coincide con la marcada bradicardia, representa el éstasis del ventrículo izquierdo. Y esto está de acuerdo con investigaciones recientes de Haddy y colaboradores (10) según los cuales la elevación de presión venosa pulmonar y en la aurícula izquierda puede ser muy fuerte aun en ausencia de hiposistolia. Esta gráfica sugiere que en la asfixia la vasoconstricción pulmonar propiamente dicha, es relativamente secundaria, porque la presión en la arteria pulmonar comienza a elevarse paralelamente al aumento en la aurícula izquierda, y por eso hace pensar en un efecto pasivo de éstasis. Cuando al pasar de la respiración artificial a la respiración espontánea no hay cambio apreciable en las gráficas de presión, tampoco encontramos entonces efecto depresor de la respiración en O₂ puro, por cuyo motivo creemos que este efecto más bien habría que interpretarlo como un dato para valorar las posibles causas de error en la observación.

Finalmente en uno y otro tipo de gráficas contrasta la desproporción de las modificaciones observadas en las gráficas de presión arterial pulmonar y femoral, en el sentido de que siempre aparecen grandes cambios en la pulmonar con pequeñas variaciones en la circulación mayor. Y esto es un contraste evidente con los efectos que se suelen registrar en todos aquellos casos en que hay marcados efectos vasomotores, porque las variaciones de resistencia periférica pulmonar bajo la influencia de los factores de regulación nerviosa son, sin duda, menos importantes que en la circulación mayor. Este dato puede tomarse también como otro argumento favorable a la idea de que en la anoxia como en la asfixia es importante la acción química directa sobre el sistema vascular del pulmón.

Resumen

La observación de los efectos provocados por la anoxia experimental y en condiciones en las que espontáneamente se desarrolla una situación asfíctica, demuestra siempre un marcado efecto presor. Del estudio de las gráficas obtenidas se deduce que el efecto

presor es en parte debido a acción vasoconstrictora química, directa sobre los pequeños vasos de la circulación menor; que parece haber otros factores secundarios a los efectos generales de la anoxia y la asfixia; y que el efecto presor puede estar influido también por variaciones mecánicas pulmonares, o contracciones del músculo liso intersticial, capaces de aumentar la resistencia periférica pulmonar por compresión de capilares y arteriolas.

Summary

The authors study the effects produced in pulmonary circulation by anoxia and asphyxia. They observe that anoxia produces a marked pressure effect which confirms the pulmonary vasoconstrictor action of the lack of oxygen. However the interpretation of the graphics suggests that in the increase of peripheric resistance, there participate reflex influences and mechanical factors.

In the increase of pulmonary arterial pressure produced by asphyxia the direct vasoconstrictor action seems to be less intense; on the other hand reflex and extravascular effects appear to predominate.

Bibliografía

- (1) BURSTEIN, M. (1946-47), J. Physiol. et Path. gén., 39, 75.
- (2) COURNAND, A. (1947), Bull. N. Y. Acad. Med., 23, 27.
- (3) DALY, I., DE BURGH, y HEBB, CATHERINE, O. (1942), Quart. J. exp. Physiol., 31, 211.
- (4) DIEBOLD, O. (1937), Dtsch. Z. Chir., 248, 611.
- (5) DIRKEN, M. N. J. y HEEMSTRA, H. (1948), Quart J. exp. Physiol., 34, 193.
- (6) DIRKEN, M. N. J. y HEEMSTRA, H. (1948), Quart. J. exp. Physiol., 34, 213.
- (7) DRINKER, C. K., CHURCHILL, E. D. y FERRY, R. M. (1926), Amer. J. Physiol., 77, 590.
- (8) DUKE, H. N. (1949), Quart. J. exp. Physiol., 35, 25.
- (9) EULER, U. S. V. y LILJESTRAND, G. (1946), Acta Physiol Scand., 12, 301.
- (10) HADDY, F. J., CAMPBELL, G. S., ADAMS, W. L. y VISSCHER, M. B. (1949), Am. J. Physiol., 158, 89-95.
- (11) HEBB, C. O. y NIMMO-SMITH, R. H. (1948), Quart. J. exp. Physiol., 34, 159.
- (12) JIMÉNEZ-VARGAS, J. y VIDAL-SIVILLA, S. (1949), R. esp. Fisiol., 5, 19.
- (13) LOGARAS, G. (1947), Acta Physiol. Scand., 14, 120.
- (14) LOHR, H. (1924), Z. ges. exp. Med., 39, 67.
- (15) MELLIN, G. (1904), Skand. Arch. Physiol., 15, 147.
- (16) MOTLEY, H. L., COURNAND, A., WERKO, L., HIMMELSTEIN, A. y DRESDALE, D. (1947), Am. J. Physiol., 150, 315.

- (17) NISELL, O. (1948), *Acta Physiol. Scand.*, 16, 121.
- (18) RILEY, R. L., HIMMELSTEIN, A., MOTLEY, H. L., WEINER, H. M. y COURNAND, A. (1948), *Am. J. Physiol.*, 152, 372.
- (19) TIGERSTEDT, R. (1903), *Ergebnisse der Physiol.*, 2, 528.
- (20) VIDAL-SIVILLA, S. y JIMÉNEZ-VARGAS, J. (1948), *R. esp. Fisiol.*, 4, 307.
- (21) VISSCHER, M. B. (1948), *Federation Proc.*, 7, 128.
- (22) WEARN, J. T., ERNSTENE, A. C., BROMER, A. W., BARR, J. S., GERMAN, W. y ZSCHIESCHE, L. J. (1934), *Amer. J. Physiol.*, 109, 236.