

ARTICULOS ORIGINALES

EL METODO DE INYECCION DE INDICADORES PARA EL ESTUDIO DE LA CIRCULACION

II. CONDICIONES DE APLICABILIDAD. INDICADOR. INFLUENCIA DEL LUGAR DE INYECCION.

POR EL

DR. ROBINSON E. H. D'AIUTOLO *

LA aplicación del método de inyección de indicadores o de Stewart-Hamilton,¹ exige el cumplimiento más o menos estricto de una serie de condiciones:

1) Indicador no difusible. 2) Volumen constante del sistema donde se hacen las determinaciones. 3) Dilución completa y homogénea del indicador en el líquido que fluye. 4) Relación plasma glóbulos constante entre el lugar de inyección del indicador y el de toma de muestras. 5) No existencia de depósitos de sangre no circulante entre el lugar de inyección y el de toma de muestras. 6) Inyección instantánea del indicador. 7) No recirculación. 8) flujo constante durante la determinación. 9) Muestras representativas.

Estas condiciones se cumplen de manera bastante exacta en la aplicación de las técnicas en uso corriente.

1) Indicador no difusible por las paredes vasculares ni por la membrana de las células hemáticas ni endoteliales y de fácil dosificación aún en presencia de moderada hemólisis, accidente relativamente frecuente del manipuleo de las muestras. El azocolorante T 1824, conocido como "Azul de Evans", cumple casi perfectamente con estas condiciones, como ha sido reiteradamente demostrado.^{2,3} Su espectro de absorción 610 a 620 $\mu\mu$, está suficientemente alejado de los de la hemoglobina y oxihemoglobina como para permitir determinaciones colorimétricas y espectrofotométricas casi exactas, aún en presencia de hemólisis marcada en las muestras. Además es atóxico, perfectamente

* Jefe del Servicio de Cardiología del Policlínico de San Martín. Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología.

miscible en el plasma e inerte, es decir, no actúa farmacológicamente modificando directa o indirectamente las condiciones circulatorias o hemáticas.

Por todas estas razones el T 1824 es el colorante utilizado casi universalmente.

2) Volumen constante del sistema. La dilución del colorante se efectúa en un "lago central" formado por el corazón derecho, la circulación pulmonar, el corazón izquierdo y los vasos intratorácicos. Ambos corazones son variables por la mecánica cardíaca, pero su volumen es muy inferior al del árbol vascular pulmonar y la coincidencia de los resultados obtenidos empíricamente en símiles mecánicos de volumen fijo y pulsátil,^{5,6} parece demostrar que este hecho es despreciable.

3) Dilución completa y homogénea. Para que la teoría sea válida debemos asumir que el colorante se diluye completa y homogéneamente en el plasma de la circulación central. Los argumentos de la asunción 2 también son válidos. Por lo demás, los estudios realizados sobre la "sangre venosa mezclada" del ventrículo derecho⁷ para determinar su aplicabilidad en el método de Fick, permiten decir que la mezcla es completa.

4) Relación plasma glóbulos constante entre el lugar de inyección del colorante y la arteria donde se obtienen las muestras. En realidad, Lawson y col.,^{8,9,10,11} que realizaron experimentos inyectando simultáneamente T 1824 (colorante plasmático) y glóbulos rojos marcados por un indicador radiactivo, obtuvieron curvas idénticas, pero ligeramente desfasadas, con un pequeño adelanto de los glóbulos en el tiempo y estiman que este hecho indicaría que en la circulación pulmonar los glóbulos se desplazan más

velozmente que el plasma. Este fenómeno es explicado admitiendo que existe una capa de plasma en contacto con las paredes vasculares, que las "moja" y cuya velocidad de desplazamiento es prácticamente cero. Los glóbulos, más densos y no adherentes al endotelio, se desplazan preferentemente y a mayor velocidad por el eje de la corriente. El error que deriva de esta circunstancia, si bien real; es de mínima magnitud y despreciable.

5) No existencia de depósitos de sangre secuestrada entre el lugar de inyección y el de obtención de muestras. La teoría exige que toda la masa sanguínea esté en movimiento constante y uniforme pues la existencia de lagos sanguíneos secuestra una porción del indicador, que no llega o llega con retardo excesivo al lugar de obtención de muestras. La curva de coloración obtenida entonces no es representativa y el resultado, erróneo.

Sjöstrand¹² describe un lago sanguíneo de gran capacidad (40 por ciento del volumen sanguíneo intrapulmonar) formado por sinusoides intersticiales situados a continuación de los capilares pulmonares. Según este autor esta sangre está prácticamente detenida y se desplaza normalmente a muy baja velocidad. Serviría de depósito para poner rápidamente a disposición del corazón izquierdo una masa de sangre que aumentaría rápidamente el aporte al ventrículo izquierdo en los momentos de demanda, como el comienzo del ejercicio, cambio de posición del organismo, etc., mientras se ponen en marcha otros mecanismos reguladores circulatorios, más lentos, que adecúan las condiciones hemodinámicas a las nuevas circunstancias.

6) Inyección instantánea del indicador. Condición imposible de obtener en la práctica. La inyección

puede hacerse rápidamente, por lo general en menos de 0,5 seg, pero nunca instantáneamente. Sin embargo, la prolongación del tiempo de inyección no modifica teóricamente el resultado obtenido pues da lugar a curvas más bajas, pero proporcionalmente de mayor duración y de superficie y concentración promedio, iguales.

No obstante, como produce trazos extrapolados más largos, aumenta las posibilidades de error en el cálculo, por lo que la inyección debe ser lo más rápida posible.

7) No recirculación. Esta condición se obtendría antes de la aparición de recirculación manifiesta. Sutton, Karnell y Nylin¹³ han demostrado, sin embargo, la presencia de recirculación anterior a la misma, presumiblemente a través de las coronarias.

8) Flujo constante. El método sólo es válido si el volumen minuto es constante durante la determinación, por lo que el sujeto debe estar en condiciones básicas o en "steady state", es decir, en equilibrio dinámico de los mecanismos que adecúan la circulación a una determinada demanda.

9) Muestras representativas. Teóricamente debe existir muestras instantáneas durante toda la curva. Esta condición la llenan exactamente los sistemas fotoeléctricos de registro continuo que más adelante describiremos. Sin embargo, el error en las curvas trazadas con muestras obtenidas cada 2 seg, es mínima y despreciable y los resultados son superponibles a los obtenidos con lecturas fotoeléctricas continuas.^{14, 15, 16}

En síntesis, los resultados obtenidos en condiciones experimentales en símiles mecánicos confirman plenamente las bases teóricas del método, avalan su aplicabilidad en el hombre y animales de experimenta-

ción en distintas condiciones fisiológicas, patológicas y experimentales.

COMPARACION DE RESULTADOS CON LOS OBTENIDOS POR OTROS METODOS

La aplicabilidad y exactitud del método de inyección de indicadores ha sido analizada y discutida por varios autores.

Ya en 1928, Kinsman, Moore y Hamilton,¹⁷ al analizar matemáticamente el método y reglar la técnica, realizan experimentos en símiles hidráulicos sin y con recirculación. Inyectan una cantidad exacta, conocida, de un colorante en una corriente de agua que circula a caudal constante, por un sistema de tubos de vidrio y goma. Por medio de una aguja que canuliza uno de los tubos, toman muestras seriadas de acuerdo a las reglas generales de la técnica. El caudal general es recibido dentro de un recipiente desde el momento de aparición del colorante hasta su desaparición. Demuestran que la concentración media del colorante en las muestras es igual a la concentración del mismo en el volumen total recibido en el recipiente al final del aparato y, por lo tanto, "la concentración media del colorante en las muestras seriadas recolectadas puede constituir un dato racional para la medición del volumen circulante". Encuentran, en experimentos con flujo lineal, un error de + 2,4 por ciento, y en pruebas con recirculación, de + 4,8 por ciento.

En 1932 Hamilton y col.¹⁸ comunican los resultados obtenidos en experimentos realizados en animales con recirculación espontánea y sin recirculación, perfundiendo corazón y pulmones con un caudal igual al volumen minuto. Utilizaron como indicador tetraicido-fenolftaleína en

11 expremientos y rojo vital en 7. En los experimentos con rojo vital obtienen un error promedio de — 0,7 por ciento, oscilando entre — 15,2 y + 13,1 por ciento. El error promedio de los experimentos con tetraiodofenolftaleína fué en cambio, de + 23,9 por ciento, que se explica porque la droga difunde fácilmente hacia el intersticio a través de las paredes vasculares del pulmón, no llenando por tanto las criterios que deben cumplir los in-

erigido en el procedimiento de universal aceptación y los datos de él obtenidos, en "standard" de comparación para todos los demás métodos.

Varios autores han practicado determinaciones del volumen minuto en sujetos normales y en pacientes con distintas cardiopatías aplicando simultáneamente el método de Fick y el de inyección de indicadores. En el cuadro 1 presentamos los valores publicados.

CUADRO 1

Comparación de resultados determinaciones simultáneas de volumen minuto por los métodos de Fick y de Stewart-Hamilton

Lugar de inyección	Autor	Número determ.	Volumen minuto		Indice cardíaco	
			Fick	Inyección	Fick	Inyección
Vena periférica	Hamilton (50)	30	7.35	7.78	—	—
	Grupo Bellevue ..					
	Grupo Georgia ..	18	5.41	5.46	—	—
	Neely (36)	22	5.75	6.22	3.30	3.71
	Smith (37)	19	5.24	5.46	—	—
Arteria pulmonar	Werkö (51)	69	5.95	6.10	—	—
	Kopelman ... (35)	28	4.4	4.4	—	—
	Johnson (52)	130	7.09	7.25	—	—
	Doyle (33)	53	—	—	3.5	3.2
	Total de casos	316				
	Promedio		6.32	6.51	3.44	3.35
	O		± 1.04	± 1.29		

dicadores, según hemos discutido ya. En síntesis, cuando utilizaron el indicador adecuado, obtuvieron un error de — 0,7 por ciento despreciable.

Desde el advenimiento del cateterismo cardíaco¹⁹ como procedimiento habitual de investigación clínica, el método de Fick directo, con sangre venosa mezclada extraída de la arteria pulmonar, se ha

Las diferencias no son sistemáticas y del orden del 10 por ciento. Los resultados son superponibles y las diferencias pueden explicarse por el hecho de que la técnica de inyección de indicadores mide el volumen minuto durante unos 20 ó 30 segundos, mientras que la de Fick lo hace durante unos 3 minutos. Esta circunstancia hace que las modificaciones cíclicas espontáneas de

la circulación, especialmente las respiratorias, se integren mejor en el método de Fick, cuyos resultados son de mejor valor promedio, mientras que con el método de inyección es concebible que toda una recolección se realice durante una de las fases mencionadas, introduciendo una diferencia con el promedio.

Otros autores han comparado los resultados con los obtenidos por otros métodos.

Asmussen y Nielsen ²⁰ encuentran muy buena correlación en determinaciones simultáneas con los métodos de inyección y de acetileno en normales, durante reposo y ejercicio.

Dow y col. ²¹ comparan el método con el balistocardiográfico y el de análisis de curvas de presión. Encuentran buena correlación.

Pritchard y col. ²² utilizando I¹³¹, encuentran una desviación de $\pm 8,3$ por ciento con el método de Fick directo.

En condiciones experimentales han trabajado otros investigadores.

Moore y col. ²³ encuentran que en 11 perros la diferencia entre las mediciones del volumen minuto por los métodos de Fick y Stewart-Hamilton fué de $-4,7$ por ciento, pero eliminando un experimento la misma disminuyó a $+0,2$ por ciento.

Shadle y col. ²⁴ comparan el método de inyección de indicadores con el rotámetro. Encuentran un error de -5 a $+8$ por ciento.

Leusen y Demeester ^{25, 26, 27} encuentran una diferencia de $+2$ por ciento entre el Fick y el Stewart-Hamilton.

Pritchard y col. ²⁸ encuentran una diferencia de $+7$ por ciento en 33 de 39 determinaciones simultáneas de volumen minuto por el método de Fick y el de Stewart-Hamilton con inyección I¹³¹ y lectura incruen-

ta con detector de destellos (scintillation counter) precordial.

Nahas y col. realizaron experimentos comparando en perros los métodos de Fick y Stewart-Hamilton practicados sucesiva ²⁹ y simultáneamente. ³⁰ Encontraron un promedio de volumen minuto de 3,5 litros (Fick) y 3,6 (Stewart-Hamilton) mientras los animales respiraban aire. Pero si se les hacía respirar una mezcla pobre de oxígeno (8 por ciento), obtenían un valor de 5,2 litros con el método de inyección, mientras que con el Fick la cifra obtenida fué de 3,1 litros a pesar de que el volumen minuto estaba aumentado como uno de los mecanismos compensadores de la hipoxia. Por ello cuestionan la aplicabilidad del método de Fick durante la hipoxia, ejercicio, etc. Esta crítica del método de Fick es compartida por otros autores. ^{25, 31}

Resumiendo, los resultados obtenidos en la estimación del volumen minuto cardíaco por el método de inyección de colorantes pueden ser aceptados como fidedignos.

REPETIBILIDAD

Una de las condiciones que se exige a los métodos biológicos es la repetibilidad, es decir, que los resultados obtenidos en dos determinaciones sucesivas de una variable en el mismo sujeto, bajo las mismas condiciones, den resultados superponibles, dentro del error del método.

En la serie que publicamos en otra parte ³² realizamos pares de determinaciones con menos de 15 minutos de intervalo. Observamos que la mayor diferencia en un par de determinaciones de volumen minuto es de 0,52 l/min en un caso. Esta diferencia representa un 13,1 por ciento.

La diferencia entre el promedio de las primeras determinaciones y

el de las segundas es de sólo 0,05 l/min, error inferior al 1 por ciento. Todos los valores están comprendidos entre ± 15 por ciento de diferencia.

Estos hechos confirman la repetibilidad del método, condición que también han ratificado otros autores.^{33, 34, 35, 36, 37}

INFLUENCIA DEL LUGAR DE INYECCION

La forma, altura y duración de la curva de dilución son función del caudal circulante y del volumen de sangre contenido en el sistema entre el lugar de inyección del indicador en el árbol venoso y el de recolección de muestras en el arterial. Este volumen, al que se ha dado en llamar "de aguja a aguja", puede ser calculado³⁸ a partir de la curva de dilución.

Clásicamente la inyección se realiza en la vena mediana basílica. En estas condiciones el volumen de aguja a aguja está constituido por los siguientes componentes: venosa periférica, cardíaca derecha, circulación pulmonar, cardíaca izquierda y arterial.

Componente venosa periférica: comprende todas las ramas del árbol venoso aferente a la aurícula derecha y el contenido de todas sus ramas en una distancia igual a la de lugar de inyección-aurícula. Cuando se realiza la inyección en la vena mediana basílica, esta distancia es de unos 0,5 m y el contenido, de unos 600 ml.³⁵ Este volumen es proporcionalmente elevado. Por lo demás, es sumamente variable por su gran capacidad de distensión³⁹ y sus modificaciones en forma independiente por fenómenos venomotores⁴⁰ y efecto de la musculatura esquelética.⁴¹

Componente cardíaca: Stewart⁴² y Lagerlof y col.^{43, 44}, consideraban que

el contenido ventricular era igual al volumen sistólico (volumen minuto dividido por a frecuencia cardíaca), es decir, que implicaban que el vaciamiento ventricular al final de la sístole es completo y no queda sangre residual. Este concepto fué aceptado durante muchos años. Sin embargo, Nylin^{45, 46}, ha demostrado la existencia de sangre residual aun en corazones normales y diseñó métodos basados en curvas de dilución de indicadores radioactivos para su medición. Actualmente se acepta la existencia de sangre residual en ambos ventrículos (en mayor cantidad en el derecho que en el izquierdo) de corazones normales y que su volumen aumenta sensiblemente en las hipertensiones vasculares (pulmonar y aórtica respectivamente) y en la insuficiencia cardíaca.⁴⁶

El aumento del volumen sanguíneo intracardíaco ha sido demostrado con inyección de colorantes y radioactivos en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras condiciones clínicas.⁴⁶

Esta circunstancia modifica la curva de dilución en el sentido de aplastarla, disminuyendo su altura, y de ensancharla, aumentando su duración, hechos previsibles por el análisis del método.⁵

Componente pulmonar: es el volumen de sangre contenido dentro del árbol circulatorio pulmonar. Ha sido denominado volumen sanguíneo intrapulmonar y su medición y el estudio de sus modificaciones en distintas condiciones fisiopatológicas y patológicas, es objeto de intenso análisis por numerosos investigadores. Aceptamos actualmente que es muy variable de un sujeto a otro y en un mismo sujeto en distintas condiciones fisiológicas y clínicas. Sjöstrand¹² considera que alrededor del 40 por ciento del volumen sanguíneo intrapulmonar

circula a velocidad tan baja que puede considerarse detenido dentro de los sinusoides pulmonares y cree demostrar que dicho volumen se comporta como una reserva de que dispone el ventrículo izquierdo para hacer frente a los aumentos bruscos de demanda del organismo, con incremento inmediato de su caudal.

De estas componentes la más importante por su magnitud y por la significación de sus modificaciones es la pulmonar.

Con el fin de medir el volumen del espacio de aguja a aguja, distintos autores^{47, 35, 48, 49, 13}, realizaron determinaciones en condiciones clínicas inyectando el indicador y recogiendo muestras durante el cateterismo (aurícula y ventrículo derechos y arteria pulmonar) o experimentales (inyectando en aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar, venas pulmonares, aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y aorta y obteniendo muestras en aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, aorta y varias de sus ramas).

Los resultados hallados demuestran que las distintas componentes antedichas se comportan como volúmenes en serie y que el volumen más grande es el de la componente pulmonar.^{18, 5}

Recogiendo muestras desde aurícula izquierda hasta humeral o femoral se obtienen trazados sensiblemente iguales, pero variando el lugar de inyección se modifica notablemente la curva.⁴⁸

La inyección de indicador en la arteria pulmonar por medio de un catéter determina la aparición de curvas más elevadas y más breves, con un trazo extrapolado más vertical, con recirculación más tardía y con menor posibilidad de error instrumental que en las curvas obtenidas por inyección en la vena mediana basílica.

Por este motivo algunos investigadores realizan la inyección por un catéter colocado en la arteria pulmonar.

Por otra parte, esta conducta tiene serios inconvenientes: 1) es difícil calibrar un catéter elástico, variable en su capacidad por modificaciones derivada de la temperatura, técnicas de esterilización, etc.). 2) La inyección del indicador a través de un catéter, necesariamente largo y de pequeño calibre, es mucho más lenta, y 3) porque el cateterismo de la arteria pulmonar complica enormemente la técnica, exige equipo de radioscopia, no puede hacerse en pacientes graves, es más largo y desagradable para el paciente y tiene un riesgo inherente que, si bien pequeño, es real.¹⁹ Para mantener permeable el catéter es necesaria la perfusión permanente con aumento del aporte y presión venosa, volemia, etc.

Por estos motivos, preferimos hacer la inyección en la vena mediana basílica, en la forma ya descrita.

BIBLIOGRAFIA

1. D'AIUTOLO R. E. H.: El método de inyección de indicadores para el estudio de la circulación. I. Principios del método. Técnica. Rev. Arg. de Cardiol., 1958, 25.
2. DAWSON A. B., EVANS H. M., WHIPPLE G. H.: Blood volume studies. III Behaviour of large series of dyes introduced into the circulating blood. Amer. J. Physiol., 1920, 51, 232.
3. GIBSON J. G., EVANS W. A. (Jr.): Clinical studies of the blood volume. I Clinical application of a method employing the azo dye 'Evans Blue' and the spectrophotometer. J. Clin. Invest., 1937, 16, 301.
4. GREGERSEN M. J.: A practical method for the determination of blood volume with the dye. T. 1824. J. Lab. Clin. Med., 1944, 29, 1266.
5. NEWMAN E. V., MERREL M., GENECIN A., MONGE C., MILNOR W. R., MCKEEVER W. P.: The dye dilution method for describing the central circulation.

- An analysis of factors shaping the time concentration curves. *Circulation*, 1951, 4, 735.
6. ROSSI H. H., POWERS S. H., DWORK B.: Measurement of flow in straight tubes by means of the dilution technique. *Amer. J. Physiol.*, 1953, 173, 103.
 7. COURNAND A., RILEY R. L., BREED E. S., BALDWIN E., RICHARDS E. DE F.: Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle of ventricle. *J. Clin. Invest.*, 1945, 24, 106.
 8. LAWSON G. C. CANTREL W. F., SHAW J. E., BLACKBURN L. L.: Simultaneous comparison of two injection methods of cardiac output. *Feder. Proc.*, 1952, 11, 90.
 9. —, —, —, —, ADAMS G.: Measurement of cardiac output in the dog by simultaneous injection of dye and radioactive red cells. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 170, 277.
 10. —, MELLETTE H. C., COLEMAN E. S.: The transport of radioactive inorganic phosphate by the pulmonary circulation. *Circulation Research*, 1954, 2, 248.
 11. —, SHADLE O. W., COLEMAN E. S., HOLTGRAVE D. E.: A comparison of intracardiac and intravenous injections for the measurement of cardiac output by the dilution technic. *Circulation Research*, 1954, 2, 251.
 12. SJÖSTRAND T.: The significance of the pulmonary blood volume in the regulation of the blood circulation under normal and pathological conditions. *Acta Med. Scand.*, 1953, 145, 155.
 13. SUTTON G. G., KARNELL J., NYLIN G.: Studies on the rapidity of complete blood circulation in man. *Amer. Heart J.*, 1950, 39, 741.
 14. MILNOR W. R., TALBOT S. A., MCKEEVER W. P., MARYE R. B., NEWMAN E. V.: A photoelectric ear densitometer for continuously recording the arterial concentration of T 1824 in the dye-dilution method. *Circulation Research*, 1953, 1, 117.
 15. NICHOLSON J. W., BURCHELL H. B., WOOD E. H.: A method for the continuous recording of Evans blue dye curves in arterial blood and its application to the diagnosis of cardiovascular abnormalities. *J. Lab. Clin. Med.*, 1951, 37, 353.
 16. —, WOOD E. H.: Estimation of cardiac output and Evans blue space in man, using an oximeter. *J. Labor. Clin. Med.*, 1951, 38, 588.
 17. KINSMAN J. M., MOORE J. W., HAMILTON W. F.: Studies on the circulation. I Injection method: Physical and mathematical considerations. *Amer. J. Physiol.*, 1929, 89, 322.
 18. HAMILTON W. F., MOORE J. W., KINSMAN J. M., SPURLING R. C.: Studies on circulation. IV Further analysis of the injection method and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Amer. J. Physiol.*, 1931-32, 99, 534.
 19. COURNAND A.: Measurement of cardiac output in man using right heart catheterization. *Feder. Proc.*, 1945, 4, 207.
 20. ASMUSSEN E., NIELSEN M.: The cardiac output in rest and work determined simultaneously by the acetylene and the injection methods. *Acta Physiol. Scand.*, 1952, 27, 217.
 21. DOW P., REMINGTON J. W., HOWARD A. R.: Comparison of three methods for repeated rapid determinations of cardiac output. *Feder. Proc.*, 1952, 11, 36.
 22. PRITCHARD W. H., MACINTYRE W. J., SCHMIDT W. C., BROFMAN B. L., MOORE D. J.: The determination of cardiac output by a continuous recording system utilizing iodinated (I^{131}) human serum albumin. II Clinical studies. *Circulation*, 1952, 6, 572.
 23. MOORE J. W., KINSMAN J. M., HAMILTON W. F., SPURLING R. G.: Studies on the circulation. II Cardiac output determinations: comparison of the injection method with the direct Fick procedure. *Amer. J. Physiol.*, 1929, 89, 331.
 24. SHADLE O. W., FERGUSON T. B., GILFORD S. R.: Evaluation of a new cuvette densitometer for determination of cardiac output. *Circulation Research*, 1953, 1, 200.
 25. LEUSEN I., DEMEESTER G.: Comparison of the Fick and dye injection methods for measuring the cardiac output in acute hypoxia. *Exper. Med. Surg.*, 1953, 11, 258.
 26. —, —: Recherches experimentales concernant la determination du debit cardiaque par la method au colorant. *Acta Clin. Belg.*, 1954, 9, 325.
 27. —, —: Influence de l'Hypoxemie sur la circulation pulmonaire chez le chien et chez le chat. *Acta Cardiol.*, 1955, 10, 556.
 28. PRITCHARD W. H., MACINTYRE W. J., MOIR T. W.: The determination of cardiac output by the dilution method

- without arterial sampling. *J. Labor. Clin. Med.*, 1955, 46, 939.
29. NAHAS G. G., HADDY F. J., VISSCHER M. B.: Discrepancies of cardiac output measured by two applications of the direct Fick principle. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 171, 752.
 30. —, VISSCHER M. B., HADDY F. J.: Discrepancies in cardiac output measurements by two applications of the direct Fick principle. *J. Appl. Physiol.*, 1953, 54, 6, 292.
 31. VUYLSTEEK K.: Determination du débit cardiaque et de la masse sanguine "centrale" par l'injection du colorant T 1824. *Acta Clin. Bel.*, 1954, 9, 337.
 32. D'AIUTOLO R. E. H.: El volumen minuto cardíaco estimado por el método de inyección de indicadores. *Rev. Arg. Cardiol.* A publicar.
 33. DOYLE J. T., WILSON J. S., LEPINE CH., WARREN J. V.: An evaluation of the measurement of the cardiac output and of the so-called pulmonary blood volumen by the dye dilution method. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, 41, 29.
 34. GILMORE H. R., HAMILTON M., KOPELMAN H., SOMMER L. S.: The ear oximeter. Its use clinically and in the determination of cardiac output. *Brit. Heart J.*, 1954, 16, 301.
 35. KOPELMAN H., LEE G. DE J.: The intrathoracic blood volume in mitral stenosis and left ventricular failure. *Clin. Sci.*, 1951, 10, 383.
 36. NEELY W. A., WILSON F. C. (Jr.), MILNOR J. P., HARDY J. D., WILSON H.: Cardiac output: a clinical comparison of the direct Fick, dye and ballostocardiographic methods. *Surg.*, 1954, 35, 22.
 37. SMITH W. W., WIKLER N. S., FOX A. C.: Hemodynamic studies of patients with myocardial infarction. *Circulation*, 1954, 9, 352.
 38. El volumen sanguíneo central estimado por el método de inyección de indicadores. *Rev. Arg. Cardiol.* A publicar.
 39. RYEDER H. W., MOLLE E. W., FERRIS E. B. (Jr.): Influence of collapsibility of veins on venous pressure, including a new procedure for measuring tissue pressure. *J. Clin. Invest.*, 1944, 23, 333.
 40. MCMICHAEL J.: Treatment of chronic cor pulmonale. *Comunicación a la XXe. Anniversaire de la Fondation de la Société Belge de Cardiologie*, Bruxelles, marzo de 1954.
 41. LANDIS E. M., HORSTENTINE J. C.: Functional significance of venous blood pressure. *Physiol. Rev.*, 1953, 1, 30.
 42. STEWART G. N.: Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. output of the heart. *J. Physiol.*, 1897, 22, 159.
 43. LAGERLÖF H., BUCHT H., WERKÖ L., HOLMGREN A.: Determination of the cardiac output and the blood volume in the lungs and in the right and left heart by means of dye dilution curves. *Acta Med. Scand.*, 1950, Suppl. 239.
 44. WERKÖ L., BUCHT H., HOLMGREN A.: Sperate determination of the blood volume of the right and left heart and the lungs in man with the aid of the dye injection method. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1949, 1, 114.
 45. NYLIN G.: The dilution curve of activity in arterial blood after intravenous injection of labeled corpuscles. *Amer. Heart J.*, 1945, 30, 1.
 46. —: Studies of the changes in the amount of the residual blood of the heart in man. *Cardiología*, 1950, 17, 251.
 47. COE W. S., BEST M. M., LAWSON H. C.: Measurement of cardiac output by intracardiac dye injection. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 168, 704.
 48. PEARCE M. L., MCKEEVER W. P., DOW P., MERREL M., NEWMAN E. V.: The influence of injection site upon the form of dye-dilution curves. *Circ. Res.*, 1953, 1, 112.
 49. HETZEL P. S., SWANN H. J. C.: Comparison of arterial dilution curves following central and peripheral injections of dye. *Fed. Proc.* 1953, 12, 66.
 50. HAMILTON W., RILEY R. L., ATTYAH A. M., COUNAND A., FOWEL D. M., HIMMELSTEIN A., NOBLE R. P., REMINTON J. W., RICHARDS D. W., WHEELER N. C., WHITMAN A. C.: Comparison of the Fick and dye injection methods of measuring the cardiac output in man. *Amer. J. Physiol.* 1948, 153, 309.
 51. WERKÖ L., LAGERLÖF H., BUCHT H., WEHL B., HOLMGREN A.: Comparison of Fick and Hamilton methods for the determination of cardiac output in man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1949, 1, 109.
 52. JOHNSON S. R.: The effect of some anesthetic agents on the circulation in man. *Acta chir. scand. Suppl.* 158, 1951.