

Medida del gasto cardíaco y su distribución periférica en ratas utilizando microesferas radiactivas

J. M. López-Novoa, J. E. Martín-Oar, F. Mata, B. Ramos y L. Hernando

Laboratorio de Fisiología Renal
(Servicio de Nefrología y Medicina Experimental)
Fundación Jiménez Díaz
Madrid-3

(Recibido el 5 de noviembre de 1979)

J. M. LOPEZ-NOVOA, J. E. MARTIN-OAR, F. MATA, B. RAMOS and L. HERNANDO. *Measurement of the Cardiac Output and its Peripheric Distribution in Rats by Means of Radioactive Microspheres*. Rev. esp. Fisiol., 36, 271-278. 1980.

The cardiac output (CO), the blood flow (BF) through several organs and the peripheric resistances have been simultaneously determined on uninephrectomized rats by using two kinds of microsphere with a theoretical diameter of 15 μm and labeled with ^{141}Ce or ^{86}Sr . The measured diameter of the microspheres was $13.1 \pm 0.2 \mu\text{m}$ ($n = 500$) for the ^{141}Ce labeled microspheres and $16.2 \pm 0.3 \mu\text{m}$ ($n = 500$) for the ^{86}Sr ones. The difference is statistically significant ($p < 0.005$). Both kinds of microspheres gave comparable values for the CO and the renal, splenic and heart coronary BF, but quite dissimilar for the hepatic and pulmonary BF. The resulting CO ($29.0 \pm 2.4 \text{ ml/min}^{-1}/100 \text{ g}^{-1}$) is very similar to those reported in the literature and likewise with the splenic, coronary and renal BF, correlating the latter closely with the value obtained from the PAH clearance.

In conclusion, the microspheres technique seems to be a simple and timesaving method to measure the CO and BF of such organs as kidneys, spleen and heart of the rat.

Los métodos más comúnmente utilizados para determinar el Gasto Cardíaco (GC) y el Flujo Sanguíneo (FS) por diversos órganos se basan, fundamentalmente, en las técnicas de dilución de colorantes (7, 10, 23) cuyas bases teóricas han sido expuestas por ZIERLER (26, 27). La introducción de indicadores radiactivos supuso una mejora muy importante en este tipo de técnica (2). Sin embargo, el paso clave fue la utilización de microesferas marcadas con radioisótopos, pro-

puesta por RUDOLPH y HEYMANN en 1967 (19). La utilización de este tipo de partículas de tamaño homogéneo que son captadas por los lechos vasculares periféricos se ha generalizado con la aparición de las microesferas de plástico carbonizado marcadas con diferentes radioisótopos que permiten medir simultáneamente el GC y el FS periférico tanto en la rata (8, 12, 15-18, 21) como en animales de mayor tamaño (4, 14). Generalmente se ha utilizado una muestra de sangre arterial como

referencia para crear un órgano artificial, de flujo conocido y sin recirculación. Este método desarrollado por BARTRUM *et al.* (1) fue aplicado por primera vez en la rata por MALIK *et al.* (15).

El propósito del presente trabajo es evaluar 2 tipos de microesferas marcadas con radioisótopos para medir el GC y el flujo sanguíneo por diversos órganos con una técnica simple y altamente repetitiva.

Material y métodos

Las microesferas están formadas por una matriz reticular de plástico carbonizado de forma más o menos esférica y están marcadas con Sr⁸⁵ o Ce¹⁴¹ (3M Co, St Paul, Minnesota, USA). Aquí se han utilizado las denominadas 15 μ m, según el código del fabricante. Se presentan suspendidas en solución salina isotónica conteniendo Tween 80, 0,05 %. Tras de agitar vigorosamente el recipiente durante 5 minutos, se tomó una alícuota de 0,5 ml de la suspensión de microesferas, suspendiéndola en 10 ml de sacarosa 30 % conteniendo Tween 80 (0,05 %) como surfactante para prevenir la agregación de las microesferas. En una jeringa de plástico de 1 ml se tomaron 0,25 ml de la suspensión, se tapó y se agitó vigorosamente, quedando lista para ser utilizada.

El tamaño real de las microesferas se midió poniendo una gota de la suspensión entre un porta y un cubre y midiéndolas con un ocular micrométrico y un aumento $\times 1000$. Se midieron 500 microesferas de cada tipo.

Los experimentos se han realizado en 5 ratas Wistar de $218 \pm 13,4$ g de peso, procedentes del criadero de la Fundación Jiménez Díaz. Los animales habían sido sometidos 48 horas antes a resección quirúrgica del riñón derecho, bajo ligera anestesia con éter. La noche previa al experimento se dejaron con acceso libre al agua, pero no a la comida. Se anestesiaron con pentobarbital sódico (Nembutal, Abbot)

y se colocaron sobre una mesa termostatazada, manteniéndolas a una temperatura de unos 37°, lo que se comprobó mediante un teletermómetro rectal (Elektrolaboratoriet, Copenhagen). Se les hizo una traqueotomía a través de la cual se insertó en el tercio anterior de la tráquea una porción de tubo de polietileno PE 250 para asegurar la ventilación. Otro catéter de polietileno PE 10 se introdujo en la carótida derecha haciéndolo progresar hasta el ventrículo izquierdo. El catéter estaba conectado a un transductor de presión (EMT 34, Elema Schönander, Suecia) y un registro (Siemens, Alemania), ajustando la posición de la punta del catéter según el trazado de la curva de presión. Un segundo catéter (PE 50) se introdujo en la arteria femoral izquierda y se conectó a una bomba de infusión continua (Unita I, Braun Melsungen, Alemania), mediante la que se infundió Ringer 0,9 ml/hora durante el tiempo de estabilización. Mediante este catéter se hicieron las medidas de la presión arterial antes y después de la inyección de microesferas. Además, se hizo una incisión en el abdomen siguiendo la línea alba y, exponiendo la vena renal izquierda, se disecó con cuidado ligando las venas ovárica y suprarenal que normalmente drenan en ella. La vena se pinchó con una aguja de 0,5 mm de calibre externo, conectada a un tubo de polietileno PE 50, infundiéndose por ella Ringer hasta el momento de inyectar las microesferas. También se cateterizó la vejiga y una vena yugular externa.

Por la vena yugular se comenzó la infusión de ácido para amino hipúrico (PAH, Merck) disuelta en solución salina isotónica (0,9 ml/h). En cada animal se han hecho dos períodos de aclaramiento de PAH de 30 min, según se ha descrito previamente (13). En el medio de cada período se ha realizado una inyección de microesferas, tal y como se describe a continuación. Mientras se hacía la inyección de microesferas y durante 1 min se

obtuvo sangre de la vena renal a una velocidad de 0,1 ml/min.

La jeringa se conectó al catéter intraventricular y las microesferas se inyectaron durante 10-15 s, seguido de un lavado del catéter con 0,2 ml de Ringer. Desde 10 s antes de la inyección y durante 60 s se dejó salir sangre libremente por el catéter femoral, recogiéndola en un tubo de plástico previamente tarado. El volumen de sangre se calculó dividiendo el peso de la muestra de sangre por su gravedad específica (1,107 g/ml). Previamente se había comprobado que el tiempo de colección (1 min) es adecuado, ya que a partir de los 45 s de la inyección de las microesferas no puede detectarse radiactividad en la sangre.

Una vez acabados los dos períodos de aclaramiento y la inyección de los dos tipos de microesferas, la rata se sacrificó por inyección intraventricular de KCl concentrado. Inmediatamente se extirparon: riñón, bazo, pulmones, corazón e hígado, los cuales se lavaron con solución salina isotónica, se secaron en papel de filtro y se pesaron en una balanza eléctrica con precisión de 10^{-4} g. Normalmente, los riñones se dividieron en dos mitades; del hígado se tomaron 4 muestras de alrededor de 0,5 g procedentes de diferentes lóbulos; se cortó el pulmón en 2 muestras y el bazo en una sola, se pesaron, se pusieron en tubos de plástico de contaje y se completaron hasta 1,5 cm de altura con solución salina isotónica para homogeneizar la geometría del contaje. Lo mismo se hizo con la sangre obtenida de la femoral (muestra de referencia), las suspensiones de microesferas inyectadas y la sangre obtenida de la vena renal.

La actividad se evaluó mediante un contador de radiaciones gamma (Nuclear Chicago, Illinois, USA), haciendo la lectura por dos canales simultáneamente. Usualmente en el canal A se contó la radiactividad del Sr^{85} (Rayo gamma de energía: 514 KeV) en las condiciones siguientes: atenuador: 8-9; base: 3,5; ven-

tana: 2,5. En el canal B se contó la actividad de Ce^{141} (energía gamma de 145 KeV; atenuador: 2-12; base: 4,5 y ventana: 3,0).

Para calcular la interferencia que cada isótopo producía en la medida del otro, se pusieron en 20 tubos de contaje microesferas de Sr^{85} con actividades que variaban entre 43 y 85.000 cpm y se contaron por los dos canales preseleccionados, según se ha descrito en el párrafo anterior. En otros 20 tubos se pusieron microesferas de Ce^{141} con actividades entre 30 y 20.000 cpm/tubo y se contaron en las mismas condiciones. Además, como ya se ha dicho, cada experiencia llevaba consigo el contaje de cada una de las alícuotas de microesferas.

Los cálculos realizados son los siguientes (3,6):

Gasto cardíaco (GC) = $(\text{RE/RMR}) \times \text{FSF}$; $\text{ml} \times \text{min}^{-1}$; siendo RE la radiactividad total inyectada (cpm) calculada a partir de la alícuota de microesferas. RMR es la radiactividad de la muestra de referencia (cpm), o sea, del total de sangre obtenida de la arteria femoral, y FSF es el flujo sanguíneo femoral ($\text{ml} \times \text{min}^{-1}$). Usualmente el GC se expresa como $\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$ de peso corporal, para obviar los diferentes tamaños de las ratas.

El flujo sanguíneo (FS) por cualquier órgano A es:

$$\text{FSA} : (\text{RA/RMR}) \times \text{FSF}$$

donde RA es la radiactividad del órgano calculado a partir de la lectura de sus alícuotas.

Normalmente el FS por un órgano se expresa como $\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$ de peso del órgano, aunque también es común expresarlo en valor absoluto ($\text{ml} \times \text{min}^{-1}$) o como porcentaje del gasto cardíaco.

La resistencia venosa (RV) por un órgano A $\text{mmHg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ se calcula así:

$$\text{RVA} = \text{PAM}/\text{FSA}$$

siendo PAM la presión arterial media (mmHg).

La resistencia periférica total (RPT) $\text{mmHg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$ se calcula así:

$$\text{RTP} = \text{PAM}/\text{GC}$$

En el plasma de la sangre arterial y de la vena renal se midió PAH por técnicas colorimétricas (22). Los cálculos del flujo plasmático renal (FPR) a partir del aclaramiento de PAH y de su fracción de extracción renal, se han hecho de acuerdo con las fórmulas estándar y el FSR $\text{ml} \times \text{min}^{-1}$ se calcula a partir del FPR de acuerdo con el hematocrito: $\text{FSR} = \text{FPR} \times (100/\text{Hcto})$.

Los datos han sido estudiados estadísticamente utilizando el test «t» de Student emparejado o no emparejado, según los casos. Las rectas de regresión se han calculado por el método de los mínimos cuadrados mediante una calculadora programable (Olivetti 101 Programma). A menos que se mencione lo contrario, los datos se expresan siempre como media \pm error estándar de la media (e.e.m.).

Resultados

En el transcurso del primer minuto de la inyección de la suspensión de microesferas, la presión arterial sufría descensos momentáneos y reversibles pero en algunos casos muy importantes. La presión arterial media antes de la inyección era de $111,3 \pm 3,9$ mmHg, mientras que 1 min después de la inyección era de 96 ± 6 mmHg ($p < 0,05$). Después de 5 min de la inyección era ya de $114 \pm 3,6$. El diámetro medio de las microesferas marcadas con Ce^{141} es de $13,1 \pm 0,2$ μm , mientras que el de las marcadas con Sr^{85} es de $16,2 \pm 0,3$ μm , diferencia ésta significativa ($p < 0,005$).

Las alícuotas de microesferas marcadas con Sr^{85} medidas en las condiciones de Ce^{141} dan una lectura que es el $28,7 \pm 1,5$ % de la lectura que dan en su propio canal. Separadas en dos grupos para ver si actividades más bajas (como los que se encuentran en algunas muestras de te-

jididos) producían la misma interferencia que actividades altas, 10 muestras conteniendo una actividad de Sr^{85} entre 43 y 3.683 cpm dieron en el canal de Ce^{141} una lectura del $28,0 \pm 1,8$ % de la obtenida en el canal de Sr^{85} , mientras que otras 10 muestras con actividades entre 9.483 y 84.479 cpm/tubo dieron un solapamiento del $29,4 \pm 1,06$ % ($p > 0,5$). Las 5 muestras de referencia estándar que se pusieron en la lectura de las muestras de cada rata (actividad alrededor de 60.000 cpm) dieron un solapamiento del $29,3 \pm 0,7$ %. Las microesferas de Ce^{141} leídas en las condiciones de Sr^{85} dieron unas lecturas que no se diferenciaron significativamente de la lectura de fondo. En base a esto la actividad de Ce^{141} de una muestra cualquiera que contuviera también actividad de Sr^{85} se calculó restando del total de cuentas del canal de Ce^{141} , un 29 % de las cuentas obtenidas en el canal de Sr^{85} , y las lecturas de Sr^{85} se utilizaron directamente.

Las medidas del GC, FS renal (FSR) FS esplénico (FSB) y FS coronario (FSC) son similares cuando se utilizan cualquiera de las dos microesferas, pero tanto el FS hepático (FSH) como el FS pulmonar medidos con Ce^{141} son mucho mayores que medidos con Sr^{85} (tabla I). El gasto cardíaco obtenido mediante el valor medio

Tabla I. Gasto cardíaco ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$) y flujo sanguíneo ($\text{ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$) por diferentes órganos con los 2 tipos de microesferas.

Parámetro	Valor obtenido		p
	Microesferas de Ce^{141}	Microesferas de Sr^{85}	
Gasto cardíaco	$30,2 \pm 3,7$	$27,7 \pm 1,9$	NS*
Flujo sanguíneo			
renal	$4,36 \pm 0,38$	$4,41 \pm 0,37$	NS
FS esplénico	$1,15 \pm 0,25$	$1,18 \pm 0,21$	NS
FS coronario	$9,71 \pm 2,81$	$8,34 \pm 1,36$	NS
FS pulmonar	$6,48 \pm 0,36$	$3,24 \pm 0,70$	$< 0,005$
FS hepático	$0,73 \pm 0,31$	$0,23 \pm 0,06$	$< 0,005$

* NS = no significativo.

de los que resultan en cada rata con ambas microesferas es de $29,0 \pm 2,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$, lo que supone una resistencia vascular periférica de $3,91 \pm 0,22 \text{ mmHg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min} \times 100 \text{ g}$. Calculado como media de las 2 microesferas el FSR es de $4,39 \pm 0,44 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$, el FSB es $1,17 \pm 0,20 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$ y el coronario $9,02 \pm 2,63 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$.

Se ha calculado también el FS por los diferentes órganos como porcentaje del gasto cardíaco, y las resistencias vasculares por los diversos órganos (tabla II).

La comparación entre el FSR obtenido del aclaramiento de PAH y de las microesferas está representado en la figura 1. Se puede observar que hay una correlación muy estrecha entre ambas medidas ($r = 0,893$; $p < 0,005$) y que la recta de regresión prácticamente coincide con la de identidad.

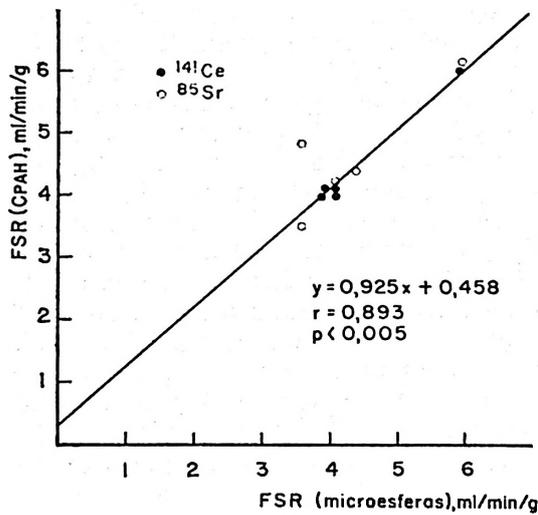


Fig. 1. Relación entre el valor del flujo renal (FSR) obtenido a partir del aclaramiento de ácido p-aminohiipúrico (CPAH) y de las microesferas.

La recta de regresión obtenida no es significativamente distinta a la de identidad ($y = x$).

Tabla II. Distribución del gasto cardíaco por los diversos órganos y resistencias vasculares periféricas.

Valores medios de ambas microesferas.

Organo	Distribución del gasto cardíaco %	Resistencias vasculares	
		Total mmHg \times ml ⁻¹ \times min	Por gramo de tejido mmHg \times ml ⁻¹ \times min \times g ⁻¹
Riñón	6,59 \pm 1,33	30,3 \pm 4,2	26,3 \pm 2,8
Bazo	0,81 \pm 0,10	235,3 \pm 22,8	102,9 \pm 13,5
Corazón	8,77 \pm 2,03	24,0 \pm 7,3	16,2 \pm 5,0

Discusión

La utilidad de poder medir el flujo sanguíneo por diversos órganos en condiciones experimentales diversas resulta evidente en muchos tipos de estudios fisiológicos.

Hasta ahora las técnicas utilizadas (dilución de colorantes, de indicadores radiactivos, etc.) requerían canulaciones específicas de los vasos que drenaban el efluente venoso de los órganos en cuestión, lo que las hacía engorrosas y frecuentemente introducía graves alteraciones fisiológicas.

Los trazadores radiactivos emisores gamma, tales como los gases inertes Xe¹³³ y Kr⁸⁶, que pueden medirse desde el exterior del organismo con una gammacámara han posibilitado la determinación del FS por diversos órganos en hombres y animales de tamaño medio sin manejo quirúrgico, pero su uso se hace muy difícil en animales de pequeño tamaño y además requiere aparatos complejos y costosos. En el presente trabajo se describe un método simple que permite medir el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo por varios órganos y las resistencias vasculares de estos órganos en pequeños animales, con un equipo disponible normalmente en cualquier centro. Además, la posibilidad de obtener microesferas marcadas con diferentes radioisótopos permite medir, en

el mismo animal, el FSR en varias circunstancias.

Para que este tipo de determinaciones pueda ofrecer resultados adecuados, deben de cumplir una serie de condiciones. En primer lugar se ha demostrado (3) que se puede sacar sangre a una velocidad inferior al 1 % del gasto cardíaco durante períodos inferiores a dos minutos sin alterar el gasto cardíaco ni la presión arterial. En nuestro caso, el FS femoral medio fue de $0,587 \pm 0,04 \text{ ml} \times \text{min}^{-1}$, para un gasto cardíaco de $62,3 \pm 5,9 \text{ ml} \times \text{min}^{-1}$, lo que representa un 0,94 %.

En segundo lugar, las microesferas deben de estar uniformemente mezcladas con la sangre antes de abandonar el corazón, lo que se ha demostrado que ocurre si se inyectan intraventricularmente (21).

Además, la medida sería más precisa si no hubiera recirculación y las microesferas fueran completamente atrapadas en su primer tránsito por cada órgano. Diversos autores han demostrado que la recirculación no ocurre de forma significativa cuando se usan microesferas de 15 a 50 μm (1, 9, 16, 25). Utilizando esferas de 15 μm se ha observado una recirculación de un 1 a un 2 %, de las esferas inyectadas (6, 24). En nuestros experimentos, sin embargo, la cantidad de microesferas atrapadas en los pulmones es manifiestamente superior, siendo de un 5,55 % de las inyectadas en el caso de las marcadas con Sr^{85} y hasta un 11,21 % en el caso de las de Ce^{141} . Teniendo en cuenta que las microesferas pulmonares vienen dadas por el flujo de las arterias bronquiales, y por las microesferas que alcanzan el ventrículo derecho sin haber sido atrapadas en la circulación periférica, y que el flujo por las primeras es muy bajo, la actividad pulmonar representa en su mayor parte microesferas no atrapadas periféricamente. Además el grado de atrapamiento es dependiente del tamaño, ya que las que menos se atrapan por los lechos capilares periféricos son las de me-

nor tamaño (Ce^{141}), dando entonces mayor actividad pulmonar.

El hígado recibe su aporte sanguíneo por dos vías: por un lado la arteria hepática y por otro la vena porta, que recoge la sangre proveniente del bazo y los diversos plexos intestinales. Si todas las microesferas fueran atrapadas en estos órganos, el FS medido en el hígado con las mismas representaría el aporte sanguíneo arterial.

Las medidas realizadas con ambos tipos de microesferas presentan valores muy distintos, ya que mientras con las microesferas de Sr^{85} se obtiene un valor de $0,23 \pm 0,06 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$, con las de Ce^{141} se obtiene un valor tres veces mayor ($0,73 \pm 0,31 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$). Esta discrepancia puede explicarse, bien porque las microesferas de Ce^{141} no sean atrapadas completamente por los capilares esplácnicos y alcancen el hígado por la porta, o bien porque las microesferas de Sr^{85} que llegan al hígado no sean completamente atrapados en él. Esta última hipótesis es muy poco verosímil.

Respecto al riñón, aunque SVEDMAN ha encontrado un cierto grado de no atrapamiento en este órgano de microesferas de 15 μm (24), en el presente trabajo se ha observado que prácticamente el 100 % de las microesferas quedan retenidas en el riñón a su paso por él. Asimismo ambos tipos de microesferas dan resultados similares de FSR, y éstas, a su vez, correlacionan perfectamente a los valores obtenidos de la extracción renal de PAH, de lo cual podemos concluir que este tipo de microesferas resulta de gran utilidad para medir el FSR.

También se han obtenido valores similares con ambos tipos de microesferas para el FS coronario y el FS esplénico. Los valores aquí representados son muy similares a los descritos en la literatura (6, 15, 16, 20, 21, 24).

Respecto al gasto cardíaco, los valores obtenidos con ambas microesferas son similares, y su valor medio $29,0 \pm 2,4 \text{ ml}$

$\times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$ es muy similar al $28,2 \pm 2,5$ que presentan HAFSTRÖM *et al.* (6) y al de $27,8 \pm 2,3 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$ de MALIK *et al.* (15) y ligeramente inferior a las publicadas por KURTZ y HSU (11, 12), todos ellos utilizando microesferas radiactivas de $15 \mu\text{m}$ de diámetro. Asimismo estos valores se corresponden muy bien con los obtenidos con métodos de dilución de radiotrazadores: Rb^{86} y K^{42} (1, 3, 14, 16).

En nuestra experiencia, la inyección de la suspensión de microesferas induce a alteraciones relativamente importantes pero reversibles de la presión arterial. Recientemente, FLAIM *et al.* (5) han achacado al dextrano 10 %, en que estaban suspendidas las microesferas, las alteraciones de la función cardíaca observadas. En nuestro caso se ha utilizado sacarosa 30 % para suspender las microesferas, y quizá sea la gran hiperosmolaridad de esta solución inyectada intraventricularmente la responsable de la presumible alteración de la función cardíaca.

Como conclusión creemos que el método aquí descrito es una técnica adecuada para medir el gasto cardíaco y el flujo plasmático por ciertos órganos (riñón, bazo) y que para órganos que tengan circulación portal previa hay que tener muy en cuenta el diámetro exacto de las microesferas.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Daniel Casellas, Hospital Saint Charles, Departement de Médecine D. Montpellier, Francia, por suministrarnos las microesferas y las bases de la técnica, y a M.^a Isabel Navajos por su excelente labor secretarial.

Resumen

Se ha estudiado el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo por diversos órganos y las resistencias periféricas en ratas uninefrectomizadas utilizando 2 tipos de microesferas supuestamen-

te de $15 \mu\text{m}$ de diámetro y marcadas con Ce^{141} y Sr^{85} , respectivamente. El diámetro real de las microesferas de Ce^{141} era de $13,1 \pm 0,2 \mu\text{m}$ ($n = 500$) y el de las de Sr^{85} $16,2 \pm 0,3 \mu\text{m}$ ($n = 500$, $p < 0,005$). Se observó que ambos tipos de microesferas daban valores similares para el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal, esplénico y coronario, pero muy diferentes para el flujo sanguíneo hepático y pulmonar.

El gasto cardíaco obtenido ($29,0 \pm 2,4 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 100 \text{ g}^{-1}$) es similar a los mencionados en la literatura y lo mismo ocurre con el flujo sanguíneo esplénico, coronario y renal, correlacionando este último muy bien con el valor obtenido del aclaramiento de PAH.

Las microesferas son un método sencillo y rápido para medir el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo por algunos órganos como el riñón, el corazón y el bazo en la rata.

Bibliografía

1. BARTRUM, R. J. Jr., BERKOWITZ, D. M. y HOLLEMBERG, N. J.: *Invest. Radiol.*, 9, 126-132, 1974.
2. BASSINGTHWAIGHTE, J. y HOLLOWAY, A.: *Semin. Nucl. Med.*, 6, 141-161, 1976.
3. BUCKBERG, G. D., LUCK, J. C., PAYNE, D. B., HOFFMAN, J. I. E., ARCHIE, J. P. y FIXLER, D. E.: *J. Appl. Physiol.*, 31, 398-404, 1971.
4. DOMÉNECH, R. J., HOFFMAN, J. E., NOBLE, M. I. M., SAUNDERS, K. G., HINSON, J. R. y SUBIJARTO, S.: *Circ. Res.*, 25, 581-596, 1969.
5. FLAIM, S. F., MORRIS, Z. Q. y KENNEDY, T. J.: *Am. J. Physiol.*, 4, H 587-H 591, 1979.
6. HAFSTRÖM, L., PERSSON, B. y SUNDQVIST, K.: *Acta Physiol. Scand.*, 106, 123-128, 1979.
7. HAMILTON, W. P., MOORE, J. W., KINSMAN, J. M. y SPURLING, R. G.: *Am. J. Physiol.*, 99, 534-542, 1932.
8. HSU, C. H., KURTZ, T. W., PREUSS, H. G. y WELLER, J. M.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 149, 470-472, 1975.
9. KAIHARA, S., VON HERDEN, P. D., MIGITA, T. y WAGNER, H. N. Jr.: *J. Appl. Physiol.*, 25, 696-700, 1968.
10. KETY, S. S. y SCHMIDT, C. F.: *J. Clin. Invest.*, 27, 476-484, 1948.
11. KURTZ, T. W. y HSU, C. H.: *Nephron.*, 21, 100-106, 1978.

12. KURTZ, T. W., MALETZ, R. M. y HSU, C. H.: *Circ. Res.*, 38, 30-35, 1976.
13. LÓPEZ-NOVOA, J. M., RENGEL, M. A., RODICIO, J. L. y HERNANDO, L.: *Am. J. Physiol.*, 231, F 315-F 318, 1977.
14. MAKOWSKI, E. L., MESCHIA, G., DROEGMUELLER, G. W. y BATTAGLIA, F. C.: *Circ. Res.*, 23, 623-631, 1968.
15. MALIK, A. B., KAPLAN, J. E. y SABA, T. M.: *J. Appl. Physiol.*, 40, 472-475, 1976.
16. MENDELL, P. L. y HOLLENBERG, N. K.: *Am. J. Physiol.*, 221, 1617-1620, 1971.
17. NISHIYAMA, K., NISHIYAMA, A. y FROHLICH, E. D.: *Am. J. Physiol.*, 230, 691-698, 1976.
18. RAKUSAN, K. y BLAHITKA, J.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 52, 230-235, 1974.
19. RUDOLPH, A. M. y HEYMANN, M. A.: *Circ. Res.*, 31, 163-184, 1967.
20. SAPIRSTEIN, L. A.: *Am. J. Physiol.*, 193, 161-168, 1958.
21. SASAKI, Y. y WAGNER, H. N. Jr.: *J. Appl. Physiol.*, 30, 879-884, 1971.
22. SMITH, H. W., FINKELSTEIN, N., ALIMINOSA, L., CRAWFORD, B. y GRABER, M.: *J. Clin. Invest.*, 24, 388-392, 1945.
23. STEWART, G. N.: *J. Physiol.*, 22, 159-171, 1897.
24. SVEDMAN, P.: Doctoral Thesis, University of Malmoe, Sweden, 1977.
25. WAGNER, H. N. Jr., RIIODES, B. B., SASAKY, Y. y RYAN, J. P.: *Invest. Radiol.*, 4, 374-386, 1969.
26. ZIERLER, K. L.: In «Handbook of Physiology (W. F. Hamilton and P. Dow, ed.), Vol. 1/2. American Physiological Society. Washington, 1962, pp. 585-641.
27. ZIERLER, K. L.: *Circ. Res.*, 16, 309-317, 1965.