

Instituto de Fisiología de Barcelona
(Profesor Dr. J. Jiménez-Vargas)

Efectos de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras sobre la circulación pulmonar

por J. Jiménez-Vargas y S. Vidal-Sivilla

(Recibido para publicar el día 28 de enero de 1949)

En observaciones efectuadas con el intento de valorar las reacciones de la musculatura bronquial, hemos podido observar que las sustancias que determinan un aparente efecto bronquio-constrictor o bronquio-dilatador, influyen en gran parte por modificaciones del contenido de sangre en la circulación menor (11) (18). La interpretación de estas posibles influencias circulatorias, nos ha sugerido revisar el mecanismo de acción de las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras sobre la circulación pulmonar. Hemos estudiado comparativamente la acción de la adrenalina, de otros vasoconstrictores como el ginergeno, y de sustancias vasodilatadoras como histamina y acetilcolina.

Y hemos creído interesante este tipo de investigaciones, porque a pesar de una serie de importantes trabajos recientes de diversos autores, no puede considerarse definitivamente resuelto, ni mucho menos, el problema clásico de la circulación pulmonar que es decidir, en cada caso, si las variaciones de la dinámica circulatoria en la circulación menor son secundarias a los fenómenos dinámicos de la circulación mayor y a las variaciones de la actividad de los ventrículos, o si por el contrario dependen principalmente de variaciones activas de la resistencia periférica en el sistema pulmonar. La tendencia general actualmente es a valorar en primer término la eficacia de los factores puramente mecánicos.

Métodos

Efectuamos las experiencias en perros anestesiados con dial-morfina y con respiración artificial. Empleamos para este efecto la bomba

de Starling manteniendo constante la presión de insuflación durante la experiencia. Registramos el volumen de aire que penetra en el pulmón por medio del dispositivo de Konzett, y Emmelin. Medimos también las variaciones de volumen de aire espirado según el método que describimos en una comunicación anterior (18).

Registramos la presión arterial en la arteria pulmonar por medio de la técnica de Mellin (16) y Euler (15) con ligeras modificaciones efectuadas por nosotros en la cánula de registro y manómetro de agua. Una cánula del mismo tipo nos sirve para el registro de presión en la aurícula izquierda. Medimos la presión en la aurícula derecha por medio de una sonda introducida por la yugular. Registramos la presión en la circulación mayor con cánula en la femoral y manómetro de Hg.

Resultados

Efectos de la adrenalina y sustancias vasoconstrictoras

En el animal intacto observamos como regla general que los efectos de la adrenalina sobre la presión arterial en la pulmonar, siguen una marcha paralela a las variaciones de frecuencia cardíaca, y por lo tanto dependen en gran parte de las variaciones del volumen minuto. Dosis de adrenalina, que están en el límite de lo necesario para producir una ligera subida de presión en la circulación mayor, o no determinan efecto en la presión pulmonar o sólo producen un ligero aumento. Dosis mayores, que ya determinan una evidente bradicardia refleja, dan una respuesta bifásica en la presión pulmonar. En este último caso prácticamente no se modifica la presión en la arteria pulmonar durante los primeros momentos de la subida de presión en la femoral, pero desde que se inicia la bradicardia refleja se manifiesta un evidente descenso en la presión pulmonar; a medida que la frecuencia vuelve a su nivel basal, la presión pulmonar se eleva de nuevo, más o menos acentuadamente, sobre el nivel anterior a la inyección. La hipotensión inicial es proporcional al retardo de la frecuencia cardíaca.

Cuando se impide total o parcialmente la variación refleja de la frecuencia cardíaca — por eliminación funcional del seno carotídeo, por atropina o por sección bilateral de los vagos — se modifica por

Agradecemos a la Delegación en Barcelona de C. I. D. S. A. (Productos farmacéuticos LEO), que nos haya seguido facilitando Heparina que utilizamos como anticoagulante en nuestras experiencias.

completo el tipo de respuesta en la pulmonar. En estas condiciones, la fase de hipotensión disminuye mucho o desaparece por completo y en cambio se aprecia siempre un marcado efecto presor. El efecto presor es en general más importante por acción de la adrenalina que con dosis equivalentes — equipresoras en la femoral — de otros vasoconstrictores que no modifiquen la frecuencia cardíaca. Por eso hemos de admitir que la intensidad de elevación de presión pulmonar — en el caso de la adrenalina — depende en parte de la aceleración de frecuencia cardíaca determinada por la acción directa de esta sustancia sobre el corazón.

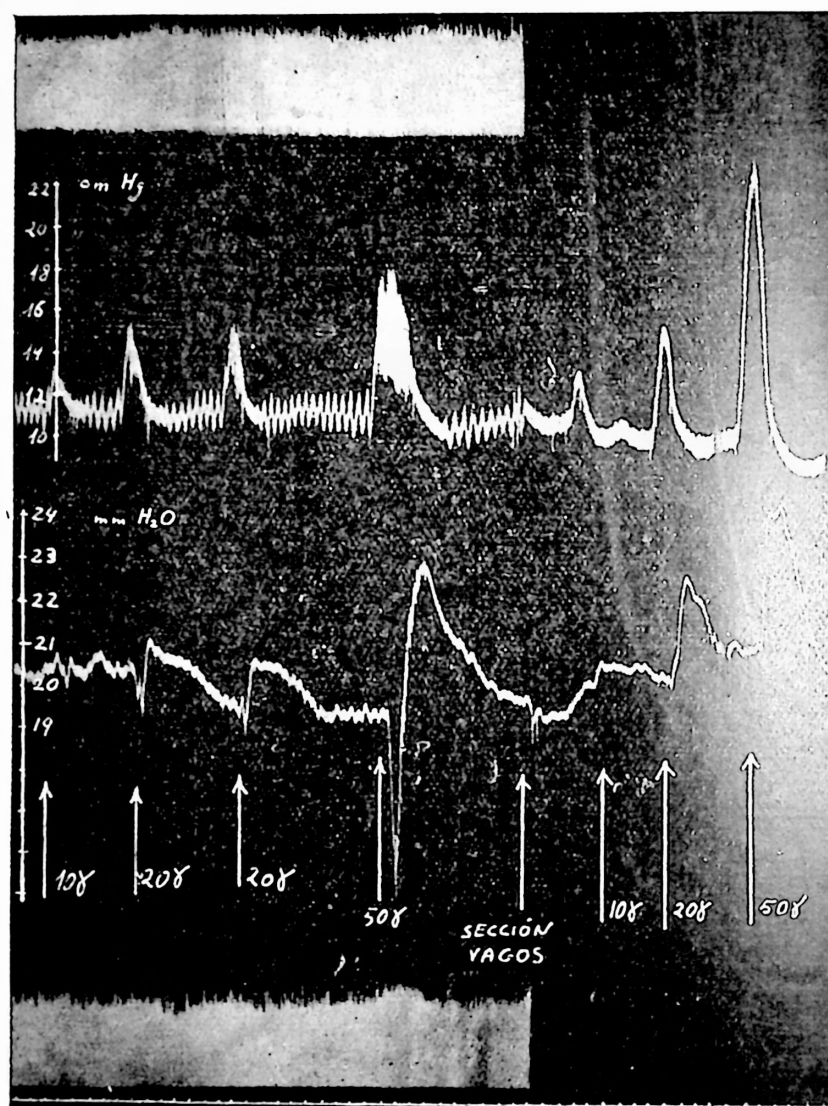
Gráfica 1. — 10 gammas de adrenalina producen un ligero efecto de hipertensión en la femoral. Apenas se modifica la presión pulmonar.

Con 20 gammas de adrenalina, la hipertensión en la femoral ya es más manifiesta y se acompaña de un efecto reflejo de retardo de la frecuencia cardíaca bien apreciable. Simultáneamente a esta bradicardia descende la presión en la arteria pulmonar, pero se eleva después por encima de su nivel anterior a medida que la frecuencia cardíaca se acelera de nuevo y la presión en la femoral va descendiendo.

Con 50 gammas de adrenalina, la bradicardia refleja es mucho más marcada y persistente porque la elevación de presión en la femoral es más acusada. Coincidiendo con este efecto reflejo hay un descenso de presión en la arteria pulmonar bien apreciable. La presión pulmonar se eleva a medida que la frecuencia se va acelerando de nuevo y llega a un máximo de 35 mm. de agua sobre el nivel anterior a la inyección.

Se repiten estas mismas dosis después de la sección de los dos neumogástricos. Desaparece la bradicardia refleja. Incluso la frecuencia se acelera, aunque ligeramente, por la acción directa de la adrenalina sobre el corazón. En estas condiciones se observa siempre elevación de presión en la arteria pulmonar aun con la dosis de 10 gammas.

El registro de la presión en la aurícula izquierda, puede constituir un criterio para valorar el grado de resistencia periférica efectiva en la circulación menor. Si bien sólo podrá dar datos seguros en la interpretación cuando pueda considerarse prácticamente constante el retorno venoso. En la experiencia siguiente, se registran las variaciones de presión de las dos aurículas en relación con los cambios de presión producidos en la femoral y en la pulmonar por las sustancias inyectadas.



Gráfica 1

De arriba a abajo: Variaciones del volumen de aire espirado; presión en la arteria femoral (cms. Hg.); presión en la arteria pulmonar (cms. H₂O); resistencia a la insuflación en la inspiración forzada. Tiempo en minutos.

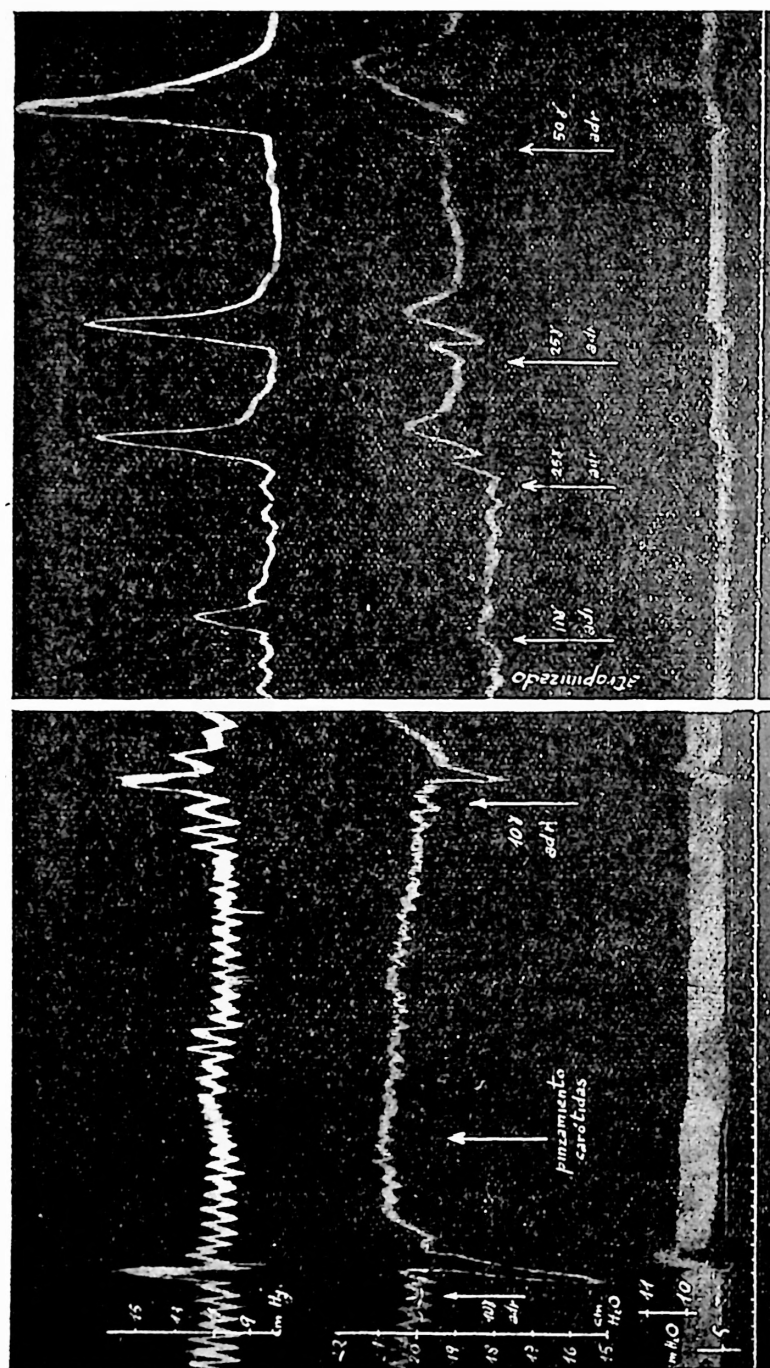
Gráfica 2. — Registramos en primer lugar el efecto comparativo de una misma dosis de adrenalina antes y después de la eliminación funcional de los senos carotídeos por pinzamiento de carótidas. Con 10 gammas de adrenalina la presión femoral se eleva en 40 mms. de Hg.; es evidente el efecto bradicárdico; la presión en la arteria pulmonar desciende 5 cms. de agua paralelamente a la bradicardia, y al cesar el efecto bradicárdico se eleva algo por encima de su nivel anterior.

El pinzamiento de carótidas determina ligera elevación de presión en la femoral sin modificación apreciable en la pulmonar. La presión en las dos aurículas desciende ligeramente pero sobre todo en la izquierda, lo que se puede explicar en el sentido de que la vasoconstricción determina un ligero descenso del retorno. Conservando el pinzamiento de carótidas se repite la inyección de adrenalina en la misma dosis. El efecto reflejo sobre la frecuencia cardíaca es menos apreciable. Por eso, el descenso inicial de presión en la arteria pulmonar, es también menos acusado y en cambio se aprecia más marcada la elevación que sigue después.

En uno y otro caso se observa una respuesta bifásica de las presiones auriculares. El descenso inicial en la aurícula derecha se puede atribuir a disminución del retorno venoso por vasoconstricción periférica y, en parte, a disminución del volumen minuto del ventrículo izquierdo durante la fase de bradicardia. En el descenso de la aurícula izquierda pueden intervenir análogos factores, pero con mayor eficacia seguramente la disminución del volumen minuto del ventrículo derecho secundaria a la bradicardia. La fase de elevación de presión intraauricular, que sigue después, puede atribuirse lógicamente a efectos de sentido contrario: aumento del volumen minuto y vasodilatación periférica.

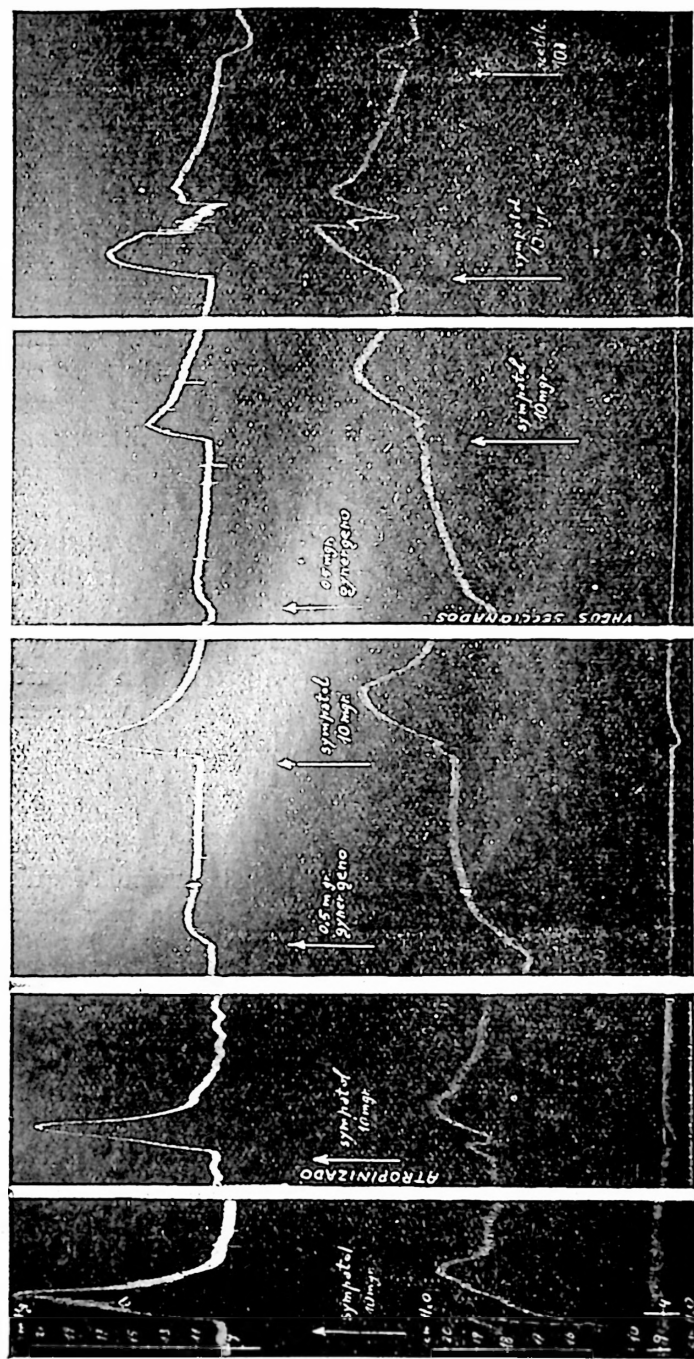
Después de atropinizar al animal para suprimir los efectos reflejos sobre la frecuencia, se repiten las mismas dosis de adrenalina. En estas condiciones 10 gammas de adrenalina, ya aumentan moderadamente la presión en la arteria pulmonar, sin la fase depresiva inicial que se observaba antes. Con dosis mayores el efecto es más evidente. En todos los casos aparece una fase de depresión en la aurícula izquierda que hemos de interpretar como un indicio de vasoconstricción en la arteria pulmonar. En la subida de presión de la pulmonar, interfiere siempre, sin embargo, una fase depresiva si bien ordinariamente no llega a descender al nivel anterior.

Gráfica 3. — La inyección de sympatol (por metil-amino-etanol-fenol, tartrato), a dosis equipresoras con la adrenalina, produce efec-



Gráfica 2

De arriba a.abajo: Registro de presión en la arteria femoral, en la arteria pulmonar, en la aurícula izquierda y en la aurícula derecha. Tiempo en minutos.



Gráfica 3

De arriba a abajo: Presiones en la arteria femoral, en la arteria pulmonar, en la aurícula izquierda y en la aurícula derecha. Tiempo en minutos.

tos enteramente análogos sobre la presión arterial, pulmonar y presiones auriculares.

Es interesante también en esta gráfica, la observación casual de que el efecto presor de 20 mgr. de sympatol aparece interrumpido por una descarga de extrasístoles, porque conduce a la misma conclusión que las observaciones anteriores. Durante el efecto presor se observa un descenso de presión de las dos aurículas. En la fase de caída de presión, se observa bruscamente un descenso que coincide con una bradicardia por arritmia extrasistólica. No puede ser efecto reflejo porque el animal está atropinizado, y además porque si fuera así tendría que haberse presentado más precozmente coincidiendo con el máximo de presión en la femoral. Se trata por lo tanto de una disminución del volumen minuto que afecta a los dos ventrículos. Representa una situación transitoria de insuficiencia que se traduce en aumento de presión en las dos aurículas, por éstasis.

Gráfica 4. — Con 5 y 10 gammas de adrenalina se observa un ligero efecto presor en la circulación pulmonar. Se obtiene un efecto sensiblemente igual con sympatol, a dosis equipresoras de adrenalina. Se caracteriza por una elevación moderada de presión femoral y pulmonar que coincide siempre con descenso de presión en la aurícula izquierda. Por eso, hemos de admitir que corresponde a vasoconstricción pulmonar. El efecto de la bradicardia falta en este caso, como es lógico, porque la hipertensión femoral es muy ligera. En cambio, con dosis mayores de sympatol y de adrenalina — 50 gammas — se observa un descenso inicial en la pulmonar coincidiendo con el retardo de frecuencia. Disminuye también la presión en la aurícula izquierda paralelamente a la bradicardia, y aún después de ésta persiste relativamente disminuída.

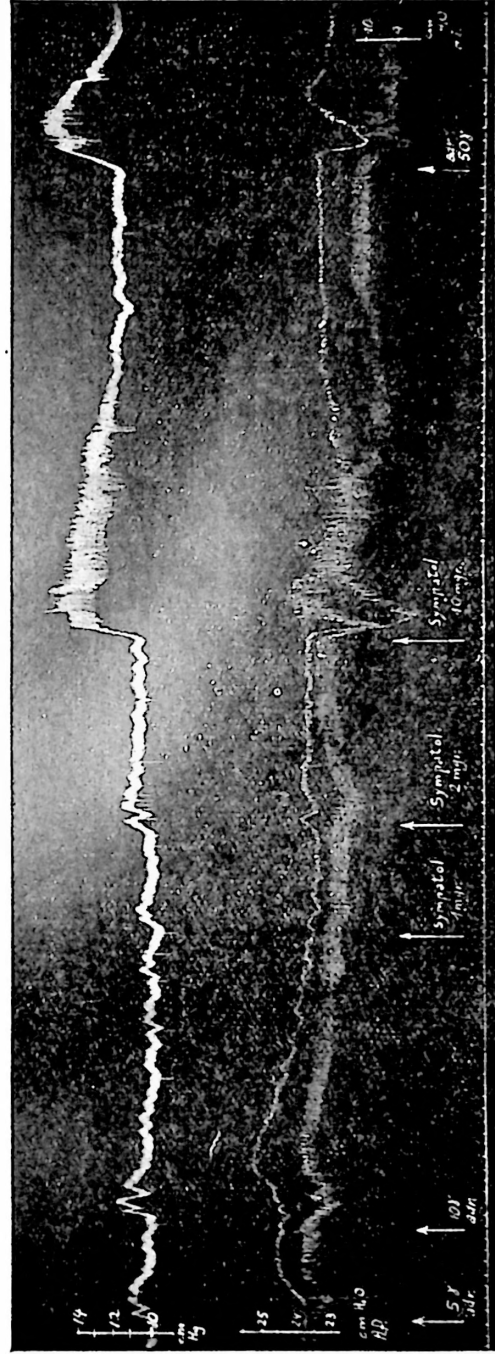
Gráfica 5. — Marcado efecto hipotensor pulmonar de la adrenalina, que disminuye apreciablemente después de atropinizar y desaparece por completo al seccionar los vagos.

Efecto de la ergotamina

Inyecciones endovenosas de tartrato de ergotamina determinan siempre una elevación de presión de la arteria pulmonar muy persistente. En la gráfica 3, se aprecia claramente este efecto.

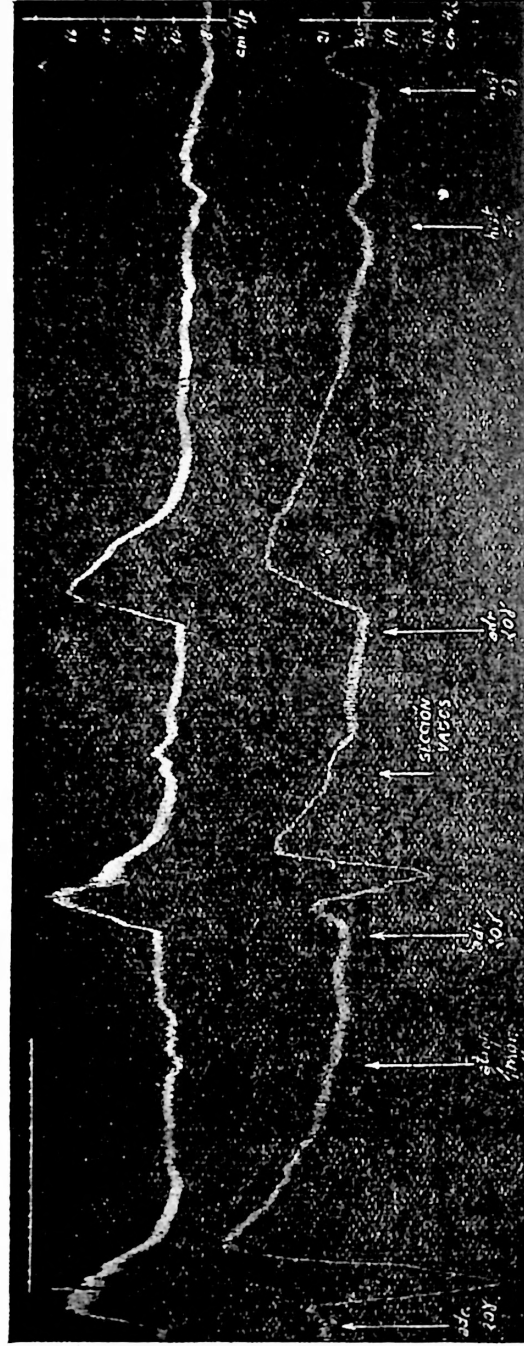
Efectos de la histamina

Observamos en la mayoría de los casos, en los que se eliminan



Gráfica 4

De arriba a abajo: Presiones en la arteria femoral, en la arteria pulmonar y en la aurícula izquierda. Tiempo en minutos.

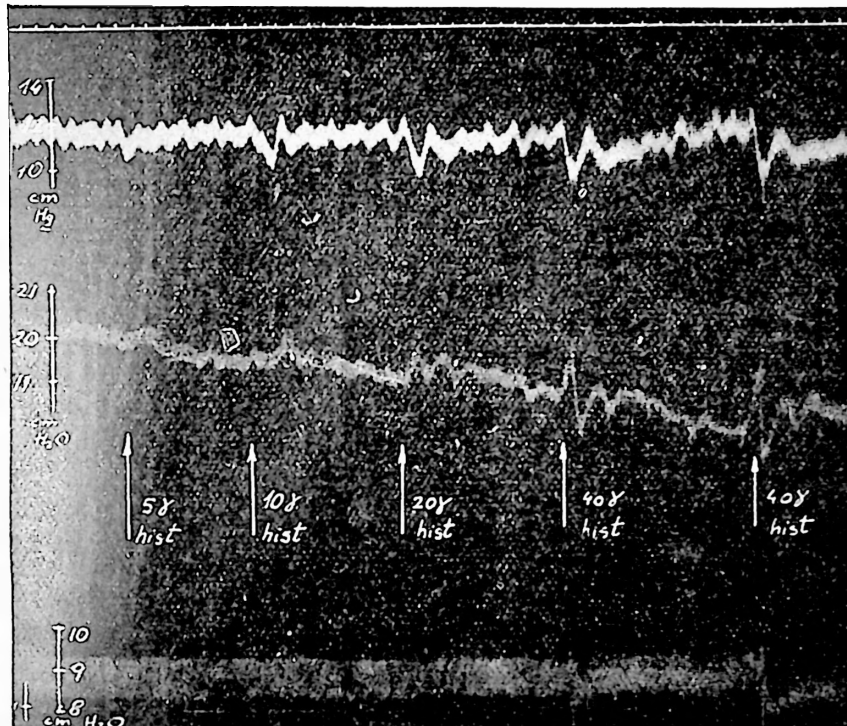


Gráfica 5

Tiempo en minutos: Curva superior, registro de presión en la arteria femoral. Curva inferior, registro de presión en la arteria pulmonar.

las respuestas reflejas sobre la frecuencia cardíaca, elevación de presión en la arteria pulmonar (gráfica 5).

En otras experiencias, la respuesta a la histamina es más compleja. Se inicia con una elevación de presión que va seguida de un



Gráfica 6

De arriba a abajo: Tiempo en minutos. Presión en la arteria femoral, en la arteria pulmonar, en la aurícula izquierda y en la aurícula derecha.

descenso. Pero es siempre proporcionalmente más acusado el efecto presor inicial. En todos estos casos la histamina se inyecta por vía endovenosa.

Gráfica 6. — 5 gammas de histamina apenas producen descenso de presión femoral. Se insinúa un aumento de presión en la pulmonar. Con 10 gammas, los efectos son más ostensibles, y se aprecian todavía mejor con 20 gammas. La inyección de 40 gammas produce un efecto más típico y se observa una subida inicial seguida de un descenso.

Efectos de la acetilcolina

En la mayoría de las observaciones se caracteriza por una elevación de presión arterial pulmonar (gráfica 3). No hemos observado efectos bifásicos del mismo tipo que con la histamina. Sin embargo, como tenemos menor número de observaciones, los resultados no son tan seguros de interpretar.

Hemos observado también en otras experiencias los efectos de la excitación vagal y de las variaciones de presión en el seno carotídeo. La excitación vagal produce siempre hipotensión proporcional a la bradicardia. El pinzamiento de carótidas apenas produce efecto. Y hemos podido observar, además, que cuando la elevación de presión era muy acusada en la femoral, a consecuencia del pinzamiento de carótidas, se producía un marcado descenso en la presión pulmonar. En este caso, había un retardo marcado de la frecuencia cardíaca, que hemos de interpretar como efecto reflejo de la excitación de los receptores aórticos por la subida de presión en la circulación mayor. Es decir, disminuía el volumen minuto del ventrículo derecho y el resultado es susceptible de la misma interpretación que los efectos de la adrenalina: la presión arterial disminuye por el descenso en la repleción de la arteria pulmonar. Pero prescindimos de detallar estos resultados porque constituirán objeto de una comunicación ulterior.

Discusión

Euler (5) ha estudiado recientemente los efectos de la adrenalina sobre la circulación pulmonar en gatos con respiración espontánea en condiciones algo diferentes de las de nuestras experiencias. Describe los resultados obtenidos, un tanto variables, sin entrar en la interpretación detallada de los mismos. Logaras (13) confirma después los resultados de Euler, y llega a la conclusión de que el efecto presor no puede ser debido a la presión de éstasis venoso, como suponen otros autores (Johnson, Hamilton, Katz y Weinstein) (12), (Hamilton, Woodbury y Vogt) (8). Con las dosis empleadas por nosotros, tampoco hemos logrado confirmar esta posibilidad. Cournand y colaboradores (1), recientemente han investigado la influencia de sustancias vasoconstrictoras sobre la circulación pulmonar en el hombre y llegan a la conclusión de que los efectos son fundamentalmente pasivos y secundarios a las variaciones en la circulación mayor. Ninguno de los investigadores que se han ocupado de los efectos de

la adrenalina sobre la presión de la arteria pulmonar, menciona la fase depresora para explicarla y demostrar su relación con los efectos secundarios reflejos de la hipertensión adrenalínica sobre el corazón.

Las gráficas que hemos descrito nos obligan a aceptar que la adrenalina ejerce evidentemente una moderada acción vasoconstrictora en la circulación menor, como se deduce del descenso de la presión en la aurícula izquierda. Pero esta acción vasoconstrictora no logra producir todo su efecto presor cuando son normales las respuestas vasomotoras reflejas. Esto depende de que, como ya hemos indicado, el retardo de frecuencia cardíaca producido reflejamente por la hipertensión aórtica, disminuye la replección de la arteria pulmonar hasta un límite que ordinariamente domina por completo la influencia presora de la vasoconstricción y provoca un manifiesto descenso de presión pulmonar. Observamos, como regla general, el mismo tipo de respuesta independientemente del estado del animal, que valoramos por el nivel previo de presión aórtica. Y esto es importante, porque cabría suponer que los efectos de la bradicardia refleja habrían de ser más acusados siempre que la replección del sistema circulatorio fuera insuficiente, a consecuencia de la pérdida de sangre, inevitable muchas veces, durante las manipulaciones técnicas. Claro está, que a igualdad de respuestas reflejas sobre la frecuencia cardíaca, la hipotensión que produce la adrenalina habrá de ser más acusada cuanto más baja sea la replección previa de los vasos pulmonares. A las mismas conclusiones conducen las observaciones sobre los efectos de la excitación vagal y las variaciones de presión en el seno carotídeo. Es decir, las sustancias vasoconstrictoras que hemos ensayado, ejercen una acción débil sobre los vasos pulmonares. Las respuestas vasoconstrictoras reflejas por pinzamiento de carótidas, también se manifiestan en la circulación pulmonar. Pero son de intensidad tan débil, tanto las acciones químicas como las acciones nerviosas, que no logran provocar efecto presor más que cuando se impide la variación de frecuencia cardíaca, o lo que es lo mismo, cuando podemos considerar relativamente constante el retorno venoso a la aurícula derecha y el volumen minuto del ventrículo derecho.

Lo dicho de la adrenalina es aplicable también para interpretar los efectos del sympatol sobre la presión de la arteria pulmonar.

A diferencia de la adrenalina, la ergotamina manifiesta una acusada acción vasoconstrictora en el pulmón. Esta sustancia es de acción vasoconstrictora pulmonar, reconocida desde las investigaciones de Mellin (16) y Wiggers (19). Logaras (13) observa una hipertensión pulmonar, a veces muy acentuada, con dosis de ergotamina del

mismo orden de las empleadas por nosotros y de duración muy persistente. Llega a la conclusión de que esta substancia es vasoconstrictora por acción directa sobre las arterias del pulmón. Nuestras observaciones confirman este punto de vista, porque la vasoconstricción es capaz de producir efecto presor aun en condiciones en que no se impiden las influencias reflejas sobre la frecuencia cardíaca. Pero además, como en general no modifica la presión en la aorta o es muy ligero el efecto, no cabe suponer tampoco un aumento de replección pulmonar por aumento del volumen minuto, como pudiera ser el caso cuando la hipotensión aórtica pudiera acelerar reflejamente la frecuencia cardíaca.

El efecto que observamos con inyecciones intravenosas de histamina, sugiere que esta substancia también se comporta como vasoconstrictora en la circulación menor. Pero no se puede perder de vista que aumenta la resistencia a la insuflación pulmonar por bronquioconstricción, y esto representa un aumento de resistencia periférica por compresión sobre los vasos más pequeños a consecuencia de la situación enfisematosa, de acuerdo con lo que se ha descrito en la clínica en situaciones análogas (Hickman y Cargill) (9).

Investigaciones de varios autores llegan a la conclusión de la acción vasoconstrictora de la histamina en la circulación pulmonar del perro (Mautner y Pick (15), Manwaring, Mónaco y Marino (14) y Feldeberg y colab. (6). Dixon y Hoyle (3) describen un efecto de dos fases; una elevación inicial de presión en la aurícula derecha, arteria pulmonar y vena pulmonar con aumento de retorno a la aurícula izquierda y aumento de volumen pulmonar. Estos efectos son transitorios y van seguidos de una fase de hipotensión más importante. Consideran la fase inicial como debida a la acción local de la histamina sobre el corazón y circulación pulmonar que se desarrolla antes que haya tenido tiempo de actuar en la circulación mayor. Y suponen esto teniendo en cuenta que esta fase falta cuando se hace inyección arterial. Aceptan la acción vasoconstrictora sobre los vasos pulmonares y admiten que la vasoconstricción de las coronarias (Cruickshank y Subba Rau) (2) debe ser un factor parcialmente responsable de la disminución del retorno venoso a la aurícula derecha, y que coadvuya a este mismo efecto la acción directa sobre el músculo ventricular, que es inhibidora de la contracción y que por lo tanto ha de ser hipotensora, y que influye además la constricción que produce esta substancia en las vénulas hepáticas. Las observaciones nuestras son de resultados análogos, pero no podemos conceder tanta importancia a la fase de hipotensión y a los factores con

que tratan de explicarla, porque es poco acusada y a veces falta. En lo que se refiere a la interpretación de la acción presora, creemos que predomina el aumento de la resistencia periférica por la probable acción constrictora, y quizá principalmente por la situación enfisematosa del pulmón. El aumento de resistencia a la insuflación pulmonar que consideramos como situación de enfisema depende, en primer término, de la conocida acción de la histamina sobre el calibre bronquial. Pero además, a la bronquiokonstricción se suma probablemente una acción contráctil sobre el músculo liso del parénquima, que contribuye a aumentar la resistencia periférica por compresión de los pequeños vasos.

Los efectos de la acetilcolina, en nuestras experiencias, coinciden a grandes rasgos con los de la histamina, si bien tenemos menos resultados y no tan demostrativos. Pero creemos que en lo esencial no hay grandes diferencias entre el mecanismo de acción de la acetilcolina y el tipo de respuestas provocadas por la histamina. La acetilcolina ejerce efectos constrictores en el pulmón aislado, según Euler (4), pero en el animal intacto el mismo autor observa hipotensión pulmonar por acetilcolina. Probablemente, como en el caso de la histamina, el efecto puede ser debido a una situación enfisematosa transitoria, aunque pueda contribuir la vasoconstricción pulmonar y la aceleración de frecuencia cardíaca reflejamente producida por la hipotensión en la circulación mayor. Este último factor puede contribuir a aumentar el volumen minuto del ventrículo derecho en una proporción suficiente para aumentar el volumen de replección en la arteria pulmonar y elevar la presión arterial. Por otra parte, en nuestras experiencias se suprime una posible influencia capaz de neutralizar el efecto pulmonar de las sustancias vasodilatadoras en la circulación mayor, y es la respuesta refleja de la ventilación pulmonar. Ante la hipotensión aórtica, cuando la respiración es espontánea como ocurre en las experiencias de Euler, deberá producirse reflejamente un aumento de amplitud en los movimientos respiratorios. Entonces, la inspiración, más amplia, tiende a compensar el efecto presor al hacer más negativa la presión intratorácica. En nuestro caso, en cambio, como la presión de insuflación es constante, las condiciones son más favorables para que se manifieste el efecto presor del aumento de resistencia periférica producido por la constricción y compresión de los vasos. Y probablemente en este tipo de experiencias nos acercamos más a las condiciones que se dan en el pulmón aislado que a la situación en el animal con respiración espontánea.

En resumen, tanto los efectos que observamos con sustancias

constrictoras y dilatadoras, como las respuestas reflejas del seno carotídeo, nos llevan a conclusiones del mismo tipo, y a una interpretación de las influencias reguladoras en la circulación menor que detallamos en una comunicación previa (Jiménez-Vargas) (10). La acción vasoconstrictora de la adrenalina es evidente en la circulación pulmonar pero de intensidad mucho más débil que en la circulación mayor. Comparada con la de la circulación mayor, la resistencia periférica vascular en la circulación pulmonar es muy pequeña y sus variaciones influyen menos sobre la presión que las variaciones del volumen minuto del ventrículo derecho. Por eso, cuando a la vasoconstricción se superpone la disminución refleja del volumen minuto, la presión aórtica se influye muy poco, pero la presión pulmonar descende. Y por el contrario, cuando a la vasoconstricción se suma la aceleración refleja de la frecuencia cardíaca, dentro de los límites que puedan aumentar el volumen minuto, la presión se eleva proporcionalmente más, sobre el nivel basal, en la pulmonar que en la aorta. Y finalmente, las observaciones sobre histamina y acetilcolina obligan a aceptar que en la resistencia periférica en la circulación pulmonar es más importante la compresión de los pequeños vasos que la actividad contráctil de las arteriolas.

Conclusiones

La observación de los efectos de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras sobre la circulación pulmonar conduce a las siguientes conclusiones: la acción vasoconstrictora de la adrenalina sobre los vasos pulmonares es muy poco intensa, pero evidente, y sus efectos presores y depresores obedecen principalmente a variaciones de la frecuencia cardíaca, que modifican el volumen minuto; la histamina, como la acetilcolina, aumentan la resistencia periférica pulmonar, en parte por acción vascular directa, y en gran parte, también, por la compresión de los pequeños vasos debida a la transitoria situación enfisematosa que provocan.

Summary

The effects of vaso-constrictor and vaso-dilatator substances on pulmonary circulation are studied experimentally in anaesthetized dogs. Experiments are carried out with simultaneous registration of pressure in the femoral artery, the pulmonary artery and the two auricles. The resistance of the lung to active insufflation and the volume of expired air are also registered, artificial respiration with constant pressure being practiced.

When the animal conserves the normality of its vascular reflexes, the effect of adrenaline is characterized by a phase of pronounced hypotension of proportional intensity and simultaneous to the reflex bradycardia. The latter neutralizes transitorily the effect of vaso-constriction in pulmonary circulation by causing a reduction in the minute output of the right ventricle, and consequently in the repletion of the pulmonary artery. When adrenergic hypertension diminishes in major circulation, the pulmonary arterial pressure is observed to rise above its level previous to the adrenaline injection. This pressor effect is due to disappearance of reflex bradycardia with subsequent increase of the minute output of the right ventricle, and consequently of pulmonary arterial repletion.

When the same dosis of adrenaline is repeated after alimination of the carotid sinus, after previous section of the vagus or after an atropine injection, the phase of initial or intercalary hypotension is not observed, the pressor effect being always well evident. In this case the rise of pressure is due to the fact that in the absence of reflex bradycardia, the minute output of the right ventricle is maintained or even increased, and thus the greater repletion of the pulmonary vessels is added to the vaso-constrictor effect of adrenaline on same.

Histamine, as well as acetylcholine generally produces a rise of pulmonary arterial pressure. Observation of the graphics suggests that such an effect may largely depend on the increase of peripheric resistance in pulmonary circulation. However this increase of peripheric resistance is probably not due only to a direct action of histamine on the pulmonary vessels. It may more logically be attributed to extra-vascular effects depending on the contraction of the flat pulmonary muscle or on bronchial constriction, specially when the latter provokes a transitory situation of emphysem, as may be deducted from the registration of expired air volume and of the resistance shown by the lung against active insufflation.

Observation of the effects produced in pulmonary arterial pressure by vaso-constrictor and vaso-dilatator substances employed in these experiments suggests that in the mentioned pressure, the vascular peripheric resistance is a secondary factor. Further that the pressor and depressor effects depend chiefly on the variations of blood volume contained in the pulmonary artery (in relation to the minute output of the right ventricle), and on pulmonary influences extrinsic to the vascular system.

The variations in the minute output of the right ventricle depend chiefly on frequency changes provoked directly or in reflex, by the mentioned substances, and they may also be influenced by modifications of the venous return caused by the direct or reflex action of the drugs on major circulation.

Bibliografia

1. Cournand, A.: *Bull. New York Acad. Med.* (1947), 23, 27.
2. Cruickshank, E. W. H., y Subba Rau, A.: *J. Physiol.* (1927), 64, 65.
3. Dixon, W. E., y Hoyle, J. C.: *J. Physiol.* (1930), 70, 1.
4. Euler, U. S. V.: *J. Physiol.* (1932), 74, 271.
5. Euler, U. S. V., Euler y Liljestr nd, G.: *Acta Physiol. Scand.* (1946), 12, 301.

6. FELDBERG, W., SCHILF, E. y ZERNIK, H.: *Arch. ges. Physiol.* (1928), 220, 738.
7. GOLLWITZER-MEIER, K. y GELHAAR, E.: *Arch. exp. Path. Pharmac.* (1931), 161, 325.
8. HAMILTON, W., WOODBURY, R. A. y VOGT, E.: *Am. J. Physiol.* (1939), 125, 130.
9. HICKMAN, J. B. y CARGILL, W. H. (1948): *Jour. Clin. Investigation*, 27, 10.
10. JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *Acta Med. Hispánica* (1949) (en prensa).
11. JIMÉNEZ-VARGAS, J. y VIDAL, S.: *R. Esp. Fisiol.* (en prensa).
12. JOHNSON, V., HAMILTON, W. F., KATZ, L. N. y WEINSTEIN, W.: *Am. J. Physiol.* (1937), 120, 624.
13. LOGARAS, G.: *Acta Physiol. Scand.* (1947), 14, 120.
14. MANWARING, W. H., MONACO, R. E. y MARINO, H. D.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1922-23), 20, 183.
15. MAUTNER, H. y PICK, E. P.: *Münch. Med. Wschr.* (1915), 62, 1141.
16. MELLIN, G.: *Skand. Arch. Physiol.* (1904), 15, 147.
17. RÜHL, V.: *Arch. exp. Path. Pharmac.* (1929), 145, 255.
18. VIDAL, S. y JIMÉNEZ-VARGAS, J.: *R. Esp. Fisiol.* (en prensa).
19. WIGGERS, C.: *Arch. int. Med.* (1911), 8, 17.