

## TEMAS DE ACTUALIDAD

### LA CIRCULACION CORONARIA

por los doctores

M. B. ROSENBAUM y E. A. OTERO \*

El conocimiento anatómico de la circulación coronaria en el hombre ha recibido considerable atención por parte de los investigadores médicos. Aunque no menor suerte ha corrido el conocimiento de los mecanismos fisiológicos implicados en la misma, los hechos adquiridos al respecto, si bien no escasos, todos son de tipo deductivo, basados en estudios experimentales en animales, o en corazones humanos aislados, vale decir en circunstancias no siempre asimilables a las del organismo humano en actividad.

A raíz del perfeccionamiento de las técnicas de exploración cardiovascular humana, se ha hecho posible un acceso más directo a la circulación coronaria, que permite un estudio cuantitativo de la misma. Esas técnicas son el cateterismo de las cavidades cardíacas derechas y particularmente del seno venoso coronario, y el método del óxido nitroso de Kety y Schmidt para medición cuantitativa de la circulación cerebral.

En esta síntesis referimos, los conocimientos cuantitativos actuales sobre circulación coronaria humana, con especial referencia a los procedimientos modernos aludidos.

EL MÉTODO. — El método del óxido nitroso, introducido por Kety y Schmidt<sup>1</sup> para el estudio de la circulación cerebral, permite determinar cuantitativamente el caudal circulante de cualquier viscera cuyo aporte venoso pueda ser colectado<sup>2</sup>, de acuerdo con el principio de Fick. Por ello, la posibilidad de extraer sangre del seno venoso coronario ha permitido la aplicación de ese procedimiento a la circulación coronaria. Dado que el mismo ha sido detalladamente considerado en una actualización anterior sobre circu-

\* Pabellón de Cardiología L. H. Inchauspe, Hosp. Ramos Mejía, Bs. Aires. — Jefe: Prof. Blas Moia.

lación cerebral<sup>3</sup>, en ésta haremos solamente hincapié en las diferencias que la circulación coronaria exige. Así por ejemplo, los cálculos se basan aquí en una curva de desaturación<sup>4</sup>, en lugar de la primitiva de saturación. En el método original, las muestras de sangre son extraídas mientras el sujeto respira el óxido nitroso, lo que trae aparejadas fluctuaciones en la concentración del mismo en sangre, por pérdidas alrededor de la pieza bucal o irregularidades respiratorias. Estos inconvenientes se eliminan trabajando con curvas de desaturación. Para ello se hace respirar al sujeto en una atmósfera compuesta por N<sub>2</sub>O, 15 %; O<sub>2</sub>, 20 % y N, 65 %, durante 15 minutos, tiempo probadamente suficiente para que el miocardio se sature de N<sub>2</sub>O. Para calcular la cantidad de N<sub>2</sub>O liberada por el corazón, se sustrae el nivel venoso alcanzado a los 8 minutos del nivel venoso a plena saturación. Los restantes puntos de la curva se obtienen restando la concentración venosa coronaria en N<sub>2</sub>O de los tiempos intermedios, siempre del nivel de segura saturación. Resulta así una curva ascendente, similar a la que se obtiene extrayendo las muestras mientras el sujeto está respirando el N<sub>2</sub>O (curva de saturación).

Eckenhoff y col.<sup>2</sup> han realizado en perros con tórax abierto mediciones simultáneas con este método y con el "flow-metter a burbuja", obteniendo resultados similares.

Las posibles causas de error del método son las siguientes<sup>2</sup>:  
1º) Posibilidad de contaminación de la sangre del seno venoso coronario con sangre venosa mezclada. En una serie de experimentos el grado de contaminación fué de sólo 4,4 %, cifra que por su relativa insignificancia permite utilizar los valores obtenidos como expresión satisfactoria del verdadero caudal coronario.

2º) La posibilidad de que al cabo de los 15 minutos de inhalación el miocardio no esté plenamente saturado de N<sub>2</sub>O. A ese respecto es interesante recordar que el cerebro se satura en 10 minutos<sup>2</sup>. Si se tiene en cuenta que el miocardio está aproximadamente 5 veces más vascularizado que el cerebro<sup>6-7</sup>, resulta lógico suponer que alcanzará una saturación completa en aún menos tiempo, es decir que el plazo adoptado (15 minutos) cubre con creces esa seguridad.

3º) Dado que los resultados de estos experimentos se refieren

a caudal coronario del ventrículo izquierdo, se plantea la posibilidad que al seno venoso coronario llegue sangre de otras porciones del corazón. Sin embargo, Gregg y col.<sup>8</sup> por una parte, y Katz y col.<sup>9</sup> por otra, han demostrado que el seno venoso coronario recoge fundamentalmente la sangre del ventrículo izquierdo. De cualquier manera, la cantidad de sangre de otras procedencias no justifica considerar al seno venoso coronario como el sistema de evacuación sanguínea de todo el corazón, por lo que Eckenhoff y col.<sup>2</sup> prefieren considerarlo como expresión bastante aproximada del caudal circulante del miocardio ventricular izquierdo.

LA TÉCNICA. — Dado que los detalles referentes a la administración del N<sub>2</sub>O y la extracción de muestras de sangre ya han sido considerados, nos referiremos ahora a la técnica del cateterismo del seno venoso coronario.

El seno venoso coronario en el hombre desemboca a nivel del llamado "ostium coronario", en la pared inferior de la aurícula derecha, inmediatamente por detrás del orificio tricuspídeo y por delante de la desembocadura de la vena cava inferior, en la inmediata vecindad del tabique inter-auricular<sup>4-10</sup>. Goodale y col.<sup>11</sup> han localizado radiológicamente en el perro con toda precisión esa desembocadura, lo que permite la inserción del catéter en la misma, casi sin posibilidades de fracaso. Con el animal en oblicua anterior derecha, se visualiza claramente un triángulo claro de tejido pulmonar, limitado adelante por la pared auricular derecha, atrás por la vena cava inferior en su porción supra-diafragmática y abajo por la cúpula del diafragma. El ostium coronario está en la pared auricular derecha que forma el ángulo superior de dicho triángulo. Si el catéter está ubicado dentro de la vena cava inferior, al retirarlo hacia el interior de la aurícula derecha y hacerlo avanzar justamente por delante del ángulo mencionado, la cateterización del seno se consigue con relativa facilidad. La situación no es igualmente fácil en el hombre, porque los reparos anatómicos señalados no son tan claramente discernibles, y probablemente por la presencia de un grueso repliegue endocárdico (repliegue de Eustaquio) que flanquea al ostium<sup>4</sup>. Dicha estructura puede alcanzar en el corazón del hombre adulto hasta una altura de un centímetro.

Conseguida la introducción del catéter dentro del seno, otra dificultad, a veces insuperable, puede ser la imposibilidad de la

extracción de muestras de sangre, por oclusión del orificio del mismo debida a la presencia de válvulas a nivel de la desembocadura de los afluentes venosos del seno o por colapso de sus paredes durante la succión<sup>4</sup>. Tan característico es esto último, que su observación en una cateterización accidental del seno debe hacer sospechar esa posibilidad.

Para superar las dificultades mencionadas, Goodale y col.<sup>11</sup> diseñaron un catéter modificando en ciertos detalles los que usan Courmand<sup>12</sup> y otros investigadores para el cateterismo habitual de las cavidades cardíacas. A pesar de esas mejoras, de unos 110 cateterismos intentados por Bing y col.<sup>4</sup> en el curso de 2 años, la inserción del catéter en el seno se consiguió sólo en el 35 % de las tentativas, y un resultado exitoso final en cuanto a los fines de investigación propuestos sólo en el 25 % de los casos. Los mismos autores aconsejan abandonar el intento si no ha sido exitoso después de transcurridos 20 minutos.

Estos resultados demuestran que el procedimiento, aunque difícil, puede llevarse a cabo en el hombre en no pocas oportunidades. Más aún, no es excepcional que en el curso de un cateterismo de cavidades cardíacas con cualquier finalidad, el catéter se inserte accidentalmente en el seno coronario. Culbertson y col.<sup>10</sup>, por ejemplo, han referido esa eventualidad en 4 casos en una serie de 25 cateterismos cardíacos; y en una oportunidad respectivamente lo han señalado también Sosman y Dexter<sup>13</sup>, Bing y col.<sup>14</sup> y Soulie y col.<sup>15</sup>; y finalmente Moia y col.<sup>16</sup> han insistido en que la introducción inadvertida de catéter en el seno coronario, al simular que la punta del mismo ocupa la cavidad del ventrículo derecho, puede convertirse en una importante causa de error en lo que se refiere a la localización de los electrocardiogramas intracavitarios obtenidos.

Varios son los elementos de juicio disponibles para poder asegurar la correcta cateterización del seno venoso coronario. a) En primer término, e indudablemente el de más valor, es el contenido en O<sub>2</sub> de la sangre extraída<sup>4-10</sup>. Ya veremos al enunciar los resultados, que el seno coronario contiene la sangre venosa con menor tenor en O<sub>2</sub> de todas las vísceras del organismo. Ya a simple vista, el color oscuro de la misma, sobre todo comparándola con la sangre venosa mezclada, puede sugerir la ubicación del catéter. Si persistiera la duda, la dosificación de un contenido en O<sub>2</sub> menor que 8

## CIRCULACIÓN CORONARIA

vol. %, es absolutamente concluyente. b) La configuración radiológica determinada por el catéter también puede ser de utilidad, aunque en primer término es preciso señalar que puede llevar a error. En efecto, en posición frontal puede simular perfectamente la configuración determinada por la sonda cuando el extremo de la misma ocupa el cono de salida del ventrículo derecho. En esos casos, llevando al sujeto a la posición oblicua anterior derecha, puede visualizarse una angulación característica que inscribe el catéter entre la porción intra-auricular y la insertada en el seno. El hecho que al intentar hacer seguir avanzando el catéter, no se lo consigue y el mismo se incurva hasta formar una circunferencia completa dentro de la aurícula, puede ser bastante característico<sup>10</sup>. c) La presión sistólica en el seno nunca sobrepasa los 14 mm. de Hg<sup>+</sup>. Ello puede servir para diferenciar de cavidad ventricular derecha, cuya presión sistólica siempre excede dichas cifras. d) Conocida es la gran frecuencia con la cual la punta del catéter provoca extrasístoles ventriculares mientras ocupa la cavidad del ventrículo derecho. Ese hecho no se registra, en cambio, durante la cateterización del seno. Es obvio que, esto no puede ser considerado como signo diferencial de gran valor.

En cuanto a los riesgos del cateterismo del seno venoso coronario, que a priori son, prácticamente, los de todo cateterismo cardíaco, las opiniones son contradictorias. Goodale y col.<sup>11</sup>, que estudiaron cuidadosamente en perros las consecuencias anatómicas de sus cateterismos, observaron que entre 48 perros, sacrificados dentro de los 10 primeros días del cateterismo, sólo 3 estaban indemnes de lesiones en la autopsia. Seis tenían lesiones mínimas, consistentes en pequeñas hemorragias subendocárdicas y finos trombos murales. En el resto, el mismo tipo de lesiones eran de moderadas a severas, incluyendo hemorragias subendocárdicas extendidas en pleno espesor del miocardio. Estas lesiones se localizaban a lo largo de la inserción del catéter, incluyendo las válvulas tricúspide y pulmonar cuando se cateterizó la arteria pulmonar. De 6 perros sacrificados 3 a 6 semanas después del cateterismo, 3 mostraron pequeñas placas de fibrosis subendocárdica mínima. A similares conclusiones llegan Ellis y colaboradores<sup>17</sup>.

A pesar de estos resultados aparentemente desalentadores, la autorizada experiencia de Cournand y col.<sup>18</sup>, Bing y col.<sup>14</sup>, Dexter y

col.<sup>19</sup>, etc., permite afirmar que el procedimiento referido puede ser aplicado en el hombre con relativa inocuidad, sobre todo para el cateterismo del seno venoso coronario, que no requiere el acceso a la cavidad ventricular derecha, donde siempre es temible el desencadenamiento de una fibrilación ventricular.

Obtenido por el procedimiento referido el caudal circulante coronario (CCC) por 100 gs. de músculo ventricular izquierdo y por minuto, conociendo la diferencia A-V coronaria de O<sub>2</sub>, se puede calcular el consumo de O<sub>2</sub> por cada 100 gs. de V.I., según la fórmula siguiente:

$$\text{Consumo de O}_2 \text{ por 100 gs. de V.I. y por m.} = \text{CCC} \times \text{dif. A-V coronaria de O}_2$$

Conocido ese factor, se podría calcular el consumo de O<sub>2</sub> de todo el V.I. con sólo conocer el peso del mismo. Este último se calcula en forma aproximada según las tablas de Smith<sup>20</sup>; y aunque el error que así se introduce puede ser considerable, en sujetos normales se puede tener una idea medianamente aceptable del consumo de O<sub>2</sub> del V.I., según la siguiente fórmula:

$$\text{Consumo de O}_2 \text{ del V.I.} = \frac{\text{Consumo de O}_2 \text{ por 100 gs. de V.I.}}{100} \times \text{peso del V.I.}$$

A su vez ahora, se puede hacer un cálculo también aproximado de la eficiencia cardíaca mecánica, que es la relación entre el trabajo realizado y la energía consumida o gasto energético:

$$= (\%) \text{ Eficiencia mecánica} = \frac{\text{Gasto energético del V.I. (kilogram. por m.)}}{\text{Trabajo del V.I. (kilogrametros por m.)}}$$

El numerador de esta ecuación se obtiene usando la fórmula de Starling:

Trabajo = volumen minuto cardíaco  $\times$  presión aórtica media (cms. de Hg.)  $\times$  13,6, y el denominador, recordando que cada litro de O<sub>2</sub> consumido libera 2,059 kilogrametros de energía (para un cociente respiratorio calculado en 0,82 para el músculo cardíaco).

RESULTADOS — En el hombre se han hecho determinaciones en sujetos normales, anémicos, hipertensos, coartación de aorta, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, insuficiencia aórtica, etc.

Bing y col.<sup>4</sup> hallan en sujetos normales un CCC oscilando entre 55 y 70 c.c. por 100 gs. de V.I. y por m., con un promedio de 65 c.c.; el contenido de  $O_2$  de la sangre venosa coronaria varió entre 3,9 y 6,9 vol. %, la diferencia A-V coronaria de  $O_2$  entre 8,9 y 13,2 con un promedio de 12 vol. % y el consumo de  $O_2$  promedió 7,8 c.c. por 100 gs. y por m.

Éstos resultados son similares a los obtenidos con anteriores métodos por otros investigadores, y a los consignados por investigadores del mismo grupo en perros utilizando el mismo procedimiento<sup>22</sup>. La diferencia A-V coronaria de  $O_2$  es la más elevada de todas las vísceras del organismo, y muy superior a la diferencia A-V sistémico-pulmonar que es de 6 a 8 vol. %. Con fines comparativos recordaremos que la diferencia A-V cerebral es de 6,3 vol. %<sup>23</sup> y la renal de 1,42 vol. %<sup>24</sup>. Vale decir, que por contraposición, la sangre venosa cardíaca es la menos oxigenada de las sangres venosas viscerales. Las cifras referidas son la expresión cuantitativa del conocimiento clásico acerca del color muy oscuro de la sangre venosa coronaria, y del muy claro, casi de aspecto arterial, que ya Claudio Bernard señalara en la sangre de la vena renal<sup>25</sup>.

En pacientes anémicos el CCC está ligeramente aumentado, entre 62,5 y 95 c.c. por 100 gs. y por m. A pesar del escaso número de observaciones acumuladas, estos resultados están de acuerdo con el aumento del volumen minuto cardíaco que caracteriza a las anemias<sup>26</sup>. La diferencia A-V de  $O_2$  está reducida, oscilando entre 8,1 y 9,1; esta disminución de la extracción de  $O_2$  se debe a la disminución de la concentración arterial del mismo, ya que en estos casos las concentraciones venosas fueron las más bajas observadas (1,6 vol. % en dos casos). A pesar de la acción de estos mecanismos compensadores (aumento del CCC y disminución de la concentración venosa de  $O_2$ ), el consumo de  $O_2$  es subnormal (7,1 c.c.).

En un grupo de pacientes con hipertensión arterial, el CCC estuvo dentro de límites normales (73 c.c. por 100 gs. y por m.), al igual que la diferencia A-V o extracción de  $O_2$  (9,4 a 13 vol. %); el consumo de  $O_2$  estuvo ligeramente disminuído: 7,1 c.c. por 100 gs. y por m. El hecho que el CCC permaneciera dentro de límites normales a pesar del aumento de la presión aórtica media sugeriría un aumento de la resistencia vascular del lecho coronario. Ello está de acuerdo con observaciones similares referidas para otros territorios

vasculares (cerebro<sup>27</sup>, riñón<sup>28</sup>, área esplácnica<sup>29</sup>, extremidades<sup>30</sup>, piel<sup>31</sup>), en la hipertensión arterial esencial no complicada. Está, en cambio, en desacuerdo con los resultados obtenidos por Gregg<sup>32</sup>, quien provoca aumento de la presión aórtica en perros colocando un clamp en la aorta observando aumento del CCC. Indudablemente, esas condiciones experimentales distan de reproducir los fenómenos primordiales de la hipertensión arterial esencial.

En pacientes con coartación de aorta, el CCC osciló entre 64 y 135 c.c. por 100 gs. y por m.; la diferencia A-V de O<sub>2</sub> entre 12,1 y 16,5 vol. % y el consumo de O<sub>2</sub> entre 8,2 y 18,8 c.c. Todos esos valores están muy por encima de los normales y de los que se obtienen en hipertensos, lo que puntualiza una diferencia en la hemodinamia coronaria de estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva por enfermedad mitral, el CCC fué normal (54 a 75 c.c. por 100 gs. y por m.). Esto está en contradicción con la disminución del volumen minuto cardíaco que se observa en la insuficiencia cardíaca<sup>33</sup>. En esos casos, el caudal circulante renal, en cambio, está proporcionalmente mucho más disminuído que el volumen minuto total<sup>33</sup>; es como si los riñones vieran sacrificado parte de su aporte vascular en favor de territorios vasculares privilegiados, en nuestro caso el lecho coronario. A pesar de este mecanismo compensatorio, la extracción de O<sub>2</sub> estuvo aumentada significativamente (12,6 a 15,8 vol. %) y por consiguiente también entonces el consumo de O<sub>2</sub> (9,1 a 10,4 c.c. por 100 gs. y por m.).

En un paciente con insuficiencia aórtica el CCC fué 93 c.c. por 100 gs. y por m.; la diferencia arterio venosa de O<sub>2</sub>, 11,6 vol. % y el consumo de O<sub>2</sub> 10,8 c.c. Esta observación está de acuerdo con los resultados obtenidos por Green<sup>34</sup>, quien también observó aumento del CCC en insuficiencias aórticas provocadas experimentalmente. En esos casos, el factor que condiciona el caudal coronario es la presión aórtica media, vale decir que posiblemente los resultados no sean los mismos en casos con gran descenso de la misma.

En un paciente con hipertiroidismo, el CCC fué 84,5 c.c. por 100 gs. y por m.; la diferencia A-V de O<sub>2</sub> 8,9 vol. % y el consumo de O<sub>2</sub> 7,5 c.c. Ello está de acuerdo con el aumento del volumen minuto cardíaco que se observa en el hipertiroidismo<sup>35</sup>.

Por último, en un paciente con insuficiencia coronaria y anemia,



el CCC fué 58 c.c. por 100 gs. y por m.; la diferencia A-V de  $O_2$  6,1 vol. % y el consumo de  $O_2$  sólo 3,4 c.c. por 100 gs. y por m. Estos bajísimos resultados son tanto más significativos cuanto que en ese paciente el volumen minuto cardíaco estaba francamente aumentado (8,1 por m.). En consecuencia, resulta lógico suponer que por lo menos una cierta cantidad de sangre había circulado a través de tejido muscular no funcionante o cicatrizal.

*Resumen.* — Se refieren los fundamentos y detalles técnicos de nuevos métodos (método del  $N_2O$ , cateterismo del seno venoso coronario) de exploración cuantitativa de la circulación coronaria humana, como así también los primeros resultados obtenidos por la aplicación de esos métodos a sujetos normales, anémicos, hipertensos, coartaciones de aorta, insuficiencia cardíaca, insuficiencia aórtica, hipertiroidismo e insuficiencia coronaria.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kety S. S. y Schmidt C. F. — "Am. J. Physiol.", 1945, 143, 53.
2. Eckenhoff J. E., Hafkenschiel J. H., Harmel M. H., Goodale W. T., Subin M., Bing R. J. y Kety S. S. — "Am. J. Physiol.", 1948, 152, 356.
3. Rosenbaum M. B. y Otero E. A. — "Rev. Arg. Cardiol.", 1949, 16, 247.
4. Bing R. J., Hammond M. M., Handelsman J. C., Powers R. S., Spencer F. C., Eckenhoff J. E., Goodale W. T., Hafkenschiel J. H. y Kety S. S. — "Am. Heart J.", 1949, 38, 1.
5. Kety S. S., Harmel M. H., Brommell H. T. y Rhode S. B. — "J. Biol. Chem.", 1948, 173, 487.
6. Wearn J. T. — "J. Exp. Med.", 1928, 47, 273.
7. Craigie E. H. — Circulation of the Brain and Spinal Cor. vol. XVIII, Assoc. for Research in Nerv. and Ment. Dis., 1938.
8. Gregg D. E., Shipley R. E. y Bidder T. — "Am. J. Physiol.", 1943, 139, 732.
9. Katz L. N., Jochrim K. y Weinstein W. — "Am. J. Physiol.", 1938, 122, 252.
10. Culbertson J. W., Halperin M. H. y Wilkins R. W. — "Am. Heart J.", 1949, 37, 942.
11. Goodale W. T., Subin M., Eckenhoff J. E., Hafkenschiel J. H. y Banfield W. C. — "Am. J. Physiol.", 1948, 152, 340.
12. Cournaud A. y Ranges H. A. — "Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.", 1941, 46, 462.
13. Sosman M. C. y Dexter S. — "Radiology", 1947, 48, 441.
14. Bing R. J., Van Dam L. D., Gregoire F., Handelsman J. C., Goodale W. T. y Eckenhoff J. E. — "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1947, 66, 639.
15. Soulié J., Sereelle M. y Schweisguth O. — "Arch. d. Mal. du Coeur", 1949, 42, 1.

16. Moia B., Rosenbaum M. B., Baudino G., Abitbol H. y Malinow M. R. — "Rev. Arg. Card.", 1949, 16, 343.
17. Ellis E. J., Essex H. E. y Edwards J. E. — "Proc. Staff Meet., Mayo Clinic", 1950, 25, 80.
18. Cournand A., Baldwin J. S. y Himmelstein A. — Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease: A Clinical and Physiological Study in Infants and Children. New York, The Commonwealth Fund., 1949.
19. Dexter S. R., Haynes W., Burwell C. S., Eppinger E. C., Seibel R. E. y Evans M. — "J. Clin. Invest.", 1947, 26, 554.
20. Smith H. L. — "Am. Heart J.", 1928, 4, 79.
21. Starling E. H. y Evans L. L. — "J. Physiol.", 1914, 49, 67.
22. Eckenhoff J. E., Hafkenschiel J. H., Landmesser C. M. y Harmel M. — "Am. J. Physiol.", 1947, 149, 634.
23. Kety S. S. y Schmidt C. F. — "J. Clin. Invest.", 1948, 27, 476.
24. Cargill W. H. y Hickam J. B. — "J. Clin. Invest.", 1949, 28, 526.
25. Simkin B., Bergman H. C., Silver H. y Prinzmetal M. — "Arch. Int. Med.", 1948, 81, 115.
26. Blumgart H. L. y Altschule M. D. — "Blood", 1948, 3, 329.
27. Kety S. S., Hafkenschiel J. H., Jefferts W. A., Leopold I. H. y Shenkin H. A. — "J. Clin. Invest.", 1948, 27, 506.
28. Goldring W., Chasis H., Ranges H. A. y Smith H. W. — "J. Clin. Invest.", 1941, 20, 637.
29. Wilkins R. W., Culbertson J. W. e Inglesfinger F. J. — Proc. Am. Soc. for Clin. Invest. (May 1947) "J. Clin. Invest.", 1947, 26, 1200.
30. Pickering C. W. — "Clin. Sc.", 1936, 2, 209.
31. Steele J. M. y Kirk E. — "J. Clin. Invest.", 1934, 13, 895.
32. Gregg D. E. y Shipley R. E. — "Am. J. Physiol.", 1947, 151, 13.
33. Warren J. F. y Stead E. A. jr. — "Arch. Int. Med.", 1944, 73, 138.
34. Green H. D. y Gregg D. E. — "Am. J. Physiol.", 1940, 130, 97.
35. Stead E. A., jr. y Warren J. F. — "Arch. Int. Med.", 1947, 80, 237.