

ESTUDIS SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DEL XOC. SENSIBILITAT A L'ADRENALINA EN DIFERENTS FORMES D'HIPOTENSIÓ¹

per

F. DOMÈNECH I ALSINA

Acció de l'adrenalina en diferents formes d'hipotensió.
Kuwahata (1) estudia l'efecte hipertensor de l'adrenalina en conills en estat d'hipotensió sanguínia, provocada per diferents agents (nitrit d'amil, hidrat de cloral, hemorràgia, secció dels esplànctics, secció medul·lar). L'acció hipertensora es presenta en tots aquests casos d'una manera clara, però l'altura absoluta de l'augment de tensió no arriba a l'altura màxima que s'obté en els animals normals. L'efecte hipertensor menor és l'obtingut en la hipotensió provocada pel cloral, i segueixen la hipotensió del nitrit d'amil, la de l'emorràgia; l'efecte hipertensor és màxim en la hipotensió que segueix a la secció dels esplànctics o de la medul·la. L'adrenalina és menys activa, per tant, en les intoxicacions. Per a l'autor, l'efecte menor en l'hemorràgia que en la secció nerviosa s'explicaria per un fet purament mecànic.

1. Aquest treball forma part d'una sèrie experimental dedicada a l'estudi de diferents problemes de la fisiopatologia del xoc. Vegeu F. DOMÈNECH I ALSINA, *Trab. Inst. Fis.*, III, *Revis. Cir. Barc.*, vol. IV, pàg. 369, any 1932; i *Journ. of Phys.*, vol. LXXVIII, pàg. 54, any 1933.

Machii (2) obté resultats que confirmen en part els de Kuwahata. Obtinguda en conills la hipotensió, estudia la dosi d'adrenalina que encara actua com a hipertensora. En tots els casos la hipotensió reacciona més sensiblement a l'adrenalina que normalment, mentre les parets vasculars estan en bon estat; però en el cas contrari, passa al revés. La sensibilitat a l'adrenalina és major després de la secció de la medulla, un xic més petita després de la secció dels esplànquics o intoxicació lenta pel nitrit d'amil i encara menor en la hipotensió produïda per sagnia o hidrat de cloral.

Molinelli (3) observa que la reacció hipertensiva a la injecció intravenosa d'adrenalina en els gossos, amb intoxicació diftèrica, és més petita que en els animals normals.

Influència d'algunes corbes d'hipotensió sobre la secreció adrenal. — La producció d'adrenalina ha estat estudiada en gran nombre de processos hipotensius. L'ús de tècniques distintes, sobretot d'anestèsia i de determinació d'adrenalina, ha estat causa de resultats algunes vegades discordants. Amb tot, a mesura que s'han anat assenyalant les causes d'error i perfeccionant els procediments, els resultats semblen coincidir en el sentit de comprovar una hiperproducció d'adrenalina en gran nombre de processos hipotensius. Els investigadors japonesos sobretot, amb l'ús del mètode descrit per Sataka, Sugawara i Watanabe (4), han obtingut resultats molt concordants (experiments amb gossos sense lligar l'animal, sense anestèsia, sense laparotomia i sense dolor; investigació d'adrenalina pel seu efecte sobre el budell del conill).

Així, per exemple, Saito (5) compara l'efecte de l'hemorràgia investigant successivament amb la tèc-

nica corrent (Cavapocket i anestèsia etèria) i amb la tècnica sense anestèsia. Mentre que amb els experiments de tècnica corrent, observa que la sagnia d'una cinquena part del volum sanguini dóna lloc solament a un petit augment de la producció d'adrenalina i la sagnia d'una desena part no produeix un efecte marcat, observa que en els experiments sense anestèsia, la sagnia d'una desena part augmenta ja de dues a deu vegades l'alliberament d'adrenalina; la sagnia d'1/3 a 2/5, de deu a trenta vegades; com més gran és l'hemorràgia, més dura la hipersecreció. És possible que aquesta influència de l'anestèsia expliqui els resultats negatius d'alguns autors [Trendelenburg (6) i Stewart i Rogoff (7)]; altres autors, amb diversos mètodes, havien obtingut ja resultats positius: Bedford (8), Hara (9), Tournade i Chabrol (10), etc.

Encara és més notable la influència de l'anestèsia sobre els efectes provocats per l'estimulació sensitiva. Sugawara, Vatanabe i Saito (11) mentre en els animals anestesiat troben resultats positius solament en la meitat dels casos, en els animals no anesiats observen que l'estimulació elèctrica del nervi mitjà dóna lloc a una acceleració constant de la producció d'adrenalina, que durant l'excitació sensorial és quatre o cinc vegades més forta que en el període de repòs. Possiblement també la influència de l'anestèsia explicaria els resultats negatius obtinguts per altres autors anteriors i conformaria els resultats positius que ja s'havien assenyalat.

L'augment de la secreció d'adrenalina ha estat assenyalada, a més, en una multitud de processos: xoc anafilàctic [Tournade i Hermann (12)]; xoc provocat per la injecció intravenosa de peptona [Tournade i Hermann (13)]; Satake (14); sota l'acció de l'acetilcolina [Raymond, Hamet (15)]; en la intoxicació per la guanidina [Satake (16)].

TREBALL EXPERIMENTAL

Ens hem proposat d'estudiar en el gos les possibles variacions que l'acció hipertensora de l'adrenalina podria sofrir per efecte de diferents causes d'hipotensió. Han estat estudiats els efectes de l'hemorràgia, de la injecció d'histamina, de l'anestèsia raquídia, de la secció medul·lar, dels estiraments mesentèrics, de l'estirament del ciàtic, de l'atríció muscular i de la irrigació peritoneal hipertònica que hem descrit com a causa de xoc (17).

S'han combinat en alguns experiments la secció medul·lar a alguna de les altres causes d'hipotensió, a fi de veure si la secció medul·lar podia modificar els efectes dels altres agents.

En alguns experiments s'ha estudiat l'efecte de les injeccions intravenoses de grans quantitats de sèrum, per veure si l'augment del volum sanguini modificaria la resposta a l'adrenalina disminuïda per efecte de la causa d'hipotensió estudiada.

TÈCNICA GENERAL

Trenta-cinc experiments en gossos anestesiats amb cloralosa. Inscripció de la pressió arterial en l'artèria femoral del costat esquerre. Injeccions intravenoses en diferents períodes de cada experiència, de petites dosis d'adrenalina,¹ 2-3 centèsimes de mil·ligram, correntment durant mig minut, en la vena safena dreta. Les tècniques

1. Adrenalina facilitada per la casa Roger.

especials seran detallades en cada grup d'experiències. L'adrenalina a la dosi esmentada dóna lloc a un augment sempre ben marcat de la pressió arterial (35 a 60 mm. en el seu punt màxim), augment que assoleix el seu màxim al cap d'un minut i mig aproximadament i que ha desaparegut completament als tres minuts, per terme mitjà.

Anestèsia raquídia. Secció medul·lar. — La hipotensió que subsegueix a la raquianestèsia, anestèsia dorsal o cervical, és extraordinàriament sensible a l'adrenalina.

Exemple:

Experiment 1

Una dosi de 0'00015 per hora en un animal de 14 kg. fa pujar la pressió gairebé a la xifra inicial. La hipotensió que subsegueix a la secció medul·lar, secció a nivell de la primera vèrtebra dorsal, és també molt sensible a l'adrenalina. (Gràfica 1.)

Hemorràgia. — L'hemorràgia intensa, 2 a 4 per 100 del pes de l'animal, minva notablement la sensibilitat a l'adrenalina.

Exemple:

Experiment 2

24-III-33

L'efecte hipertensor de la dosi 0'000025 gr., que és de 60 mm. abans de l'hemorràgia, ha baixat a 17 mm. als cinc minuts d'una sagnia de 400 cc. (2-4 per 100 del pes). (Gràfica 2.)

Les petites hemorràgies no tenen efecte amb la tècnica emprada per nosaltres.

Hipotensió histamínica. — La injecció d'histamina¹ disminueix notablement la sensibilitat a l'adrenalina.

1. Clorhidrat d'histamina Hoffman-La Roche.

Emprant la tècnica de Smith, els resultats són molt interessants (injecció única intravenosa d'histamina a la dosi d'1 cgr. per quilogram). La pressió sanguínia cau ràpidament a 30-40 mm. de mercuri. Augmenta després espontàniament durant algunes hores, i pot arribar en aquesta fase de recuperació a 80-100 mm. i cau novament i definitivament passada aquesta fase de recuperació. L'animal sucumbeix correntment a les 8-12 hores. La sensibilitat a l'adrenalina que està molt disminuïda en la primera fase de la hipotensió, fins al punt que la dosi de 2 a 3 centèsimes de mil·ligram l'adrenalina no té efecte, augmenta en la fase de recuperació espontània, per a minvar novament en la fase d'hipotensió terminal.

Exemple:

Experiment 3

23-III-33. Gos de 12 kg.

Efectes sobre la pressió sanguínia

Horari:

10.10 h.	0'000025 gr. adrenalina...	Augment màxim 45 mm.
10.17 h.	0'12 gr. histamina.....	
10.25 h.	0'000025 gr. adrenalina...	Efecte nul.
10.35 h.	0'000025 gr. adrenalina...	Augment màxim 5 mm.
11.15 h.	0'000025 gr. adrenalina...	Augment màxim 18 mm.
13.13 h.	0'000025 gr. adrenalina...	Augment màxim 22 mm.
15.15 h.	0'000025 gr. adrenalina...	Augment màxim 12 mm.
16.55 h.	0'000025 gr. adrenalina...	Efecte nul.

La injecció d'histamina a dosis progressives que, com hem descrit (18), provoca una hipotensió sanguínia progressiva, minva també progressivament la sensibilitat a l'adrenalina.

Estirament del mesenteri. — Els resultats obtinguts no han estat constants. En l'experiment del dia 3 d'abril del 1933 l'estirament del mesenteri provocà una disminució accentuada de la sensibilitat a l'adrenalina (gràfica 3).

Exemple:

Experiment 4

3-IV-33. Gos de 9'5 kg.		Efectes sobre la pressió Augment màxim
Horari:	Anestèsia.	
17.40 h.		
18.10 a 7.45 h.	Repetides injeccions de 0'00002 gr. d'adrenalina.....	40 mm.
19.50 a 7.52 h.	estiraments del mesenteri.	
20 h.	0'00002 gr. d'adrenalina.....	8 mm.
20.10 h.	0'00002 gr. d'adrenalina.....	6 mm.

En altres experiments, l'efecte hipertensor de l'adrenalina no ha estat modificat pels estiraments, àdhuc repetits, del mesenteri.

Estirament del ciàtic. — Els resultats obtinguts han estat també inconstants. En l'experiment del dia 31 de març del 1933 l'estirament del ciàtic va seguit de la disminució de l'efecte de l'adrenalina, poc marcat als dos minuts, però accentuat als catorze. En un altre experiment, els estiraments intensos del ciàtic, efectuats durant espais de dos o tres minuts, no modifiquen la resposta a l'adrenalina.

Atrició muscular. — Tècnica : contusió de l'arrel dels quatre membres. L'atrició muscular intensa provoca constantment una marcada disminució de la sensibilitat a l'adrenalina.

Exemple:

Experiment 5

3-V-33. Gos de 20 kg.

La dosi de 0'00003 gr. d'adrenalina que inicialment produeix un efecte hipertensor màxim de més de 60 mm., no augmenta la pressió passats vint minuts de la contusió muscular. (Gràfica 4.)

Hipotensió provocada per la irrigació peritoneal hipertònica. — Irrigació amb solució de ClNa al 5 per 100. Vegeu la tècnica emprada en el treball recentment publicat.¹ La irrigació hipertònica provoca sempre una minva accentuada de la sensibilitat a l'adrenalina, que comença aviat i augmenta progressivament.

Exemple:

Experiment 6

26-IV-33. Gos d'11 kg. (Gràfica 5.)

Horari:	Efecte hipertensor
	mm.
18.20 h. Injecció 0'000025 d'adrenalina.....	50
18.28 h. Comença la irrigació peritoneal hipertònica.	
18.38 h. Injecció 0'000025 d'adrenalina.....	30
18.51 h. Injecció d'adrenalina	20
19.03 h. Injecció 0'000025 d'adrenalina.....	14
19.15 h. Injecció 0'000025 d'adrenalina.....	12
19.25 h. Injecció 0'000025 d'adrenalina.....	6
19.50 h. Injecció 0'000025 d'adrenalina.....	Gairebé nul

Quan, com passa en algun cas, la pressió sanguínia tarda un cert temps (fins a mitja hora), en començar a baixar, la disminució de la sensibilitat a l'adrenalina comença abans que la disminució de la pressió.

Secció medul·lar combinada amb un altre agent hipotensor. — Tècnica. Secció medul·lar a nivell de la primera vèrtebra dorsal, abans o després de l'acció de l'altre agent hipotensor. Els resultats obtinguts, tots concordants, demostren que la secció medul·lar no augmenta la sensibilitat a l'adrenalina, quan aquesta ha estat disminuïda per un altre agent hipotensor.

1. *Revista de Cirurgia de Barcelona*, vol. IV, pàg. 369, any 1932. La injecció peritoneal hipertònica provoca una hipotensió marcada, que té totes les característiques dels estats de xoc.

Exemples:

Experiment 7

21-IV-33

La hipotensió que subsegueix a la injecció d'histamina no respon ja a la dosi de 0'00002 gr. d'adrenalina, inicialment molt eficaç. Es secciona la medul·la i la dosi esmentada continua essent ineficaç.

Experiment 8

8-V-33

Després de la secció medul·lar, l'efecte de l'adrenalina és considerable. Es comença a irrigar el peritoneu amb solució hipertònica. La sensibilitat a l'adrenalina minva ràpidament i intensament. (Gràfica 6.)

Efecte de l'augment de volum sanguini per injecció massiva de sèrum fisiològic sobre la sensibilitat a l'adrenalina disminuïda per diferents agents. — Tècnica. Després de la hipotensió per diferents agents, injecció de sèrum fisiològic en grans quantitats. Determinacions d'hemoglobina, per a fer-se càrrec del grau de dilució sanguínia. Estudi en diferents fases de l'experiment de la sensibilitat a l'adrenalina.

Els resultats no han estat constants. La majoria de vegades la sensibilitat a l'adrenalina no ha estat modificada per l'augment de volum sanguini. Amb tot, en un cas de disminució per contusió muscular, la injecció de sèrum ha estat seguida d'un gran augment de sensibilitat, que ha disminuït passats diversos minuts, per a tornar a augmentar després d'una nova injecció de sèrum.

En un experiment d'irrigació hipertònica, la injecció de sèrum ha provocat un augment considerable de la sensibilitat, però no ha estat persistent ni s'ha repetit després de noves injeccions.

En altres experiments (disminució per hemorràgia,

per contusió, per histamina i per irrigació peritoneal hipertònica), la injecció de sèrum no ha modificat en absolut la resposta disminuïda a l'adrenalina. En un cas d'irrigació peritoneal hipertònica, hem començat la injecció de sèrum fisiològic abans de començar la irrigació hipertònica; malgrat la quantitat important de sèrum injectada, no s'ha evitat en absolut ni l'efecte hipotensor de la irrigació peritoneal ni la disminució de l'efecte a l'adrenalina.

COMENTARIS

Hi ha un problema fisiològic, el paper de l'adrenalina en el manteniment de la pressió sanguínia normal, del qual no ens ocupem per les dificultats d'inclinar-se en un sentit determinat i per no creure'l indispensable per a la discussió dels resultats obtinguts.

Així els resultats s'han de comentar sota diferents aspectes:

a) *Variacions de la sensibilitat a l'adrenalina.* — La disminució de la sensibilitat a l'adrenalina és marcada i constant després de l'hemorràgia intensa. És encara més accentuada després de l'atríció muscular, de la injecció d'histamina i de la irrigació peritoneal hipertònica.

Després dels estiraments del ciàtic i del mesenteri els resultats són inconstants.

b) *Paper de la innervació medul·lar.* — La hipotensió que segueix a l'anestèsia o a la secció medul·lar, és extremadament sensible a l'adrenalina. La secció medul·lar no augmenta, amb tot, la sensibilitat a l'adrenalina, quan existeix una disminució d'aquesta per una altra causa.

c) *Relació entre la disminució de sensibilitat a l'adre-*

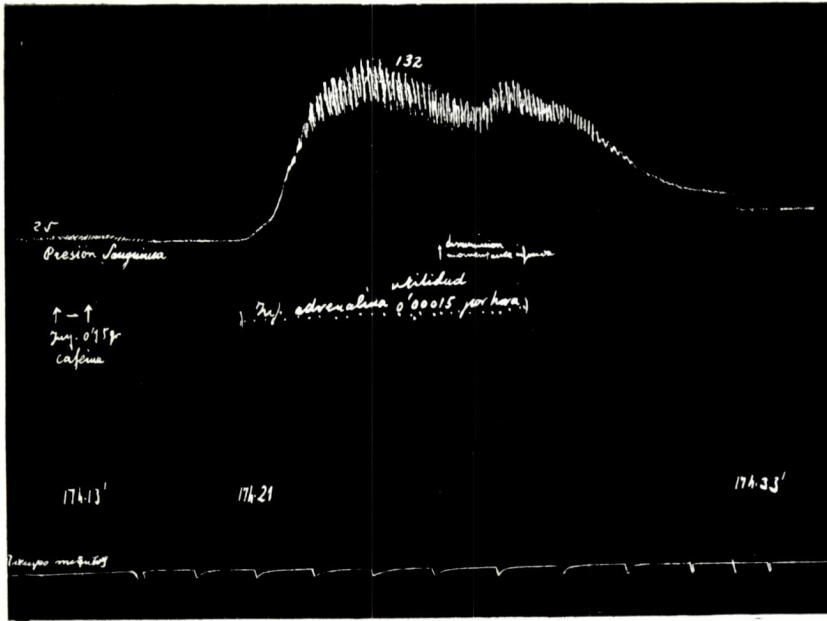
nalina i la hiperproducció espontànea d'adrenalina. — Establir aquesta relació és una qüestió de la màxima importància per a la fisiopatologia del xoc. Per a fer-ho amb exactitud, és indispensable un estudi simultani dels dos fets en una mateixa sèrie experimental. Nosaltres ens proposem fer-ho en experiments successius.

Les investigacions sobre la producció d'adrenalina en diferents tipus d'hipotensió, efectuades per nombrosos autors, i particularment en aquests darrers anys pels investigadors japonesos (vegeu més endavant), si bé d'un interès extraordinari en si, no són suficients per a plantejar conclusions en ferm, ja que la comparació de resultats obtinguts amb tècniques diferents i sobretot amb anestèsia diferent, no és suficient per a establir una relació exacta entre la minva de sensibilitat a l'adrenalina i la hiperproducció d'adrenalina.

No obstant això, sense una relació exacta, sí que podem assenyalar la concordança dels dos fets i la probabilitat que la hiperproducció espontània d'adrenalina coincideixi amb una disminució del seu efecte.

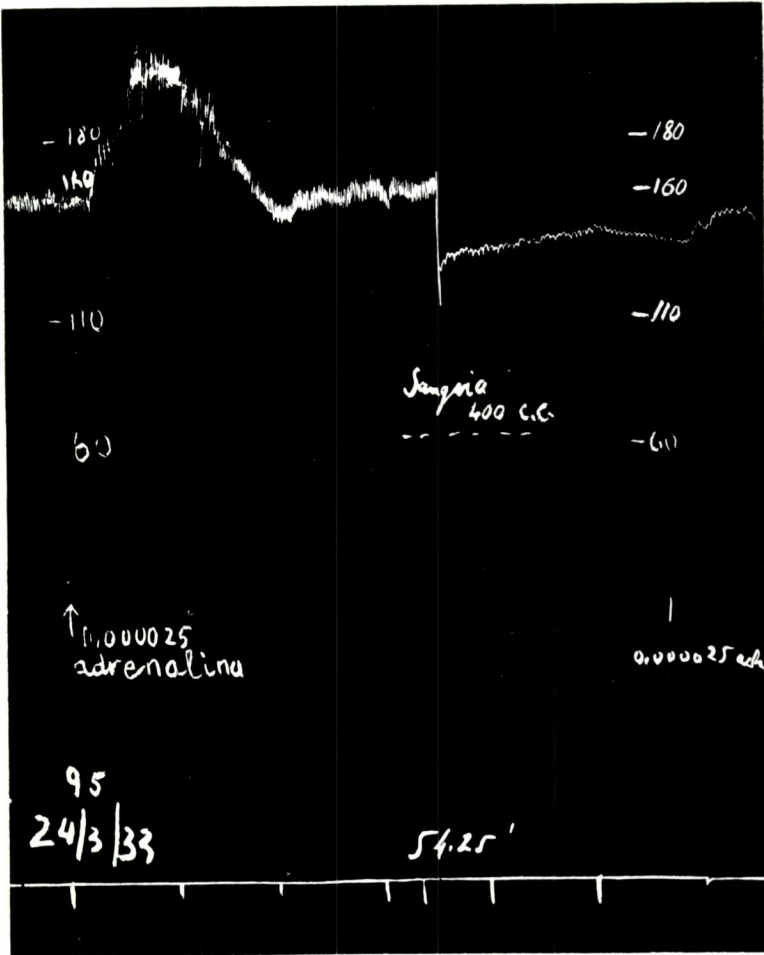
Després dels estímuls nerviosos, Sugawara, Watanabe i Saito (19) han observat, com hem dit, una hiperproducció constant d'adrenalina, emprant la tècnica sense anestèsia. En canvi, fent ús de l'anestèsia, falta l'augment en la meitat de casos. És possible que els resultats inconstants obtinguts per nosaltres i la falta en molts casos de la disminució de sensibilitat a l'adrenalina, observada en diferents casos d'estímul nerviós per nosaltres, pugui dependre també de l'anestèsia. Igualment la manca de minva de sensibilitat després de petites hemorràgies.

Si fos així no faltaria el paral·lisme entre hiperproducció d'adrenalina i disminució de la sensibilitat després de l'estímul nerviós.



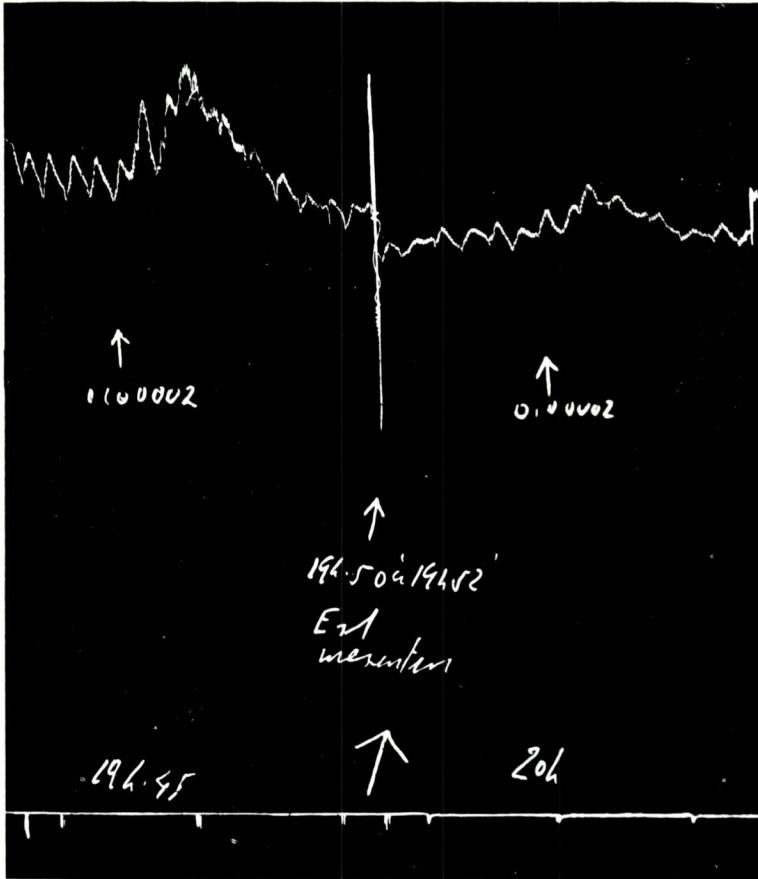
Gràfica I

Hipertensió mal marcada per l'anestèsia raquídica. La injecció d'adrenalina, dosis de 0,00015 per hora, fa pujar intensament la pressió.



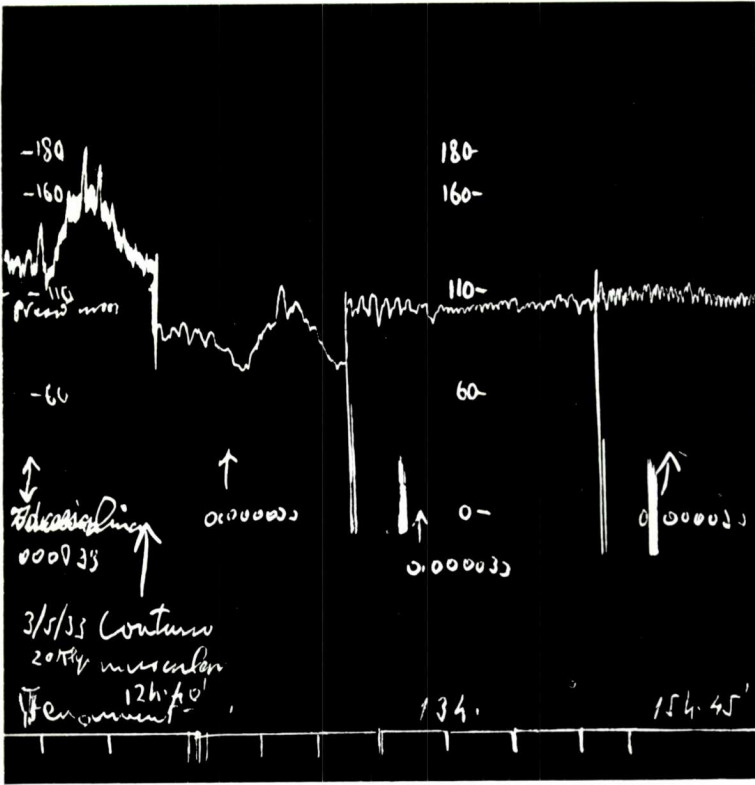
Gràfica II

Gos de 25 kg. Efecte d'una dosi de 0,000025 d'adrenalina abans i després d'una sangria de 400 cc. (4,2 per 100 del pes). Disminució notable de l'efecte hipertensor : de 60 a 17 mm.



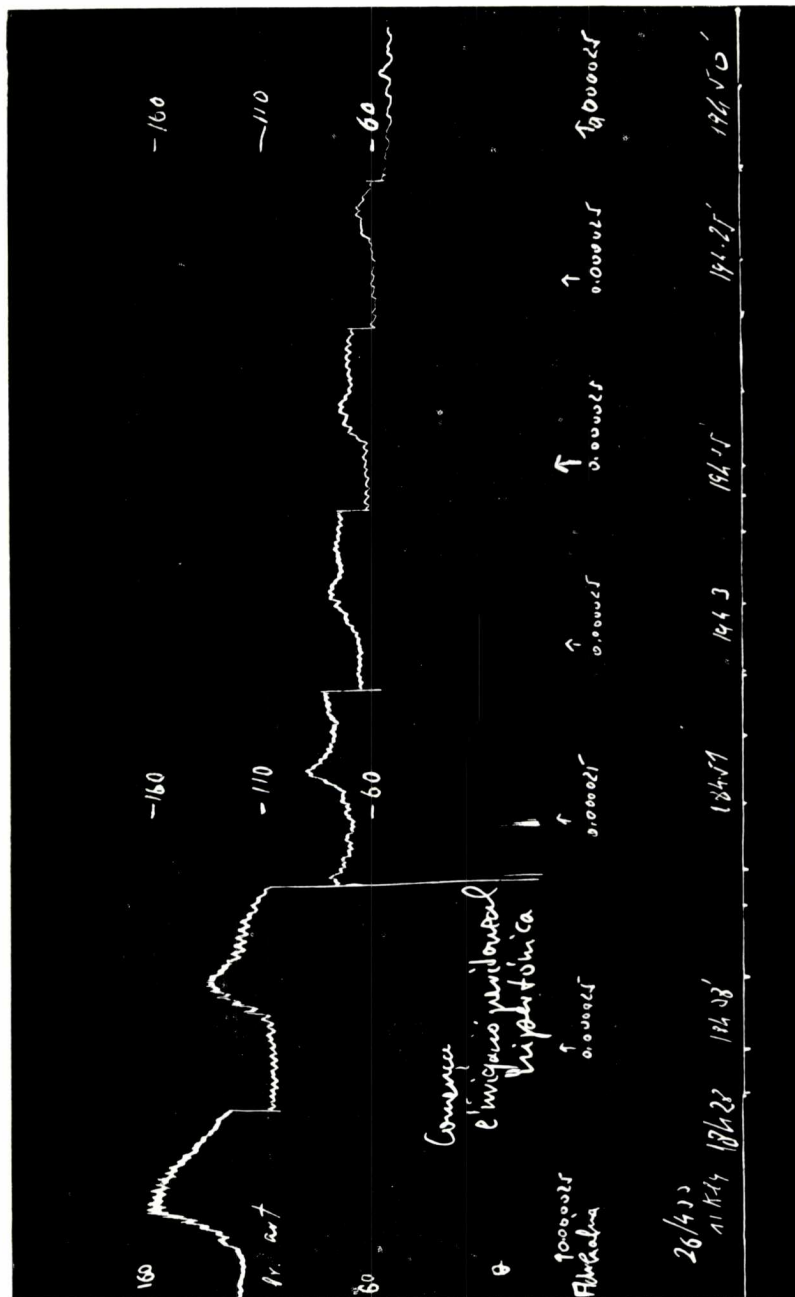
Gràfica III

Disminució de l'efecte hipertensor de l'adrenalina després de l'estirament del mesenteric.



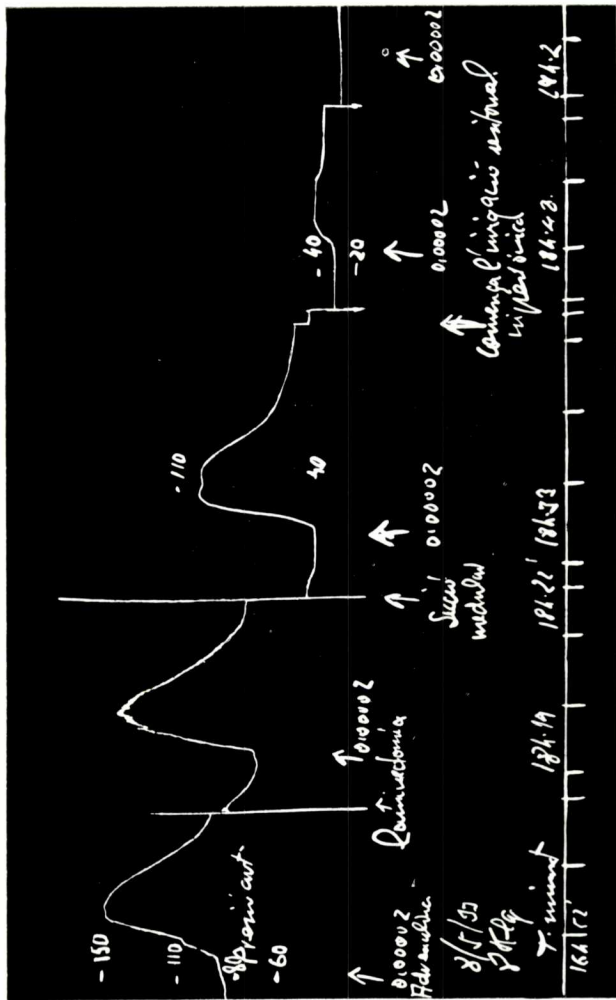
Gràfica IV

Disminució de la sensibilitat a l'adrenalina després de la contusió muscular



Gràfica V

Disminució progressiva de la sensibilitat a l'adrenalina per efecte de la irrigació peritoneal hipertònica.



Gràfica VI

Gos de 8 kg. — Inicialment efecte hipertensiu molt intens a dosis de 0,0002 d'adrenalina. Després de la secció medullar, l'efecte hipertensor és encara molt intens. A les 18,36 h. es comença la irrigació intraperitoneal hipertònica. Als dotze minuts l'efecte de l'adrenalina ha disminuït, i als vint-i-quatre és pràcticament nul.

d) *Causes de la disminució de la sensibilitat a l'adrenalina.* — El fet que en els processos hipotensius estudiats existeixi una disminució de sang circulant, sembla a primera vista afavorir el concepte d'una importància preponderant del factor purament mecànic en la disminució de la sensibilitat a l'adrenalina. Amb tot, l'ésser la minva més accentuada en els processos típicament tòxics que en l'hemorràgia, suggereix ja la influència d'altres factors.

La impossibilitat d'augmentar en la major part dels nostres experiments l'acció disminuïda de l'adrenalina per l'augment de volum sanguini per injecció de gran quantitat de sèrum, ens indica que no es tracta d'un fet purament mecànic.

És difícil explicar perquè, i d'una manera excepcional, la injecció massiva de sèrum ha augmentat la sensibilitat a l'adrenalina, en algun experiment ja esmentat.

RESUM

En trenta-cinc gossos anestesiats amb cloralosa, s'ha estudiat la sensibilitat a l'adrenalina en les hipotensions provocades per secció o anestèsia medul·lar, injecció d'histamina, atrició muscular, hemorràgia i irrigació peritoneal hipertònica. Han estat estudiats també els efectes dels estiraments mesentèrics i del ciàtic. S'han emprat correntment dosis d'adrenalina de 2 a 3 centèsimes de mil·ligram, l'efecte hipertensor de les quals és suficientment marcat en condicions normals.

La hipotensió que segueix a la secció o anestèsia medul·lar és molt sensible a l'adrenalina. L'hemorràgia intensa disminueix la sensibilitat a l'adrenalina; les petites hemorràgies en les nostres condicions experimentals

no tenen efecte. L'atrició muscular disminueix considerablement la sensibilitat a l'adrenalina. En la hipotensió histamínica, la disminució de sensibilitat és també molt accentuada; s'observen notables diferències en els distints períodes del xoc histamínic. Després dels estiraments nerviosos, hem observat resultats inconstants.

La disminució de la sensibilitat a l'adrenalina per histamina o irrigació peritoneal hipertònica, no es modificada per la secció medul·lar.

L'augment del volum sanguini per injecció massiva de sèrum, no modifica correntment la sensibilitat disminuïda per diferents agents; amb tot, excepcionalment pot provocar un augment momentani de la sensibilitat.

S'assenyala la importància de la relació entre la disminució de sensibilitat a l'adrenalina i hiperproducció d'adrenalina per l'organisme. Són necessàries noves recerques per a opinar en aquest terreny.

*Institut de Fisiologia.
Facultat de Medicina. Barcelona.*

BIBLIOGRAFIA

1. *K. Kuwahata*, *Fol. Pharmac.*, VI, 30-455; 1928.
2. *H. Machii*, *Fol. Pharmac.*, VIII, 1; 1929.
3. *E. A. Molinelli*, *C. R. Soc de Biol.*, XCVII 1036; 1927.
4. *Y. Sataka, T. Sugawara i M. Watanabe*, *Tohoku Journ. Exp. Med.*, VIII, 501; 1927.
5. *S. Saito*, *Tohoku Journ. Exp. Med.*, XI, 79; 1928.
6. *P. Trendelenburg*, *Zeitsch. f. Biol.*, LVII, 90; 1911.
7. *C. M. Stewart i S. M. Rogoff*, *Amer. Journ. of Physiol.*, XLVIII, 22; 1919.
8. *E. A. Bedford* *Amer. Journ. Physiol.*, XLIII, 235; 1917.
9. *Hara*, *Nipon Gekwa Gakkwai Zasshi*, XXIV, 973; 1923-1924.

-
10. *A. Tournade i M. Chabrol*, C. R. Soc de Biol., **xciii**, 394; 1925.
 11. *T. Sugawara, M. Watanabe i S. Saito*, *Tohoku Journ. of Exp. Med.*, **vii**, 1; 1926.
 12. *A. Tournade i H. Hermann*, C. R. Soc. de Biol.; **xcvi**, 931; 1927.
 13. *A. Tournade i H. Hermann*, C. R. Soc. de Biol., **xcviii**, 342; 1928.
 14. *Y. Satake*, *Tohoku Journ. of Exp. Med.*, **xvii**, 333; 1931.
 15. *Raymond-Hamet*, C. R. Soc de Biol., **cvii**, 36; 1931.
 16. *Y. Satake*, *Tohoku Journ. of Exp. Med.*, **xvii**, 333; 1931.
 17. *F. Domènech i Alsina*, *Revista de Cirurgia de Barcelona*, **iv**, 369; 1932.
 18. *F. Domènech i Alsina*, *Journ. of Phys.*, **Lxxviii**, 54; 1933.
 19. *T. Sugawara, M. Watanabe i S. Saito*, loc. cit.