

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

Acciones del Keroseno en las vías aéreas del animal de experimentación

Por:

ANGEL CASACO*. C. Sc. RICARDO GONZALEZ*, Dra. LOURDES ARRUMAZABALA**, Lic. MILAGROS GARCIA*** y C. Se. ADOLFO RODRIGUEZ DE LA VEGA****

Casacó, A. y otros. *Acciones del Keroseno en las vías aéreas del animal de experimentación*. Rev Cub Med 22: 5, 1983.

Se plantea que el keroseno es un producto de la destilación del petróleo utilizado ampliamente en nuestro país para limpiar, iluminar y cocinar. Uno de los autores del presente trabajo ha informado una buena correlación entre el uso del keroseno y la aparición de disnea en pacientes asmáticos y sujetos aparentemente sanos. Con el objetivo de dilucidar si el keroseno es capaz de producir dificultad respiratoria en los animales de experimentación y averiguar el mecanismo de acción a través del cual actúa, a 7 conejos anestesiados con pentobarbital sódico se les registraron: la resistencia pulmonar total (R_T); la complianza dinámica pulmonar (C_L); el volumen por minuto (V_E); la presión arterial sistémica (SAP); y la frecuencia cardíaca (f_c). Los conejos fueron puestos en una caja especial y después de tomar los registros controles se les administró aerosol de keroseno durante 9 minutos. A los 4 minutos de haber comenzado el aerosol se observó aumento en R_T de $38 \pm 15\%$ del valor control ($p < 0,05$); C_L disminuyó en $50 \pm 8\%$ del valor control ($p < 0,05$); y V_E incrementó en $13 \pm 11\%$ del valor control ($p > 0,05$); SAP y f_c no demostraron cambios significativos. Inmediatamente fueron inyectados por vía IV, 0,2 mg/kg de atropina, y se observó al minuto un descenso en R_T que persiste y se acentúa a los 5 minutos de la inyección. Este efecto sugiere fuertemente que en la broncoconstricción inducida por el keroseno intervienen mecanismos reflejos parasimpáticos. Con el propósito de evaluar si el keroseno tiene propiedades inmunogénicas, 6 curieles fueron inyectados por vía IP con 1/10 de la LD_M del keroseno; 4 curieles se mantuvieron como controles; catorce días después de la dosis inicial, la dosis desencadenante de keroseno fue inyectada por vía IV, y la observación de los animales durante 1 hora no mostró en los curieles, que el keroseno posea propiedades inmunogénicas. Con la finalidad de testar si el aerosol de keroseno produce hiperrespuesta en las vías

Candidato a doctor en ciencias médicas. Investigador del departamento de farmacología del CENIC.

Especialista de I grado en farmacología. Investigadora del departamento de farmacología del CENIC.

Licenciada en bioquímica. Investigadora del departamento de farmacología del CENIC.

Doctor en ciencias médicas y profesor titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Ciudad de La Habana.

aéreas de los curieles, a 16 curieles se les dio aerosol de keroseno durante 21 días con duración diaria de 10 minutos, y 16 fueron mantenidos como controles. A 8 curieles tratados y a 8 controles se les extrajeron las tráqueas, a los cuales se les evaluó la contractibilidad con histamina a las dosis de 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} y $3 \cdot 10^{-4}$ M. A los curieles restantes se les administró aerosol de histamina al 1% y se

anotó el tiempo de caída y de muerte. Tanto en los experimentos *in vitro* como *in vivo* no se observó hiperrespuesta de las vías aéreas. Nosotros concluimos que la Inhalación de los vapores del keroseno produce en el conejo una aguda broncoconstricción mediada, fundamentalmente, por vías reflejas parasimpáticas.

INTRODUCCION

Las manifestaciones clínicas del asma bronquial son usualmente debidas a la liberación anafiláctica de mediadores químicos endógenos, los cuales causan una disminución del calibre de las vías aéreas.

Estudios¹ - en animales de experimentación han demostrado que la estimulación de los receptores irritantes de las vías aéreas por sustancias no antigénicas, tales como el humo del cigarro y el polvo, da por resultado un reflejo de broncoconstricción. Este reflejo es bloqueado por la atropina, enfriamiento vagal, o vagotomía, indicando que es mediado por el sistema nervioso parasimpático.

Es también conocido que los pacientes asmáticos responden a estímulos no antigénicos con una broncoconstricción intensa.³ Uno de los autores de este trabajo⁴ ha informado la existencia de una buena correlación entre la utilización diaria del keroseno y la aparición de disnea, tanto en sujetos aparentemente normales como en pacientes asmáticos.

El keroseno es un término usado para describir un aceite mineral preparado para limpiar, iluminar y cocinar. Es principalmente destilado del petróleo; tiene un punto de inflamación de $65,5^{\circ}\text{C}$ y un característico olor penetrante. En Gran Bretaña es comúnmente llamado aceite de parafina o aceite de parafina americano. Debido a las dificultades obvias que llevan implícitas los estudios toxicológicos y fisiológicos en pacientes, nosotros decidimos investigar algunos efectos del keroseno sobre las vías aéreas en animales de experimentación.

MATERIAL Y METODO

Efecto de los vapores del keroseno sobre las vías aéreas del conejo

Se utilizaron 7 conejos de uno y otro sexos (1,8-3,8 kg) anestesiados con pentobarbital sódico (30-40 mg/kg, por vía IV) se les realizó traqueotomía y se les insertó una cánula endotraqueal.

El flujo de aire traqueal (V) y el volumen de aire corriente (V_T) fueron registrados en un pneumotacógrafo (MFP-1T, NIHON KOHDEN) y un integrador (RFJ-5, NIHON KOHDEN).

Con el objetivo de medir la presión transpulmonar les fue posicionado y asegurado 2 cm por encima de la unión gastroesofágica un balón esofágico; el balón fue conectado

por un lado de un transductor de presión diferencial (MFP-1F, *NIHON KOHDEN*); y por el otro lado, el transductor fue unido a un orificio lateral del tubo endotraqueal.

La resistencia pulmonar total (Rt) y la complianza dinámica pulmonar (CL) fueron medidas por el método de *Amdur y Mead*. Un catéter de polietileno fue introducido en la arteria carótida derecha con el propósito de medir la presión arterial sistémica (SAP), utilizando un transductor MPU-0.5. La frecuencia cardíaca fue medida a partir de las ondas de pulso del trazado de la presión arterial.

Todos los parámetros fueron registrados en un polígrafo de 4 canales (modelo RM-45, *NIHON KOHDEN*).

Otro catéter fue insertado en la vena yugular izquierda con la finalidad de inyectar drogas.

A los animales se les inyectó 1 000 ui de heparina por vía IV al final del procedimiento quirúrgico.

El conejo fue puesto en una caja plástica (20 x 36 x 60 cm) con dos agujeros (cada uno de 2,5 cm de diámetro) con el objetivo de que el animal inhalase la mezcla de keroseno a presión atmosférica. Una corriente de aire conteniendo gotas de keroseno (con un máximo de 8 micras de diámetro) fueron nebulizadas en la caja durante 9 minutos. El aerosol fue suministrado con un nebulizador "*Wright*" a flujo de 10 L/minuto. Experimentos controles utilizando solución salina fisiológica en lugar de keroseno, establecieron que el procedimiento experimental por sí mismo no afecta la respiración o la mecánica pulmonar.

El procedimiento experimental se desarrolló de la forma siguiente:

Después de tomar los registros controles, el aerosol fue iniciado; a los cuatro minutos fueron inyectados por vía intravenosa 0,2 mg/kg de atropina, y los parámetros cardiovasculares y respiratorios se volvieron a registrar al minuto y a los cinco minutos de la administración de la atropina.

Los datos fueron comparados mediante un análisis de la varianza por diseños en bloques al azar. En los casos en que $p < 0,05$ fue utilizada la dócima de Duncan para determinar qué tiempos eran diferentes entre sí.

Test de comprobación de propiedades inmunogénicas del keroseno

Con el objetivo de averiguar si el keroseno tiene propiedades inmunogénicas, 6 curieles (200-300 g) fueron inyectados por vía IP según metodología de *Prieur y colaboradores*¹⁵ con 1/10 de la LD₅₀ para ratones (calculada en ml/g). Cuatro curieles de semejantes pesos fueron mantenidos como controles en iguales condiciones. Catorce días después de la dosis inicial de keroseno, a los curieles tratados y a los controles se les inyectó anestesia local en la parte ventral del cuello (procaína al 2%, 2 ml/kg) y una dosis de keroseno igual a la inicial fue inyectada en la vena yugular dere-

cha. Los curieles fueron observados durante 1 hora y la aparición de dificultad respiratoria o muerte fue anotada.

Efecto de la histamina sobre la tráquea aislada del curiel sometido a aerosol de keroseno

Con el objetivo de evaluar si el aerosol de keroseno durante un período de tiempo moderado produce cambios en la contractibilidad de la tráquea aislada del curiel, seis curieles machos (250-300 g) fueron sometidos durante 21 días a aerosol de keroseno (10 minutos diariamente), 6 curieles fueron mantenidos como controles.

A los 21 días del tratamiento a los curieles, se les dio un golpe en la cabeza y se les desangró cortándoles los vasos del cuello.

La tráquea fue extraída y colocada en un baño especial de 10 ml de capacidad que contenía solución Krebs a 37°C gaseada con CO₂ al 5% en O₂; un extremo de la tráquea fue fijado y el otro se unió a un transductor fuerza-desplazamiento (modelo SB-1T-H, NIHON KOHDEN) con el objetivo de registrar tensión isométrica en un polígrafo (modelo RM-54, NIHON KOHDEN). A la tráquea se le aplicó una tensión inicial de 1 g y se mantuvo durante 1 hora en solución cambiante cada 15 minutos con el objetivo de asegurar la estabilización del tejido.

Al cabo de una hora a los baños se les añadió 0,1 ml de soluciones de histamina 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ y 3,10⁻³ M y las curvas dosis- respuesta fueron realizadas. Los datos fueron analizados utilizando la "t" de Student para datos Independientes.

Efecto in vivo de la histamina sobre el curiel tratado con aerosol de keroseno

Diez curieles de uno y otro sexos (250-300 g) fueron sometidos a aerosol de keroseno durante 21 días, diariamente durante 10 minutos; diez curieles se mantuvieron como controles. A los 21 días del tratamiento los curieles fueron puestos en un recipiente especial y se les administró aerosol de histamina al 1%. El tiempo de caída y el de muerte fueron anotados.

Las diferencias en los tiempos de caída y muerte entre los curieles tratados y los controles fueron analizados por medio de la "t" de Student para datos independientes.

RESULTADOS

Efecto de los vapores del keroseno sobre las vías aéreas del conejo

El cuadro muestra los cambios en algunos parámetros cardiovasculares y respiratorios durante los registros controles (t = 0) y a los 4, 5 y

CUADRO

EFFECTO DEL KEROSENO Y LA ATROPINA SOBRE ALGUNOS PARAMETROS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS EN EL CONEJO

Tiempo	f	V _T	V _E	R _T	C _L	SAP	f _c
t = 0	(min ⁻¹) 40 ± 3	(ml) 14 ± 3	(ml/min) 581 ± 135	(cm H ₂ O/L/seg) 25 ± 4,1	(ml/cm H ₂ O) 6 ± 1	(mm Hg) 103 ± 6	(min ⁻¹) 260 ± 16
t = 4	100 ± 37*%	-38 ± 7%	13 ± 11%	38 ± 15*%	-50 ± 8*%	3 ± 2%	1 ± 1%
t = 5	148 ± 40*%	-41 ± 8*%	24 ± 12%	10 ± 7,1%	-45 ± 8*%	-13 ± 5*%	0,1 ± 2%
t = 9	164 ± 36*%	-42 ± 7*%	41 ± 13%	2 ± 7,5%	-44 ± 9*%	-36 ± 17*%	0 ± 2%

t = 0 Representa los valores controles expresados en valores absolutos medios ± SE; inmediatamente se comenzó a administrar el aerosol de keroseno.

t = 4 Representa los valores 4 minutos después que el aerosol comenzó, expresado como Δ % del valor control ± SE. La atropina (0,2 mg/kg) fue inyectada inmediatamente después que el aerosol de keroseno fue iniciado.

t = 5 Δ % ± SE del valor control 5 minutos después que el aerosol de keroseno fue iniciado.

t = 9 Δ % ± SE del valor control 9 minutos después que el aerosol de keroseno fue iniciado.

* = p < 0,05, referida al valor control (t = 0)

R_T = Resistencia pulmonar total

t = Frecuencia respiratoria

C_L = Complianza dinámica pulmonar

V_T = Volumen de aire corriente

SAP = Presión arterial sistémica

V_E = Ventilación por minuto

f_c = Frecuencia cardíaca

9 minutos del aerosol de keroseno. La atropina fue inyectada al tiempo $t = 4$ minutos.

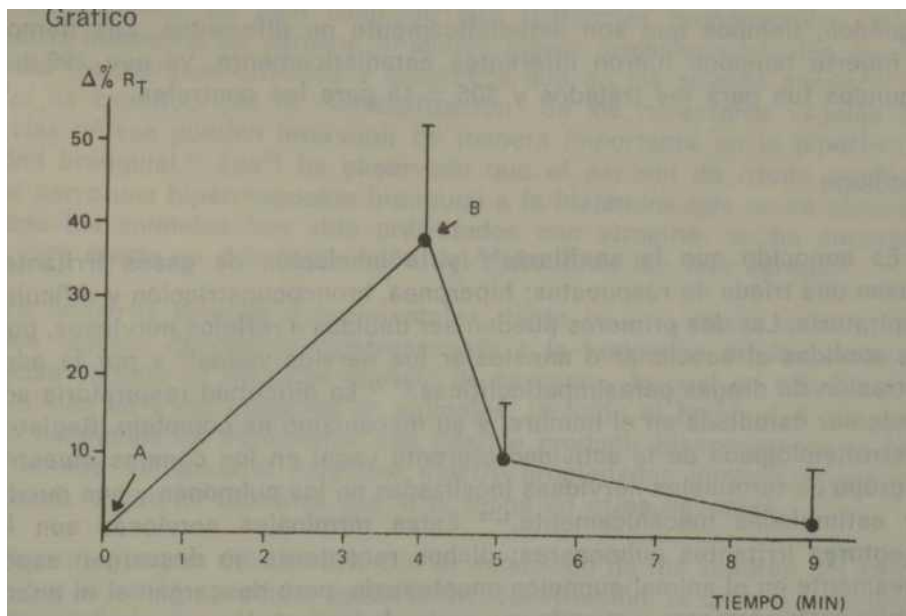
El gráfico muestra los cambios en la resistencia pulmonar total (R_T) durante la inhalación de keroseno durante 9 minutos, antes y después del bloqueo de las vías posganglionares eferentes parasimpáticas con atropina.

El aerosol de keroseno durante 4 minutos produjo un incremento en R_T de $38 \pm 15\%$ del valor control ($p < 0,05$). Después de la inyección de atropina hubo un decremento inmediato en R_T el cual no fue significativamente diferente ($p > 0,05$) del valor control al minuto y a los 5 minutos de la inyección. Sin embargo, el aerosol de keroseno fue continuado durante los 9 minutos.

El aerosol de keroseno durante 4 minutos también produjo un ligero y estadísticamente no significativo incremento en la ventilación por minuto ($13 \pm 11\%$ del valor control). Este incremento fue debido a un marcado incremento de la frecuencia respiratoria. Después de 4 minutos de aerosol de keroseno, la complianza dinámica pulmonar disminuyó aproximadamente en el 50% del valor control y no volvió a aumentar.

El aerosol del keroseno por sí mismo no indujo cambios en la presión sanguínea; ésta solamente varió cuando la atropina fue inyectada.

La frecuencia cardíaca fue prácticamente constante a lo largo del experimento.



Efecto del aerosol de keroseno sobre la resistencia pulmonar total y del bloqueo eferente parasimpático sobre la broncostricción inducida por el keroseno. La resistencia pulmonar total (R_T) esta expresada en porcentaje de cambio del valor control. Cada punto representa el valor medio \pm se de 7 experimentos. (B) atropina (0,2 mg/kg) se administró 4 minutos después que el aerosol de keroseno comenzó en A.

Test de comprobación de las propiedades inmunogénicas del keroseno

La LD₅₀ del keroseno para ratones fue de 0,004 ml/g.

La inyección por vía IV de la dosis desencadenante de keroseno no produjo (en el plazo de 1 hora de observación) dificultad respiratoria o muerte en los curieles tratados o en los controles.

Efecto de la histamina sobre la tráquea aislada del curiel sometido a aerosol de keroseno

El análisis estadístico de las curvas dosis-respuesta no demostró diferencias significativas entre los curieles tratados con aerosol de keroseno y los controles en cuanto a la contractibilidad de las tráqueas con las diferentes dosis de histamina.

Efecto in vivo de la histamina sobre el curiel tratado con aerosol de keroseno

El aerosol de histamina al 1% produjo la caída a los curieles tratados con keroseno en 116 ± 14 segundos, y a los curieles controles en 93 ± 9 segundos, tiempos que son estadísticamente no diferentes. Los tiempos de muerte tampoco fueron diferentes estadísticamente, ya que 299 ± 15 segundos fue para los tratados y 305 ± 18 para los controles.

DISCUSION

Es conocido que la anafilaxis⁸ y la inhalación de gases irritantes¹ causan una tríada de respuestas; hiperpnea, broncoconstricción y dificultad respiratoria. Las dos primeras pueden ser debidas a reflejos nerviosos, pues son abolidas al seccionar o anestesiar los nervios vagos¹⁰ y por la administración de drogas parasimpaticolíticas.¹¹² La dificultad respiratoria sólo puede ser estudiada en el hombre, y su mecanismo es complejo. Registros electrofisiológicos de la actividad aferente vagal en los conejos muestran un grupo de terminales nerviosas localizadas en los pulmones y que pueden ser estimuladas mecánicamente.¹¹³ Estas terminales nerviosas son los receptores irritantes pulmonares; dichos receptores no descargan espontáneamente en el animal eupneico anestesiado, pero descargan si el animal respira profundamente o cuando son estimulados química o mecánicamente.

En nuestras condiciones experimentales la inhalación de keroseno durante 4 minutos por los conejos, produjo un incremento en la resistencia pulmonar total de $38 \pm 15\%$ del valor control. La ventilación por minuto incrementó en $13 \pm 11\%$ del valor control. El decremento observado en el

volumen de aire corriente puede ser debido a la disminución de la complianza dinámica pulmonar. Valores similares han sido obtenidos en nuestros laboratorios en experimentos preliminares con los gases de la combustión del keroseno.

El hecho de que los conejos no tuvieron bradicardia, hipotensión o apnea, durante los primeros 4 minutos del aerosol de keroseno sugiere que el keroseno no actúa, fundamentalmente, sobre los receptores pulmonares tipo J, los cuales producen estas respuestas al ser estimulados.¹⁴ Los receptores pulmonares de estiramiento tampoco parecen haber intervenido de manera importante en estas respuestas, porque éstos al ser estimulados producen principalmente broncodilatación.^{14,15}

Nosotros inyectamos atropina por vía IV, 4 minutos después que el conejo comenzó a inhalar los vapores de keroseno. R_T disminuyó significativamente en 1 minuto ($p < 0,05$) y mostró valores muy similares a los controles a los 5 minutos de la Infusión de atropina, lo que sugiere que la broncoconstricción inducida por el keroseno es bloqueada por drogas parasimpaticolíticas.

Grandes dosis de atropina disminuyen la presión arterial, debido a un efecto que no es anticolinérgico.¹⁸ Este mecanismo puede explicar la disminución de la presión arterial sistémica cuando la atropina fue inyectada.

Por otro lado, es bien conocido que sustancias broncoactivas, tales como, la histamina en aerosol, producen mayor broncoconstricción en pacientes bronquíticos crónicos y asmáticos que en los sujetos sanos.^{12,17,18} Nadel ha sugerido que la "sensibilización" de los receptores vagales de las vías aéreas pueden intervenir de manera importante en la hiperirritabilidad bronquial.¹⁹ Lee²⁰ ha observado que el aerosol de ozono produce en el perro una hiperrespuesta bronquial a la histamina que no se observa cuando los animales han sido pretratados con atropina; se ha sugerido que este efecto se deba a un daño del epitelio de las vías aéreas.²¹

En nuestros diseños experimentales, tanto *in vivo* como *in vitro*, no hemos logrado demostrar hiperrespuesta a la histamina en los curieles tratados durante 21 días con aerosol de keroseno, lo cual no elimina esa posibilidad en otras especies de animales, incluido el hombre, o que con otros esquemas de tratamiento sea posible producir hiperrespuesta en las vías aéreas. Tampoco el keroseno mostró propiedades inmunogénicas en el curiel, lo que no descarta que sí la tenga en otras especies.

Nosotros hemos demostrado que la inhalación de los vapores del keroseno por el conejo, produce aguda broncoconstricción, la cual es principalmente mediada por vías reflejas parasimpáticas. Es muy probable que la estimulación de los receptores irritantes pulmonares por los vapores del keroseno pueda explicar, en parte, la disnea y la crisis asmática observada en algunos asmáticos y sujetos aparentemente normales que manipulan diariamente el keroseno.

Agradecimiento

Agradecemos la magnífica colaboración técnica de Zenaida Talón, y la excelente mecanografía de Martha Varona Carrancá.

SUMMARY

Casacó, A. et al. *Actions of kerosene in airways of experimental animal*. Rev Cub Med 22: 5, 1983.

It is stated kerosene, a product distilled from petroleum, is widely used in our country for cleaning, lighting and cooking. One of the authors of this paper has reported a good correlation between use of kerosene and onset of dyspnea in asthmatic patients and apparently healthy individuals. In order to elucidate whether kerosene is able to cause respiratory distress in experimental animals and to find out mechanism of action through which it works, seven rabbits were anesthetized with sodium pentobarbital and the following records were obtained: total pulmonary resistance (R-r); lung dynamic compliance (Cl); minute volume (MV); systemic arterial pressure (SAP); and heart rate (Rh). The rabbits were placed in a special box, and kerosene aerosol was given to them for 9 minutes after control records were taken. At 4 minutes of starting aerosol administration was observed increased Rt in $38 \pm 15\%$ of the control value ($p < 0,05$); decreased Cl in $50 \pm 8\%$ of the control value ($p < 0,05$); increased MV in $13 \pm 11\%$ of the control value ($p > 0,05$); no significant changes were demonstrated by SAP and R_l. Immediately, 0,2 mg/kg of atropine were intravenously injected, and at 1 minute was observed Rt decrement which persists and accentuates at 5 minutes after injection. This effect strongly suggests that in kerosene-induced bronchoconstriction mediate aparasym- pathetic reflexes. For evaluating if kerosene has immunogenic properties, 6 guinea pigs were injected by IP via with 1/10 LDr.i of kerosene; 4 guinea pigs were maintained as controls. Fourteen days following the initial dose, unchaining dose of kerosene was injected by IV via, and observation of animals for one hour did not show kerosene was immunogenic properties in guinea pigs. With the purpose of testing if kerosene aerosol causes hyperresponse at airways of guinea pigs, to 16 of these animals, kerosene aerosol was given 10 minutes daily during 21 days, and 16 were used as controls. To 8 guinea pigs under treatment and to 8 controls, tracheal extirpation was performed, and contrac- tibility with dose of histamine at 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , $3,10^{-4}$ M, was evaluated. TO the rest of the guinea pigs aerosol with 1% histamine was administered, and fall and death time was noted. In the experiments, either *in vitro* or *in vivo* no hyperresponse was observed at airways. We concluded that inhalation of kerosene gases produce in rabbits, acute bronchoconstriction mediated, basically, by parasympathetic reflex via.

RÉSUMÉ

Casaco, A. et al. *Actions du kérosène dans les voies aériennes de l'animal d'expérience*. Rev Cub Med 22: 5, 1983.

Le kérosène est un produit de la distillation du pétrole, qui est largement utilisé dans notre pays pour nettoyer, illuminer et cuisiner. L'un des auteurs de ce travail a rapporté une bonne corrélation entre l'emploi du kérosène et l'apparition de dyspnée chez des patients asthmatiques et chez des sujets apparemment sains. Afin d'éclaircir si le kérosène est capable de produire une détresse respiratoire chez les animaux d'expérience et afin de chercher le mécanisme d'action à travers lequel il agit, l'on a enregistré la résistance pulmonaire totale (Rt), la compliance dynamique pulmonaire (CL), le volume par minute (V_E), la pression artérielle systémique (SAP) et la fréquence cardiaque (f_c), sur 7 lapins anesthésiés au pentobarbital sodique. Les lapins ont été mis dans une cage spéciale et, après avoir pris tous les enregistrements de contrôle, on leur a administré de l'aérosol au kérosène pendant 9 minutes. Quatre minutes après avoir commencé

L'administration de l'aérosol, il a été constaté une augmentation en R_r de $38 \pm 15\%$ de la valeur de contrôle ($p < 0,05$); C_i a diminué en $50 \pm 8\%$ de la valeur de contrôle et f_c n'ont pas montré de changements significatifs. Immédiatement, ils ont été injectés par voie intraveineuse (0,2 mg/kg d atropine), et il a été observé, au bout d'une minute, une chute en R_r qui a persisté et qui s'est accentuée 5 minutes après l'injection. Cet effet suggère fortement que dans la broncho-constriction induite par le kérosène interviennent des mécanismes réflexes parasympathiques. En vue d'évaluer si le kérosène a des propriétés immunogéniques, six cobayes ont été injectés par voie IP avec 1/10 de la LD₅₀ du kérosène; quatre cobayes ont été maintenus comme témoins; quatorze jours après la dose initiale, la dose déclenchante de kérosène a été injectée par voie IV, et

l'observation des animaux pendant une heure n'a pas montré, chez les cobayes, que le kérosène possède des propriétés immunogéniques. Afin de tester si l'aérosol au kérosène produit une hyper-réponse dans les voies aériennes des cobayes, 16 cobayes ont été soumis à aérosol au kérosène pendant 21 jours avec une durée par jour de 10 minutes; 16 ont été maintenus comme témoins. L'on a prélevé les trachées de 8 cobayes traités et de 8 cobayes témoins, et il a été évalué la contractilité à l'histamine en doses de 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} et $3,10^{-4}M$. Les autres cobayes ont reçu de l'aérosol à l'histamine à 1%, et il a été enregistré le temps de chute et de mort. On n'a pas observé d'hyper-réponse des voies aériennes ni dans les expériences *in vitro* ni dans les expériences *in vivo*. Les auteurs concluent que l'inhalation des vapeurs du kérosène produit, chez le lapin, une importante broncho-constriction, notamment à médiation des voies réflexes parasympathiques.

BIBLIOGRAFIA

1. Sellick, H.; J. G. Widdicombe: Stimulation of lung irritant receptors by cigarette smoke, carbon dust and histamine aerosol. *J Appl Physiol* 31; 15, 1971.
2. Szereda-Przestaszewska, M.; J. G. Widdicombe: Reflex changes in the lumen of cat larynx due to chemical irritation of the upper airways. *J Physiol* 232: 80, 1973.
3. Szentivanyi, A.: The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 42: 203, 1968.
4. Rodríguez de la Vega, A. y otros.: Factores ambientales en relación con la evolución del asma bronquial con especial referencia al keroseno. Jornada Científica. Hospital Universitario "Calixto García". Ciudad de La Habana, Cuba, 1981.
5. Amdur, M. O.; J. Mead: Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pig. *Am J Physiol* 192: 364, 1958.
6. Prieur, D. J. et al.: Procedures for preclinical toxicologic evaluation of cancer chemotherapeutic agents: protocols of the laboratory toxicology. *Cancer Chemother Rep* 4:1, 1973.
7. Litchfield, J. T.; F. Wilcoxon: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96: 99, 1949.
8. Karczewski, W.: The electrical activity of vagus nervous in anaphylactic shock. *Acta Allergol* 7: 334, 1962.
9. Karczewski, W.; J. G. Widdicombe. The role of the vagus nerves in the respiratory and circulatory reactions to anaphylaxis in rabbits. *J Physiol (Lond)* 201: 293, 1969.
10. Aviado, D. M.; F. Palacek. Pulmonary effects of tobacco and related substance. II Comparative effects of cigarette smoke, nicotine and histamine on the anesthetized cat. *Arch Environ Health* 15: 194, 1967.
11. Nadel, J. A.; J. H. Comroe: Acute effects of inhalation of cigarette smoke on airway conductance. *J Appl Physiol* 16: 713, 1961.
12. Simonsson, B. G. et al.: Role of autonomic nervous system and the cough reflex in the increased responsiveness of airways in patients with obstructive airway disease. *J Clin Invest* 46:1812, 1967.
13. Widdicombe, J. G.: Reflexes from the lungs in the control of breathing. Pages 239-278. In: *Recent Advances In Physiology*. Churchill Livingstone, Edinburgh and Lond, 1974.

14. *Widdicombe, J. G.; M. Glogwska*: Relative roles of irritant, type— J and pulmonary stretch receptors in lung reflexes. *Acta Neuribiol Exp* 33: 31, 1973.
15. *Sampson, S. R. et al.*: Properties of rapidly adapting vagal receptors in intrapulmonary airways. Pages 197-209 In: *Muscular Exercise and the Lung*. Wisconsin, University of Wisconsin, 1977.
16. *Cullimbine, H.*: Cholinergic blocking drugs: Fourth Edition, pages 608-626. In: *Drill's Pharmacology in Medicine*. Me Graw Hill Book Company, 1971.
17. *Curry, J. J.*: The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* 25: 785, 1946.
18. *Simonsson, B. G.*: Clinical and physiological studies on chronic bronchitis. III. Bronchial reactivity to inhaled acetylcholine. *Acta Allergol* 20: 325, 1965.
19. *Nadel, J. A.*: Struture-function relationships in the airways: bronchoconstriction mediated via pulmonary arteries. *Med Thorac* 22: 231, 1965.
20. *Lee, L. Y. et al.*: Effect of ozone on brochomotor response to inhaled histamine aerosol in dogs. *J Appl Physiol* 43: 626, 1977.
21. *Scheel, L. D. et al.*: Physiologic, biochemical, immunologic, and pathologic changes following ozone exposure. *J Appl Physiol* 17: 67, 1959.

Recibido: 26 de febrero de 1982.

Aprobado: 16 de septiembre de 1982.

Dr. *Angel Casaco*
CENIC. 36 y 152
Municipio Playa
Ciudad de La Habana