

# LA ANGIOCORONARIOGRAFIA COMO METODO DE EXPERIMENTACION DE LOS VASODILATADORES CORONARIOACTIVOS

R. CORELL LLOPIS (1), R. ZARAGOZA PUELLES (2), R. MONGAY MARTÍN (3),  
J. L. SERNA TORIJA (4), E. HUESO CHULIA (5)

*Cátedra de Terapéutica General y Farmacología Experimental  
Director: Prof. Dr. Don Vicente Belloch Montesinos*

*Facultad de Medicina de Valencia  
(España)*

## I. — INTRODUCCIÓN.

Nos ha parecido interesante realizar el trabajo experimental que presentamos por ser tan objetivamente demostrativo y por su actualidad, a pesar de sus limitaciones que discutiremos.

Queremos hacer constar su carácter preliminar, puesto que el número de las experiencias es restringido, y sólo pretendemos sacar conclusiones farmacológicas y no terapéuticas, ya que hemos empleado animales supuestos sanos.

La visualización del árbol coronario, hasta hace bien poco, ha carecido de interés.

El tratamiento quirúrgico de las coronariopatías ha obligado al clínico a perseguir y conseguir un diagnóstico de localización y por tanto a revisar, en colaboración con el radiólogo, todas las técnicas existentes de opacificación coronaria o a crearlas.

La primera coronariografía en el animal vivo la consiguió ROUSTHOI, en 1933, empleando la vía carotídea introduciendo una cánula hasta la aorta descendente por la que inyectó el medio de contraste. En el mismo año, REBOUL y RACINE también consiguieron opacificar las coronarias empleando la punción transtorácica del ventrículo izquierdo.

Las publicaciones sobre dicho tema no vuelven a aparecer hasta 1945, en que RADNER, atravesando el esternón con una aguja, llega a la aorta ascendente logrando visualizar las coronarias. En el mismo año, también GROSSMAN por vía aórtica obtiene resultados positivos. En 1948 Hoyos y DEL CAMPO por punción paraesternal llegan a introducir el contraste en la aorta ascendente, llenando el árbol coronario. Y, en 1952, consigue lo mismo WICKBOM por punción supraesternal aórtica.

---

(1) Médico de la Policlínica. (2) Médico del Departamento de Radiodiagnóstico (Director: J. Celma). (3) (4) y (5) Alumnos internos de la Policlínica.

Posteriormente las publicaciones son ya más abundantes (48). En el curso de angiomiocardiografías o ventriculografías, de una manera incompleta y con un porcentaje escaso, también se ha puesto en evidencia el árbol coronario.

En 1956, ARNULF (2) consigue la arteriografía del sistema coronario con parada cardíaca con acetilcolina. Después de un año de experimentación animal, en 1957 publica sus resultados en el hombre. Se le ocurrió esta técnica para evitar el relleno ventricular y para prolongar la diástole, ya que durante la misma el gasto coronario es mayor.

Y por último DOTTER y colaboradores en 1958, combinan la parada cardíaca con acetilcolina con la oclusión del canal aórtico con un balón; para ello emplean un catéter con doble luz.

En 1960, SLOMAN y colaboradores emplean experimentalmente la parada cardíaca con acetilcolina, pero valiéndose de la cineangiografía (46); y, en 1961, WILLIAMS y colaboradores (56) comunican su técnica experimental consistente en cateterizar retrógradamente la aorta hasta la proximidad de las válvulas aórticas, inyectando por la misma 10 cm<sup>3</sup> tan solo de substancia de contraste durante la diástole exclusivamente, valiéndose de la onda R del ECG para realizar la introducción del medio opaco.

La demostración radiográfica de las coronarias no se ha empleado solamente con fines anatomoradiológicos o diagnósticos. ARNULF (2) la ha utilizado para estudiar farmacodinámicamente la vasodilatación que produce la papaverina y el ácido nicotínico, lo mismo que la excitación del ganglio estrellado y la resección del plexo preaórtico que invoca para el tratamiento de las coronariopatías.

Con este precedente, nosotros también hemos empleado la arteriografía coronaria como técnica experimental farmacológica de los vasodilatadores coronarios.

Hemos empleado el preparado RA-8 cuya acción coronariodilatadora se ha hecho patente en diversos trabajos y con diferentes técnicas experimentales. Así, KADATZ (29) comprueba que cumple las características exigidas a una substancia para mejorar la irrigación cardíaca sin que se afecten la presión, la frecuencia cardíaca, la función cardíaca y el consumo de oxígeno del miocardio. Y demuestra que su acción es preferentemente periférica, como la de la papaverina en el intestino aislado del cobayo, pero el periodo de acción es más del doble.

HOCKERTS y BOEGELMANN (24) también demuestran la acción vasodilatadora de esta pirimidopirimidina. Lo mismo se deduce de las experiencias de GRABNER, KAINDL, KRAUPP (19).

También es conocida su acción beneficiosa en clínica; así lo asegura JUENEMANN (28). Sin embargo, ESQUIVEL (13) cree que las piridopirimidinas y la khellina, eficaces en el laboratorio, son de resultados dudosos desde el punto de vista clínico.

## II. — MATERIAL Y MÉTODO.

Se han empleado 15 perros, cuya edad no sobrepasaba los 5 años y cuyo peso oscilaba entre 6,300 Kg. y 20 Kg., de los cuales 9 eran machos y 6 hembras, y sus razas distintas. (Ver tabla I).

La técnica coronariográfica que hemos practicado ha sido con parada cardíaca transitoria inducida con acetilcolina e inyección del medio opaco por vía carotídea.

Hemos anestesiado a los perros, previa sujeción de los mismos a un tablero «ad hoc», con cloralosa diluida al 1 % en dosis de 100 mg/Kg. de peso, a la temperatura de 37° en todos los casos. Se administró por vía intravenosa, por lo que se canalizó quirúrgicamente la vena safena.

Tabla I

Perro	Sexo	Edad	Peso	Resultado	% De aumento con RA 8
I	M	2 años	8 kgs.	Negativo	—
II	H	4	20	Positivo	25 %
III	M	1,5	8,4	»	10 %
IV	M	2	11	»	25 %
V	M	3	12,2	»	33 %
VI	M	1	9	Negativo	—
VII	H	2	12,8	Positivo	20 %
VIII	M	1,5	15	»	20 %
IX	H	2	20	»	20 %
X	M	5	9,3	»	25 %
XI	M	1	8,6	»	10 %
XII	M	3	9	»	20 %
XIII	H	2	6,3	»	10 %
XIV	H	1	7	»	20 %
XV	H	1,5	15	»	20 %

También hicimos vivisección de la carótida derecha, por la que introdujimos una sonda uretral de diámetro apropiado, por no disponer de catéter de Lehman que es el más apropiado, con punta ciega y orificios laterales y fiador radiopaco hasta aorta ascendente. Por esta vía se inyectó el contraste.

El medio opaco que utilizamos fue el urografin al 60 %, que es un compuesto tri-iodado que contiene un 48'7 % de iodo y es una sal sódica y metilglucamínica del ácido N.N.3.5.diacetilamino,2.4.6-tri-iodobenzoico en proporción de 10:66. Ajustamos la cantidad de contraste al tamaño del corazón, dando de 1 a 2 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso. Calentamos el contraste a 37°. Por perder viscosidad al aumentar la temperatura puede decirse que fue isodinámico, isotónico, isoviscoso y de fácil miscibilidad con la sangre (33). En un caso lo diluimos al 50 %.

Inyectamos con jeringuilla metálica de 50 c.c. de capacidad. El flujo de la jeringuilla, bajo la presión bimanual máxima y siempre por el mismo individuo, no superó los 8 ó 10 c.c. por segundo. El tiempo que duró la inyección del medio opaco en cada animal fue alrededor de 2 segundos.

Utilizamos este medio por no disponer de jeringuillas especiales, como las de Jonsson, Dos Santos, Rodríguez Alvarez, etc. (11).

La parada cardíaca la conseguimos administrando acetilcolina «Roche» purísima en solución de 1 mg/l c.c. La dosis empleada fue de 0'5 mg/kg de peso del animal (2). La inyección fue rápida y utilizamos la misma safena que empleamos para la anestesia. En ningún caso añadimos suero fisiológico para aumentar la rapidez de difusión por el organismo.

Esta parada la controlamos electrocardiográficamente. Hemos dispuesto de un aparato Officine Galileo tipo R-10 de inscripción directa a tinta y de un canal. Obtuvimos un ECG de control con las 8 derivaciones bi-

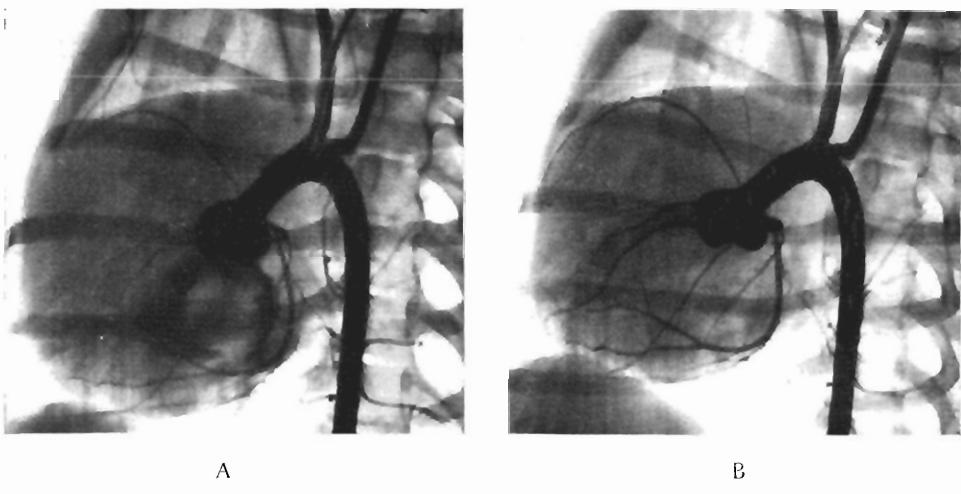


Fig. 1. — A) Angiocoronariografía antes del vasodilatador. Relleno ventricular por asincronía del método. Distancia foco-placa diferente B) Angiocoronariografía a los 10 minutos de la administración del vasodilatador.

polares clásicas y las 3 monopolares de los miembros tipo Goldberger. Las precordiales no las obtuvimos para no dificultar la angiocoronariografía. La derivación D II sirvió para seguir el curso de cada una de las experiencias.

La posición del perro corresponde a una oblíqua anterior izquierda. Preferimos dicha posición para evitar la superposición de la aorta.

Las radiografías se han obtenido con una instalación Tridores de Siemens, provista de seriador, lo que permite realizar todo el experimento bajo control radioscópico y elegir el momento óptimo de obtención de la placa. La distancia foco-placa se ha mantenido en todos los casos, para evitar posibilidades de error por esta circunstancia. En uno de los casos la modificamos voluntariamente.

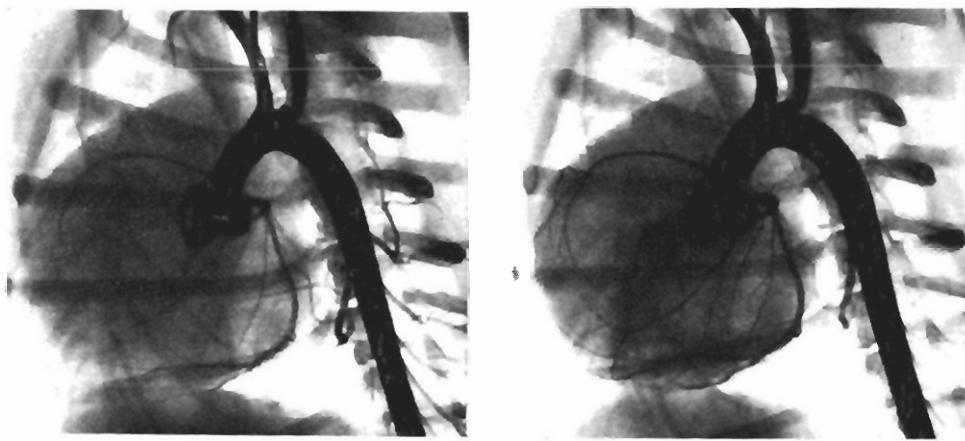
El RA-8 lo inyectamos por vía venosa, utilizando la safena que canalizamos para la anestesia e inyección de acetilcolina. Las dosis empleadas fueron de 0'5 mg./Kg. de peso (24). En un caso empleamos la dosis de

3 mg./kg. de peso. A los 10 minutos de la aplicación del preparado repetimos la coronariografía con la técnica descrita. En algunos casos, los menos y también la repetimos a los 20 y 30 minutos para comprobar el tiempo de duración máxima de los efectos farmacológicos del preparado.

### III. — RESULTADOS.

De los 15 experimentos realizados hemos obtenido resultados positivos en 13 de ellos, teniendo que lamentar únicamente 2 fracasos.

La nitidez y detalle de las radiografías la consideraremos excelente, como puede comprobarse en la iconografía que presentamos. Se observan



A

B

Fig. 2. — A) Angiocoronariografía antes del vasodilatador. B) Angiocoronariografía a los 10 minutos de la administración del vasodilatador. Distancia foco-placa igual

perfectamente en todas ellas las ramas derecha e izquierda hasta sus ramas de 2.<sup>a</sup> y 3<sup>er.</sup> orden (fig. 1), y ello antes de la inyección del fármaco vasodilatador. En dicha figura se observa la opacificación del ventrículo debida a imperfecta sincronización entre el aviso de la parada electrocardiográficamente, obtención de la placa e inyección del contraste, que descuidadamente fue prematura (fig. 1-A). En el mismo perro y a los 10 minutos de la administración del RA-8 se repitió la angiocoronariografía (fig. 1-B). Se comprueba la vasodilatación obtenida por el aumento de grosor de los troncos principales y la aparición de los más finos. En esta ocasión, como en todas las demás, la sincronización fue perfecta. Voluntariamente modificamos la distancia foco-placa disminuyéndola. Como se ve no enmascara el resultado, ya que a pesar de ser la imagen más pequeña el efecto farmacodinámico que perseguimos es francamente ostensible al compararlo con la figura 1-A.

En la figura 2-A presentamos otra coronariografía con la técnica descrita y antes también de la inyección de la substancia vasodilatadora. En el mismo animal y 10 minutos después de inyectar el RA-8 puede comprobarse la aparición de las ramas más finas e incluso de los troncos auriculares a partir de la coronaria derecha. También se ve que la vasodilatación afecta a la aorta y sus ramas carotídeas. La distancia foco-placa es la misma (fig. 2-B) Esta demostración es la característica de todas las experiencias con resultado positivo. Lo mismo podemos decir respecto a

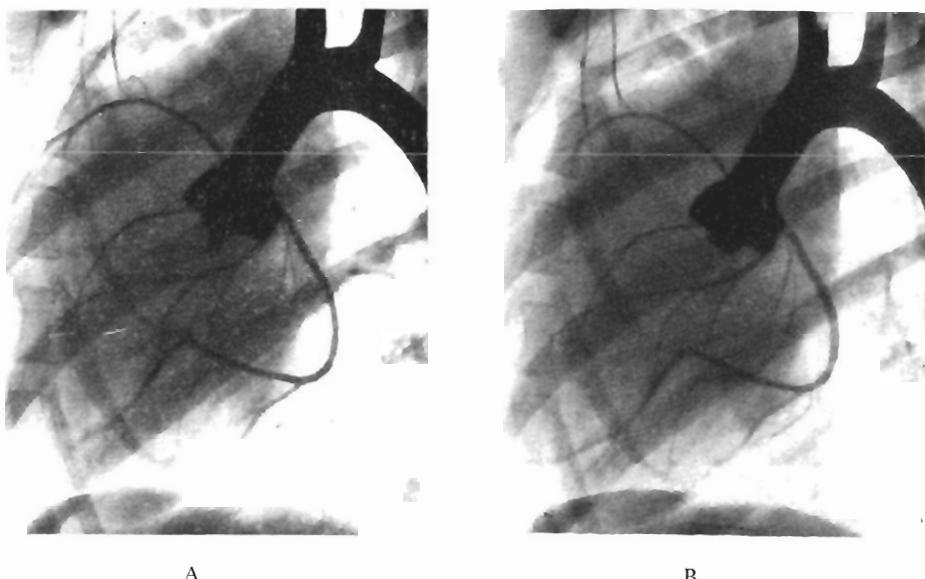


Fig. 3. — A) Angiocoronariografía antes del vasodilatador. B) Angiocoronariografía en el mismo animal, con idéntica distancia foco-placa y con dilución del contraste al 50 %.

la figura 4-A, cuya imagen radiográfica representa el árbol coronario antes de administrar el fármaco, y la figura 4-B, que representa el mismo animal 10 minutos después y que evidencia su acción farmacodinámica, con la misma distancia foco-placa.

En la figura 3-A presentamos la angiocoronariografía de otro animal antes de provocar la vasodilatación, y en la figura 3-B la repetimos a los 10 minutos poniéndola de manifiesto, apareciendo ramas de menor calibre. Aprovechamos el gran tamaño de este perro para ver los efectos de diluir el contraste al 50 %, observando que la imagen no pierde detalles pero sí intensidad. La distancia foco-placa es la misma y la aorta y los grandes vasos también se afectan.

También queremos presentar un incidente que se produjo en uno de nuestros casos. La fig. 5-A nos muestra una angiocoronariografía selectiva de la rama izquierda. Hacemos responsable de la falta de opacificación de

la rama derecha a la acción de la gravedad, y a que el animal era pequeño y su posición oblicuoanterior izquierda era más difícil de mantener, y al uso de un catéter con orificio terminal biselado que proyectó el contraste más directamente hacia el ostium coronarium sinistrum. Esto nos lo confirma el que al repetir la radiografía a los 10 minutos de perfundir el RA-8, conseguimos la misma imagen selectiva. La dosis empleada en esta ocasión fue de 3 mg./kg. de peso, de substancia coronarioactiva, y puede comprobarse un paralelismo entre el aumento de dosis y la vasodilatación conseguida.

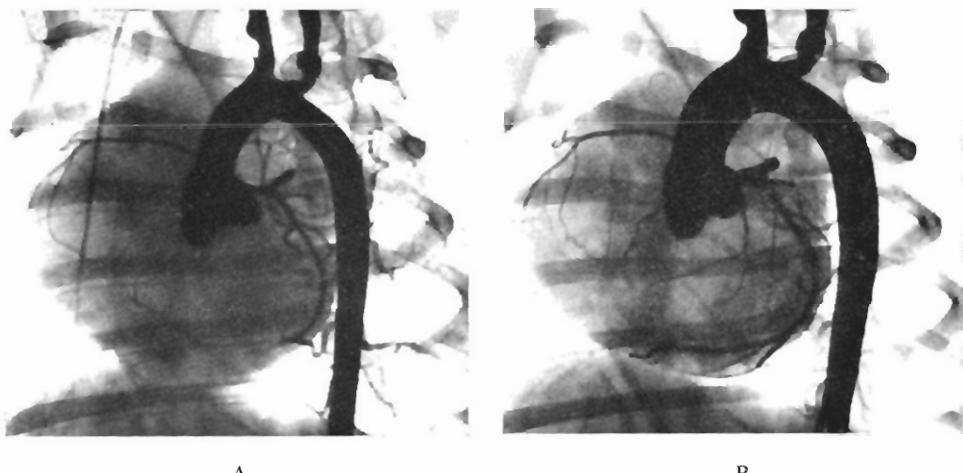


Fig. 4. — A) Angiocoronariografía antes del vasodilatador. B) Angiocoronariografía a los 10 minutos de la administración del vasodilatador en el mismo animal, en idéntica posición y distancia foco-placa

Ofrecemos en las figuras 6-A, 6-B y 7 unas facetas de nuestra experimentación que, aunque teníamos previstas, no corresponden al objeto principal de nuestro trabajo. La figura 6-A representa la coronariografía típica de nuestra experimentación, sin influjo vasodilatador. La figura 6-B manifiesta la inducción de la vasodilatación a los 10 minutos de la aplicación del fármaco. La aparición de los más finos ramúsculos tanto de los troncos ventriculares como auriculares es bien ostensible. Pero lo interesante es el logro de una arteriografía hepática que no aparece (fig. 6-A) antes de la administración del medicamento, y que nos hace pensar en que la acción del mismo no es exclusiva sobre la fibra lisa de la pared vascular del lecho coronario, sino que la ejerce sobre toda la circulación sistémica. La figura 7 evidencia una arteriografía renal selectiva izquierda en el mismo animal a los 5 minutos después de la anterior. La falta de opacificación de la rama derecha la atribuimos a la acción de la gravedad y a que la punta del catéter por donde vehiculamos el contraste, situada en la aorta ascendente, está muy distanciada de las ramas renales por lo

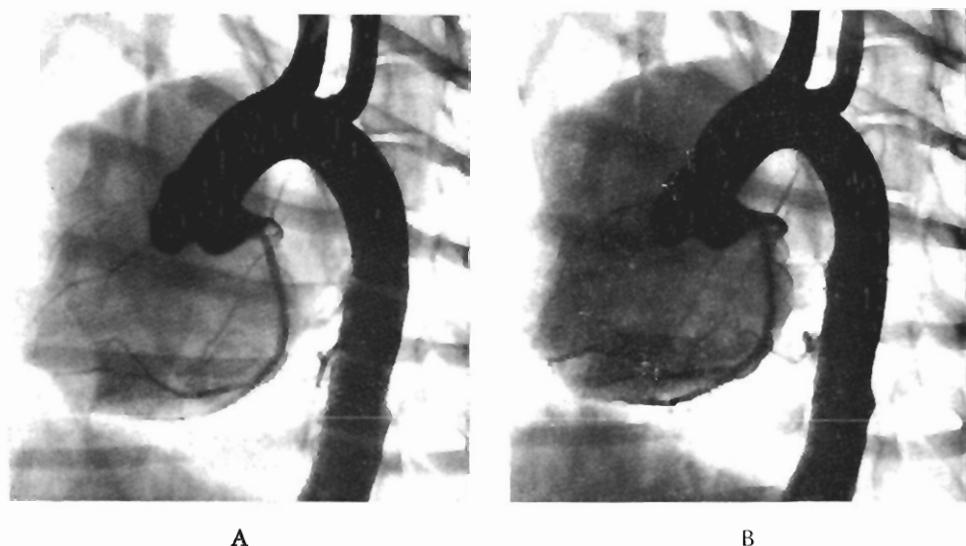


Fig. 5. — A) Angiocoronariografía selectiva de la rama izquierda, antes del vasodilatador. B) Angiocoronariografía en el mismo animal a los 10 minutos de la administración del vasodilatador, pero a la dosis de 3 mg. Kg. a idéntica distancia foco-placa

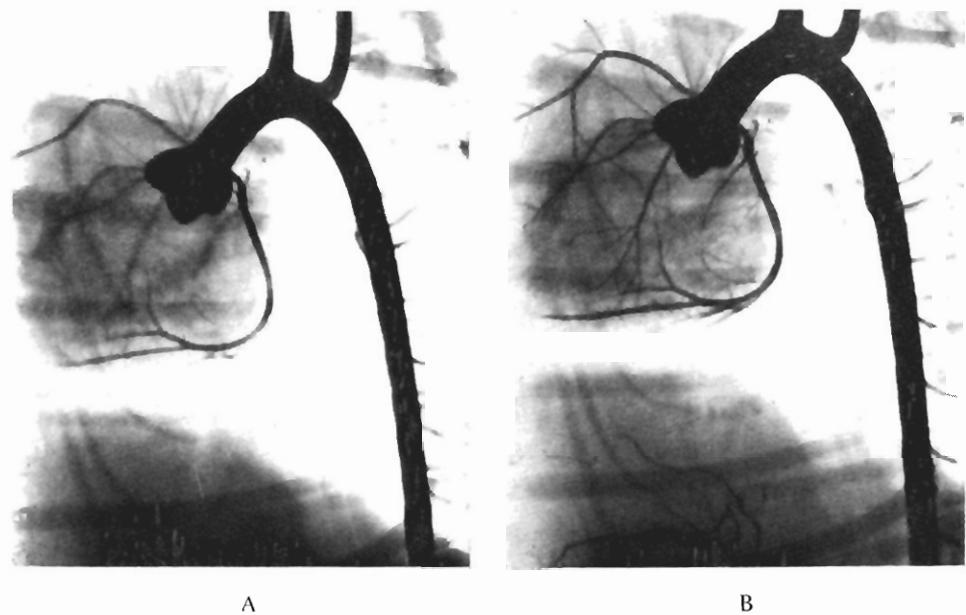


Fig. 6. — A) Angicoronariografía sin vasodilatación. B) Angicoronariografía a los 10 minutos de la administración del vasodilatador. Arteriografía hepática evidente.

que su distribución no ha sido uniforme y bilateral, y la velocidad de inyección del contraste a tanta distancia está disminuida. Aunque no tenemos control, como con la arteriografía hepática, nos atrevemos a deducir que hemos conseguido con tanta nitidez la arteriografía renal gracias a la acción del vasodilatador. Desde el punto de vista diagnóstico esta técnica nefroarteriográfica es de sumo interés.

en manos de RADKE, para la limitación de las tumoraciones renales y en manos de VALLS-SERRA, para puntualizar una hipertensión nefrógena unilateral con riñón excluido pielográficamente.

Los dos fracasos que hemos tenido, como la mayoría de los autores, obedecen a defectos técnicos que son la base de los incidentes y accidentes en el curso de las arteriografías y que unas veces pueden no determinar ningún trastorno apreciable o por el contrario ser mortales.

Uno de ellos fue por defecto de revelado de las placas y malas condiciones del líquido fijador, que dejaron las radiografías inaprovechables.

El otro (fig. 8) por disección aneurismática parietal de la carótida al introducir el catéter. Al comprobar que no paraba el corazón tanto electrocardiográficamente como radiosópicamente, inyectamos el contraste dándonos esta imagen de lo que había acontecido. En la figura 9 presentamos el ECG del mismo animal antes y después del frustrado experimento.

Fig. 7 - Arteriografía renal izquierda selectiva, en el mismo animal de la figura 6.

LEROUX y DELVIGNE (31) también comunican en su experiencia arteriográfica accidentes de este tipo y llaman la atención en que deben evitarse para no lamentar ningún «exitus letalis».

En 1928, LIPSCHUTZ demostró que los traumatismos, incluso los más circunscritos, de la pared arterial, como por ejemplo de la carótida, eran susceptibles de desencadenar trombosis intravasculares. El estudio microcinematográfico de los traumatismos parietales que se forman después de una agresión mecánica son fácilmente embolizados en la circulación. HUGUES (25) insiste en que esta observación debe atraer nuestra atención sobre el peligro que los traumas parietales realizados en el curso de arteriografía



por vía carotídea principalmente conllevan el riesgo de embolización en la circulación cerebral.

Hemos calculado matemáticamente los aumentos que provoca la vasodilatación del RA-8 representada por la imagen radiográfica obtenida antes y después de su administración. Para ello hemos determinado el diámetro aparente de los vasos más voluminosos antes y después de inducir la vasodilatación, produciendo ésta unos aumentos que han oscilado entre el 10 % (fig. 2-A y B) y el 33 % (fig. 5-A y B).

#### IV. — DISCUSIÓN.

Hemos conseguido la opacificación del árbol coronario y hemos comprobado que la relajación medicamentosa de su fibra muscular lisa llega a poner en evidencia hasta el sistema arteriolocapilar. En el hombre «in vivo» todavía no se ha descrito a la perfección la morfología vascular del miocardio. Para la interpretación de una arteriografía VAN DER STRICHT y colaboradores (49) dan las siguientes pautas. Las imágenes negativas no tienen significado si no se acompañan de imágenes positivas características; una opacificación correcta no pone al abrigo de falsas imágenes; y la incidencia de los rayos X y el sitio de introducción del producto opaco deben tenerse en consideración para la lectura de los clisé.

Sin embargo, el examen «post-mortem» del estadio macroscópico de las coronarias es un problema anatómico muy estudiado.

Lo inauguró RUY SCH con el método de corrosión, pero presentó el problema de que se destruía la pieza y sobre todo sus vías anastomóticas.

Posteriormente, SPALTEHOLZ creó el método de la vitrificación que es un procedimiento largo que no permite practicar cortes microscópicos. Más tarde, SCHLESINGER inyecta ambas coronarias con una suspensión de sulfato de plomo en agar-agar, todo en caliente, después se enfria y se radiografía. El principal inconveniente es que hace las anastomosis difícilmente revelables.

Otro método empleado ha sido el estereoradiográfico. Se toma un primer clisé y se desplaza lateralmente el foco 6'6 cm., que es la separación de los ejes ópticos de los ojos, para obtener el segundo clisé. Con ambos se construye el trayecto espacial de las coronarias, pero el relieve obtenido es a menudo débil y las imágenes de anastomosis son de observación difícil y confusa.

Para superar los defectos expuestos en las técnicas descritas VAS-TESAEGER y colaboradores (50) utilizan el principio de la hiperestereoscopía, que permite multiplicar la sensibilidad llegándose a apreciar un relieve del 17'5 % del espesor total del corazón, mientras que la esterografí a sólo evidencia puntos distantes de menos del 6 % de espesor. Con este estudio demuestra la existencia estructural de comunicaciones intercoronarias. Estas se presentan con una frecuencia variable de una especie a otra y de individuo a individuo de una misma especie (perro, cobayo, cordero, etc.). El calibre de las mismas tiene la misma variabilidad. También las encuentra en fetos y en recién nacidos. Y en enfermos muertos por coronariopatía o por otras causas tampoco obtiene

diferencias cuantitativas. Todo esto le hace certificar que las anastomosis son congénitas y que su aparición no está ligada ni a la edad ni a la patología coronaria, ya que ésta no hace que surjan comunicaciones nuevas (51). El gasto y la misión de dichas anastomosis intercoronarias los fijarán los avatares fisiopatológicos del individuo (52).

Es decir, confirma la idea de que las arterias coronarias son arterias terminales desde el punto de vista fisiológico, ya que desde el punto de vista anatómico RICHARD LOWER afirmó, en 1669, que los vasos del miocardio se intercomunicaban. Ahora bien, como tienen menos de 40 micrones de diámetro, su importancia funcional es limitada e insuficiente para prevenir una demanda de  $O_2$  importante por parte del miocardio. Para lograr ésta se ha de aumentar el aflujo coronario con medicación dilatadora, como asegura BLUMGART (5), que es el objeto que hemos perseguido en nuestro trabajo de experimentación.

RASSON (43) también observa «post-mortem» una similitud anatómica de los árboles coronarios entre europeos y congoleños. LIEBOW (32) no encuentra ningún paralelismo anatomorradiográfico y necrópsico entre la aorta y las coronarias.

Las arterias coronarias auriculares, que en nuestras coronariografías han quedado tan de manifiesto, se originan en la mayoría de nuestros casos a partir de la coronaria derecha, como ya demostraron JAMES y BURCH (27) y su principal función es el ser fuentes potenciales de la circulación colateral.

La arquitectónica del lecho arterial tiene unas características que dependen de las exigencias funcionales de cada órgano. STAUBESAND (47) estudia las características de la expansión de dicho lecho en diversos órganos y en el miocardio, comprobando que las coronarias forman parte de una red que se difunde por estratos bidimensionales subendocárdicos y subepicárdicos, mientras que el mesocardio es recorrido por arterias terminales principalmente.

También consideramos de interés reseñar las características cronológicas de la irrigación miocárdica intramural. ALLELA (1), con un método personal, encuentra que la sangre circula primero por las capas subepicárdicas y luego por las subendocárdicas y que baña primero las regiones de la base y posteriormente las de la punta. Por consiguiente la circulación intramural es asíncrona tanto en puntos situados al mismo nivel y diferente profundidad como en puntos situados a la misma profundidad y diferente nivel.

Con la técnica angiocoronariográfica que hemos empleado en el animal «in vivo» no pretendemos haber superado los resultados alcanzados con las técnicas descritas «post-mortem», pero creemos haber obtenido demostraciones del mayor interés.

Lo que sí podemos asegurar es que como técnica experimental es un método sencillo, fácilmente practicable y absolutamente demostrativo desde el punto de vista farmacológico.

También queremos discutir los posibles defectos de nuestro método y de los distintos procedimientos empleados para visualizar el árbol coronariano.

La distancia foco-placa la hemos mantenido constante. Su variación podría hacer pensar, sin profundizar en los hechos, que podríamos conseguir una imagen radiográfica de vasodilatación a voluntad. Si se plantea concretamente la cuestión está claro que con la variación de la distancia foco-placa no sólo aumentaremos el árbol coronario, selectivamente, sino que al mismo tiempo sufrirá un aumento el tamaño global del corazón y las partes blandas y duras adyacentes que componen la imagen radiográfica. Voluntariamente ya hemos hecho constar en los resultados de nuestro trabajo la modificación de la distancia foco-placa en un caso, con resultado lo suficientemente demostrativo para que admita discusión.

También nos hemos planteado el problema, desde el punto de vista farmacológico, de si al administrar acetilcolina obtenemos una imagen coronariográfica en vasoconstricción que condiciona una verdadera insuficiencia coronaria y daría una imagen que no correspondería a la normalidad o, por el contrario, al mantener transitoriamente el corazón parado en diástole el lecho coronariano que opacificamos representa su aspecto normal en dicho momento de la revolución cardíaca.

Sabemos (49) que la estimación exacta de la morfología de un árbol arterial exige la supresión completa de la vasoconstricción.

RAMÍREZ DE ARELLANO y VERDUN DI CANTOGNO estiman que el gasto coronario depende, primariamente, de la diferencia de presión entre la aorta y los vasos venosos coronarios. Secundariamente, hay muchos factores capaces de modificar su magnitud y que pueden agruparse: factores resultantes de la actividad mecánica del corazón; factores metabólicos; fenómenos vasomotores; cambios físicos de la sangre (viscosidad, temperatura, pH, etc.); y cambios en la composición química de la sangre.

Entre todos ellos, los mecánicos y metabólicos han suscitado controversias. Sin embargo, en 1898, PORTER había señalado el papel positivo que las contracciones cardíacas ejercen sobre el gasto coronario (42).

En el corazón denervado «in situ» encuentran que las modificaciones del trabajo por aumento de la intensidad o duración de las contracciones provocan una mayor expulsión de sangre hacia las venas, aumentando el gasto sistólico venoso. Durante la diástole siguiente el sistema coronario se encuentra con menor cantidad de líquido, la presión es más baja y este gradiente de presión origina un aumento del gasto diastólico de las coronarias. En otro trabajo, estos mismos autores repiten el experimento sin denervar el corazón y llegan a la conclusión de que existe un reflejo vagal con receptores posiblemente en las cavidades cardíacas, sensibles a los cambios de presión y cuya vía eferente estaría constituida por fibras vasodilatadoras o adrenérgicas vagales que aumentan el gasto coronario (53).

Posteriormente, GREGG (22) llega a las conclusiones siguientes, después de preocuparse de la influencia que sobre la circulación coronaria ejerce el trabajo mecánico del corazón. Deducir que la sístole impide y dificulta el flujo coronario. Durante la sístole observa que tanto el aflujo coronario como el consumo de  $O_2$  es alrededor de 1/3 mayor del que precisa la sístole en un período de tiempo equivalente.

Es decir que el flujo coronario arterial y el eflujo coronario venoso aumentan después de inducir la asistolia por estímulo vagal (21), fenómeno que demuestra el obstáculo que para la circulación coronaria representa la contracción ventricular (45).

En otros trabajos comprueba que la circulación colateral después de una oclusión coronaria se estima en una mitad de la necesaria. No sufre modificaciones ni en número de vasos ni en capacidad funcional. Los procedimientos profilácticos para estimular dicha capacidad deben de aplicarse antes de la oclusión para que tengan eficacia. En el hombre la hipoxia es el vasodilatador conocido mayor y el mejor estímulo natural para el desarrollo funcional de las colaterales.

MELVILLE y KOROL (37) estudian los efectos de ciertas drogas correlacionando el flujo coronario, las funciones cardíacas tanto mecánicas como eléctricas y los movimientos que sufre el K en el corazón. Emplean corazones aislados de conejo, perfundidos con la técnica de Langendorff modificada.

Cuando inyectan acetilcolina observan que las contracciones cardíacas cesan rápidamente, aparece algún latido ocasional y las contracciones normales se restablecen pronto, el flujo sufre una leve depresión inicial seguida de un aumento sostenido; y durante la inhibición inicial hay un definido «net gain» de K que declina progresivamente; en el ECG se observa una lentificación del marcapaso inicial que llega a la asistolia temporal y que se sigue de diversos grados de bloqueo a-v.

Cuando el líquido perfundido contiene un 25 % del contenido normal de K, la inyección de acetilcolina produce una dilatación coronaria inmediata con parada cardíaca instantánea y transitoria; aparecen primero algunos latidos que se siguen de parada completa; luego aparece alguna onda P después de esta ausencia completa de actividad eléctrica, que se sigue de una serie de latidos irregulares y taquicardia sinusal; seguidamente el corazón da un ritmo bigémino lento hasta llegar al restablecimiento inicial. En la fase inicial de la parada se observa un significativo «net gain» de K en el corazón, sin embargo también se observa un insignificante «net loss» de K en los períodos de restablecimiento y recuperación total.

Cuando el líquido perfundido es una solución Locke libre de K, al administrar acetilcolina se produce una dilatación coronaria y parada cardíaca inmediata que se siguen de un ritmo lento y regular en la recuperación. Si el K del corazón no se recupera, la frecuencia de las contracciones cardíacas va aumentando y entonces la acetilcolina produce un aumento del flujo coronario leve y, en vez de parar el corazón, se instaura una actividad cardíaca acelerada irregular. Respecto al K, si no se recupera manifiesta una clara disminución del «net loss» existente, mientras que si no se recupera el K del corazón y se practica entonces la inyección de acetilcolina se crea un aumento del «net loss» del potasio del corazón y eléctrica y mecanicamente, en vez de pararse, se llega a la fibrilación.

Nos ha parecido interesante el reseñar los resultados de estas experiencias porque manifiestan eléctricamente los fenómenos que se han producido durante el curso de cualquiera de nuestros experimentos. En la fi-

gura 10 se pone de manifiesto la acción cronotropa negativa y dromotropa negativa ejercidas por el estímulo parasimpático con acetilcolina y la recuperación total de la función del corazón al final del experimento.

NÚÑEZ BOSSIO (40), estudiando la fisiopatología de la circulación coronaria experimentalmente, pone de manifiesto que durante la diástole la circulación coronaria es intensa, decrece al final de la misma y al comienzo de la sístole, para aumentar al final de la contracción sistólica merced entonces al aumento brusco tensional de la aorta.

Se sabe que un músculo en actividad estimula su irrigación, por tanto el miocardio al contraerse influirá sobre la circulación coronaria. Las variaciones de la velocidad de la circulación coronaria que se presentan en las distintas fases del ciclo consisten en que el volumen circulante durante la sístole es menor que durante un período equivalente de la diástole, y como la duración de ésta es mayor resulta que el flujo coronario es mucho más importante durante la diástole (39).

El ECG en el estudio de la parada cardíaca es de una importancia extraordinaria. GERBODE (16) asegura que es el único medio que sirve para diferenciar, en tal situación, si se trata de un «stand still», de un ritmo idioventricular o de una fibrilación.

Desde el punto de vista metabólico también tienen interés los trabajos realizados por ISSELHARD (26) que provocan experimentalmente parada cardíaca con CIK o con altas dosis de acetilcolina. Observa que la fosfocreatina desaparece, que el ácido láctico aumenta, pero la intensidad de este aumento es de menor proporción que la del metabolismo de los carbohidratos. El ATP, ADP y AMT, lo mismo que la glucosa, disminuyen. La intensidad de la glucolisis no incrementa los valores correspondientes del consumo de O<sub>2</sub> en el músculo cardíaco, y concluye que el corazón no sufre si la parada cardíaca no excede de 5 minutos; períodos más largos disminuyen la energía fosfatida, que necesita mucho más tiempo de recuperación y con gran perjuicio para las fibras miocárdicas.

En el transcurso de nuestras experimentaciones la duración de la parada ha sido alrededor de los 30 segundos como máximo. Por tanto podemos afirmar, basándonos en los resultados que acabamos de exponer,



Fig. 8. — Fracaso de la angioperfusion por rotura carotídea.

que no hemos provocado ningún disturbio de gran significación en el metabolismo íntimo de la fibra miocárdica.

Desde el punto de vista netamente farmacológico, queremos recordar las relaciones existentes entre acetilcolina y actividad cardíaca. Se sabe que las fibras nerviosas no son las que transmiten el impulso a los órganos; son sus intermediarios químicos los encargados. Así, LOEWI consiguió aislar experimentalmente lo que denominó «vagusstoff», que más tarde se identificó con la acetilcolina en lo que se refiere al parasimpático.

BOVET pudo afirmar que las respuestas a la acetilcolina son tan diversas como la misma fisiología nerviosa (35).

Los vasos coronarios abarcan tanto nervios vagales como simpáticos, y el mecanismo exacto de su acción para producir vasoconstricción y vasodilatación es difícil de determinar con precisión (10). Por tanto, la inervación coronaria continúa siendo un problema confuso. Sin embargo, en general se admite la acción vasodilatadora del simpático que es constrictor periféricamente y la acción vasoconstrictora del vago que es dilatador en la periferia. Es decir, la acetilcolina cierra las coronarias y la adrenalina las dilata (39).

BURN demostró en la aurícula aislada que las dosis pequeñas tienen efecto estimulante de las contracciones y las dosis más elevadas las anulan. Efectivamente, el miocardio sintetiza acetilcolina a partir de la colinacetilasa que es la que inicia el latido cardíaco normal y cuando se eleva su concentración es inhibida por la colinesterasa (39). El mecanismo bioquímico de acción lo explica NACHMANSON (15) por las características de su estructura química. Posee una función éster y una función básica de amonio. La distancia entre ambas es de 7 Å. En la superficie de la molécula de colinesterasa habría situados a la misma distancia dos «locus» adaptables a las funciones citadas. El primero fijaría la molécula y el segundo desdoblaría la función éster inhibiendo su acción. En los efectores celulares, en este caso la pared arterial coronaria, habrían también dos «locus», uno de fijación para el NH<sub>2</sub> y otro adaptable a la función éster que en este caso no sería esterásico sino reactivo, puesto que pondría en marcha su mecanismo de acción. Sobre los vasos periféricos esta acción es vasodilatadora, sin embargo en los vasos coronarios no ha podido demostrarse.

En 1914, DALE (35) señala para la acetilcolina una acción estimulante de las células ganglionares, que denominó nicotínica, y que a mayor dosis se convierte en bloqueante paralizando las placas motoras musculares, por lo que la llamó curárica.

Con las dosis empleadas por nosotros en el transcurso de nuestro trabajo experimental sólo hemos aplicado dosis que han dado una respuesta muscarínica.

Como un compuesto de amonio cuaternario que es, la acetilcolina actúa sobre las sinapsis ganglionares o sea allí donde las fibras preganglionares se conectan con las dendritas y los somas de las neuronas postganglionares (38). Es decir que la inervación del sistema coronario que parte del ganglio estrellado es en su trayecto postganglionar, de acción colinérgica y vasodilatadora (35).

Los WEBER, en 1845, hicieron el interesante descubrimiento de que estimulando los vagos se lentifica la frecuencia cardíaca hasta llegar a detenerse el corazón en diástole, si el estímulo era intenso. Fue el primer ejemplo de la acción inhibidora de un nervio. La conductibilidad también

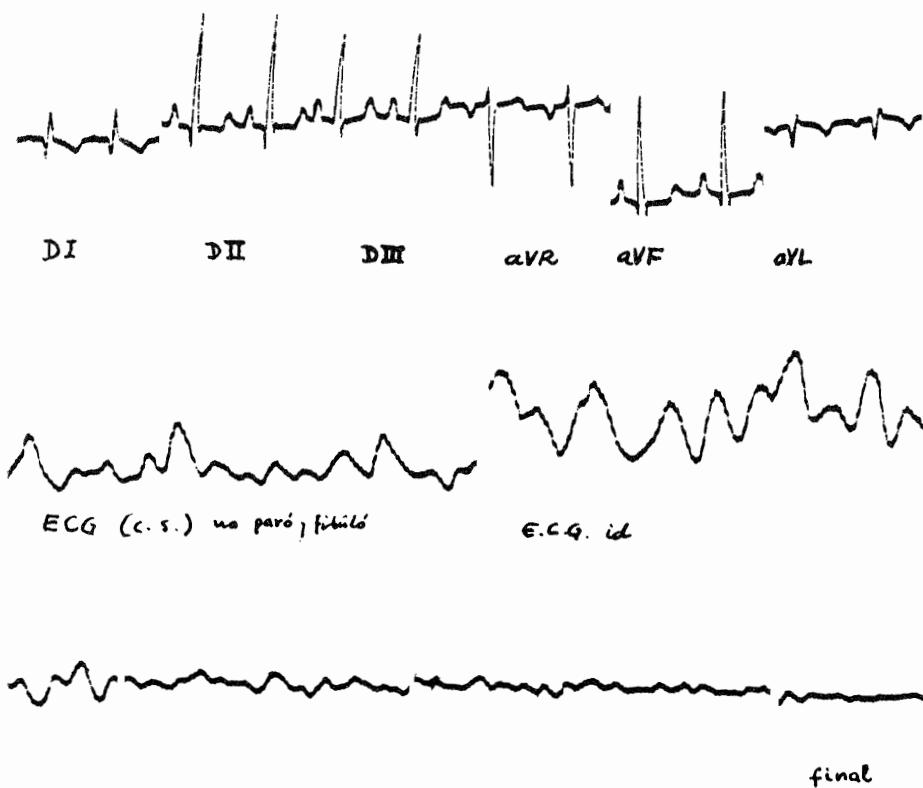


Fig. 9. — Control electrocardiográfico del mismo animal de la figura anterior, antes y después del frustrado experimento.

queda afectada, observándose en el trazado electrocardiográfico una prolongación del espacio PR, y si el estímulo aumenta en intensidad comienza el bloqueo que puede ser total deteniéndose el ventrículo transitoriamente. Pero reanimándose por estímulos nacidos en el núcleo a-v.

Las consecuencias hemodinámicas estriban en una reducción del volumen sistólico, que en la parada diastólica llega a anularse, en un descenso de la presión arterial que puede llegar a cero y en un estasis en todo el sistema venoso.

El vago derecho da abundantes fibras al nódulo sinusal, otras llegan a la aurícula y sólo algún ramúsculo termina en el fascículo de His, pero ninguna de sus fibras acaba en el ventrículo. A través de él se ejerce especialmente la acción cronotropa negativa descrita. Sin embargo, el

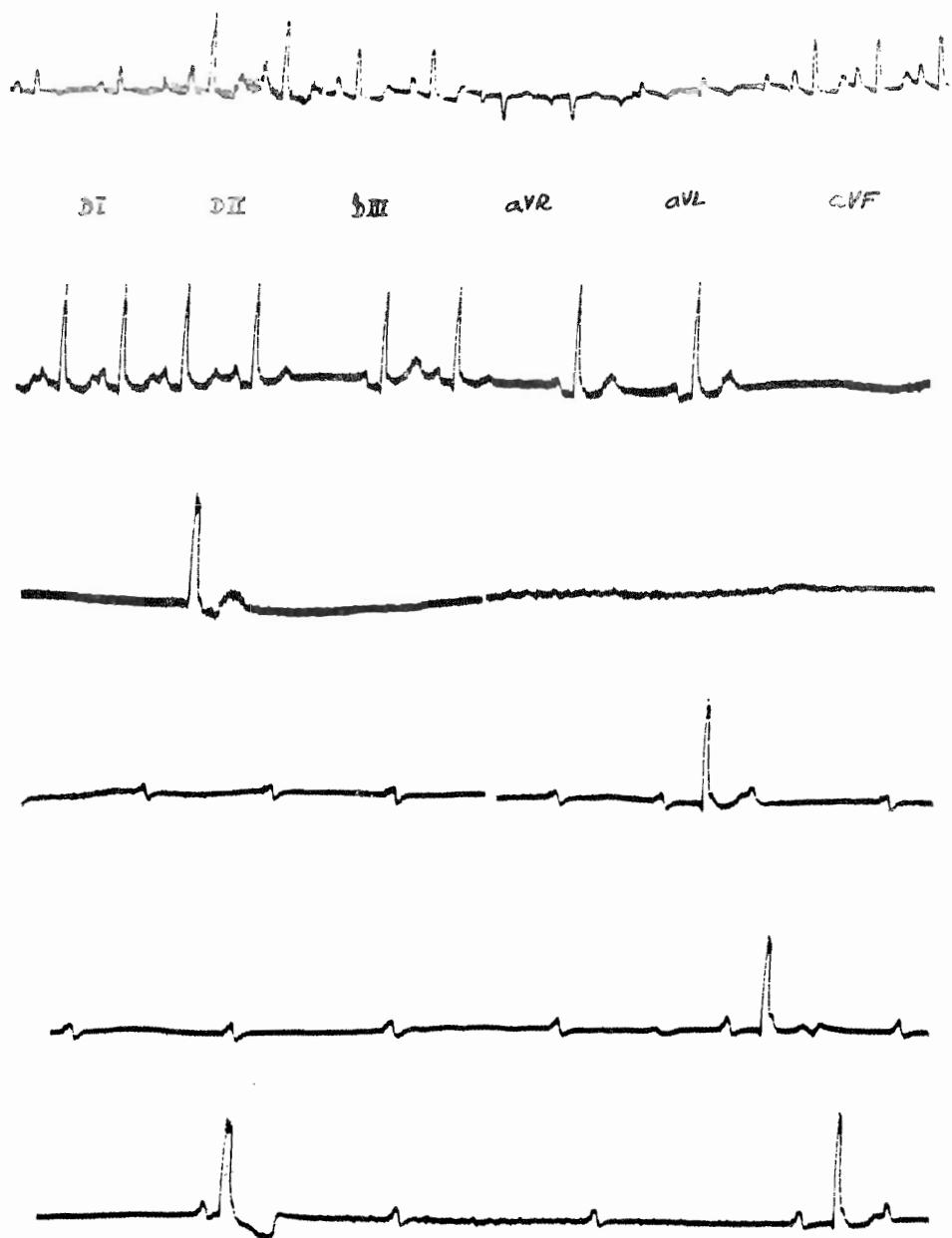
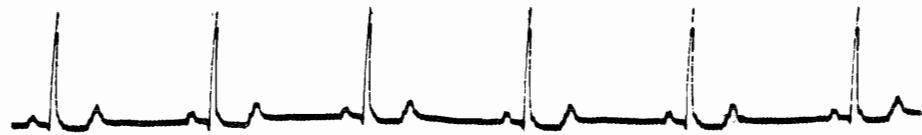
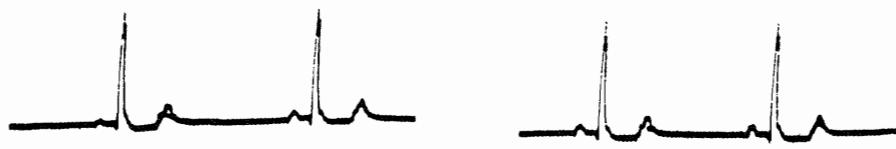
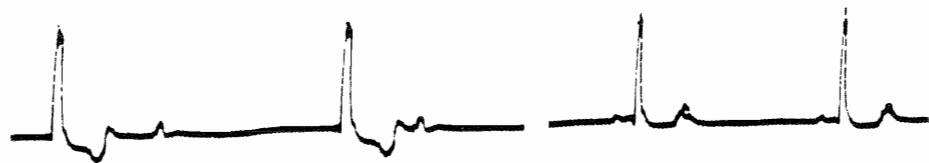
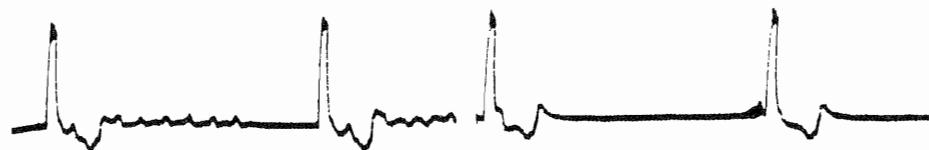


Fig. 10. — Demostración electrocardiográfica siguiendo el curso de una de nuestras experiencias. Se pone de manifiesto la acción cronotropa negativa y dromotropa negativa ejercida por el estímulo parasimpático con acetilcolina y la recuperación total al final del experimento.



vago izquierdo inerva preferentemente el nódulo a-v, el fascículo de His, y tampoco ninguna de sus fibras termina en el ventrículo. La acción dromotropa negativa que caracteriza al parasimpático la ejerce preferentemente por esta rama (39).

En clínica humana los ataques de Adams-Stokes tienen unas manifestaciones y un cuadro electrocardiográfico parangonable al que obtenemos por estimulación vagal o con acetilcolina, de ahí que GREENWOOD (20) haya tratado un caso muy rebelde con vagotomía.

Basándonos en la abundante bibliografía consultada, estamos convencidos de que la imagen radiográfica que obtenemos, estando el corazón parado en diástole por medio de la acetilcolina, conserva las características hemodinámicas prolongadas que definen dicho momento de la revolución cardíaca, normalmente. Es decir, se mantiene un aumento del aflujo coronario y un aumento del eflujo venoso del mismo.

Otro punto discutible en nuestro método es el que obtengamos una imagen angiocoronariográfica antes y después del fármaco con variaciones del calibre no dependientes de su acción sino de la cantidad de contraste inyectada y de la presión y velocidad con que lo hayamos propulsado. Respecto a la cuantía del contraste, ya hemos expuesto que la dosificación ha sido proporcionada al tamaño del corazón del animal en estudio y por tanto a su peso. Si la hubiéramos variado creemos que más que modificar el calibre del lecho coronariano hubiéramos logrado una diversificación y falta de uniformidad en el relleno del mismo. Respecto a las variaciones de presión, también queremos aclarar que hemos empleado una jeringuilla corriente con inyección manual siempre por la misma persona y a un máximo para que la duración de la introducción del medio opaco fuera lo más breve posible. Si comparamos el gasto de la jeringuilla que es de 8 c.c. por segundo al gasto aórtico que en esa porción equivale a 125-150 c.c. por segundo es fácil de comprender que poco habremos variado la presión media aórtica con nuestra intervención. SLOMAN (46) se ha preocupado al practicar sus experiencias cinecoronariográficas de valorar las variaciones que sufría este factor tensional y a pesar de emplear un inyector más correcto y adecuado que el nuestro durante la parada la inyección de contraste no eleva la presión media aórtica en esos instantes más de 10 mm.Hg., quedando por tanto muy por debajo de los valores existentes en el corazón en movimiento.

Otro problema que nos hemos planteado es el de que, como ocurre con todas las radiografías, obtenemos una imagen estática siendo así que el problema que pretendemos demostrar es un fenómeno netamente dinámico cual es el de la vasodilatación, no en sí sino en lo que representa de aumentar el aporte coronario hemático de una manera suficiente para satisfacer la demanda del mismo en situaciones de insuficiencia coronaria que representan un desequilibrio entre los mismos (44).

Mas disponiendo de dos imágenes que representan las posiciones extremas, aunque sean fijas, siendo consecutivas sí dan idea del movimiento producido. Es como si examinásemos dos fotografías de la misma playa,

una en bajamar y otra en pleamar y pretendiéramos negar el dinamismo que implican.

#### V. — CONCLUSIONES.

Por el hecho desgraciado de que los medios clínicos para hacer un diagnóstico definido de coronariopatía tienen un gran margen de error, especialmente para aquellos enfermos ideales para su abordamiento quirúrgico en un estadio prodrómico o preocclusivo y que no hayan sufrido un infarto de miocardio, o como dice BECK (4) los que tienen un máximo de dolor y un mínimo de enfermedad, sería ventajoso poseer dicha medida diagnóstica. Para BAILEY (3), DE BAEKY y HENLY (10), GOTTESMAN (18), la visualización directa de las arterias coronarias opacificadas radiográficamente satisface este requerimiento. Y aunque esta técnica exija más refinamientos, en la actualidad, nos pone a mano un método práctico para el estudio de las coronarias pre y postoperatoriamente.

Todas las opiniones reseñadas han exaltado nuestro entusiasmo, que ha hecho posible la realización del trabajo que presentamos.

Podemos asegurar que con la técnica angiocalorigráfica disponemos de un método experimental poco complicado y fácilmente realizable para la demostración farmacológica de cualquier tipo de medicación coronarioactiva.

Estamos convencidos de que nos ha sugerido también modificaciones que pensamos llevar a cabo en un futuro, tanto con fines farmacológicos como diagnósticos. Afortunadamente la frecuencia de coronariopatías en España es muy baja. GIBERT-QUERALTÓ y BALAGUER-VINTRÓ (17) encuentran un 42 por mil en la consulta hospitalaria y un 140 por mil en los enfermos privados de entre las cardiopatías que han estudiado. Quizá cuando dispongamos del método coronariográfico perfecto puedan modificarse estas cifras permitiendo puntualizar más certeramente el diagnóstico en todas las latitudes.

También podemos afirmar que el preparado RA-8 ha dado pruebas desde el punto de vista angiocalorigráfico de su acción vasodilatadora coronarioactiva. No nos pronunciamos con certeza respecto al tiempo de duración farmacodinámica porque tan sólo en dos o tres casos hemos repetido la experiencia a los 20 y 30 minutos. Fiéndonos de las mismas podemos adelantar que su acción empieza a declinar a los 20 minutos y es ya inapreciable a los 30 minutos. En un futuro podremos sentar conclusiones exactas, lo mismo que sobre la acción valorada en su intensidad y duración comparada con otros vasodilatadores.

Hemos de hacer constar la variabilidad del resultado del aumento de calibre de los vasos coronarios de un animal a otro del lote estudiado, como reflejamos en la Tabla.

Insistimos finalmente en que este trabajo es preliminar y hemos de repetirlo hasta obtener conclusiones generales y precisas, pues como decía CLAUDE BERNARD «Le vrai est le but, le véritable le danger».

## RESUMEN

Se presenta un estudio experimental preliminar sobre angioperfusiono-angiografía, practicada con parada cardíaca inducida por acetilcolina e inyección del contraste por vía carotidea. Los arteriogramas han sido obtenidos antes de la administración de vasodilatadores coronarioactivos y a los diez minutos de la misma, en un total de 15 perros. Se acompañan electrocardiogramas del curso de la experiencia.

## SUMMARY

An experimental study on coronary arteriography is presented. Coronary arteriograms of comparable detail and electrocardiographic tracings have regularly been obtained in dogs after the injection of vasodilator drugs.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ALLELA, POLEDRO. — *Cratteristiche cronologiche dell'irrorazione miocardica intramurale*. "Acta Tertii Europaei de Cordis Scientia Conventus". Romae A.D. MDCCCCLX 18-25 Spbre. Pars Altera, 43-45.
2. ARNULF. — *Systemic coronary arteriography with acetylcholine cardiac arrest*. "Progress Card. Dis." II, 3, 197-207; 1959.
3. BAILEY, MORSE, LEMMON. — *Tromboendarterectomy for coronary artery disease*. "Am. J. Cardiology". 5, 1, 3-14; 1960.
4. BECK. — *Coronary heart disease. An evaluation and criticism of present day concepts*. "Am. J. Cardiology". 1, 5, 547-553; 1958.
5. BLUMGART. — *Coronary disease: clinical-pathologic correlations and physiology*. "Disorders of the circulatory system". — Mac Millan, 1952.
6. BRETSCHNEIDER. — *Ueber die haemodynamik des coronarausflusses*. "Acta Tertii Europaei de Cordis Scientia Conventus". Romae A.D. MDCCCCLX 18-25 Sepbre. Pars Prior, 53-39.
7. CICERO. — *Avances recientes en angioperfusiono-angiografía*. "Princ. Card.", 4, 1, 96; 1957.
8. CHALANT, VINCENT, MASY, HAXHE. — *Indications des techniques d'artériographies*. "Acta Card.", 16, 1, 119-132; 1961.
9. CHARLIER. — *Un nouveau dilateur coronarien de synthèse*. "Acta Card.", Supplementum VII, 1959.
10. DE BAEK, HENLY. — *Surgical treatment of angina pectoris*. "Circulation", XXIII, 1, 111-121; 1961.
11. DORBECKER. — *La angioperfusiono-angiografía; su valor diagnóstico en algunos padecimientos*. "Princ. Card.", 1, 4, 324-346; 1954.
12. DOTTER, CH., VEATCH, WISHART, DOTTER, P. — *The effects of specific gravity upon the distribution of intravascular contrast agents*. "Circulation", XXII, 6, 1144-1149; 1960.
13. ESQUIVEL. — *Resultados de las terapéuticas de los accidentes agudos de la enfermedad coronaria*. 127-131. "Los actuales métodos de la exploración en el diagnóstico diferencial y en la conducta terapéutica". Curso para médicos, Prof. Jiménez Díaz. Editorial Paz Montalvo, 1961.
14. FASSBENDER. — *Pathologische Anatomie des Vagustodes*. "Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg". 22, 267; 1956.

15. GARCÍA VALDECASAS. — "Farmacología experimental y terapéutica general". 3.<sup>a</sup> edición, 1959.
16. GERBODE. — *Cardiac arrest. "Cardiovascular Surgery. International Symposium"*.— Saunders, 1955.
17. GIBERT-QUERALTÓ, BALAGUER-VINTRÓ. — *La fréquence de la maladie coronarienne en Espagne*. — "Acta Card.", Supplementum VIII; 1959.
18. GOTTESMAN. — *Direct surgical relief of coronary artery occlusion*. "Am. J. Cardiology", 2, 3, 315-321; 1958.
19. GRABNER, KAINDL, KRAUPP. — *Die Wirkung von 2-6 bis (diaethanol-amino) 4-8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d) pyridin auf Herztaetigkeit und Coronarkreislauf narkotisierter Hunde*. "Arneim. Forsch.", 8, 45-47; 1959.
20. GREENWOOD, COOPER, BAILEY. — *Adams-Stokes attaks due to atrial and ventricular arrest treated by vagotomy*. "Circulation", 21, 6, 1140-1147; 1960.
21. GREGG, SABISTON. — *Current research and problems of the coronary circulation*. "Circulation", 13, 6, 916-928; 1956.
22. GRECC. — *The coronary circulation: the physiology*. Resumé des "Symposia du III Congres Mondial de Cardiologie", 299-306. Bruxelles, 14-21 Sepbre. 1958.
23. GREGG. — *Physiopathology of different surgical approaches to human coronary atherosclerosis*. "Acta Card.", Supplementum VIII, 1959.
24. HOCKERTS, BOEGELMANN. — *Untersuchung ueber die Wirkung von 2,6 bis(diaethanol-amino) 4-8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin auf Herz und Kreislauf*. "Arzneim. Forsch." 9, 47-49; 1959.
25. HUGUES. — *A propos des dangers de l'artériographie carotidienne*. "Acta Card.", 16, 1, 145; 1961.
26. ISSELHARD. — *Das verthalten des Energie-Stoffwechsels in Warmblueterherz bei kuenstlichen Herzstillstand*. "Plueg. Arch. Ges. Physiol.", 3, 271; 1960.
27. JAMES, BURCH. — *The atrial coronary arteries in man*. "Circulation", 17, 1, 90-99; 1958.
28. JUENEMANN. — *Persantin, ein neuartiger Wirkstoff zur Behandlung der Koronarinsuffizienz*. "Muench. Med. Wschr." 8, 101, 340; 1959.
29. KADATZ. — *Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweitern-den Substanz 2,6-bis(diaethanolamino) 4-8-dipiperidino-pyrimido-(5,4 d) pyridin*. "Arzneim. Forsch.", 9, 39-45; 1959.
30. LEMMON, STAUFFER, LEHMAN, BOYER. — *Suprasternal transaortic coronary arteriography*. "Circulation", 19, 1, 47-55; 1959.
31. LEROUX, DELVIGNE. — *Incidents et accidents au cours des aortographies*. "Acta Card.", 16, 1, 132-145; 1961.
32. LIEBOW, OSEASOHN, BADGER, KAUFMAN. — *Correlation of the roentgen appearance of the thoracic aorta in life with the degree of the stenosing arteriosclerosis of the coronary arteries at necropsy*. "Circulation", 22, 6, 1133-1137; 1960.
33. LIND, WEGLIUS, BOESEN. — *Recent developments in angiocardiology*. "Cardiovascular Surgery." International symposium. Saunders, 1955.
35. LORENZO VELÁZQUEZ. — "Terapéutica con sus fundamentos de Farmacología experimental". Editorial Científico-Médica. 8.<sup>a</sup> edición, 1958.
36. MALLOS, CASPER. — *A catheter tip method for measurement of the instantaneous aortic blood velocity*. "Circulation Res.", 4, 627; 1956.
37. MELVILLE, KOROL. — *Cardiac drug responses and potassium shifts. Studies on the interrelated effects of drugs on coronary flow, heart action, and cardiac potassium movement*. Section -I- "Am. J. Cardiology", 2, 1, 81-89; 1958. Section -II- "Am. J. Cardiology", 2, 2, 189-200; 1958.

38. MÉNDEZ. — *Farmacodinamia de la medicación hipotensora.* "Princ. Card.", 2, 4, 402; 1955.
39. MORROS SARDÁ. — "Elementos de Fisiología". Ed. Científico-Médica, 8.<sup>a</sup> ed., t. I. 1961.
40. NÚÑEZ BOSSIO. — *Fisiopatología de la circulación coronaria.* "Unidie", vol. 5, n.<sup>o</sup> 18; 1957.
41. RADKE. — *Diagnóstico tumoral mediante angiografía.* — "Med. Mitt.", 4; 1960.
42. RAMÍREZ DE ARELLANO, VERDUN DI CANTOGNO. — *Estudios sobre circulación coronaria.* "Arch. Inst. Card. Mex.", 26, 1, 37-67; 1956.
43. RASSON. — *La coronariographie post-mortem chez le Bantu du Congo Belge et du Ruanda-Urundi. Aspect de l'atherosclerose coronarienne.* "Acta Card.", Supplementum VIII, 1959.
44. ROMERO QUIROZ, ESCUDERO DE LA PEÑA, CABRERA COSIO, RUBIO TREJO. — *Pruebas de esfuerzo e hipoxia en la insuficiencia coronaria. I. Hallazgos electrocardiográficos. II. Valor fisiopatológico y valor diagnóstico.* "Arch. Inst. Card. Mex.", 27, 5, 533-563; 1957.
45. SABISTON, GREGG. — *Effect of the cardiac contraction on coronary blood flow.* "Circulation", 15, 1, 14; 1957.
46. SLOMAN, JEFFERSON. — *Cine-angiography of the coronary circulation in living dogs.* "Br. Heart J.", 22, 1, 54-61; 1960.
47. STAUBESAND. — *Eignarten des Gefässmusters bei räumlicher und bei flächenhafter Ausbreitung der arteriellen Strombahn in Organen.* "Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg.", 22, 263; 1956.
48. STAUFFER LEHMAN. — *Coronary arteriography: practical considerations.* "Progress Card. Dis." II, 1, 36-52; 1959.
49. VAN DER STRICHT, GOLDSTEIN, VANDERHOEFT. — *L'interprétation d'une arteriographie.* "Acta Card.", 16, 1, 111-119; 1961.
50. VASTESAEGER, STRAETEN, BERNARD. — *La coronariographie hyperstereoscopique, méthode d'examen post-mortem de la vascularisation myocardique et des anastomoses intercoronariennes.* "Acta Card.", 10, 5, 495-504; 1955.
51. VASTESAEGER, VAN DER STRAETEN, FRIART, CANDAELE, CHYS, BERNARD. — *Les anastomoses intercoronariennes telles qu'elles apparaissent à la coronariographie post-mortem.* "Acta Card.", 12, 4, 365-402; 1957.
52. VASTESAEGER. — *L'apport de la coronariographie post-mortem en pathologie coronarienne.* — Résumé des "Symposia du III Congrès Mondial de Cardiologie". Bruxelles, 14-21 Sepbre. 1958.
53. VERDUN DI CANTOGNO, RAMÍREZ DE ARELLANO. — *Estudios sobre circulación coronaria.* "Arch. Inst. Card. Mex.", 28, 1, 81-97; 1958.
54. VOELKER. — *Die koronarinsuffizienz im Rahmen generalisierte Gefässprozesse.* "Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschg.", 22, 219; 1956.
55. WIGGERS. — "Circulatory dynamics. Physiologic studies." Grune and Stratton, 1952.
56. WILLIAMS, LITTMAN, HALL, BELIMAN, LAMBERT, FRANK. — *Coronary arteriography. I. Differential opacification of the aortic stream by catheters of special design.— II. Clinical experiences with the loop-end catheter.* "New Engl. J. Med.", 262-7; 1960.
57. ZARAGOZA, CORELL, CELMA. — *Contribución al estudio de la circulación coronaria desde el punto de vista radiológico.* — (En preparación).