

LA ACCION DE LA ATROPINA SOBRE EL VOLUMEN MINUTO CARDIACO *

por los doctores

J. R. E. SUAREZ, A. C. TAQUINI y J. C. FASCIOLO

En 1915 Higgins y Means tomando como base investigaciones personales y datos existentes en la literatura hasta esa época, llegaron a la conclusión de que la administración de atropina provoca en el hombre un ligero aumento del consumo de oxígeno, un aumento del espacio muerto por dilatación bronquial y un discreto aumento de la ventilación pulmonar sin modificación significativa del anhídrido carbónico alveolar.

Odaira (1925) estudia en el conejo, por primera vez, la acción de la atropina sobre el volumen minuto y funciones correlacionadas, utilizando dosis progresivas de 0.20 mg. hasta 0.55 mg. por kg. de peso, endovenosas, y midiendo el volumen minuto por el método de Fick (1870) observa aumentos también progresivos desde 4 % hasta 33 %, sin cambios en el consumo de oxígeno.

Empleando el mismo método, Marshall (1926) no encuentra modificación del volumen minuto ni del consumo de oxígeno después de la inyección de 3 y 4 mg. endovenosos a perros no anestesiados, a pesar de haber obtenido siempre franca taquicardia. A iguales resultados llegan Harrison, Blalock, Pilcher y Wilson (1927) en experimentos en perros no anestesiados o anestesiados con morfina.

En el hombre, Smith, Burwell y de Vito (1928) encontraron aumentos del volumen minuto entre 8 % y 24 % a raíz de la inyección endovenosa de 1.2 mg. de atropina, en 5 de 6 sujetos estudiados. Domenjoz (1940) trabajando con el método de Grollman, encuentra un promedio de aumento de 21 % después de la inyección subcutánea de 1 mg. de atropina.

Los resultados disponibles hasta la fecha no permiten sacar una conclusión definitiva respecto a la acción de la atropina sobre el volumen minuto. En efecto, los datos obtenidos en animales son discordantes. Los obtenidos en el hombre, aunque concordantes, no son suficientemente seguros, ya que los experimentos de Burwell y colaboradores fueron realizados con el método de Field, Bock, Gildea y Lathrop (1924) que ha mostrado estar sujeto a

* Fundación V. G. Grego para Investigaciones Cardiológicas. Instituto de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires.

errores importantes, y los de Domenjoz, aunque repetidos y bien confrontados fueron hechos en sólo 2 sujetos.

Siendo esta droga de uso frecuente en investigación clínica del aparato circulatorio, se requiere un conocimiento preciso de las modificaciones que de ella dependen. Es por esta razón que hemos considerado de interés su estudio.

MÉTODOS

Se estudiaron 8 sujetos normales, de ambos sexos, de edades entre 17 y 60 años. Concurrían al laboratorio por la mañana, en ayunas y después de un reposo de 45' a 1 h., en posición sentado, se les medía la ventilación pulmonar en un aparato de circuito abierto, tipo Tissot, en períodos de 10'. En el aire espirado se determinaba la concentración del CO_2 y del O_2 , el consumo de oxígeno, la eliminación de anhídrido carbónico, el cociente respiratorio y las relaciones de la ventilación con la superficie corporal, O_2 consumido y CO_2 eliminado.

Luego se determinaba la diferencia arteriovenosa de oxígeno con el método del acetileno, de Grollman, sacando 3 ó 4 muestras de cada período de reinhalación.

Inmediatamente después se les inyectaba 1 mg. de sulfato neutro de atropina, por vía subcutánea. En un sujeto se hizo inyección endovenosa.

Cuando la frecuencia del pulso llegaba al máximo, se repetían las mismas determinaciones, anteriormente enumeradas.

Todos los sujetos fueron entrenados previamente y las experiencias se repitieron para comparar los resultados, eliminando aquellas en que las condiciones básicas no eran satisfactorias.

RESULTADOS

CAMBIOS RESPIRATORIOS

Frecuencia respiratoria. No se modificó en varios sujetos, mostrando en otros un ligero aumento. El promedio fué de 14 por minuto antes de la atropina y de 15 por minuto después.

Ventilación pulmonar. Medida en litros por minuto, dió un término medio de 5.31 antes de la inyección, con una cifra máxima de 6.51 y una mínima de 4.01. La atropina elevó el término medio hasta 5.81, con un máximo de 7.0 y un mínimo de 4.41.

Consumo de O_2 , promedio. En los 8 sujetos fué de 213 c.c. por minuto antes de la atropina y de 226 después, mostrando por tanto un aumento de 13 c.c.

Anhídrido carbónico en el aire espirado. Dió una concentración de 3.41 % como término medio, con un máximo de 4.34 %

y un mínimo de 2.55 %. Después de la inyección de atropina se observó un descenso; el promedio fué 3.11 % con un máximo de 3.64 % y un mínimo de 2.28 %.

Cociente respiratorio. Disminuyó en casi todos los casos, pasando su promedio de 0.85 antes de la inyección a 0.80 después.

Ventilación en relación con la superficie corporal. La ventilación pulmonar dividida por la superficie corporal mostró una cifra promedio de 3.15 litros por metro cuadrado. Después de la inyección el promedio ascendió a 3.55.

Equivalente de ventilación para el oxígeno. La ventilación pulmonar en c.c. dividida por el consumo de oxígeno en el mismo período de tiempo dió antes de la atropina un término medio de 25.4 y después 26.2.

Equivalente de ventilación para el anhídrico carbónico. La ventilación pulmonar en c.c. dividida por el anhídrico carbónico eliminado en el mismo tiempo, dió un promedio de 29.8, que subió después de la atropina a 32.5.

CAMBIOS CIRCULATORIOS

Frecuencia del pulso. Se tomaron en consideración las cifras encontradas al hacer la determinación de la diferencia arteriovenosa. El promedio antes de la inyección de atropina fué de 65.7 por minuto. En la generalidad de los casos, la acción cardioaceleradora se iniciaba 30' a 35' después de la inyección subcutánea y presentaba su máximo a los 45' a 65'. La inyección endovenosa produjo el máximo de taquicardia en el primer minuto siguiente, decreciendo luego.

El promedio en los distintos sujetos pasó a 89.8 por minuto, es decir un aumento de 24.1 pulsaciones por minuto, con un máximo de 36 y un mínimo de 10.

Diferencia arteriovenosa de oxígeno. La diferencia en c.c. de oxígeno entre la sangre arterial y la sangre venosa mezclada fué de 58.7 como promedio, con un máximo de 68.8 y un mínimo de 49.3. Repetida la determinación después de la atropina, el promedio bajó a 54.5 con un máximo de 65.2 y un mínimo de 43.9.

Volumen minuto cardíaco. Mostró las siguientes modificaciones al actuar la atropina: En 2 sujetos tuvo variaciones de aumento o de disminución dentro del margen de error del método, que es

CUADRO N° 1

Sujeto	Sexo	Edad	Súperf. Corpor. m ²	Hora	Inyección de atropina	Pulso en 1'	Variación del pulso %	Respiración en 1'	Ventil. litros en 1'
N° 1 M. P.	M.	60	1.69	9.35	subcut.	72	+ 16	16	6.3
				9.50		72			
				9.58	1 mg.				
				10.30		77			
				10.43		84			
				9.10	subcut.	72			
				9.25		71			
				9.53	1 mg.				
				10.25		76			
				10.32		74			
N° 2 A. G.	F.	19	1.48	9.12	subcut.	70	+ 43'	16	5.4
				9.30		70			
				9.37	1 mg.				
				10.30		92			
				10.38		100			
N° 3 L. V.	M.	37	1.82	9.45	subcut.	62	+ 16	10	5.5
				10.15		62			
				10.25	1 mg.				
				11.05		70			
				11.16		72			
				9.45	subcut.	62			
				10.00		62			
				10.14	1 mg.				
				10.45		84			
				11.00		84			
N° 4 M. E. M.	F.	30	1.45	9.55	subcut.	62	+ 35	15	5.0
				10.10		64			
				10.18	1 mg.				
				10.50		88			
				11.00		92			
				9.30	subcut.	63			
				9.50		64			
				10.10	1 mg.				
				10.43		88			
				10.55		92			
N° 5 F. E. C.	F.	28	1.63	9.25	subcut.	60	+ 44	16	5.3
				9.50		62			
				10.05	1 mg.				
				10.57		76			
				11.05		80			
N° 6 S. A.	F.	17	1.79	9.50	subcut.	68	+ 29	12	5.6
				10.05		70			
				10.08	1 mg.				
				11.00		95			
				11.10		105			
N° 7 E. R. de V.	F.	28	1.55	9.20	subcut.	61	+ 50	14	6.4
				9.40		64			
				9.50	1 mg.				
				10.40		84			
				10.50		95			
				9.45	subcut.	64			
				9.53		65			
				10.08	1 mg.				
				11.00		92			
				11.15		101			
N° 8 M. L.	M.	43	1.82	8.45	Endov.	68	+ 55	8	4.0
				9.45		65			
				10.07	1 mg.				
				10.25		95			
						68			
					Endov.	68			
				10.17					
				10.20	1 mg.	106			
				10.28		84			
				10.34		83			

ATROPINA Y VOLUMEN MINUTO CARDÍACO

CO ₂ en aire espir. %	Consumo de O ₂ c.c. en 1'	Cociente res- pirator.	Ventil. sup. corp. litros por m ²	Ventil. Cons. O ₂ c.c.	Ventil. CO ₂ elim. c.c.	Diferenc. arteriovenosa de O ₂ c.c. %	Volumen Minuto Litros	Variac. Volumen Minuto %	Volumen Sistol c.c.	Indice Cardíaco litros por m. ²
2.55	189	0.85	3.74	33.04	39.2	58.7	3.22		45	1.90
2.28	195	0.78	3.98	34.4	43.9	61.7	3.16	- 1.8	37	1.87
			5.85							
2.37	199	0.84	4.17	35.4	42.2	63.5	3.13		42	1.85
3.33	216	0.83	3.65	25.0	30.0	61.2	3.53		50	2.38
3.08	207	0.83	3.78	27.0	32.5	58.0	3.56	+ 0.8	35	2.40
3.33	214	0.84	3.05	26.0	30.0	53.2	4.02		65	2.21
3.00	222	0.86	3.42	28.0	33.3	50.2	4.42	+ 9.9	61	2.43
3.48	226	0.89	3.17	25.0	28.7	63.6	3.55		57	1.95
3.42	246	0.84	3.34	24.7	29.2	65.2	3.77	+ 6.2	45	2.07
3.10	207	0.75	3.46	24.2	32.3	68.8	3.01		47	2.07
2.95	216	0.76	3.87	26.0	34.0	60.0	3.60	+ 19.6	39	2.48
3.81	196	0.97	3.44	25.4	26.2	63.7	3.08		48	2.12
2.78	223	0.82	4.51	29.3	35.9	58.3	3.82	+ 24.0	41	
3.32	206	0.85	3.25	26.0	30.2	56.3	3.66		59	
3.26	230	0.79	3.40	24.1	30.6	53.6	4.29	+ 17.2	53	2.63
3.22	245	0.74	3.15	22.9	31.0	60.1	4.08		58	2.28
3.26	270	0.80	3.71	24.6	30.6	54.3	4.97	+ 21.8	47	2.72
3.21	239	0.86	3.60	27.0	31.1	49.3	4.84		75	2.70
3.17	258	0.80	3.67	25.5	31.6	44.8	5.78	+ 19.5	61	3.23
3.88	203	0.93	3.14	24.0	25.7	58.4	3.47		53	2.74
3.50	193	0.80	2.85	22.9	28.5	43.9	4.40	+ 26.8	43	2.84
3.87	212	0.74	2.23	19.7	25.9	55.4	3.83		59	2.10
			2.81							
4.34	201	0.86	2.20	19.9	23.1	52.8	3.81		56	2.09
3.64	227	0.78	2.70	21.6	27.6	50.1	4.53	+ 18.9	53	2.49

de $\pm 5\%$; en otro aumentó ligeramente, 62% y 9.9% en 2 determinaciones, y en los 5 sujetos restantes presentó aumentos más francos, que oscilaron entre 17.2% y 26.8% . Salvo en la velocidad de acción, no se observó diferencia entre la inyección subcutánea y la endovenosa.

Volumen sistólico. Disminuyó en todos los sujetos después de la inyección de atropina. Las cantidades obtenidas antes de la inyección, que oscilaron entre 45 y 75 c.c. por latido con una media de 55.7 c.c., descendieron a cifras entre 35 y 61 c.c. con un término medio de 46.8 c.c.

Índice cardíaco. El volumen minuto cardíaco referido a la superficie corporal (índice cardíaco de Grollman) dió antes de la inyección un promedio de 2.20 litros por metro cuadrado, con un máximo de 2.70 y un mínimo de 1.90. Después de la atropina el promedio aumentó a 2.52, con un máximo de 3.23 y un mínimo de 1.87.

DISCUSIÓN

Los resultados expuestos demuestran que en la mayoría de los sujetos la inyección de atropina produjo un aumento de la ventilación pulmonar. Si bien concordantemente se observó en nuestros casos un aumento del consumo de oxígeno, no puede imputarse a ésto el aumento de la ventilación ya que el equivalente de ventilación para el oxígeno mostró un aumento en 7 de 11 determinaciones. Por otra parte está el porcentaje de anhídrido carbónico en el aire espirado, que mostró una disminución con el consiguiente aumento del equivalente de ventilación para el anhídrido carbónico y disminución del cociente respiratorio.

Las modificaciones del consumo de O_2 y de la ventilación concuerdan con lo visto por Higgins y Means.

Desde el punto de vista circulatorio, la administración de atropina mostró una acción cardioaceleradora en todos los casos.

La acción cardioaceleradora de la atropina a la dosis empleada en estos experimentos (1 mg.) es bien conocida. En 4 sujetos, antes de manifestarse la taquicardia, se observó una disminución de la frecuencia cardíaca. Esta acción bradicardizante ya ha sido observada por Sturgis (1919), Mc Guigan (1921) y otros. Mc Guigan ha observado que con dosis pequeñas, menores de 1 mg., dadas por boca o en inyección subcutánea, a veces se encuentra la bradicardia

como único efecto sobre la frecuencia cardíaca. Smith y colaboradores han notado acción inicial bradicardizante durante la inyección endovenosa de 1.2 mg., pero es sumamente breve o aún puede no aparecer.

Con respecto al volumen minuto, aumentó en 6 sujetos y no se modificó en 2. Estos resultados son análogos a los de Smith, Burwell y de Vito con inyección endovenosa y de Domenjoz con inyección subcutánea en el hombre, y de Odaira con inyección endovenosa en el conejo.

El aumento del volumen minuto observado, puede depender: 1º) del aumento del consumo de oxígeno; 2º) directamente de cambios circulatorios.

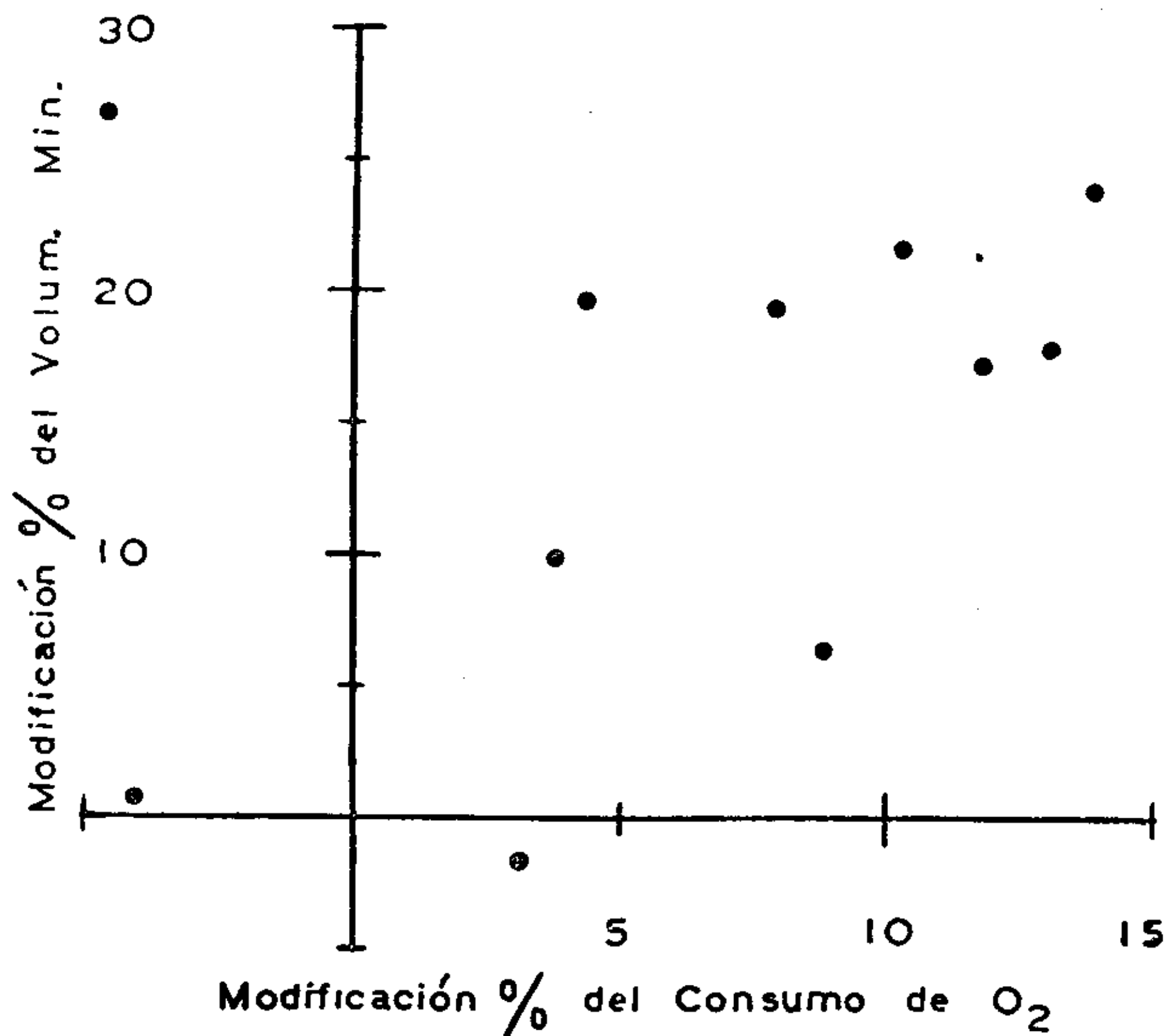


Figura N° 1

Si el aumento del consumo de oxígeno fuera el único factor condicionante de la modificación del volumen minuto, sería de esperar que la diferencia arteriovenosa de oxígeno no se modificase. Como hemos visto, en nuestros experimentos, la diferencia arteriovenosa disminuyó. Por tanto, no puede admitirse que el aumento del consumo de oxígeno sea el único ni el principal factor en el aumento del volumen minuto, pese a que en algunos casos existió una grosera correlación entre ambos factores (Fig. N° 1).

La disminución de la diferencia arteriovenosa de oxígeno y su correlación con el aumento del volumen minuto, en cambio, hacen pensar que un mecanismo directo circulatorio sea el factor primordial en el aumento del volumen minuto (Fig. N° 2).

Respecto a cuál es el mecanismo circulatorio, lo primero que es necesario aclarar es la importancia de la taquicardia. La modificación de la frecuencia cardíaca mostró bastante correlación con la del volumen minuto. (Fig. N° 3).

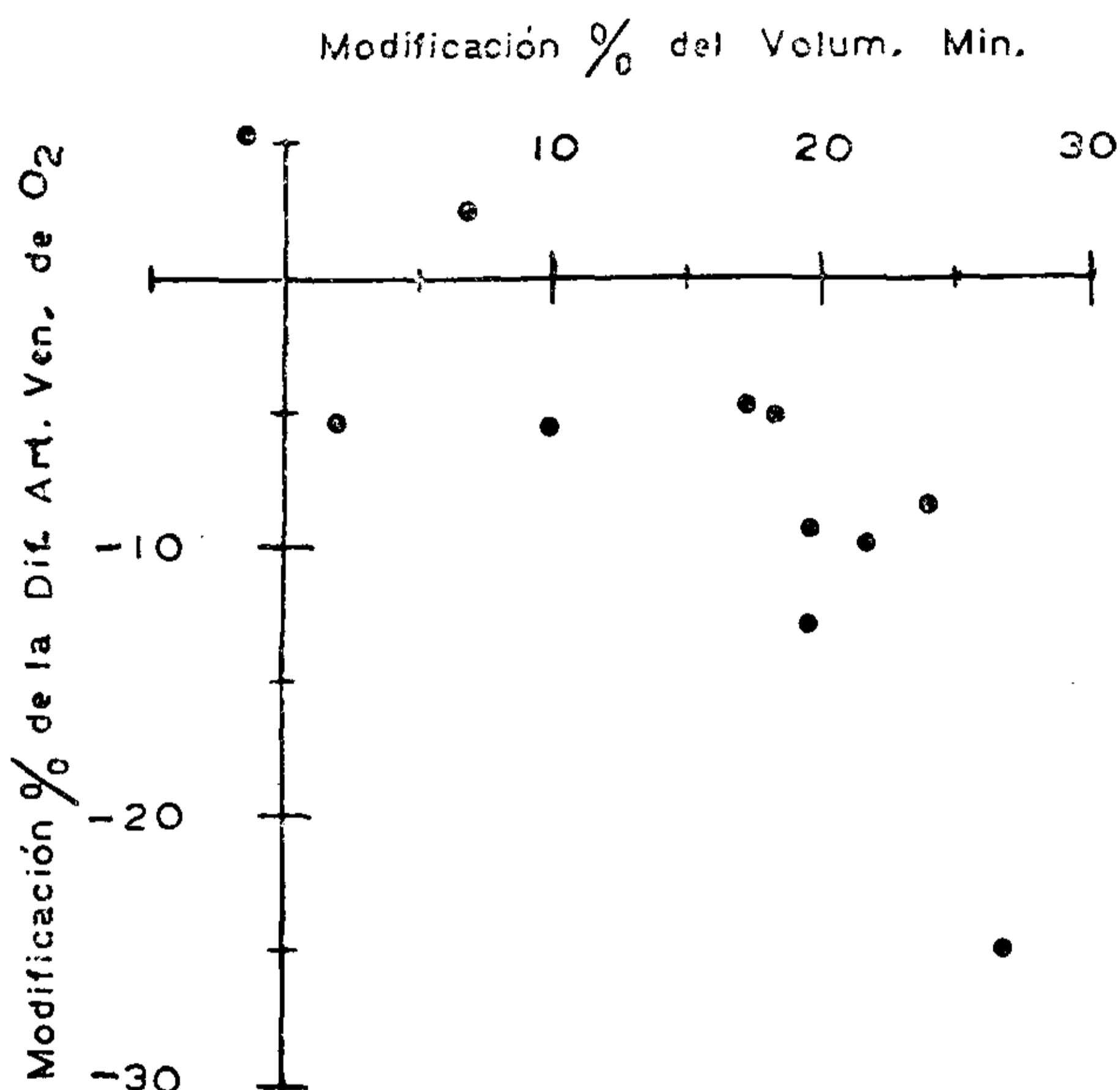


Figura N° 2

Sin embargo la taquicardia fué proporcionalmente mucho mayor que el aumento del volumen minuto, lo que dió como resultado una disminución del volumen sistólico en todos los casos.

Por otra parte, ha sido bien estudiada por otros autores la influencia de las variaciones de la frecuencia sobre el gasto cardíaco. Tappan y Torrey (1926) revisaron toda la bibliografía de experimentos en animales de laboratorio, que presentaba datos discordantes, y agregaron experiencias personales, probando que el tipo de anestesia empleado es el que condicionaba la divergencia en los resultados. Los animales no anestesiados o anestesiados con morfina no mostraban modificación del volumen minuto al variar la frecuencia cardíaca por estimulación a sección del vago.

Grollman, apoyado en una vasta experiencia, concluye que la frecuencia cardíaca es capaz de modificar apreciablemente el volumen minuto, sólo cuando ocurren otras modificaciones circulatorias, capaces de aumentar el retorno venoso y asegurar así un lleno diastólico adecuado.

No tenemos datos directos sobre las posibles modificaciones del aporte venoso, esencial factor en la regulación del volumen minuto.

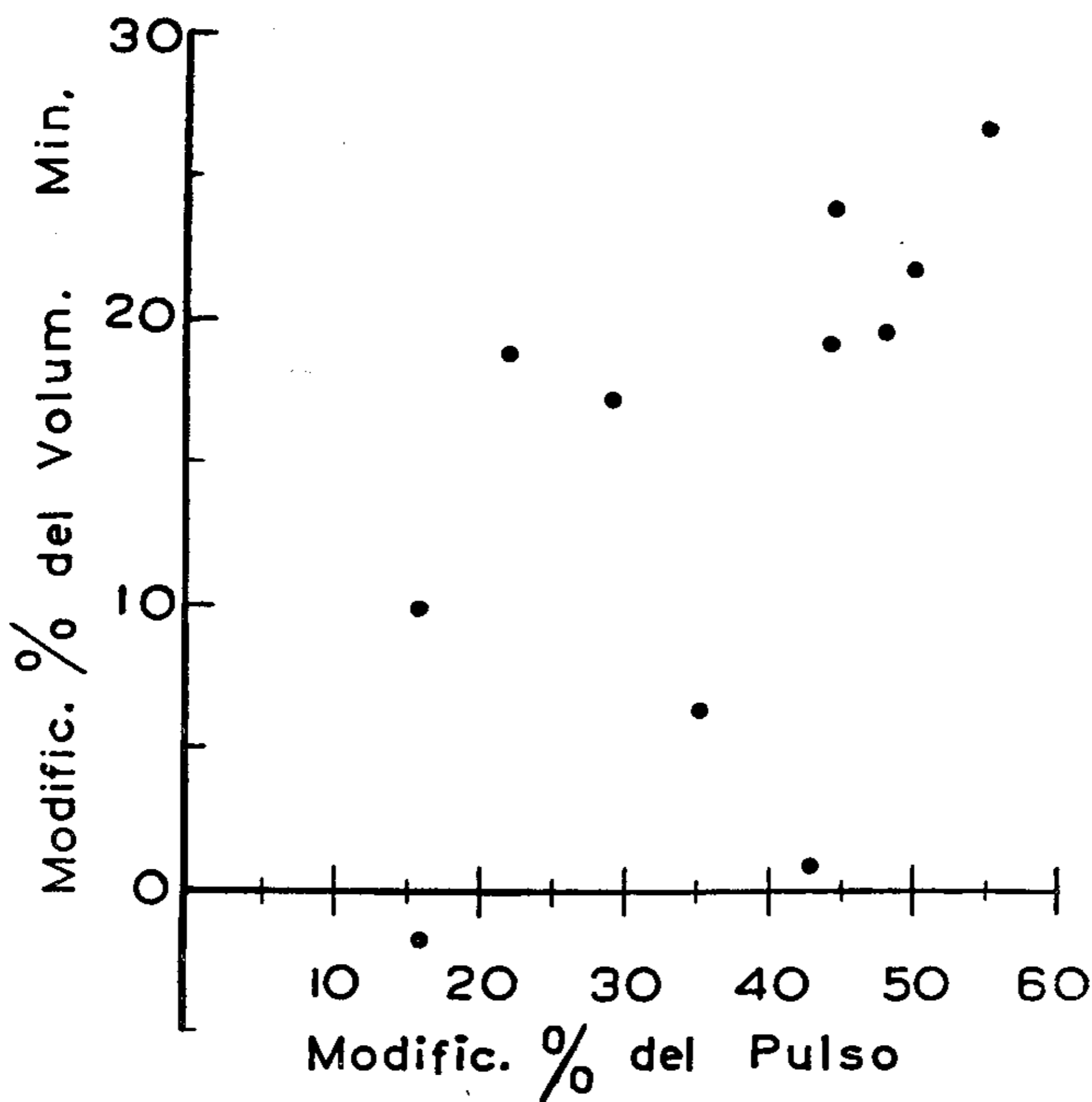


Figura N° 3

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1º) La administración de atropina a la dosis de 1 mg. produjo un aumento del volumen minuto cardíaco en 6 de los 8 sujetos estudiados.
- 2º) La ventilación pulmonar y el consumo de oxígeno aumentaron ligeramente en la mayoría de los casos.
- 3º) La frecuencia cardíaca aumentó en todos los casos, en mayor proporción que el volumen minuto.

Como resultado de las modificaciones del volumen minuto, de la ventilación pulmonar, del consumo de oxígeno y de la frecuencia del pulso, se observó en la mayoría de los casos una disminución

de la diferencia arteriovenosa, del anhídrido carbónico del aire espirado, del cociente respiratorio y del volumen sistólico, y un aumento de los equivalentes de la ventilación para el oxígeno y el anhídrido carbónico.

Las modificaciones circulatorias producidas por la atropina no pueden explicarse puramente en base al aumento de la frecuencia cardíaca ni del consumo de oxígeno.

BIBLIOGRAFIA

- Domonjoz. R.* — "Acta physiol scandinav", 1940, 1, 339.
Fick A. — "Sitzungsb. der phys. med. Gesellsch. zu Würzburg.", 1870. p. 16.
Field H., Bock A. V., Gildea E. F., Lathrop F. L. — "J. clin. Investig.", 1924, 1, 65.
Grollman, A. — Ch. C. Thomas, Springfield, Illinois. 1932.
Grollman A., Friedman B., Clarck J., Harrison T. R. — "J. clin. Investig.", 1933, 12, 751.
Harrison T. R., Blalock A., Pilcher C., Wilson Ch. P. — "Amer. J. Physiol.", 1927, 83, 284.
Higgins H. L., Means J. H. — "J. Pharmacol.", 1915, 7, 1.
Marshall, E. K. — "J. Pharmacol.", 1926, 29, 167.
Mc Cuigan, H. — "J. Amer. med. Ass.", 1921, 76, 1338.
Odaira, T. — "Tóhoku J. exp. Med.", 1925, 6, 523.
Smith W. C., Burwell S. y de Vito M. J. — "J. clin. Investig.", 1928, 6, 237.
Sturgis C. C., Wearn J. T., Tompkins E. H. — "Amer. J. med. Sci.", 1919, 158, 496.
Tappan V., Torrey E. H. — "Amer. J. Physiol.", 1926, 78, 376.

R É S U M É

L'administration d'une dose d'atropine de 1 mg. produit une augmentation du volume minute cardiaque dans 6 des 8 malades observés.

La ventilation pulmonaire et la consommation d'oxigène augmentèrent légèrement dans la plupart des cas.

La fréquence cardiaque augmenta en plus grande proportion que le volume minute, dans tous les cas.

Comme résultat des modifications du volume minute, de la ventilation pulmonaire, de la consommation de l'oxigène et de la fréquence du pouls, on observa que dans la plupart des cas il y a une diminution de la différence artérioveineuse, de l'anhydride carbonique de l'air expiré, du quotient respiratoire et du volume systolique, et une augmentation des équivalents de la ventilation pour l'oxigène et pour l'anhydride carbonique.

Les modifications circulatoires produites par l'atropine ne peuvent pas être expliquées par l'augmentation de la fréquence cardiaque ni par la consommation d'oxigène.

SUMMARY

The subcutaneous administration of 1 mg. atropine increased cardiac minute volume in 6 of the 8 subjects studied. Pulmonary ventilation and oxygen consumption increased slightly in the majority of cases. In every instance the heart rate increased in greater proportion than the minute volume.

As a result of the changes in minute volume, pulmonary ventilation, oxygen consumption and heart rate the following changes occurred in the majority of cases: decrease of the arteriovenous difference, of the CO_2 of expired air, of the respiratory quotient and of the cardiac output, and increase of the ventilation equivalents for O_2 and CO_2 .

The circulatory changes produced by atropine cannot be explained solely by the increase in heart rate and oxygen consumption.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Verabreichung von Atropin in einer Dosis von 1 mg. erzeugte eine Erhöhung des Minutenvolumens bei 6 von 8 Personen.

2. Die Lungenventilation und der Sauerstoffverbrauch nahmen in den meisten Fällen mässig zu.

3. Die Herzfrequenz erhöhte sich in allen Fällen in einem grösseren Verhältniss als das Minutenvolumen.

Als Ergebniss der Veränderungen des Minutenvolumens, der Lungenventilation, des Sauerstoffverbrauchs und der Pulsfrequenz, beobachtete man in den meisten Fällen eine Verminderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz, der ausgeatmeten Kohlensäure, des Atmungskoeffizienten und des Schlagvolumens, und eine Erhöhung der Gegenwerte für die Ventilation des Sauerstoffs und der Kohlensäure.

Die Kreislaufveränderungen die durch das Atropin erzeugt werden kann man nicht einfach der Erhöhung der Herzfrequenz oder dem Sauerstoffverbrauch zuschreiben.