

Servicio de Cuidados Intensivos de
la Residencia Sanitaria General
Yagüe. Burgos.

VALORACION DE CLENBUTEROL EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA DESCOMPENSADA

M. de Frutos Herranz, A. Montón Rodríguez, R. Giral Sanz, J. M. Ayuela
Azcárate y L. Nuño Gil.

Introducción

En los pacientes con patología inflamatoria bronquial de repetición, que evolucionan hacia la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (E.P.O.C.), aparecen alteraciones morfológicas, síntomas y signos clínicos y desviaciones de las pruebas funcionales respiratorias, todas ellas muy características. Las lesiones anatómicas más típicas consisten en la hiperplasia de la mucosa y sus glándulas¹, inflamación, fibrosis, estrechamiento y tortuosidad de la luz por las lesiones y las secreciones glandulares. La capa muscular está poco engrosada e hipertrófica en los bronquios principales², pero sí es notorio en conductos más finos, que se interpreta como signo de hiperactividad³.

La obstrucción de la vía aérea, es la alteración anatomofuncional predominante y en ella colaboran tanto factores inherentes a la geometría bronquial (hiperplasia epitelial, edema de la mucosa, congestión vascular, lesiones inflamatorias, broncoespasmo y compresión extrínseca), como el contenido bronquial (secreciones intraluminales).

En toda obstrucción de la vía aérea existen factores irreversibles, los debidos a fibrosis, deformación y oblitera-

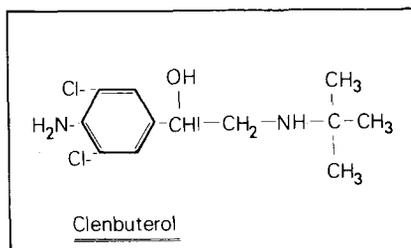


Fig. 1. Estructura química de clenbuterol.

ción de pequeñas vías, y otros, reversibles en diverso grado, como la impacción de moco, la inflamación y el broncoespasmo. De hecho, es habitual el hallazgo de mejoría en las pruebas funcionales respiratorias, en pacientes con E.P.O.C. muy avanzada después del tratamiento con broncodilatadores^{4,5}.

El grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento del espasmo bronquial, es el de los simpaticomiméticos beta. Los inicialmente empleados (isoprenalina, aleudrina, adrenalina) mostraban su efecto farmacológico sobre varias actividades orgánicas, y han sido los estudios de Lands y cols.⁶ con la diferenciación de dos subtipos de receptores beta, los que han facilitado la investigación en la búsqueda de drogas de actividad preferencial sobre receptores β_2 cuyo efecto se traduciría por

vasodilatación, broncodilatación, relajación uterina y aumento de la contractilidad de la musculatura esquelética. En este sentido se emplean actualmente terbutalina, salbutamol, rimiterol, fenoterol, isoetarina, hexoprenalina, protoquilol, albuterol, clenbuterol y soterenol entre otros.

Los más asequibles en nuestro medio son terbutalina, salbutamol, fenoterol y hexoprenalina. Con ellos se consigue un eficaz efecto espasmolítico bronquial, con escaso aumento de la frecuencia cardíaca, reducción mínima de la presión arterial sistémica, efecto poco valorable sobre la presión arterial pulmonar y sin alteraciones claras en el intercambio pulmonar de oxígeno⁷⁻¹⁰.

En pacientes con E.P.O.C. sometidos a ventilación mecánica, hemos intentado valor un nuevo broncodilatador, clenbuterol. Para mayor seguridad en la dosificación y valoración más rápida de los efectos se empleó la vía intravenosa y en intento de comparar algunos parámetros medidos con medicamentos con experiencia previa, se eligió hexoprenalina¹⁰.

Material y métodos

El tratamiento con clenbuterol (fig. 1) se ha realizado sobre 10 pacientes, 3 hembras y 7 varones con una media de edad de $68 \pm 7,7$ años, portadores de una E.P.O.C. en fase de descompensación, con escasa hipersecreción bronquial, sometidos a

ventilación controlada mediante intubación nasotraqueal con respirador Bird Mark-8, con mezcla oxígeno-aire y a frecuencia fija en cada enfermo entre 12-14 respiraciones/mín. y a una presión límite que lograra un volumen corriente suficiente para mantener la P_aCO_2 entre 40-50 mm de Hg. Los parámetros controlados han sido los siguientes:

A) Valoración de actividad sobre receptores beta dos

1) Volumen minuto respiratorio, a reglaje de presión fija, medido con espirómetros Wright conectado a la salida de la válvula espiratoria del respirador.

2) Presión arterial sistémica, medida por la misma persona con manómetro de mercurio Mercurostat. Con los valores sistólico y diastólico se calculó aritméticamente la presión media.

3) Presión arterial pulmonar, medida mediante cateter de Swan-Ganz en los enfermos en que previamente se investigaba este parámetro. Se utilizaron transductores de presión Telco e inscriptor Thomson Telco CS 22 de inscripción sobre papel termosensible.

B) Valoración de actividad sobre receptores beta uno

1) Frecuencia cardíaca (F.C.) controlada por cardiotaquímetro electrónico.

2) Como índice de contractilidad cardíaca se empleó la fase de preeyección (F.P.E.), medida según la técnica habitual¹¹ sobre la inscripción del electrocardiograma, fonocardiograma y onda de pulso carotídea, realizados en un inscriptor Mingograf EM 34 a velocidad de 100 mm/seg.

C) Valoración de la relación entre flujos aéreo y sanguíneo pulmonar

1) Admisión venosa pulmonar (Q_{va}/Q_t), según la ecuación de Bergreen¹² y con muestras de sangre arterial obtenidas por punción o cateter colocado en arteria femoral, y de sangre venosa mezclada, conseguida de arteria pulmonar en los enfermos portadores de cateter de Swan-Ganz, o de aurícula derecha por medio de catéter radiopaco, introducido por vía subclavia en el resto de los pacientes. Preferimos la denominación admisión venosa pulmonar a la de shunt o cortocircuito pulmonar ya que, cuando se utiliza una FiO_2 inferior a 0,9 los datos que obtenemos como shunt, resultan de la suma del shunt real y las alteraciones debidas a la desproporción ventilación-perfusión¹³.

2) Relación ventilación/perfusión (V_A/Q), según la fórmula $V_A/Q = 8,63 \times R (C_aO_2 - C_vO_2)$; P_aCO_2 , donde R es el cociente respiratorio asumido en 0,8, C_aO_2 y C_vO_2 son el contenido arterial y venoso de O_2 respectivamente, y P_aCO_2 se asume a P_aCO_2 ¹⁴. De acuerdo con los datos del fabricante, se han manejado para los cálculos una proporción de oxígeno de 40 % suministrado por el respirador Bird Mark 8 (FiO_2 no medida sino supuesta en 0,4).

Los parámetros se han controlado después de la inyección i.v. de 10 μg de clenbuterol. El tiempo de inyección fue de 120 seg. y la vía, cateter de polietileno con extremo distal en aurícula derecha.

Las mediciones fueron efectuadas previamente a la inyección y a los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos de terminada ésta.

En los parámetros que se indicarán más adelante, se empleó hexoprenalina en dosis de 5 μg i.v. como base de comparación de efectos.

Para el tratamiento estadístico se ha empleado la prueba de la t de Student para valorar la significación de los resultados.

Resultados

En la tabla I, resumen de todos los parámetros, se ofrece el valor medio, des-

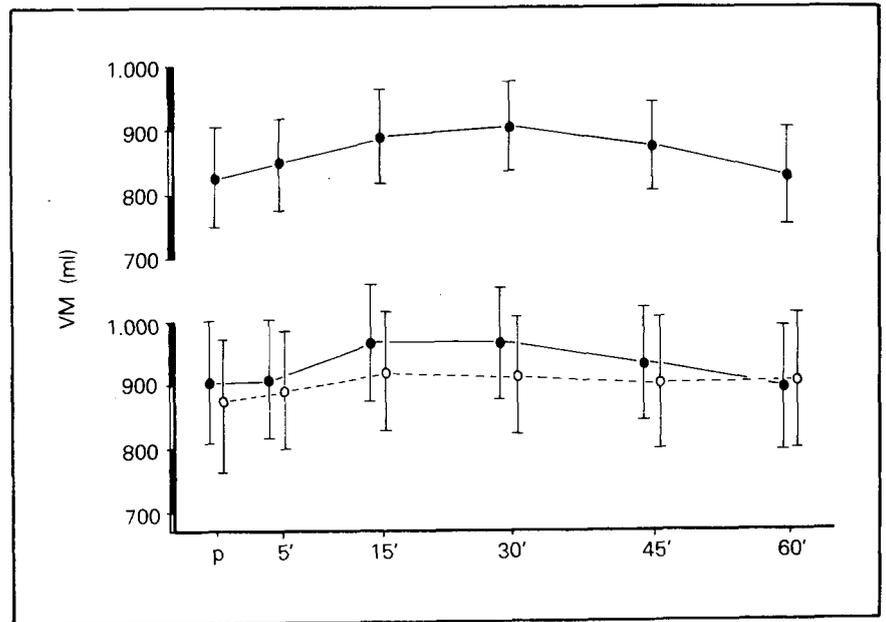


Fig. 2. Volumen minuto respiratorio. Arriba en 10 pacientes tratados con clenbuterol. Abajo en 5 pacientes del grupo anterior tratados con clenbuterol (●-●-●) y hexopresalina (o---o).

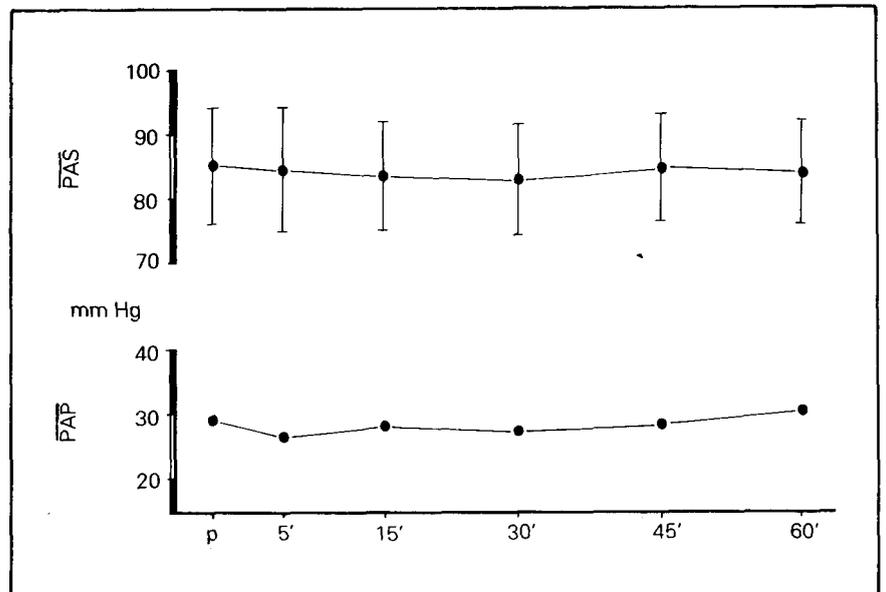


Fig. 3. Presión arterial sistémica media en 6 enfermos tratados con clenbuterol (arriba) y presión arterial pulmonar media en 3 pacientes (abajo).

viación y error estándar y el número de enfermos controlados en cada parámetro. La significación estadística se hace notar con el signo (*).

1) Volumen minuto respiratorio (fig. 2). En el grupo de 10 enfermos tratados con clenbuterol, aumentó progresivamente el volumen minuto con significación estadística sobre el valor inicial a los 30' y mantenimiento todavía a los 60'. En la franja inferior de la figura 2, se muestran los datos de 5 enfermos del mismo grupo tratados con

clenbuterol y hexoprenalina. La evolución fue similar para ambos fármacos, aunque se lograron cifras de volumen minuto más elevadas con clenbuterol, pero sin significación estadística.

2) Presión arterial sistémica (fig. 3). El descenso tensional fue mínimo y sin significación estadística.

3) Presión arterial pulmonar (fig. 3). Solamente se midió en 3 enfermos y su valor se redujo en escasa cuantía.

4) Frecuencia cardíaca (fig. 4). Se representa gráficamente igual que el

volumen minuto respiratorio. Tanto clenbuterol como hexoprenalina producen elevaciones mínimas de la frecuencia cardiaca, de menor entidad con el primero y sin significación estadística en ningún momento.

5) *Fase de preeyección* (fig. 5). La disminución en la duración de la F.P.E. fue mínima y sin significación estadística. El gráfico superior de la figura 4 muestra los resultados de este estudio con clenbuterol, y el inferior, los encontrados en una investigación previa con hexoprenalina (5 µg i.v.) sobre 5 enfermos afectados de patología similar.

6) *Mezcla venosa pulmonar* (fig. 6). Se comprueba una reducción mínima sin significación estadística.

7) *Relación V_A/Q* (fig. 6). Lógicamente, el aumento del cociente V_A/Q muestra una elevación similar en intensidad a la disminución de la mezcla venosa.

Comentarios

En el paciente sometido a ventilación mecánica con respirador manométrico en el que mantenemos fijas la frecuencia respiratoria, el límite de presión y el flujo de insuflación, e aumento o disminución del volumen minuto respiratorio está en relación con la reducción o incremento de las resistencias de las vías aéreas respectivamente; por tanto, en la situación investigada el incremento de volumen minuto respiratorio puede ser empleado como índice de broncodilatación¹⁴.

Los efectos broncodilatadores descritos para clenbuterol en tratamiento oral continuado en pacientes asmáticos^{15,16}, han podido confirmarse en pacientes con E.P.O.C. con la administración por vía intravenosa. Los incrementos del volumen minuto respiratorio en la cifra media, son superiores a los de hexoprenalina, aunque el tiempo de comienzo del efecto se retrasa respecto a ésta.

En estudios previos se ha descrito la escasa influencia de clenbuterol administrado por vía oral, sobre los receptores beta uno¹⁷⁻¹⁹.

En nuestra investigación, la mínima elevación de la frecuencia cardiaca, tanto con clenbuterol como con hexoprenalina, indican que el estímulo beta uno de los 2 fármacos es poco apreciable. Del mismo modo informa la evolución de la F.P.E., cuyo acortamiento es muy reducido, tanto en la investigación actual con clenbuterol como en la experiencia previa con hexoprenalina¹⁰.

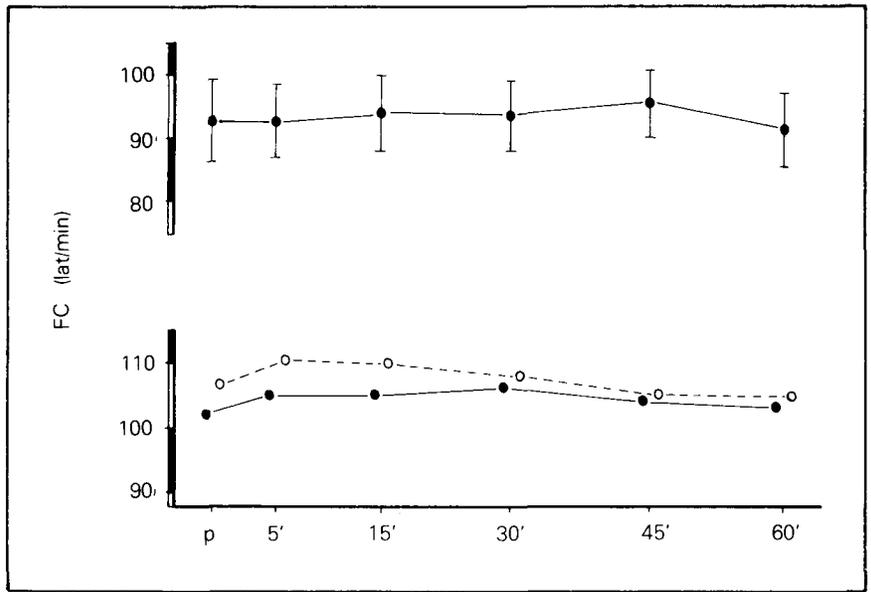


Fig. 4. Arriba, frecuencia cardiaca media de 10 pacientes. Abajo, el mismo parámetro controlado en 5 enfermos del grupo anterior tratados con clenbuterol (●—●) y hexoprenalina (o---o).

Por el efecto sobre los receptores beta dos, debería esperarse una disminución clara de las presiones, tanto sistémica como pulmonar, por dilatación del lecho arterial. Tras el empleo de clenbuterol, no ha sido evidente este descenso y parece muy dudoso que a ello pudiera colaborar el incremento en el gasto cardiaco, producido por el mínimo efecto beta uno. Habitualmente se comprueba una buena correlación entre el incremento del gasto cardiaco y

el aumento de la contractilidad cardiaca. Como con clenbuterol no se ha demostrado el aumento de este último parámetro, podemos deducir que tampoco se producen variaciones en el débito cardiaco.

Las modificaciones de la presión arterial pulmonar, aunque con tendencia al descenso, no son muy valorables, tanto por lo escaso de las modificaciones como por la reducida muestra investigada.

TABLA I

Resumen estadístico de los parámetros medidos

Tiempo de medida		Previo	5 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Volumen minuto respiratorio (ml) n = 10	M	8.249	8.497	8.923	9.036*	8.709	8.283
	DE	2.375	2.221	2.270	2.070	2.115	2.235
	EE	791	740	756	690	705	745
Frecuencia cardiaca (lat./min.) n = 10	M	92,7	92,6	93,8	93,4	95,4	91,2
	DE	19,2	17,2	18,7	16,3	16,	17,6
	EE	6,4	5,7	6,2	5,4	5,3	5,8
Presión arterial sistémica media (mmHg). n = 6	M	86,38	85,77	84,22	83,60	85,55	84,66
	DE	20,20	21,02	19,15	18,88	18,57	18,17
	EE	9,03	9,40	8,56	8,44	8,30	8,12
Presión pulmonar media (mmHg) n = 3	M	29,1	26,9	27,87	27,22	28,1	30,5
	M	83	79	81	80	80	81
	DE	9,73	8,74	8,82	9,21	11,64	10,11
Fase de preeyección (mseg.) n = 6	EE	4,35	3,91	3,94	4,11	5,2	4,52
	M	18,31	18,8	18,18	16,05	16,17	17,3
	DE	7,99	8,37	7,53	7,31	7,24	7,27
Mezcla venosa pulmonar (% de Q _t) n = 7	EE	3,27	3,43	3,08	2,99	2,96	2,97
	M	0,791	0,765	0,794	0,808	0,789	0,786
	DE	0,128	0,131	0,150	0,107	0,106	0,102
Relación. Ventilación/perfusión	EE	0,052	0,053	0,061	0,043	0,043	0,041

n = Número de enfermos. DE = Desviación estándar. EE = Error estándar. M = Media aritmética. * = Significación estadística p < 0,05.

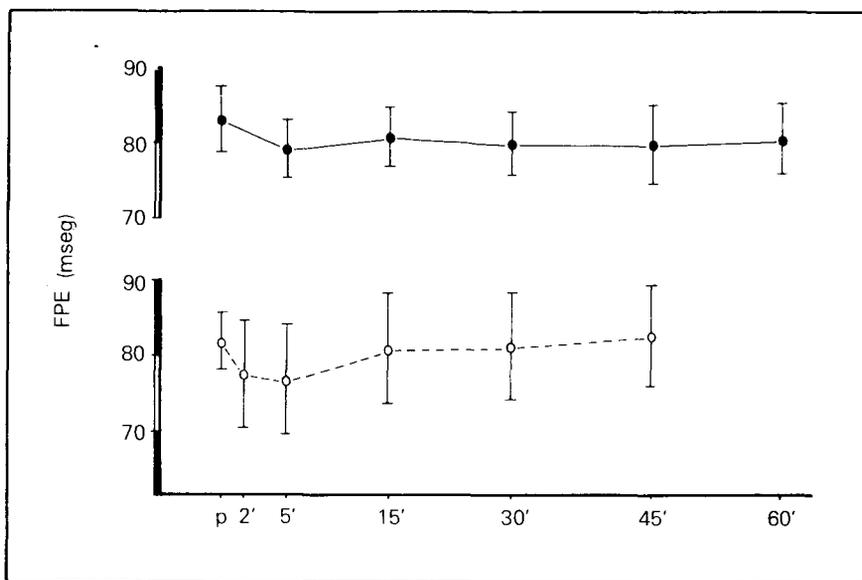


Fig. 5. Fase de preeyección medida en 6 enfermos tratados con clenbuterol (arriba) y en cinco enfermos de similar patología y situación clínica tratados con hexoprenalina (abajo).

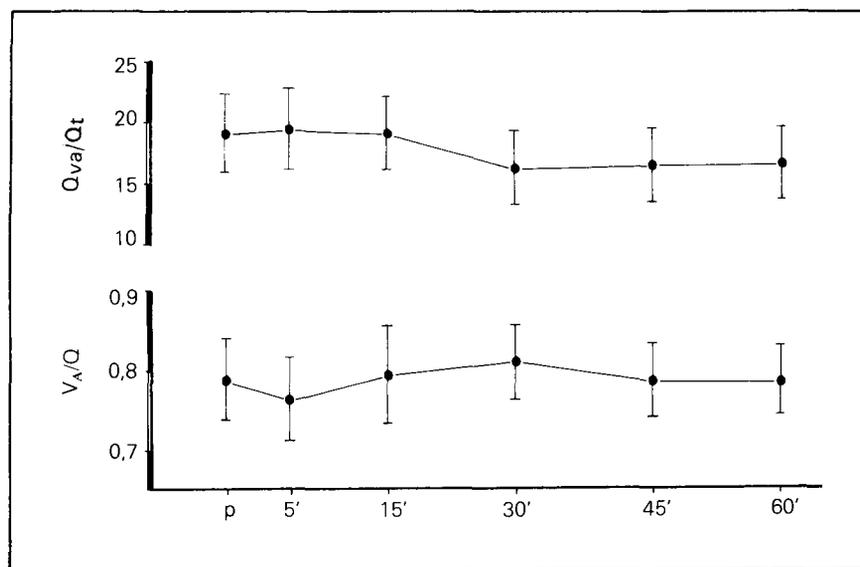


Fig. 6. Modificaciones de la admisión venosa pulmonar (Q_{va}/Q_t , arriba) y de la relación ventilación-perfusión (V_A/Q , abajo), en 7 pacientes.

El tratamiento con simpaticomiméticos beta, con efecto sobre la vía aérea y vasos pulmonares, modifica de forma e intensidad variable el contacto entre los flujos aéreo y sanguíneo pulmonar. Se ha comprobado que la inhalación o perfusión de isoprenalina, aumentan la admisión venosa pulmonar^{20,21}, motivado, tanto por el incremento del gasto cardíaco (estimulación beta uno), como por la vasodilatación pulmonar (estimulación beta dos). Resultados similares pero de menor intensidad, hemos obtenido con orciprenalina¹⁰.

En los pacientes con E.P.O.C. existe

previamente una desigualdad regional y variable entre ventilación y perfusión, que puede ser medida en la clínica por varios parámetros (Diferencia A-a de O_2 , Q_s/Q_t , relación V_A/Q , etc.). En los enfermos controlados en el actual estudio y portadores de lesiones crónicas, debería esperarse una cifra de admisión venosa pulmonar previa al tratamiento más elevada; si esto no es así, debe achacarse a la reducción de este parámetro cuando se inspiran gases con una concentración elevada de oxígeno²².

Sobre los valores absolutos de

Q_{va}/Q_t obtenidos, influyen 2 factores según la metodología seguida que merecen un comentario especial.

Por una parte, la ausencia de medida de la FiO_2 exacta en cada paciente, no permite asegurar que ésta fuese de 0,4, y de hecho, en varios estudios se ha podido demostrar el aumento de la FiO_2 en el respirador Bird Mark-8 cuando aumentan las resistencias de las vías aéreas^{23,24}. No obstante, si aceptamos esta variación y admitimos que la P_AO_2 era superior a la calculada, aumentarían los valores absolutos del Q_{va}/Q_t , pero se mantendrían sus variaciones comparativas en el tiempo al introducir siempre el mismo porcentaje de error, con lo que la curva evolutiva sigue teniendo el mismo valor para demostrar los efectos sobre los vasos pulmonares.

El otro factor susceptible de comentario, es la toma de muestras de sangre de aurícula derecha, con valor de sangre venosa mezclada. Aunque se considera como verdadera cámara de mezcla el ventrículo derecho, son abundantes las comunicaciones que exponen una correlación muy buena, entre los datos oximétricos de arteria pulmonar y aurícula derecha, tanto que permiten el empleo de sangre auricular como muestra de sangre venosa mezclada²⁵⁻²⁸.

En nuestros pacientes, la inyección de 10 μg de clenbuterol no solo no aumentó la mezcla venosa pulmonar, sino que en las mediciones tardías ésta tiende a reducirse; de forma congruente con esta variación, la relación V_A/Q evoluciona hacia el aumento. De estas modificaciones, podemos deducir que el incremento del volumen minuto respiratorio ha sido proporcionalmente superior al aumento del flujo sanguíneo pulmonar. En consecuencia, durante el tratamiento con clenbuterol en los pacientes con E.P.O.C. es muy poco probable la agravación de una hipoxia preexistente, riesgo que existía con otros broncodilatadores (isoproterenol, adrenalina, orciprenalina, aminofilina, etc.).

Conclusiones

Los modernos simpaticomiméticos broncodilatadores y de modo específico clenbuterol, empleado en este estudio, ocasionan una disminución de las resistencias de las vías aéreas en los pacientes con E.P.O.C. sometidos a ventilación controlada, que se manifiesta por incrementos en el volumen minuto respiratorio. Al mismo tiempo, los efectos cardiocirculatorios son mí-



nimos y específicamente el estímulo sobre el corazón debe considerarse como poco valorable.

Un factor de importancia en el tratamiento de la broncoconstricción en enfermos con E.P.O.C. es la posibilidad del aumento de la mezcla venosa, y por tanto, la reducción de la PaO_2 . Este riesgo se solventa tanto con hexoprenalina¹⁰ como con clenbuterol, con la ventaja para este último de la mayor duración de la broncodilatación.

Resumen

En 10 pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (E.P.O.C.), en fase de descompensación y sometidos a ventilación mecánica con respirador Bird Mark-8 a presión límite fija, se ha valorado la eficacia de un simpaticomimético β_2 preferencial, clenbuterol. Según los parámetros controlados, aumenta el volumen minuto respiratorio, valorado

como índice de broncodilatación, se reducen de forma poco valorable las presiones arteriales sistémica y pulmonar, mientras que el efecto β_1 investigado según las modificaciones de la frecuencia cardíaca y de un índice de contractilidad, la fase de preeyección (F.P.E.), debe considerarse muy escaso. Los controles efectuados sobre la variación de la admisión venosa pulmonar (Q_{va}/Q_t) y sobre el cociente ventilación/perfusión (V_A/Q) informan de que las alteraciones de contacto entre los flujos aéreo y sanguíneo pulmonares, previamente existentes en los enfermos afectados de esta patología, no se agravan.

Summary

EVALUATION OF CLENBUTEROL IN DECOMPENSATED CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.

In the patients diagnosed as having chronic obstructive pulmonary disease

in phase of decompensation and submitted to mechanical ventilation with a Bird Mark-8 respirator at fixed pressure limit, the authors have evaluated the efficacy of a preferential β_2 sympathomimetic, clenbuterol. According to the parameters controlled, the respiratory volume per minute increased, evaluated as an index of bronchodilatation, the systemic and pulmonary arterial pressures were reduced in a way only slightly evaluatable, while the effect β_1 investigated, according to the modifications of cardiac frequency and of an index of contractility, the phase of pre-ejection, must be considered to be very scarce. Controls of variation of the pulmonary venous admission (Q_{va}/Q_t) and on the quotient ventilation/perfusion (V_A/Q) indicated that the alterations of contact between air flows and pulmonary blood flows, that existed previously in patients suffering from this pathology, were not aggravated.

BIBLIOGRAFIA

- REID, L.: Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax*, 15: 32, 1960.
- TAKIZAWA, T., y THURLBECK, W. M.: Muscle and mucous gland size in the major bronchi of patients with chronic bronchitis, asthma and asthmatic bronchitis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 104: 331, 1971.
- HOSSAIN, S., y HEARD, B. E.: Hypertrophy of bronchial muscle in chronic bronchitis. *J. Pathol.*, 10: 171, 1970.
- AYRES, S. M.; GRIESBACH, S. J.; REIMOLD, F., y EVANS, R. G.: Bronchial component in chronic obstructive lung disease. *Amer. J. Med.*, 57: 183, 1974.
- CASTILLO, J., y DIAZ, M.: Estudio por el método doble ciego de un broncodilatador betaestimulante: hexoprenalina. *Arch. Bronconeumol.*, 12: 146, 1976.
- LANDS, A. M.; ARNOLD, A.; McAU-LIFF, J. P.; LUDENA, F. P., y BROWN, T. J.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature*, 214: 597, 1967.
- SCHERREINER, B. F.; MURPHY, G. W.; JAMES, D. H., y YU, P. N.: Effects of isoproterenol on the pulmonary blood volume in patients with valvular heart disease and primary myocardial disease. *Circulation*, 37: 220, 1968.
- LEGGE, J. S.; GADDIE, J., y PALMER, K. N. V.: Comparison of two oral selective adrenergic stimulant drugs in bronchial asthma. *Brit. Med. J.*, 1: 637, 1971.
- LHO, L.; SEED, R. F., y SYKES, M. K.: Cardiorespiratory effects of intravenous isoprenaline and salbutamol in dogs. *Br. J. Pharmacol.*, 43: 624, 1971.
- FRUTOS, M. DE: Comportamiento de broncodilatadores en broncopatas descompensados sometidos a ventilación controlada. Tesis doctoral. Granada 1977.
- WEISSLER, A. M.; HARRIS, W. S., y SCHOENFELD, C. D.: Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Amer. J. Cardiol.*, 23: 57, 1969.
- BERGREEN, S. M.: The oxygen deficit of arterial blood caused by non-ventilating parts of the lung. *Acta Physiol. Scand.*, 4 (Suppl. II) 1, 1942.
- RILEY, R. L., y COUNRAN, A.: Ideal alveolar air and the analysis of ventilation perfusion ratios in the lungs. *J. Appl. Physiol.*, 1: 825, 1949.
- WEST, J. B.: Fisiología respiratoria. 58 Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1976.
- SCHINDL, R., IRNBERGER, E., y PRINGDINGER, L.: Kurz und langzeitvergleich adrenerger bronchospasmolytika. *Med. Welt.*, 26: 834, 1975.
- O'DONNELL, S. R.: NAB 365 is it a selective-adrenoceptor agonist? *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.*, 2: 412, 1976.
- HUFNAGEL, E.: Ergebnisse mit einem neuen broncholytikum. Einfluss auf hertzfrequenz blutdruck und EKG. *Arztl. Prax.*, 26: 1350, 1974.
- TAEGER, D.: Revisión del broncoespasmolítico NAB 365 en una prueba doble ciega. *Med. Klin.*, 70: 1052, 1975.
- KESSLER, H.: Erfahrungen mit clenbuterol-tabletten bei der langzeitprüfung. *Fortsch. Med.*, 93: 1686, 1975.
- FORDHAM, R. M. M., y RESNEKOV, L.: Arterial hypoxaemia. A side-effect of intravenous isoprenaline used after cardiac surgery. *Thorax*, 23: 19, 1968.
- DASHE, C. K.; PONTO, R. A.; GANAPES, C. M.; DRAGE, C. V., y KRONENBERG, R. S.: The distribution of nebulized isoproterenol and its effects on regional ventilation and perfusion. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 110: 293, 1974.
- MITHOEFER, J. C.; KEIGHLEY, J. F. H., y COOK, W. R.: The AaDO₂ and venous admixture at varying inspired oxygen concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care. Med.*, 6: 131, 1978.
- PELSIN, R., y BELLAGA, G.: Performances des systèmes de dilution air-oxygène de quelques appareils de ventilation artificielle. *Bull. Physio-path. Resp.*, 9: 1163, 1973.
- ANDONEGUI, J.; PARDO, A., y CASALDUERO, J. L.: Estudio comparativo de la concentración de oxígeno liberado por respiradores Benett PR-2 y Bird Mark-8. *Rev. Esp. Anest. Rean.*, 22: 873, 1976.
- GOLDMAN, R. H.; BRANIFF, B.; HARRISON, D. C., y SPIVACK, H. J.: The use of central venous oxygen saturation measurements in a coronary care unit. *Ann. Intern. Med.*, 68: 1280, 1968.
- SCHEINMAN, M. N.; BROWN, M. A., y RAPPAPORT, E.: Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill patients. *Circulation*, 41: 641, 1970.
- CAVANILLES, J.: Reliability of central venous blood for calculating pulmonary shunts. *Fed. Proc.*, 31: 348 (1972).
- ONCINS, J. R.; PLANAS, M.; AVILA, F. J.; REMON, J., y CAVANILLES, J. M.: Correlación entre la saturación de oxígeno en la sangre de la aurícula derecha y en sangre de la arteria pulmonar. *Rev. Clin. Esp.*, 140: 125, 1976.