

Modificaciones hemodinámicas por la administración de Dextran de bajo peso molecular

HUMBERTO H. LEYRIA, HUGO A. PALMERO, LUIS M. AMUCHASTEGUI,
LEOPOLDO CONDE y CARMEN MARTINEZ

Universidad Nacional de Córdoba. Primera Cátedra de Semiología.
(Prof. Severo Amuchástegui). Facultad de Ciencias Médicas.
Hospital San Roque. Córdoba (Argentina).

Desde la primera utilización clínica del Dextran por **Gronwall** e **Ingelman** (3), las aplicaciones de esta droga han sido cada vez mayores.

Los Dextranos poseen numerosas propiedades farmacológicas, muchas de ellas no relacionadas entre sí. Fundamentalmente son utilizados en aquellos estados en los que se necesita un rápido aumento de la volemia, ya que debido a sus propiedades coloidosmóticas actúan como expansores plasmáticos (1, 10, 12, 14, 15, 16 y 19).

Simultáneamente actúan alterando la viscosidad de la sangre (2, 4, 10, 11 y 15) y disminuyendo la adsorción de los elementos formes a las superficies vasculares, poseyendo en su totalidad una acción antitrombótica definida (2, 3, 4, 7, 8, 10 y 15). Debido a esta diversidad de indicaciones han aparecido un sinnúmero de publicaciones en las que se relatan los resultados obtenidos con el Dextran de bajo peso molecular. Así, distintos y múltiples estados como el «shock», el infarto de miocardio, las quemaduras, el embolismo arterial y venoso, la insuficiencia arterial periférica, la tromboflebitis, la cirugía plástica y cardiovascular, etcétera, han sido propuestas como indicaciones para el uso de Dextran.

Resulta fundamental, entonces, conocer las alteraciones hemodinámicas que ocurren ante la administración de Dextran 40 en sujetos normales, ya que se ha visto que esta droga está indicada no sólo en condiciones en las cuales la hemodinamia está alterada.

MATERIAL Y METODOS

Se escogieron 15 sujetos, cuyas edades variaron entre 18 y 70 años con una media de 47,9 años. El criterio de normalidad fue establecido por ausencia de sintomatología atribuible al aparato cardiovascular, renal o pulmonar, telerradiografía de tórax y electrocardiograma normales. Existe un caso en el que la tensión sistólica adquirió valores bastante elevados durante el procedimiento, pero no fue excluido ya que estas tensiones no representaban la habitual de este individuo seguido desde hacía cuatro años. Todos los sujetos guardaban reposo durante cuarenta y cinco minutos antes de comenzar la infusión; y por lo habitual el procedimiento se hacía desde consultorio externo.

De acuerdo al peso y al sexo se determinó la volemia teórica, siguiendo los trabajos de **Retzlaff** (18). Del resultado de la volemia teórica se obtuvo el 20 %, que constituía la cantidad volumen que se deseaba expandir. Para calcular la cantidad de gramos de Dextran 40 (*) necesaria para lograr la expansión deseada se dividió el 20 % de la volemia teórica, en ml., por veinticinco. Esta cifra correspondió a la cantidad de líquido que atrapa un g. de Dextran 40.

Determinada así la cantidad de Dextran a transfundir, se efectuó flebotomía de la basílica, bajo anestesia local, y se introdujo un catéter de polietileno (P. R. 150-200) hasta la cava superior. Esta incanulación fue utilizada para la medición electromanométrica de la presión venosa central, para la inyección de indocianina en la determinación del volumen minuto, para la obtención de muestras sanguíneas (hemoglobina y hematocrito) y, por último, para la perfusión de la solución de Dextran.

La arteria humeral del otro brazo fue puncionada con una aguja de Cournand 18 y 19 G. A través de ella se registró la tensión arterial sistólica, diastólica y media por el método electromanométrico utilizando un polígrafo multicanal Mingograph (**). El volumen minuto fue realizado por el método de la curva de dilución, utilizando indocianina (Cardiogreen) como indicador y muestreando por la arteria humeral con un densitómetro Gilford (***). Una vez lograda la curva de dilución, se la extrapolaba en papel semilogarítmico y el volumen minuto era calculado de acuerdo a la fórmula de Stewart-Hamilton (21). Durante todo el procedimiento los pacientes fueron controlados electrocardiográficamente en el osciloscopio.

Antes de comenzar la administración de Dextran, se hicieron las determinaciones de controles, muchas de ellas por duplicado. Luego se inició el goteo a un ritmo calculado de forma tal que finalizara a los 60 minutos. Las determinaciones de cada uno de los parámetros a estudiar fueron realizadas a los 30 y 60 minutos después de iniciada la administración. De esta manera se estudiaron el comportamiento de la frecuencia cardíaca; electrocardiograma; tensión arterial sistólica, diastólica y media; volumen minuto; resistencia periférica total; índice cardíaco, índice de expulsión de ventrículo izquierdo; trabajo minuto del ventrículo izquierdo; hematocrito y hemoglobina. La hemoglobina fue determinada por fotocolorimetría (****). Se cuidó de que la presión venosa central no sobrepasara los 13 mmHg. Por esta razón no fue necesario interrumpir la infusión en caso alguno.

El estudio estadístico se efectuó calculando «t» de Student utilizando las técnicas individuales apareadas que eliminan las variaciones individuales entre los sujetos en prueba y la significación se da para ensayo de dos colas.

RESULTADOS

En la Tabla I se puede apreciar la información básica con el resultado de cada uno de los parámetros estudiados y sus correspondientes medias; y en la figura 1

(*) Rheomacrodex. Lab. Dr. Gador y Cía.

(**) Mingograph 81-6 canales. Siemens Ap. — Erlangen, Alemania Occidental.

(***) Modelo 103 IR. Gilford Instruments — Oberlin, Ohio, EE.UU.

(****) Fotocolorímetro Klett-Fummersson.

TABLA I.— Modificaciones hemodinámicas por la administración de Dextran de bajo peso molecular

Caso	Eddad	Periodo control Dextran 40	S.	P. A. mmHg	M.	F. C. lat/min	V. M. l/min	D. S. ml/lat	I. C. l/min/m ²	I. E. ml/lat/m ²	R. P. T. dinós/seg/cm ⁵	Tm. V. I. kgm/min/m ²	Te. V. I. gm/lat/m ²	P. V. C. mmHg	Hb. g/l.	Dextran 40 ml
1	70	60'	224	100	144	70	5.70	80	3.70	53	2021	11.02	155	6.3	14.0	
			236	100	160	60	6.91	115	4.53	74	1384	14.23	148	7.6	13.1	330
			170	92	127	56	6.30	95	3.70	56	1613	8.30	162	9.0	9.6	
2	67	"	187	83	120	62	9.00	90	4.50	45	1064	11.14	145	12.0	8.8	400
			162	72	107	61	6.40	90	3.40	48	1338	7.26	126	7.6	14.0	
3	65	"	152	70	104	79	8.00	100	4.20	53	1038	8.40	140	11.0	11.0	400
			180	92	128	71	5.20	73	2.80	39	1969	6.66	126	6.0	12.9	
4	64	"	180	84	120	72	7.20	100	4.30	59	1333	10.23	162	11.0	10.0	400
			148	94	104	100	3.40	34	2.20	22	2447	5.86	49	2.8	13.6	
5	63	"	160	76	108	100	3.90	39	2.50	25	2215	5.27	64	8.0	11.6	350
			158	98	126	88	4.80	46	2.00	33	2100	6.03	78	6.0	16.0	
6	59	"	164	86	124	91	8.28	90	5.00	54	1198	10.81	150	10.0	14.8	400
			146	84	90	79	7.70	97	4.40	55	935	6.11	117	4.0	15.0	
7	58	"	152	90	118	79	8.80	111	5.00	63	1072	10.00	176	10.0	13.0	380
			144	83	103	66	7.70	117	4.40	67	1070	8.31	162	8.8	11.6	
8	56	"	136	76	96	56	9.70	173	5.60	99	792	9.98	224	12.0	9.6	400
			128	72	93	69	6.50	94	3.90	57	1141	6.52	118	4.8	12.0	
9	44	"	140	76	100	77	7.59	98	4.90	64	1054	9.00	132	9.6	10.2	400
			146	93	113	88	6.40	73	3.70	42	1417	7.10	111	6.0	14.1	
10	43	"	152	95	125	79	5.90	75	3.40	43	1684	6.80	126	7.8	12.0	350
			132	78	101	65	5.10	78	3.40	52	1600	5.87	106	6.0	12.8	

11	33	"	140	80	104	55	3.50	64	2.34	43	2370	4.30	239	8.8	11.6	300
			148	88	108	81	6.40	79	4.30	53	1350	8.36	113	7.0	13.2	
12	29	"	152	90	108	88	5.29	60	3.53	40	1663	7.06	87	10.0	10.8	300
			112	75	92	65	7.70	118	4.10	53	960	5.97	136	9.6	14.8	
13	29	"	128	82	106	58	9.10	150	4.70	79	937	7.86	214	12.8	12.4	500
			110	70	90	86	7.20	84	4.20	44	990	6.00	102	4.0	16.4	
14	20	"	140	80	100	82	8.60	100	4.40	51	932	8.08	135	6.0	14.0	500
			118	78	91	72	4.40	60	2.80	38	1615	4.30	81	8.0	14.4	
15	18	"	116	68	88	60	5.75	95	3.60	60	1224	5.43	112	7.6	13.2	350
Media	47.8	"	148	85	108	75	6.06	81	3.53	47	1504	6.91	116	6.39	13.6	383
Media	47.8	"	156	82	112	73	7.14	97	4.17	57	1331	8.57	150	9.61	11.7	
D.T. ±		"	29	10	16.7	11.2	1.2	23	0.6	11	465	1.7	—	1.6	1.7	
D.T. ±		"	28.8	8.8	17.1	14	1.9	33	0.9	18	466	2.7	—	2.6	1.7	

P.A.: S.D.M.: presión arterial sistólica, diastólica y media; F.C.: frecuencia cardíaca; V.M.: volumen minuto; D.S.: descarga sistólica; I.C.: índice cardíaco; I.E.: índice de expulsión; R.P.T.: resistencia periférica total; Tm.V.I.: trabajo minuto de ventrículo izquierdo; Te.V.I.: trabajo de expulsión de ventrículo izquierdo; P.V.C.: presión venosa central; Hb.: hemoglobina.

los tantos por ciento de cambios correspondientes al final de la administración del Dextran. El término medio de la administración de mililitros de Dextran inyectados fue de 383, lo que produjo un aumento de la volemia del orden del 14 % de acuerdo al tanto por ciento de disminución de la hemoglobina.

En la Tabla II están resumidos los resultados de los cálculos estadísticos para cada uno de los parámetros estudiados.

Se observaron los siguientes cambios:

Tensión arterial sistólica: En 11 pacientes hubo un leve aumento, en 2 descendió y en otros 2 no hubo cambio alguno. El aumento porcentual fue del orden del 5 % y la diferencia observada es significativa al nivel del 2 %.

Tensión arterial diastólica: Este valor tuvo una leve disminución en 10 casos, aumentó en 4 y en uno no se observó cambio alguno. El valor promedio de las mediciones arrojó una disminución del 2 %, variación que no resulta significativa.

Tensión arterial media: En 8 oportunidades hubo aumento, en 6 descensos y en una no hubo cambios. Esto da un incremento del orden del 4 %, que no es significativo desde el punto de vista estadístico.

Presión venosa central: En todas las observaciones hubo una considerable elevación de la presión venosa central. El aumento promedio fue del 25 %, variación estadística muy significativa ($P \gg 0.001$).

Volumen minuto: Esta función subió en 12 oportunidades y en 3 hubo un ligero descenso. El aumento promedio fue del orden del 18 %, significativo a nivel del 1 %.

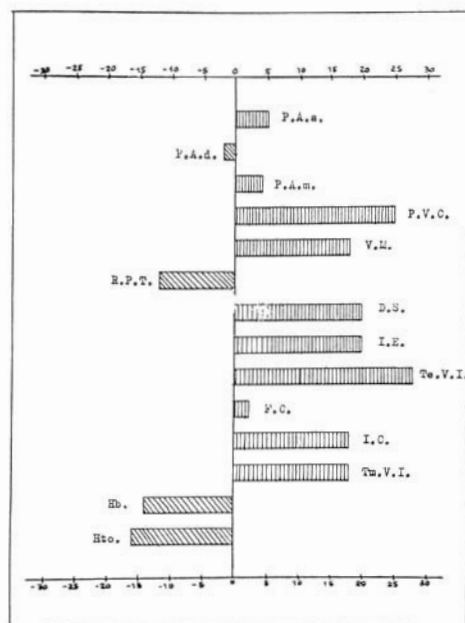


Figura 1. Tanto por ciento de cambio de los distintos parámetros hemodinámicos estudiados ante la administración de Dextran 40. (Abreviaturas como en la Tabla 1.)

Resistencia periférica total: Hubo un descenso en 12 oportunidades y aumento en 3. Estos casos con descenso corresponden a los que el volumen minuto descendió. El promedio da un descenso del orden del 12 %, sin embargo esta modificación no resultó ser significativa.

Descarga sistólica: En 12 casos hubo aumento y sólo en 3 descenso. El promedio de las determinaciones dio un aumento de la descarga sistólica del 20 %, que resultó ser significativa ($P = 0.01$).

Índice de expulsión: Solamente en 3 casos hubo descenso. El aumento promedio fue del 20 %, significativo al nivel del 2 %.

Trabajo de expulsión de ventrículo izquierdo: En 12 casos se observó un in-

TABLA II.

P A R A M E T R O	Valor del parámetro Toma del Dextran (valores medios)		Diferencia		Diferencia	Test de	Significación
	Antes	Durante	Absoluta	Por ciento			
Presión arterial sistólica	148.4	155.7	+ 7.27	+ 4.9 %	2.76		Significativa P = 0.02
Presión arterial diastólica	84.6	82.4	— 2.2	— 2.6 %	1.08		No significativa
Presión arterial media	107.8	112.1	+ 4.27	+ 4.0 %	1.58		No significativa
Presión venosa central	6.39	9.61	+ 3.22	+ 25 %	7.5		Muy significativa P << 0.001
Volumen minuto	6.06	7.14	+ 1.08	+ 18 %	3.2		Muy significativa P < 0.01
Resistencia periférica total	1504	1331	— 174	— 12 %	1.57		No significativa
Descarga sistólica	81.2	97.3	+ 16.1	+ 20 %	2.94		Significativa P = 0.01
Índice de expulsión	47.5	56.8	+ 9.3	+ 20 %	2.58		Significativa P = 0.02
T. Exp. ventric. izquierdo	116.1	150.2	+ 34.1	+ 28 %	3.20		Muy significativa P < 0.01
Frecuencia cardíaca	75.1	73.2	— 1.9	— 2 %	1.00		No significativa
Índice cardíaco	3.53	4.17	+ 0.63	+ 18 %	2.38		Significativa P = 0.05
T. minuto ventric. izquierdo	6.91	8.57	+ 1.66	+ 24 %	3.35		Muy significativa P < 0.01
Hemoglobina	13.6	11.7	— 1.9	— 14 %	12.6		Muy significativa P << 0.001

cremento de este valor y en 3 descendió, lo que determina un valor del 28 % de incremento, resultando muy significativo ($P < 0.01$).

Frecuencia cardíaca: En 8 oportunidades descendió, aumentó en 5 y no hubo cambios en 2. El promedio da una disminución del 2 %, no significativo estadísticamente.

Índice cardíaco: Esta función aumentó en 12 oportunidades y disminuyó en 3. El incremento fue del orden del 18 % y el estudio arrojó significación a nivel del 5 %.

Trabajo minuto del ventrículo izquierdo: En 12 casos hubo ascenso, en 2 descenso y en uno no se modificó. El promedio da un aumento del 18 %, variación muy significativa ($P < 0.01$).

Hemoglobina: En todos los casos hubo un descenso de este valor. El promedio de disminución fue del 14 %, muy significativo ($P \ll 0.001$).

Hematocrito: Este parámetro se comportó en forma análoga a la hemoglobina y descendió en la totalidad de los casos con un valor de descenso del orden del 16 %.

En todas las determinaciones no se registraron complicaciones y la prueba fue tolerada excelentemente aún por los sujetos de edad avanzada. En un solo caso después de la administración del Dextran un paciente experimentó lipotimia transitoria por hipotensión ortostática debida al prolongado reposo en la camilla. Los controles posteriores electrocardiográficos y de laboratorio no demostraron alteraciones en orden alguno.

DISCUSION

Ante la administración de Dextran todos los sujetos respondieron, como era de esperar, con una disminución significativa de la hemoglobina y del hematocrito, lo que indica que se produjo una expansión de la volemia del orden del 14 %. Este atrapamiento de líquidos en el lecho vascular se refleja en el aumento de presión venosa central que ocurre en cada uno de los casos en mayor o menor grado.

No existe, sin embargo, mayor correlación entre los incrementos de la presión venosa central y el volumen minuto a pesar de que los dos aumentaron en forma muy significativa. Hay casos en los que la presión venosa central sube y no va acompañada de un aumento del flujo. Esta falta de correlación también ha sido observada por otros autores (19) y se interpreta no como un ejemplo en el cual la Ley de Starling no se cumpla sino que la influencia de múltiples factores que actúan sobre el corazón y la circulación «in situ» ejercen una acción «buffer» o moderadora. El sistema nervioso autónomo es entre todos ellos el más importante.

La razón de por qué descendió el volumen minuto en 3 casos no podemos explicarla a satisfacción; no obstante, se nos ocurre sugerir que por tratarse de individuos jóvenes aceptarían los cambios de volumen sin mayores alteraciones hemodinámicas. Resultaría difícil concluir que estos sujetos estaban en insuficiencia cardíaca, ya que ninguno de ellos presentó signo alguno en dicho sentido.

Como se puede ver, en la figura 1, los cambios de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial no fueron muy importantes, coincidiendo con los hallados por otros autores (19).

La resistencia periférica, que es una función calculada del volumen minuto y

la tensión arterial media, tiende lógicamente a bajar en todos los casos, ya que como se ha visto el volumen minuto sube proporcionalmente más que lo que sube la tensión arterial media. No obstante, esta variación no resultó significativa desde el punto de vista estadístico. Respecto al debate de si existe o no una acción directa sobre la resistencia periférica total por disminución de la viscosidad, no creemos que se pueda aclarar por el presente trabajo y debe por tanto consultarse la bibliografía existente (10, 11, 12, 13 y 20).

Hemos observado que la edad no ha constituido en nuestros sujetos un inconveniente para la administración de Dextran de bajo peso molecular, siempre que se mantenga una vigilancia permanente de la presión venosa central, no permitiendo un aumento de su valor por encima de los 13 mmHg.

De acuerdo a nuestras observaciones y a las múltiples experiencias recogidas por diversos autores, podemos enunciar ciertos hechos que deben tenerse en cuenta en la práctica diaria al utilizar Dextran de bajo peso molecular en sujetos normales:

1. Los valores del hematocrito y de la hemoglobina sufren un descenso tras la administración de Dextran de bajo peso molecular. Esto está en relación a la acción expansora plasmática.
2. Por esta acción se provoca un aumento de la presión venosa central que aún en sujetos normales puede ser considerable. El control permanente de la presión venosa central durante la administración de la droga es fundamental a nuestro juicio, puesto que en aquellos casos en los que se observe un aumento exagerado será necesario interrumpir el goteo. Si la presión venosa central está aumentada de entrada, la droga no debe ser administrada.
3. El aumento de la presión venosa central estará en relación por un lado a la velocidad y a la cantidad de droga administrada y, por otro, de acuerdo a la capacidad de aceptar una sobrecarga de volumen del aparato circulatorio.
4. La tensión arterial no refleja el grado de expansión existente, pudiendo ocurrir una sobrecarga importante con valores tensionales normales.
5. La frecuencia cardíaca tampoco sufre modificaciones importantes al administrar Dextran; más bien debe esperarse una ligera disminución de esta función.
6. La resistencia periférica total sufre una disminución prácticamente en todos los casos. Esta propiedad hace que su administración sea muy útil en aquellas situaciones en que la resistencia periférica está elevada, como en el caso del «shock» (10, 11, 12, 13 y 15).
7. La disminución de la viscosidad sanguínea favorece el flujo y perfusión tisular, pudiéndose utilizar esta acción en aquellos casos que lo requieran, como el «shock», tromboembolismo, obstrucción arterial aguda, etc. (2, 4, 5 y 7).
8. Hay que recordar que la droga tiene un efecto sobre la agregación celular y que puede producirse una prolongación moderada del tiempo de coagulación (6, 7 y 9).
9. La expansión plasmática que la droga provoca y el aumento del volumen minuto pueden apreciarse clínicamente por el aumento de la pro-

ducción horaria de orina. Esta excreción urinaria debe controlarse y medirse para su reposición adecuada, ya que es capaz de producir deshidratación.

10. Hay que tener presente que la excreción de Dextran por la orina es de un 15 % en las tres primeras horas y de un 70 % en las primeras veinticuatro. Es decir, que si se desea un efecto sostenido del mismo, su administración debe ser continuada y a un ritmo de goteo adecuado.

CONCLUSIONES

A 15 sujetos normales entre 18 y 70 años de edad se les administró un término medio de 838 ml de Dextran en un periodo de 60 minutos, lo que produjo una disminución de la hemoglobina del 14 %

Al aumentar la volemia se observó un aumento considerable del volumen minuto, descarga sistólica, presión venosa central, trabajo minuto y trabajo de expulsión del ventrículo izquierdo y una caída igualmente considerable de la resistencia periférica total.

Sin embargo, la frecuencia cardíaca y las tensiones arteriales sistólica, diastólica y media no sufrieron modificaciones de importancia.

Se concluye que el Dextran 40 puede ser administrado sin dificultades en sujetos normales aún de edad avanzada, a condición de controlar en la forma debida la presión venosa central.

También se deducen otras consideraciones de orden práctico.

SUMMARY

383 ml of low molecular weight Dextran were administered to 15 normal subjects, aged between 18-70, during 60 minutes. Conclusions are: decrease of hemoglobin and great diminution of the peripheral total resistance. Increased volemia, cardiac output, stroke volume, central venous pressure and left ventricular work. Heart rate and arterial blood pressure did not change. After this experience the authors concludes that Dextran-40 can be administered to normal subjects if the central venous pressure is controlled.

BIBLIOGRAFIA

1. Mck Craig, W.; Gray, K. H.; Lundy, S. J.: Present status of plasma volume expanders in the treatment of shock. «A. M. A. Arch. Surg.», 63:742;1951.
2. Long, M. D. Jr.: The status of plasma expanders in open heart surgery. «Dis. of the Chest.», 41:578;1962.
3. Baker, R. J.; Shoemaker, W. C.; Suzuki, F.; Freeark, R. J.; Strohl, L. E.: Low molecular weight Dextran therapy in surgical shock. «Arch. of Surg.», 39:373;1964.
4. Suzuki, F. y Shoemaker, W. C.: Effect of low viscosity Dextran on red cell circulation in hemorrhagic shock. «Surgery», 55:304;1964.
5. Williams, B. N.: Cerebral injury following cardiac operations. «Lancet», 1:221;1964.
6. Smith, B.; Melrose, B. M.; Al Omeri, M.; Bentall, H. H.; Allwork, S.: Blood-Loss after cardiopulmonary bypass. «Lancet», 11:273;1964.
7. Sawyer, B. R.; Moncrief, J. A.; Canizaro, P. C.: Dextran therapy in thrombophlebitis. «J. A. M. A.», 191:740;1965.
8. Bryant, M. F.; Bloom, W. L.; Brewer, S. S.: Use of Dextran in thrombophlebitis experimental and clinical studies. «Amer. Surg.», 32:13;1966.
9. Foster, J. H.; Killen, D. A.; Jolly, P. C.; Kirtkey, J. H.: Low molecular weight Dextran in vascular surgery. «Ann. Surg.», 163:764;1966.
10. Cohn, J. N.; Luria, M. H.; Daddario, R. C.; Tristani, F. E.: Studies in clinical shock and hypotension-hemodynamic effects of Dextran. «Circulation», 35:316;1967.

11. Gunnar, R. M.; Pietras, R. J.; Charalambos, S.; Loeb, H.; Tobin, J. R.: The Physiologic basis for treatment of shock associated with myocardial infarction. «Med. Clin. N. A.», 51:69;1967.
12. Mazzei, J. A. M.: Nuevos conceptos sobre la naturaleza y tratamiento del shock. «La Prensa Médica Argentina», 55:205;1968.
13. Dietzman, R. H.; Feemster, J.; Yasuo, I.; Bloch, J.; Lillehei, R.: Peripheral resistance changes during shock in man. «Angiology», 19:268;1968.
14. Messmer, K.: El reemplazo del volumen en estado de shock. VIIIº Congreso de la Sociedad Argentina de Cardiología, Córdoba, julio 6-12-1969.
15. Mark, A. L. y Eckstein, J. W.: Venomotor tone and central venous pressure. «Med. Clin. N. A.», 52:1.077;1968.
16. Ingelman, B.; Grönwall, A.; Gelin, L. E.; Eliasson, R.: Properties and applications of Dextran. «Acta Academiae Regiae Scientiarum Upsaliensis», Almquist & Wiksell, Estocolmo 1969.
17. Gruber, U. F.: «Blood replacement». Spring-Verlag Berlin Heidelberg, N. York, 1969.
18. Retzlaff, J. A.; Newlon, T.; Kiely, K. M.; Stroebel, C. F.: Erythrocyte volume, plasma volume, and lean body mass in adult men and women. «Blood», 33:649;1969.
19. Schnabel, T. G.; Eliasch, H.; Thomasson, B.; Werkö, L.: The effect of experimentally induced hypervolemia on cardiac function in normal subjects and patients with mitral stenosis. «J. Clin. Invest.», 38:117;1959.
20. Kilman, J. W.; Waldhausen, J. A.; Shumaker, H. B. Jr.: Effects of low molecular weight Dextran on peripheral blood flow with controlled cardiac output. «Ann. Surg.», 166:190;1967.
21. Stewart, H. J. y col.: Studies of the circulation in the presence of abnormal cardiac rhythm. Observations relating to (Part I) rhythm associates with rapid ventricular rate and to (Part II) rhythm associated with slow ventricular rate. «J. Clin. Invest.», 17:449;1938.