

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA ICBP "VICTORIA DE GIRÓN"

Control de la respiración en conejos anestesiados

Por los Dres.:

MARTA PERNAS²², ROBERTO ROJAS²³, JOSE JULIAN ALMIRALL²⁴ y ANTONIO BARBER^{***}

Pernas, M. y otros. *Control de la respiración en conejos anestesiados* Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Se emplearon tres anestésicos distintos, de uso frecuente, en experimentación, con el objetivo de determinar si los mismos introducían alguna variación en el control de la duración y la amplitud del ciclo respiratorio en el transcurso de un experimento. Se usó el cortejo de alrededor de 2,5 kg. El patrón ventilatorio de los animales se registró en un polígrafo mediante el uso de un neumotacógrafo, y obtuvo el volumen mediante la integración de la señal de flujo. Los anestésicos utilizados fueron el uretano (1,5 g/kg intraperitoneal), pentobarbital (30 mg/kg endovenoso), y la mezcla cloralosa-uretano, la cual era administrada inyectando primero uretano 0,4 g por kg endovenoso y después cloralosa (60 mg/kg endovenosa). Los resultados fueron analizados a partir de las relaciones existentes entre el volumen corriente (V_T), el tiempo de inspiración (T_i) y tiempo de espiración (T_p), relacionando V_T vs. T_i , V_T vs. T_p y T_i vs. T_p . Los resultados sugieren que el uso de los distintos anestésicos introduce diferencias sobre el control de la ventilación, entre las que se destacan una menor velocidad media de flujo inspiratorio (V^i/T_i) y un mayor umbral para el reflejo de Hering-Breuer al usar el pentobarbital y la cloralosauretano con respecto al uretano. Esto nos permite conocer las condiciones de base desde el punto de vista respiratorio de un conejo anestesiado, que será anestesiado con variados fines experimentales.

INTRODUCCION

El efecto de los anestésicos sobre la función respiratoria se ha estudiado principalmente desde dos puntos de vista: 1) analizando los efectos sobre el funcionamiento neuronal de los centros respiratorios; 2) analizando la modificación que producen los anestésicos a las respuestas respiratorias frente a distintos fármacos.

En los últimos años se ha introducido un nuevo método de análisis del control de la respiración a partir de los trazados espirográficos que se obtienen en el hombre y en los animales, abriéndose así un nuevo campo para el estudio del efecto de los anestésicos con animales respirando espontáneamente, tomándose en cuenta toda su función respiratoria y no solamente las descargas de neuronas aisladas.

22 Especialista en fisiología. ICBP. "Victoria de Girón". Cuban Ciudad de La Habana.

23 Especialista en farmacología. CENIC. Cubanacán. Ciudad de La Habana.

•• Candidato a Doctor en Ciencias. ICBP. "Victoria de Girón".

Es propósito de este trabajo hacer un análisis comparativo de los efectos que sobre el control respiratorio tienen tres anestésicos de uso frecuente en el laboratorio para, de esta forma, poder determinar cuáles son las condiciones de base de una preparación animal relacionada con el estudio del control respiratorio.

MATERIALS Y METODO

La especie animal utilizada fue el conejo; el sexo y el peso de los animales aparecen expuestos en el cuadro.

Conejo	Peso	Sexo
A-1	2,4 Kg	Masc.
A-2	2,53 Kg	Masc.
A-3	2,3 Kg	Masc.
A-4	2,87 Kg	Masc.
B-1	2,75 Kg	Fem.
B-2	2,25 Kg	Fem.
B-3	2,06 Kg	Fem.
B-4	2,67 Kg	Fem.
C-1	2,74 Kg	Fem.
C-2	2,6 Kg	Masc.
C-3	2,4 Kg	Masc.
C-4	2,92 Kg	Masc.

Los animales fueron divididos en tres grupos de cuatro conejos cada uno (grupos A, B y C). Los del grupo A fueron anestesiados con uretano administrado por vía intraperitoneal, en una dosis de 1,5 g por kg de peso. Los del grupo B fueron anestesiados con pentobarbital sódico administrado por vía endovenosa muy lentamente a través de una de las venas dorsales de la oreja, en dosis de 30 mg por kg de peso, con dosis de mantenimiento de 5 mg por kg de peso. Los del grupo C fueron anestesiados mediante una mezcla de cloralosauretano, administrada inyectando primero el uretano en una dosis de 0,4 g por kg de peso, y después la cloralosa utilizando 60 mg por kg de peso, también por vía endovenosa.

Se observó el comportamiento de los animales desde el punto de vista respiratorio a lo largo de dos horas, durante las cuales se registró al espirograma de donde se obtuvo el volumen de ventilación pulmonar (Vt), el tiempo de respiración (T) y el tiempo de espiración (TE).

El espirograma se obtuvo mediante un neumotacógrafo de tamaño apropiado para el conejo. La señal de flujo de aire respirado por el animal obtenida fue integrada electrónicamente, consiguiéndose así la señal del volumen del aire respirado. Estas señales fueron amplificadas.

ANALISIS DE LOS DATOS

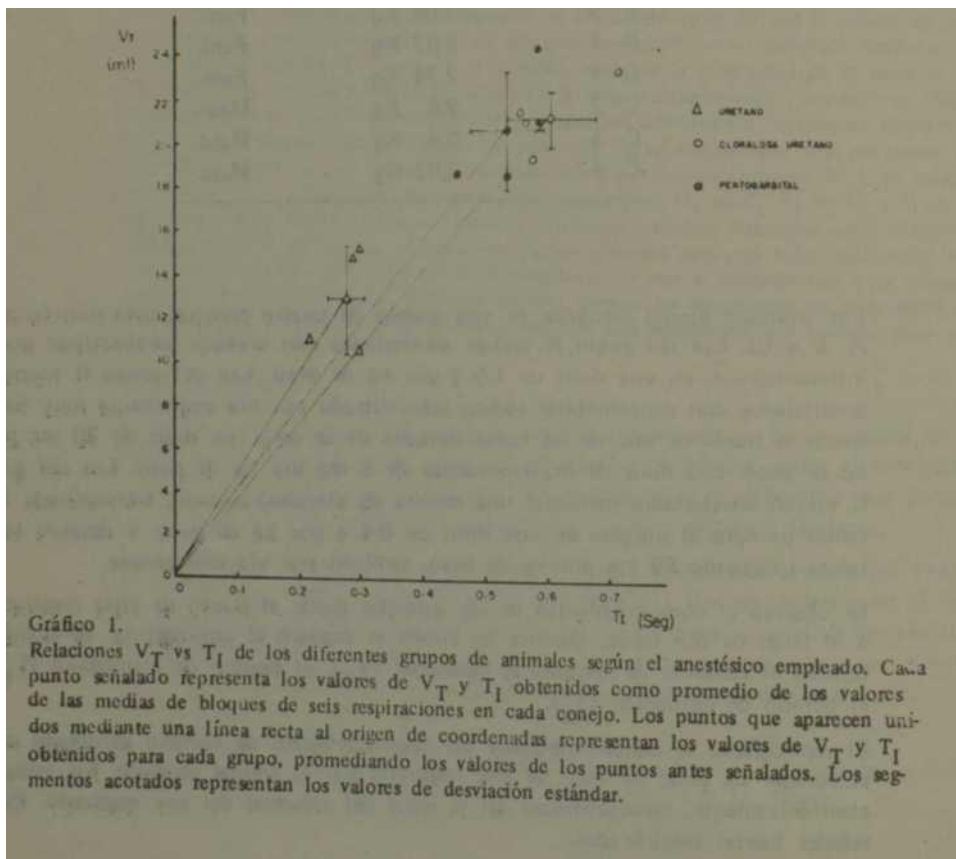
En el registro espirometrico que se obtuvo se hicieron mediciones de las variables mencionadas anteriormente en seis respiraciones consecutivas, tomadas en intervalos de diez minutos. Así, se confeccionaron bloques de seis respiraciones, hallándose las medias de las distintas variables en cada uno de los bloques y posteriormente, las medias generales a partir de estos datos.

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante el procedimiento gráfico propuesto por **Clark y Ven Euler** (1972),¹ consistente en relación al volumen corriente en tiempo de inspiración, volumen corriente con tiempo de espiración y tiempo de inspiración con tiempo de espiración empleándose, las medias generales de dichos perímetros obtenidos en cada conejo.

RESULTADOS

Análisis comparativo de la regulación entre el volumen corriente con el tiempo de inspiración con los tres anestésicos empleados.

El gráfico 1 muestra los puntos obtenidos al graficar los valores medios de volumen corriente y tiempo de inspiración calculados para cada conejo. SE OBSERVA



también los puntos obtenidos como promedio de los anteriores correspondientes a cada uno de los anestésicos y se señala, además, la desviación estándar en cada caso (gráfico 1).

Como se observa, los animales anestesiados con uretano (grupo A) en general y de forma consistente establecen su ventilación a valores de volumen corriente y tiempo de inspiración más bajos que aquéllos que fueron anestesiados con pentobarbital o cloralosa-uretano.

La velocidad media de flujo inspiratorio ($V-r/T_i$), como puede observarse en el gráfico 1, fue mayor con el uretano que con los otros dos anestésicos.

Análisis comparativo entre el volumen corriente y el tiempo de espiración con los tres anestésicos empleados

Los puntos representados en el gráfico 2 fueron obtenidos de forma similar que los del gráfico 1. Los mismos muestran, desde el punto de vista respiratorio, el diferente comportamiento de los conejos según el anestésico empleado, señalándose además la desviación estándar en cada caso. Los conejos del grupo A presentaron valores de volumen corriente y tiempo de expiración menores que los de los grupos B y C. Entre estos últimos no se señalan diferencias en cuanto a los valores de es-

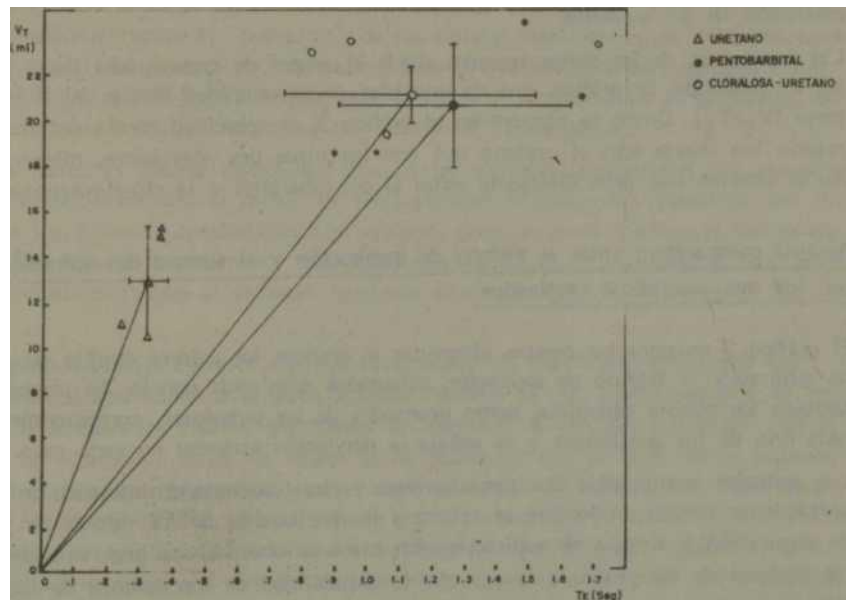


Gráfico 2.
Relaciones de V_j vi T_j de los diferentes grupos de animales según el anestésico empleado. Cada punto señalado representa los valores de V_j y T_j obtenidos como promedio de los valores de las medias de bloques de seis respiraciones en cada congo. Los puntos que aparecen unidas mediante una línea recta al origen de coordenadas representan los valores de j - y T_j obtenidos para cada grupo promediando los valores de lo» puntos antes señalados. Los «stijii fDto» acotados representan los valores de desviación estándar.

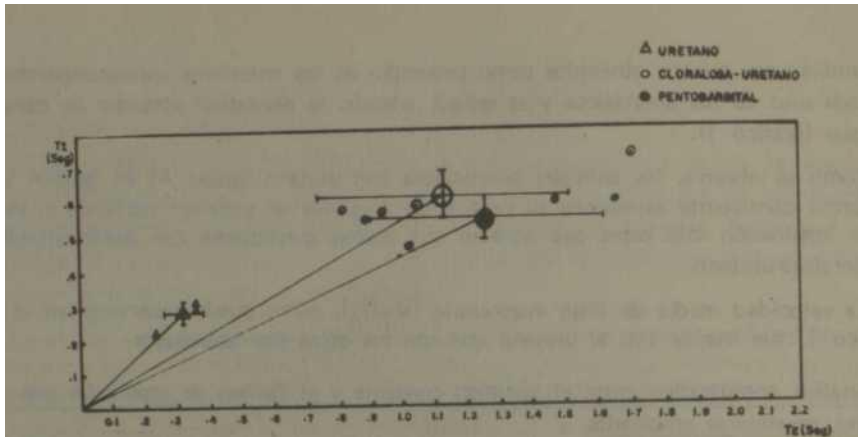


Gráfico 3. Relaciones de T_i vs T_e de los diferentes grupos de animales según el anestésico empleado. Cada punto señalado representa los valores de T_i y T_e obtenidos como promedio de los valores de las medias de bloques de seis respiraciones en cada conejo. Los puntos que aparecen unidos mediante una línea recta al origen de coordenadas representan los valores de T_i y T_e obtenidos para cada grupo promediando los valores de los puntos antes señalados. Los segmentos acotados representan los valores de desviación estándar.

tas variables, pero se destacan, sin embargo, la gran variabilidad en el tiempo de espiración de los animales.

Las pendientes de las rectas trazadas desde el origen de coordenadas hasta los puntos en este tipo de gráfica, nos da una idea de la velocidad media del flujo espiratorio (V_J/T_E). Como se observa en el gráfico 2, la velocidad media del flujo espiratorio fue mayor con el uretano que con los otros dos anestésicos, mientras que no se observa una gran diferencia entre el pentobarbital y la cloralosa-uretano.

Análisis comparativo entre el tiempo de inspiración y el tiempo de espiración con los tres anestésicos empleados

El gráfico 3 muestra los puntos obtenidos al graficar los valores medios de tiempo de inspiración y tiempo de espiración calculados para cada conejo. Se observan también los puntos obtenidos como promedio de los anteriores, correspondientes a cada uno de los anestésicos y se señala la desviación estándar en cada caso.

Los animales anestesiados con pentobarbital y cloralosa-uretano muestran un comportamiento similar en lo que se refiere a la distribución de los valores de tiempo de inspiración y tiempo de espiración. En estos se observa una gran variabilidad de los tiempos de espiración, a la vez que la variabilidad de los tiempos de inspiración es mucho menor; los valores de ambos tiempos fueron relativamente elevados.

Los animales anestesiados con uretano mostraron un comportamiento diferente; en ellos los valores observados de tiempo de inspiración y tiempo de espiración, en general, fueron menores que los de los otros dos grupos, y se evidenciaba una relación bastante estrecha entre ambos tiempos.

DISCUSION

En el gráfico en que se relaciona volumen corriente con tiempo de inspiración, se puede realizar un análisis que comprende dos partes fundamentales: 1) la relacionada con la intensidad o magnitud del "comando" enviado por los centros respiratorios a los músculos respiratorios; 2) la relacionada con la influencia del reflejo vagal de Hering-Breuer sobre el "comando" de los centros respiratorios.

La primera parte relacionada con la magnitud o intensidad del "comando" respiratorio se establece observando las pendientes de las líneas trazadas desde el origen de coordenadas hasta los diferentes puntos. Debe notarse que esta pendiente representa la intensidad del flujo inspiratorio, puesto que está conformada por las variaciones del volumen corriente durante el tiempo de inspiración. Por lo tanto, mientras mayor es la pendiente de estas líneas, mayor es la intensidad del flujo inspiratorio y mayor se entiende que es el "comando" enviado por los centros respiratorios hacia los músculos respiratorios (**Gautier**, 1969;* **Gardner**, 1975²⁵). De este análisis se desprende que los animales anestesiados con la mezcla cloralosa-uretano o con pentobarbital, el "comando" inspiratorio se encuentra disminuido, como promedio, con relación a los animales anestesiados con uretano.

En cuanto a la segunda parte del análisis referente a la influencia del reflejo vagal de Hering-Breuer sobre el "comando" de los centros respiratorios, se toma en cuenta la duración del tiempo de inspiración, pues es precisamente esta variable sobre la que influye el reflejo, haciéndola más corta, cuanto más activo es el reflejo, sin tener influencia sobre la intensidad del "comando" inspiratorio.

De esta forma es posible comprobar que en los animales anestesiados con pentobarbital o cloralosa-uretano el reflejo de Hering-Breuer se encuentra deprimido con relación a los animales anestesiados con uretano, pues en estos últimos el tiempo de inspiración fue consistentemente más corto que en los otros animales, lo cual trajo como consecuencia que el volumen corriente alcanzado fuera menor que en los otros.

La relación existente entre V_t y TE no contiene un significado fisiológico tan bien caracterizado como la relación anterior, aunque se han hecho estudios en los que se relacionan los efectos que tienen los cambios de volumen pulmonar con el tiempo de espiración, entre los cuales se ha planteado que el flujo medio espiratorio está continuamente regulado por el vago [**Knox**, 1973/* **Barcllett** y **Remmers**, 1975;²⁶ **Remmers**, 1976⁵), siendo frenada en forma variable la salida del aire por la contracción antagónica de los músculos laríngeos y el diafragma. Además, el volumen espiratorio final y el tiempo de espiración se encuentran determinados también por un mecanismo de retroalimentación vagal dependiente del volumen espirado. Estos mecanismos del control de la espiración se encuentran relacionados de forma que a una mayor velocidad de colapso pulmonar se asocia un inicio más precoz de la siguiente inspiración.

En el gráfico en que se relaciona el volumen corriente con el tiempo de espiración, el análisis que se realiza es el concerniente con la magnitud de la intensidad del flujo espiratorio, partiendo de la observación de las pendientes de las líneas trazadas desde el origen de coordenadas hasta los diferentes puntos. Debe notarse que en ese gráfico, al igual que en la anterior, esta pendiente representa la intensidad

de flujo, pero en este caso, espiratorio, puesto que está conformada por las variaciones de volumen pulmonar durante el tiempo de espiración. Por lo tanto, mientras mayor es la pendiente de estas líneas, mayor es la velocidad del flujo espiratorio. De este análisis se desprende que en los animales anestesiados con cloralosa- uretano o pentobarbital, el flujo espiratorio se encuentra disminuido como promedio, con relación a los animales anestesiados con uretano. Es de notar, además, que en estos últimos los valores de flujo espiratorio son mucho menos variables que en los animales de los otros dos grupos. Todo esto es compatible con el planteamiento de que los controles vagales que regulan el flujo espiratorio y el tiempo de espiración se encuentran deprimidos en los animales anestesiados con pentobarbital y cloralosa-uretano con relación a los animales anestesiados con uretano.

La relación entre T_i y T_f ha sido relativamente poco estudiada, encontrándose que están relacionadas de una forma lineal cuando se aumenta la ventilación por hipercapnia (**Clark y Voti Euler**, 1972; **Widdicombe** y **Winning**, 1974⁷), mientras que en sujetos respirando espontáneamente están correlacionadas por lo general de una forma positiva, aunque dicha correlación no es muy elevada (**Newson Davis y Stagg**, 1975[®]).

El gráfico en que se relaciona el tiempo de inspiración con el tiempo de espiración, nos permite observar la interrelación existente entre estas dos variables. En los conejos anestesiados con uretano es de notar que un rango estrecho de valores de tiempo de inspiración se corresponde con un rango igualmente estrecho de tiempos de espiración; luego, en este caso podemos afirmar que existe cierta dependencia entre la duración de ambas fases, lo que a la vez nos sugiere que el reflejo de Hering-Breuer al determinar el tiempo que dura la inspiración estará determinando el tiempo que durará la espiración (**Clark y Von Euler**, 1972).

En los casos de los animales anestesiados con pentobarbital y cloralosa-uretano, si bien los tiempos de inspiración se hallan limitados en un rango relativamente estrecho, los tiempos de espiración oscilan dentro de valores relativamente amplios, lo cual nos sugiere que existe cierta independencia entre los factores que limitan ambos tiempos. Esto indica que la actividad del reflejo Hering-Breuer tiene poca influencia en la determinación del tiempo de espiración, o que en general, los mecanismos de información periférica a los centros respiratorios se encuentran deprimidos o abolidos, es decir, la función vagal se encuentra deprimida o abolida en los animales anestesiados con pentobarbital o cloralosa-uretano.

CONCLUSIONES

1. La acción del reflejo de Hering-Breuer, que consiste en disminuir el tiempo de inspiración y el volumen corriente, es reducida por el pentobarbital y la cloralosa- uretam en comparación con el uretano.
2. Las velocidades de flujo medio inspiratorio y espiratorio de los animales anestesiados con pentobarbital o con cloralosa-uretano son en promedio menores que las observadas en los animales anestesiados con uretano.
3. El tiempo de espiración de los animales bajo los efectos del pentobarbital y cloralosa-uretano, oscila entre límites relativamente amplios y con cierta independencia del tiempo invertido por los animales en la inspiración.

4. Los resultados sugieren que durante la anestesia con pentobarbital y con cloralosa-uretano, la actividad de los centros respiratorios y la actividad vagal se encuentran deprimidas en comparación con el estado funcional observado por el uso del uretano.

5. El uso de distintos anestésicos introduce diferencias en las condiciones de base del control respiratorio en los animales; estas diferencias deben tenerse en cuenta al usar modelos animales con estos anestésicos para estudios del control respiratorio.

SUMMARY

Pernas, M. et al. Respiratory control in anesthetized rabbit Rev cub Med (Supl.) 21: 2,

Three different anesthetics, frequently used for experimentation, were employed in order to determine if using them any kind of variation was introduced in controlling duration and extent of respiratory cycle during an experiment course. The experimental rabbit had a weight of approximately 2,5 kg. Animals' ventilatory pattern was recorded in a polygraph using a pneumotachograph, and volume was obtained by flow signal integration. Urethane (1,5 g/kg, intraperitoneal), pentobarbital (30 mg/kg, endovenously), and mixed chloralose-urethane, which was administered first injecting urethane (0,4 g/kg, endovenously) followed by chloralose (60 mg/kg, endovenously) were anesthetics used. Results were analyzed from existing relationships among tidal volume (V_t), inspiration time (T_i), and expiration time (T_e) relating V_t vs T_e and T_i vs T_e . Results suggest that use of different anesthetics introduces differences on respiratory control, where minor mean velocity for inspiratory flow (V_t/T_i) and greater threshold for Hering-Breuer reflex stand out regarding urethane use, when using pentobarbital and chloralose-urethane. It allows us to know basic conditions from respiratory point of view in an anesthetised rabbit, that will be anesthetised with different experimental purposes.

RESUME

Pernas, M. et al. Contrôle de la respiration chez des lapins anesthésiés. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

Nous avons employé trois anesthésiques différents, d'emploi fréquent, en expérimentation, en vue de déterminer s'ils introduisaient quelque variation dans le contrôle de la durée et de l'amplitude du cycle respiratoire au cours d'un essai. Il a été employé des lapins d'environ 2,5 kg de poids. Le patron ventriculaire des animaux a été enregistré avec un polygraphe, au moyen de l'emploi d'un pneumotachographe, et il a été obtenu le volume moyennant l'intégration du signal de flux. Les anesthésiques utilisés ont été l'uréthane (1,5 g/kg par voie intrapéritonéale), le pentobarbital (30 mg/kg par voie endoveineuse), et le mélange chloralose-uréthane, lequel était administré en injectant d'abord de l'uréthane (0,4 g/kg par voie endoveineuse), et ensuite, du chloralose (60 mg/kg par voie endoveineuse). Les résultats ont été analysés à partir des rapports existants entre le volume courant (V_t), le temps d'inspiration (T_i) et le temps d'expiration (T_e), en établissant la relation V_t vs T_e et T_i vs T_e . Les résultats suggèrent que l'emploi des anesthésiques introduit des différences sur le contrôle de la respiration, dont: une vitesse moyenne de flux inspiratoire (V_t/T_i) inférieure, et un seuil supérieur

pour le réflexe de Hering-Breuer lors d'utiliser le pentobarbital et le chloralose-urethane, par rapport à l'uréthane. Ceci nous permet de connaître les conditions de base du point de vue respiratoire d'un lapin anesthésié, lequel sera anesthésié à des fins expérimentales diverses.

РЕЗКМЕ

ИорНас, М. Ко ht по JB amanux y aH90TS3np0BaHHiiz spoja
ICOB. Rev Cub Med (Supl.) 21: 2, 1982.

3 3KcnapiiMOHTe. ôhæs npzMSHSU tde cto npHMSHarnaiaca aHacTe- 3Hpvinae
onaitCTBa B iiejün: ojpöüejssiK BHSBBarT hæj hst stk aE8 CTa3Hpvinae
cpeact.Ba HexoTodia h3M9K8hhh b xoHTpoja
npouojoa- t9æehooth h aMrmeryaa sixaT9Jii>Horo Gjutaa bo Bpaiflt
npobaaaHEH- 3KcnephjiaHTa. Dpa oeui Hcno-iisoBaH xpoxax.
npHOJi23.a?eja- hhm Bacom 2.5 Xr. BaHTijsTopHHä oöüasan xübothhz Oiu
3apamoI papqBañ c noMomTD npzsiaHaHia
H8BMOTfKtpeça, a rasa« noyxehK ooiemH
nocpeictBOM. npzMfiHOHUH oETHajja nroxa.
HpaMeHEsmaiiz za- 3KcnapcMaHTT
aHacT93HpynsE5ta cpaXTBaira .HBjiHjaöi; ypaTas -
(1.5 r/Xr BHvTpHönaHoAj, dbht OäapbzTfijiB (30 icr/Xr 3kbob8ho3- hhh) h
cmbcb Morajio3H yparasa xoTCpaa öHJia BBajuaM c no
moule aHeimHH b nawa ypeTe.Ha (0,4 iuxr shjobbhosh) i 3a- T8M
XJioaJ03H (60 MT/XT 9H30B4X03HO). UOJyieHHHa TamQf
oopa - 30M pa3y.jiiTaTH öüo npoaHajra3xpcBaHH, hcioää H3 OTHomaHHfl, ex
HrecTBymi MexHy oöhtohii oöiomom 'v). BpsMaHaM bshzshe?
H Bp8M9H8M BHJHXaHRH (T^), vBH3HBiW*7~ v, X jr va,
-- Ml- ti va, T. Pa3yjn>TatH tpeñojiajai« ^fo HÖnoJtiäeitäKH«
pS3nre- khx aHeofasHpyttnuç cpeactB.bhoçht pss-areaa
b koetpojib SHxaaa cpajt* xoTopiix Bimajwatca
HH3Kaç cpéiasa cxopocTi» BjcccaTejiHO re
noroxa ;v,r/Tj) a bhçokh! nopop. juii pa^jietca Hering-
3reue: npa npH,V8H8HIK flaHToCapanTaah a
CMecz xJioajiosH u yperana. zc OTHOY8H2C X yp8" <IHy.
310 n03B0JH8T H8M Hsyxalli 0CH0BH8 yuTO- bhs C
totoh 3peHn>i mxaHEfl y apectasapoBSHHoro
KpoimKa. aHec- T83M xcropcto 0Cym8CTBJD19TCH C
tiOMOUii) UpHM8H8HJIH DF3JHTOHX- aH+0Tt3apyiiExx cpeactB 0
axcrtapaveHTajiiHMCi hb^iime.

BIBLIOGRAFIA

1. *Clark, F.J.; C. von Euler.* On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol (Lond)* 222: 267, 1972.
2. *Gautier, H.* Effects compares de stimulations respiratoires specifiques es de l'activita mentale sur la forme du spirogramme de l'homme. *J Physiol (Paris)* 61: 31, 1969.
3. *Gardner, W.N.* Analysis of breathing patterns in man. *Bull Physiopathol Resp* 11: 78, 1975.
4. *Knox, C.K.* Characteristics of inflation and deflation during expiration in the cat. *J Neurophysiol* 36: 284, 1973.
5. *Bartlett, Jr. D.; J.E. Remmers.* Reflex control of expiratory airflow and duration. *J Physiol (Lond)* 247: 22P, 1975.

116

RCMS - 1982

6. Remmers, J.E. Analysis of ventilatory response. *Chest (Suppl)* 70: 134, 1976.
7. Widdicombe, J.G.; A. Winning. Effects of hypoxia, hypercapnia and changes in body temperature in the pattern of breathing in cats. *Resp Physiol* 21: 203, 1974.
8. Newsom Davis, J.; D. Stagg. Interrelationships of the volume and time components of individual breaths in resting man. *J Physiol* 245: 481, 1975.

Recibido: 5 de noviembre de 1980.

Aprobado: 20 de enero de 1981.

Dra. Marta Pemas Dirección Calle 19 No. 810 el 2
y 4, Vedado Ciudad de La Habana.