

INSTITUTO NACIONAL DE ONCOLOGIA Y RADIOBIOLOGIA

Estudio dinámico de la circulación coronaria mediante radioisótopos

Por

Lie.: JUAN FRÁNQUIZ,* Dr.: JUAN OLIVA,** Dr.: RENE CÁRDENAS***

Téc.: TERESA VALLADARES****

Franquiz, J. et al. *Estudio dinámico de la circulación coronaria mediante radioisótopos*. Rev Cub Med 14 : 2, 1975.

Se presenta una revisión de las técnicas más conocidas para determinar flujo coronario, y nuestras experiencias con dos de éstas en las que se emplean comeos del área precordial, luego de la administración endovenosa de un radioisótopo. Se discuten también las limitaciones de estas técnicas y sobre la posibilidad de estimar reserva coronaria, empleando un simple detector midiendo la captación de Rb⁸⁶- en condiciones básicas y después que las necesidades del miocardio, por elementos nutrientes, se han aumentado. Estudios experimentales posteriores, en nuestro laboratorio, permitirán conocer mejor la utilidad de esta prueba en el diagnóstico y estudio evolutivo de una aterosclerosis coronaria.

El diagnóstico exacto de una cardiópata coronaria se basa, generalmente, en el antecedente de un infarto miocárdico o de una angina de pecho, las alteraciones electrocardiográficas que indican una patología en las arterias coronarias lo hacen indirectamente mostrando el daño en el miocardio, sin embargo puede existir oclusión aterosclerótica con las consiguientes manifestaciones clínicas antes de que el electrocardiograma registre cambios.¹ La evaluación del riego sanguíneo coronario permitiría establecer un diagnóstico más

exacto de un proceso aterosclerótico además de que haría posible determinar la intensidad y seguir la evolución de una aterosclerosis coronaria.

Todos los procedimientos empleados que han intentado determinar flujo coronario se pueden considerar divididos en dos clases:

- a) Métodos que necesitan el cateterismo de una arteria o del seno coronario.
- b) Métodos que se basan en el conteo externo del área precordial, luego de la administración por vía endovenosa de un radioisótopo.

Métodos que requieren cateterismo

Una de las técnicas mayormente empleadas se basa en el principio de *Fick* y necesita tomar muestras de sangre seriadas del seno coronario y de la arteria coronaria izquierda simultáneamente.^{2,3}

En las muestras de sangre obtenidas se determina la concentración de NO₂ que previamente se suministra al paciente por

* Físico del servicio de medicina nuclear, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 29 y F Vedado, Habana Cuba.

** Jefe del servicio de medicina nuclear, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 29 y F Vedado, Habana Cuba.

*** Subdirector de investigaciones, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 29 y F Vedado, Habana Cuba.

**** Técnico de medicina nuclear, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología 29 y F, Vedado, Habana Cuba.

vía endotraqueal. El flujo coronario por unidad de masa miocárdica se calcula de:

$$F.C. = \frac{Ce}{\int_0^t [Ca(t) - Cv(t)] dt}$$

Donde:

Ce Concentración en equilibrio en el seno coronario

Ca(t) Concentración arterial en el tiempo t

Cv(t) Concentración venosa en el tiempo t

Aquí es necesario suponer que la concentración en equilibrio en el seno coronario es representativa de la concentración en el tejido miocárdico.

Otra técnica utiliza el aclaramiento de un gas inerte radiactivo por el miocardio, luego de su administración por una inyección intramiocárdica o a través de una arteria coronaria.^{4,5} El fundamento de este método lo constituye el principio de *Kety*⁶ que establece que el aclaramiento local de una sustancia libremente difusible es un índice del flujo regional efectivo, la pendiente de la curva de aclaramiento corresponde entonces al flujo coronario efectivo por unidad de masa miocárdica.

Ambos métodos presentan el inconveniente de que sólo permiten calcular flujo coronario por unidad de masa miocárdica y además es necesario suponer que el flujo es homogéneo. Experimentos realizados en perros y en humanos durante operaciones cardíacas⁵ muestran como el aclaramiento de gases inertes toma diferentes valores en diferentes zonas del miocardio, pero una diferencia en el aclaramiento no puede atribuirse solamente a una variación en el flujo sanguíneo, puede deberse también a una variación en el coeficiente de partición local por lo que no puede determinarse a cuál de las dos causas se debe. Estas pruebas a pesar de haber contribuido a aportar valiosas informaciones

sobre la circulación coronaria normal no han tenido éxito en cuanto a diferenciar cardiopatas coronarios de personas normales;⁷ esto se debe a las limitaciones metodológicas que presentan las cuales impiden determinar las variaciones regionales en la perfusión, existentes en esta patología.

Métodos radioisotópicos que emplean cánteos externos

Estos métodos tienen la gran ventaja de su simplicidad, rapidez y el no ser traumáticos para el paciente, a diferencia de los que emplean cateterismo que no pueden ser empleados con cualquier paciente ni ser utilizados como pruebas de rutina.

La información correspondiente a la circulación coronaria se toma por medio de conteos externos en el área precordial luego de la administración por vía endovenosa de un radioisótopo en forma de "bolo".¹ Las variaciones de radiactividad en el área cardíaca que siguen a la inyección del bolo radiactivo, presentan un brusco aumento inicial correspondiente a la llegada de todo el producto radiactivo a las cavidades derechas, a esto sigue una disminución de la radiactividad debida al vaciamiento de estas cavidades, el trazador se dirige junto con la sangre a los pulmones, luego encontramos un aumento de nuevo cuando el trazador penetra en las cavidades izquierdas, por último se tiene el vaciamiento final: el trazador abandona el corazón a través de la arteria aorta.

En dicha curva llamada curva radiocardiográfica (fig. 1) se encontró que en la parte correspondiente al vaciamiento de las cavidades izquierdas se presentaba una convexidad que coincidía con la aparición de radiactividad fuera del área cardíaca. Esta alteración en la curva radiocardiográfica se asoció entonces con la circulación periférica cardíaca y se trató

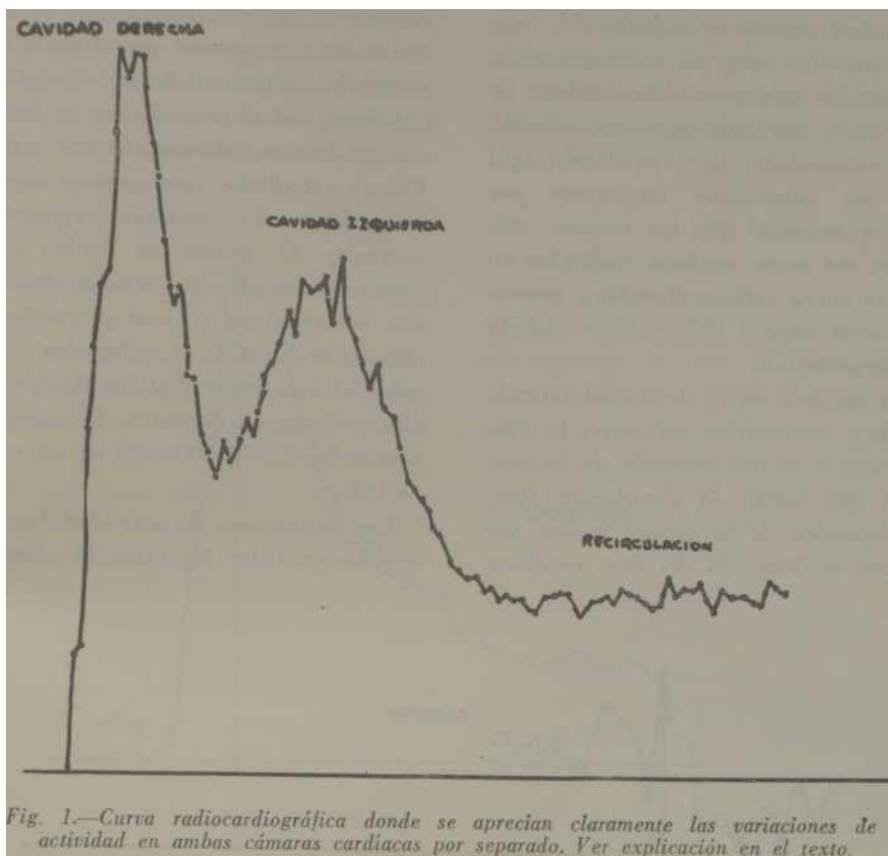


Fig. 1.—Curva radiocardiográfica donde se aprecian claramente las variaciones de actividad en ambas cámaras cardíacas por separado. Ver explicación en el texto.

de explotar a fin de calcular el flujo coronario a través de ella.⁸

Experimentos realizados con perros mostraron como la circulación coronaria afecta la curva radiocardiográfica;⁹ debido a las contracciones y dilataciones del corazón, la curva radiocardiográfica presenta una serie de picos y valles que hacen difícil precisar en qué momento se produce la circulación periférica en el área cardíaca, para esto se coloca un segundo detector de radiaciones sobre alguna arteria (carótida generalmente) el cual sirve como punto de referencia para el comienzo de la circulación periférica. Separando por métodos matemáticos en la curva la parte debida a circulación coronaria del vaciamiento cardíaco es posible entonces calcular qué fracción del gasto cardíaco irriga el miocardio.^{10,11}

Esta técnica cuyo fundamento teórico fue comprobado experimentalmente por medio de un modelo hidrodinámico⁸ y en estudios realizados con animales⁹ presenta la dificultad del análisis matemático de la curva, donde es necesario suponer que el vaciamiento del corazón obedece a una función monoexponencial; generalmente esto resulta ser un artificio muy útil pero que carece de un fundamento teórico riguroso,¹¹ en ocasiones los datos experimentales correspondientes al vaciamiento de un compartimiento resultan imposibles de ser ajustados a una función monoexponencial.

En el análisis de la curva radiocardiográfica, cuando la circulación coronaria oscurece el vaciamiento cardíaco de tal forma que la curva no se ajusta a una exponencial, el error cometido en la extra

polación no permite el cálculo del flujo coronario.¹² Por otra parte los puntos a partir de los cuales se debe realizar la extrapolación son muy pocos en relación al área extrapolada; la extrapolación aquí resulta ser sumamente importante por cuanto es conocido que las mejores estimaciones del gasto cardíaco realizadas en base a la curva radiocardiográfica presentan un error entre el 10% y 15%¹³ debido a la extrapolación.

La forma de la curva de la cual depende su análisis matemático, así como la aparición más o menos marcada de la convexidad que indica la circulación coronaria dependen de la geometría con que se realiza la detección del área cardíaca,

parámetro no controlable por el experimentador por cuanto que depende de la anatomía individual de cada sujeto.

Cálculo del flujo coronario en base a la convexidad en el vaciamiento cardíaco. Fueron estudiados por nosotros siguiendo esta técnica 17 personas supuestamente normales. El estudio se realizó con un espectrómetro de dos cabezas detectoras: una se colocó en el área precordial y la otra sobre carótida, el colimador colocado sobre el área precordial fue de 9,5 cm de alto y 5 cm de diámetro. El isótopo empleado fue In^{113m} 500 g Ci en un volumen de 0,4 cc.

Las variaciones de actividad fueron recogidas en todos los casos en cinta mag-

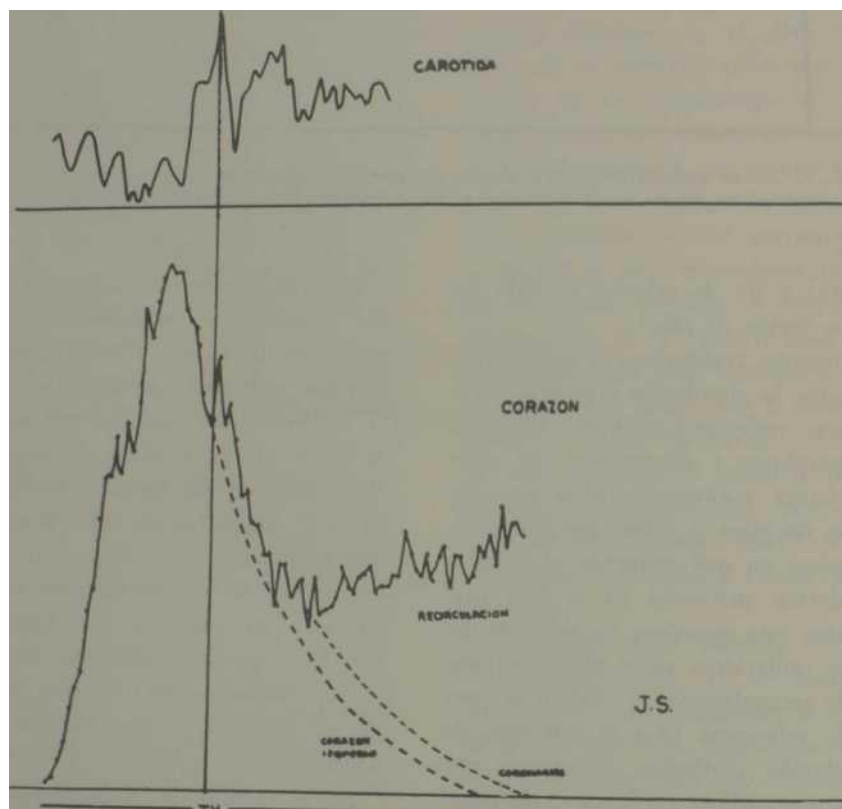


Fig. 2.-CurTM radiocardiográfica. La parte debida a circulación coronaria aparece claramente definida y las dos partes en que se divide el vaciamiento se ajustan perfectamente a una función exponencial. El cálculo del flujo coronario según Sevelius⁸ no presenta en este caso ninguna dificultad.

nética y posteriormente obtenidas en forma digital. Los puntos correspondientes al vaciamiento de cavidades izquierdas fueron ajustados a una función monoexponencial por el método de mínimos cuadrados, an

tes y después del comienzo de la circulación coronaria lo que fue indicado por la aparición de un pico en el detector colocado sobre carótida (figs. 2 y 3).

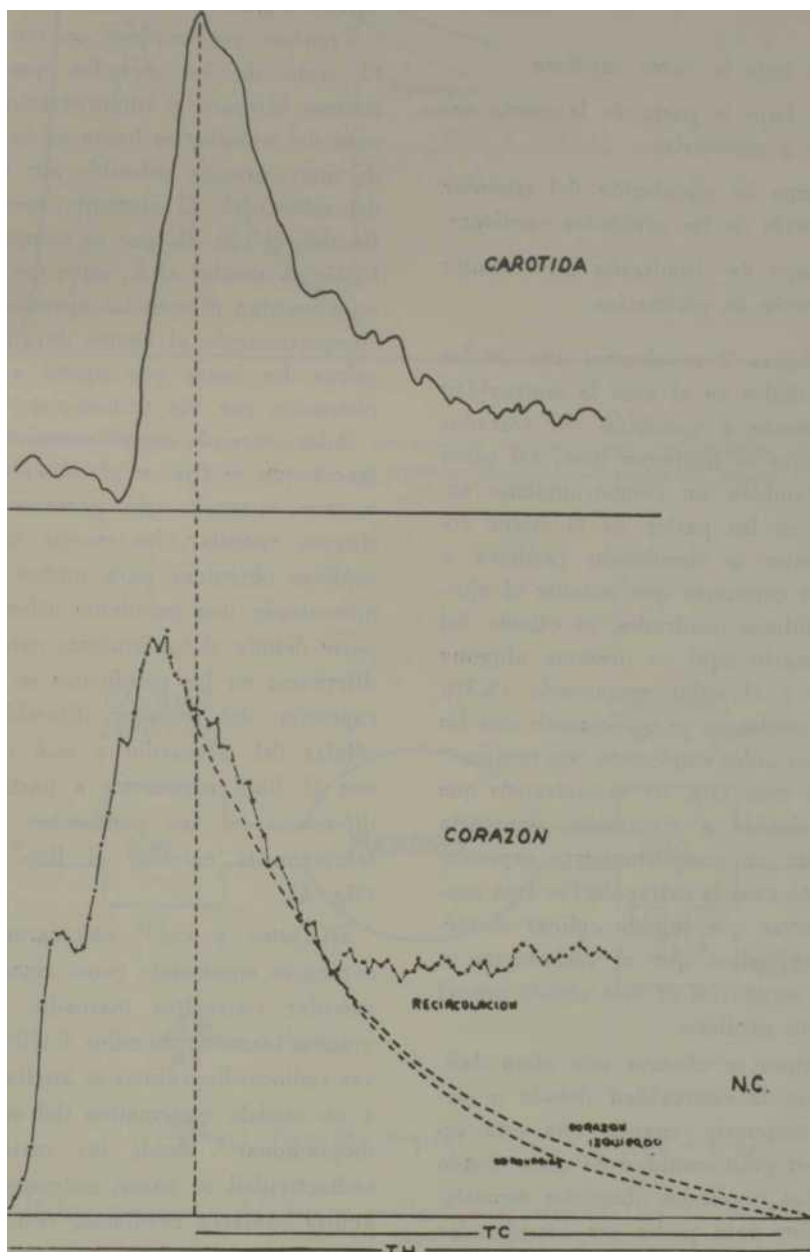


Fig. 3.—Curva radiocardiográfica. El error introducido por la extrapolación hace imposible el cálculo del flujo coronario según el método de Sevelius.⁸

El flujo coronario como fracción del gasto cardíaco puede ser calculado de:

$$\frac{A_c^2 \times T_h}{A_h^2 \times T_c}$$

donde:

A_h área bajo la curva cardíaca.

A_c área bajo la parte de la curva debida a coronarias.

T_h Tiempo de circulación del trazador a través de las cavidades cardíacas.

T_c Tiempo de circulación del trazador a través de coronarias.

En la figura 2 se observa uno de los casos calculados en el cual la convexidad correspondiente a aparición del trazador en coronarias se distingue bien, así como se tiene también un comportamiento exponencial en las partes de la curva correspondientes a circulación cardíaca y circulación coronaria que permite el ajuste por mínimos cuadrados, el cálculo del flujo coronario aquí no presenta ninguna dificultad y el valor encontrado (2,3% del gasto cardíaco) se corresponde con los valores reportados empleando esta técnica.¹⁰

En otro caso (fig. 3) encontramos que la parte debida a circulación coronaria no presenta un comportamiento exponencial, en este caso la extrapolación trae consigo un error que impide aplicar el método, obteniéndose que el vaciamiento a través de coronarias es más rápido que el vaciamiento cardíaco.

No siempre se observa una clara definición para la convexidad debida a circulación coronaria, cuando ésta está oscurecida en gran cantidad de casos siendo entonces los resultados obtenidos demasiado pequeños para poder ser considerados como válidos. De los 17 casos estudiados sólo fue posible aplicar el método y obtener resultados lógicos en 4 casos; la

gran dependencia que existe entre la forma de la curva (de lo cual dependen los cálculos) de la geometría corazón-detector variable para cada paciente y de la cual no tenemos control alguno hace que esta técnica carezca de confiabilidad y repro- ducibilidad, no teniendo por tanto valor clínico alguno.

Técnicas que emplean un ión difusible. El resto de los métodos que emplean conteos externos y administración endovenosa del trazador se basan en la captación de una sustancia difusible por las células del miocardio. El elemento más utilizado ha sido el ión Rb por su comportamiento biológico similar al K, estos dos elementos no presentan diferencias apreciables en su comportamiento al menos durante las primeras dos horas que siguen a su administración por vía endovenosa.¹⁴

Administrando simultáneamente una sustancia que se fije en el músculo cardíaco y otra sustancia que permanezca en el sistema vascular, las curvas radiocardiográficas obtenidas para ambas sustancias presentarán una pendiente diferente en la parte debida al vaciamiento cardíaco, esta diferencia en las pendientes se debe a la captación del trazador difusible por las células del miocardio y está relacionada con el flujo coronario, a partir de esta diferencia en las pendientes es posible teóricamente calcular el flujo coronario (fig. 4).

*DiMatteo y col.*¹⁵ calcularon el flujo coronario empleando como trazador intra-vascular eritrocitos marcados con Tc^{99m} y como trazador difusible ClRb⁸⁰, las curvas radiocardiográficas se analizan en base a un modelo matemático del sistema cardiopulmonar¹⁰ donde las variaciones de radiactividad se hacen corresponder, para ambas cámaras cardíacas, con ecuaciones diferenciales lineales, el tránsito a través de los pulmones se considera como una traslación en el tiempo (fig. 5).

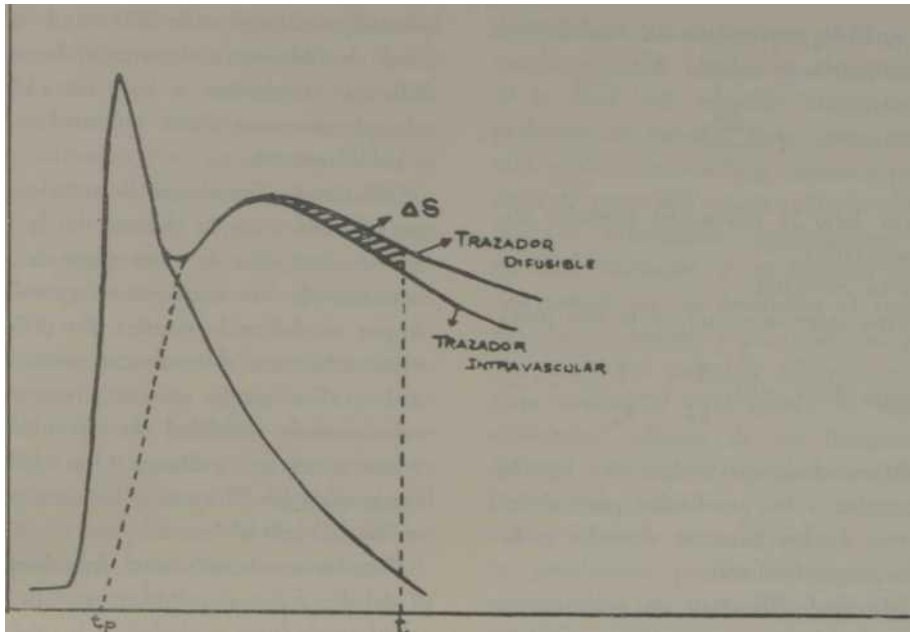


Fig. 4.—Comportamiento diferente en el vaciamiento cardiaco para un trazador difusible y para un trazador intravascular según Di Matteo.¹⁵

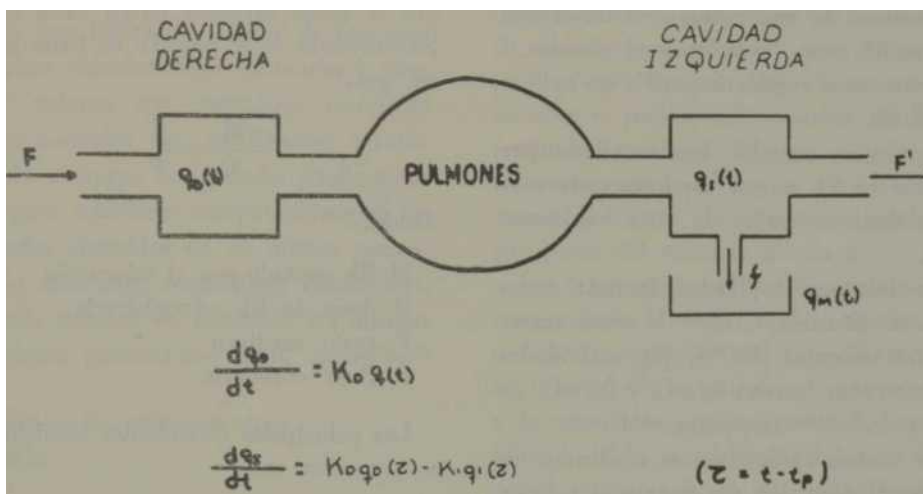


Fig. 5.—Modelo matemático del sistema cardiopulmonar empleado por Di Matteo¹³ para el cálculo del flujo coronario.
 $q_i(t)$ y $q_j(t)$: Actividad de las cámaras derecha e izquierda respectivamente en el instante de tiempo t .
 $q_m(t)$: Actividad debida al miocardio en el instante t .

Del análisis matemático del modelo¹⁶ el flujo coronario se calcula de:

$$f = \frac{\Delta S}{S} F$$

S área bajo la curva del trazador intravascular
F gasto cardíaco.

$$\text{un tiempo } T = \tau_p + 2\left(\frac{1}{k_d} + \frac{1}{k_g}\right),$$

AS área entre una curva y la otra hasta r_p se obtiene de la curva (fig. 4) y k_d y k_g corresponden a las pendientes para el vaciamiento de las cámaras derecha e izquierda respectivamente.

La principal dificultad de aplicar esta técnica consiste en que es necesario obtener curvas radiocardiográficas en las que los picos y vaciamentos correspondientes a las dos cámaras cardíacas se encuentren bien definidos, como en la fig. 1, lo cual resulta difícil de obtener en la práctica (figs. 2 y 3). El vaciamiento de la cavidad derecha resulta imposible de ser "visto" en muchas ocasiones debido a la superposición de una cámara cardíaca con otra en el área "vista" por el detector.¹⁷ En estos casos resulta imposible de aplicar el método.

La técnica anterior fue estudiada por nosotros en 21 sujetos supuestamente normales desde el punto de vista cardiovascular.

Los isótopos empleados fueron: como trazador difusible ^{86}Rb y como trazador intravascular $^{113\text{m}}\text{In}$, las actividades administradas fueron: 0,1 mCi y 0,7mCi de ^{86}Rb y de $^{113\text{m}}\text{In}$ respectivamente.

Los conteos radiactivos se realizaron en un espectrómetro de dos canales y toda la información fue tomada en cinta magnética siendo luego obtenida en forma digital.

El detector consistió en un cristal de centelleo de $\text{Na}(\text{Tl})$ de 3"x2" con un

colimador cilíndrico de 18 cm de alto y 5 cm de diámetro. El corazón fue localizado por percusión y el colimador fue colocado con una cierta inclinación hacia el lado izquierdo.

Esta técnica, igual que la anterior, basa sus resultados en la forma de la curva radiocardiográfica la cual depende estrechamente de las condiciones geométricas en que se realiza la prueba. La dificultad encontrada para obtener una curva radiocardiográfica en la que se presenten las variaciones de actividad correspondientes a ambas cámaras cardíacas bien definidas hizo que de los 21 casos sólo fuera posible emplear el método en 5.

Métodos que emplean el fraccionamiento del K: Existen métodos que tratan de calcular el flujo coronario sin tener en cuenta la forma de la curva radiocardiográfica, sólo teniendo en cuenta la captación de una sustancia difusible por el miocardio. En este caso se emplea el principio de *Sapirstein*¹⁸ quien establece que el ión K es absorbido en todo el tejido vital del cuerpo luego de su administración por vía endovenosa en la misma proporción que el gasto cardíaco irriga cada tejido. Sustituyendo el K por Rb se tiene entonces que:¹⁹

donde:

M Rb captado por el miocardio
D dosis de Rb administrada
F gasto cardíaco
f flujo coronario

Las principales dificultades técnicas que se presentan son:

1. Medición del Rb captado por el miocardio:
Para esto es necesario el conteo de los dos ventrículos al menos con la mayor uniformidad posible en el campo de conteo,²⁰ esto

»c lia tratado de lograr empleando un sistema especial de conteo: Twin Counter System por *Donato y col.*,TM o utilizando Rb⁸⁴ que es un emisor positrónico con un sistema de conteo con coincidencias.⁸¹ Esta dificultad no lia sido resuelta aún ya que con cualquiera de los sistemas de detección empleados siempre se tendrá una contribución debida a pulmones, hígado y tejido circundante que afectará la medición.²⁰

2. Medición de la dosis administrada: Aquí se presentan las inexactitudes inherentes a la dificultad de simular en un *phantom* al órgano de interés, así como la distribución del trazador en los tejidos circundantes.²²
3. Actividad debida a sangre circulante: Esta actividad se determina por medio de una inyección endovenosa de un trazador intravascular y posterior toma de una muestra de sangre arterial^{23,20} lo que contribuye a complicar el método.

Estas dificultades técnicas que traen consigo inexactitudes en los resultados obtenidos han limitado el valor de este método para calcular flujo coronario y establecer valores que permitan comparar grupos normales con cardiopatas coronarios, sin embargo, esta prueba puede tener valor para establecer comparaciones en los resultados obtenidos en un mismo paciente bajo diferentes condiciones fisiológicas, cuidando siempre de mantener las mismas condiciones geométricas en la medición.²⁰

Posibilidad de estimar reserva coronaria

Un método sencillo y no traumático que cumpla además las condiciones de ser confiable y reproducible capaz de calcular flujo coronario con un simple detector no está establecido en la actualidad,

además, las limitaciones que presenta dicha instrumentación indican que con ella no le dará una solución satisfactoria al problema de calcular flujo coronario. Por otra parte, métodos más cruentos para el paciente, pero más exactos no permiten establecer diferencias significativas entre personas normales y cardiopatas coronarios cuando se les determina el flujo coronario en reposo, y por tanto no permiten establecer relación alguna entre el flujo coronario y el grado de estenosis coronaria,¹ además de ser incapaces de detectar variaciones regionales en la perfusión coronaria.

Los síntomas de insuficiencia miocárdica usualmente pueden no ser vistos en reposo, pero son provocados por algún estímulo que incrementa la demanda de oxígeno por parte del músculo cardíaco. Es sabido que existe un margen entre el flujo coronario en condiciones basales y el flujo coronario cuando las necesidades del corazón aumentan, pero cuando el diámetro interno de las coronarias está disminuido por estrechamiento de los vasos o por obliteración el margen entre el riego coronario basal y el riego en condiciones de sobrecarga disminuye, estas diferencias en el riego coronario bajo diferentes condiciones es posible relacionarlas con la diferente captación de Rb por el miocardio en condiciones basales y en condiciones de mayor demanda de elementos nutrientes por parte del músculo cardíaco.

La información obtenida entonces correspondería al flujo capilar efectivo por cuanto la captación del ión Rb no sólo se debe al flujo sanguíneo sino también a la superficie capilar funcional, permeabilidad de la membrana celular y de la pared capilar todo lo cual está ligado al proceso aterosclerótico. La diferencia entre la captación de Rb por el miocardio en condiciones basales y luego de un esfuerzo en una misma persona puede ser utilizada para establecer un índice cuantita

tivo de la intensidad de un proceso aterosclerótico.

Las características físicas del Rb^{86} pueden ser una limitante en este tipo de prueba: su pequeña eficiencia para el conteo radiactivo junto con el hecho de su relativamente larga vida biológica¹⁴ y que sólo es administrable en pequeñas dosis, afectará el intervalo de tiempo necesario para repetir la prueba en un mismo paciente cuando se quiera seguir su evolución.

Otras dificultades se presentan en la recirculación del producto y en la actividad extracardíaca, también es necesario establecer que tipo de esfuerzo es el más apropiado para el fin que nos proponemos.

Trabajos experimentales actualmente en curso en nuestro laboratorio sobre es

tos problemas nos permitirán precisar mejor el valor clínico que pueda tener la captación de Rb por el miocardio tal como se ha señalado, con anterioridad, a fin de disponer de un elemento más en el diagnóstico y estudio evolutivo de un proceso aterosclerótico.

R econocimiento

Los autores desean dejar constancia de la ayuda recibida en la elaboración de este trabajo por el Dr. *Bohuslav Vavrejn*, jefe del departamento de medicina nuclear del Instituto de Medicina Clínica y Experimental de Praga y Experto del Organismo Internacional de Energía Atómica en Medicina Nuclear.

SUMMARY

Fránquiz, J. et al. *Study of the coronary circulation by radioisotopes*. Rev Cub Med 14 : 2, 1975.

A review of most known techniques for determining the coronary flow and our experiences with two of these employing precordial area recordings after endovenous administration of a radioisotope are presented. Limitations of these techniques are discussed as well as the possibility of estimating coronary reserves employing a single detector and measuring the Rb^{86} uptake in basal conditions and after the increase of myocardium needs for nourishing elements. Further experimental laboratory studies will provide a better knowledge on the usefulness of this test for the diagnosis and evolutive study of coronary atherosclerosis.

RESUME

Franquis J. et al. *Etude de la circulation coronarienne par radioisotopes*. Rev Cub Med 14 : 2, 1975.

On fait une révision des techniques les plus employées afin de déterminer le débit coronarien. D'ailleurs on présente les expériences obtenues dans deux de ces techniques en employant 1 enregistrement de l'aire précordiale après avoir administré un radioisotope endoveineux. On discute les éliminations de ces techniques, ainsi que la possibilité d'une réserve coronaire en employant un simple détecteur et en mesurant la captation de Rb^{86} dans des conditions basales et seulement lorsque les nécessités du myocarde ont été augmentées par des éléments nutritifs. Des études expérimentales postérieures faites dans notre laboratoire, permettront de mieux connaître l'utilité de cette épreuve dans le diagnostic et l'étude évolutive d'une athérosclérose coronaire.

PE310ME

DamoMqnTnnnn KopoHapHoro noTOKa no cpenCTBOM nrm/ieHeHna
paflHOH3OTOnOB .Rev Cub Med 14: 2, 1975 .

Рассмотрены наиболее распространенные методы определения коронарного кровотока с помощью регистрации площади прекардиальной области после внутривенного введения радиоизотопа. Обсуждаются недостатки этих методов, а также возможность определения коронарных резервов с помощью одного детектора и измерения захвата Rb^{86} в базальных условиях и только тогда, когда потребности миокарда были увеличены питательными элементами. Последующие экспериментальные исследования в нашей лаборатории позволят лучше узнать полезность этой пробы в диагностике и эволютивном изучении коронарной атеросклероза.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Sevelius, G.* Radioisotopes and circulation. pág. 126. Little Brown and Company Boston, 1965.
2. —*Goodale, L. y col.* Coronary sinus catheterization for studying coronary blood flow and myocardial Metabolism. Am J Physiol 152. 340, 1948.
- 3.—*Ecksnhoff, J. y col.* Measurement of Coronary blood flow by the nitrous oxide method. Am J physiol 152, 356, 1948.
4. *Donato, L. y A. Masen.* Myocardial blood flow measurements for metabolic studies. II Annual Meeting of the International Study Group for Research in Cardiac Metabolism. Instituto Lombardo, 1969.
5. —*Sullivan, J.* Regional myocardial blood flow. J Clin Invest 46, 9, 1967.
- 6.—*Kety, S.* Quantitative measurement of regional circulation by the clearance of radioactiva sodium. Am J Med Sci 215 352, 1948.
- 7—*Holmberg, S.* Coronary circulation at rest, during exercise and during pacing-induced tachycardia. Tesis Doctoral Goteborg, 1971.
8. —*Sevelius, G. y col.* Myocardial blood flow determined by surface counting and ratio formula. J Lab Clin Med 54, 5, 1959.
9. —*Snyder, D. y col.* Coronary blood flow measured by a surface counting technique. Surg Gynecol Obstet 111, 371, 1960.
10. —*Sevelius, G.* Coronary artery blood flow. Prog Card Dis V, 1, 1962.
11. —*Zierler, K.* Circulation times and the theory of indicator-dilution methods for determining blood flow and volumen. Handbook of Physiology. Vol. I, W. Hamilton (ed.) Amer Physiol Society. Washington D.C. 1962.
12. —*Murphy, E. y col.* Radioactive determination of myocardial blood flow by surface counting and ratio formula. Circulation 29, 357, 1963.
- 13- *Rowe, G.* Regulación del flujo sanguíneo coronario del hombre en estado normal y patológico. Clin Med N Am Noviembre, 1962.
14. *Burch, G. y col.* The rate of disappearance of Rb⁸⁶ from the plasma. J Lab Clin Med 45, 3, 1955.
- 15 · *Di Malteo y col.* Nouvelle methode de mesure du debit coronaire par le Rb⁸⁶. Arch Mal Coeur 63, 12, 1970.
- 16- *Vernejoul, P. y col.* Mesure du debit coronaire au moyen du radiocardiogramme. C-R Acad Sei Paris, Serie D. 272 (1971) 137.
17. *MacIntyre, W.* In vivo tracer studies by external gamma ray counting. Instrumentation in Nuclear Medicine. Vol. I, pág. 351, H. Hiñe (ed) Academic Press. New York, 1967.
18. —*Sapirstein, L.* Regional blood flow by fractional distribution of indicators. Am J Physiol 193, 161, 1958.
19. —*Donato, L. y col.* Measurement of coronary blood flow by external counting with Rb⁸⁶. Circulación 33, 708, 1966.
20. —*Donato, L.* Quantitative radiocardiography and myocardial blood flow measurements with radioisotopes. Dynamic studies with radioisotopes in medicine. Proceeding of a Symposium, Rotterdam, 1970.
21. —*Bing, R. y col.* The determination of coronary flow with coincidence counting techniques. Circulation 29, 833, 1964.
22. —Informe de un Grupo de Expertos del OIEA. La medida de la Radiactividad en los órganos. Rev Biol Med Nuclí IV, 3, 1972.
23. —*Donato, L. y col.* Evaluation of myocardial blood perfusión in man with radioactive potassium and rubidium and precordial counting. Circulation 29, 195, 1964.