

Transporte y consumo de oxígeno y saturación de oxígeno en aurícula derecha en un modelo experimental de shock séptico neonatal

M. Baquero Cano*, Ma. Sánchez Luna**, M.D. Elorza Fernandez*, M. Valcárcel López*, J. Pérez Rodríguez*, J. Quero Jiménez*

Resumen. La monitorización de la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta, ayuda a conocer el estado de transporte y consumo de oxígeno en situaciones de shock, mejorando la interpretación de la respuesta a diferentes actitudes terapéuticas. Debido a las características propias del recién nacido, esta medición es compleja, por lo que la monitorización del estado de shock se limita en gran medida. **Objetivos:** Investigar el valor de la saturación de oxígeno medida en aurícula derecha como reflejo de la saturación en sangre venosa mixta en un modelo de sepsis experimental neonatal. **Material y metodos:** Se emplearon 6 lechones recién nacidos en los que se induce una situación de shock séptico mediante perfusión endovenosa continua de Estreptococo del grupo B, durante 180 minutos. Se obtuvieron muestras simultáneas de sangre arterial aórtica, arteria pulmonar y aurícula derecha, en situación basal y cada 30 minutos, tras el inicio de la perfusión de bacterias analizándose los cambios en las presiones, resistencias vasculares, índice cardíaco, transporte y consumo de oxígeno e índice de extracción de oxígeno. **Resultados:** Se observó un descenso significativo con respecto a la situación basal, del transporte de oxígeno y del índice de extracción, sin cambios en el consumo, desde los 30 minutos del inicio de la perfusión de bacterias, con una correlación significativa con los cambios en la saturación de sangre venosa mixta y de aurícula derecha. Los valores de saturación venosa mixta y de saturación en aurícula derecha presentan una correlación significativa, $r_2 = 0,88$, a lo largo del estudio. **Conclusiones:** La saturación de oxígeno en sangre venosa mixta, resulta útil en la monitorización del estado de transporte y consumo de oxígeno en el recién nacido crítico, y, sin embargo, la saturación en sangre de aurícula derecha puede ser una alternativa eficaz, sencilla y menos agresiva para el paciente neonatal.

An Esp Pediatr 1996;44:149-156.

Palabras clave: Saturación venosa mixta de oxígeno; Saturación venosa de oxígeno en aurícula derecha; Transporte de oxígeno; Shock séptico neonatal; Estreptococo del grupo B.

OXYGEN DELIVERY AND CONSUMPTION AND RIGHT ATRIUM OXYGEN SATURATION IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF NEONATAL SEPTIC SHOCK

Abstract. Mixed venous oxygen saturation monitoring is useful to know about the balance of oxygen supply and consumption in patient with shock as well as a form of assessing the effects of different therapeutic maneuvers. Because of newborn peculiarities this

Servicio de Neonatología*. Hospital Infantil La Paz, Servicio de Neonatología**. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

Este estudio se ha realizado gracias a la beca del FISS número: 93/0781.

Correspondencia: Dra. M^a Dolores Elorza.

Servicio de Neonatología, Hospital Infantil La Paz, Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

Recibido: Junio 1995

Aceptado: Octubre 1995

measurement is difficult and therefore, the monitoring of the shock state is limited. **Objectives:** To investigate the validity of central venous oxygen saturation at right atria as a reflection of mixed venous oxygen saturation in an experimental model of neonatal sepsis. **Methods:** In six newborn piglets septic shock was induced by 180 minutes continuous infusion of Group B Streptococcus. Blood samples were obtained from aortic and pulmonary arteries and from right atrium at baseline and at 30 minutes intervals after the bacterial infusion was begun. Changes in arterial pressures, vascular resistances, cardiac index, oxygen delivery and consumption and the oxygen extraction index were also analyzed. **Results:** Group B Streptococcus infusion induced significant decreases versus baseline situation of both, oxygen delivery and oxygen tissue extraction index, without changes in oxygen consumption, at 30 minutes of bacterial infusion, with a significant correlation between mixed venous and central venous oxygen saturations. Mixed venous oxygen saturation significantly correlates with right atrium oxygen saturation, $r_2 = 0,88$, along all the period of study. **Conclusions:** Mixed venous oxygen saturation is a useful measurement of the oxygen delivery and consumption state in the critically ill newborn infant, and central venous oxygen saturation at the right atrium can be a sure, efficient and easy alternative for the neonatal patient.

Key words: Mixed venous oxygen saturation; Right atrium venous oxygen saturation; Oxygen delivery; Neonatal septic shock; Group B Streptococcus.

Introducción

La oxigenación tisular, en cualquier condición fisiológica o patológica, depende de la interacción de 3 variables: a) contenido arterial de oxígeno, el cual depende a su vez de la concentración de hemoglobina, el estado de saturación de ésta y su grado de afinidad por el oxígeno, b) flujo sanguíneo tisular local, el cual depende del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares, y c) la extracción y consumo de oxígeno por los tejidos.

El estado de shock, se caracteriza por ser una situación en la que el transporte de oxígeno resulta insuficiente para la generación del ATP necesario para mantener la integridad funcional y estructural de los tejidos, esto es, existe un desequilibrio entre transporte y consumo de oxígeno, que genera una deuda de oxígeno a nivel celular, y por tanto la aparición de anaerobiosis y de acidosis celular⁽¹⁾. Ante esta situación patológica, se desencadenan una serie de fenómenos de compensación a nivel sistémico, de origen neuroendocrino, encaminados, fundamentalmente, a aumentar el gasto cardíaco, y por tanto el transporte de oxígeno, (DO_2), y también a nivel local, siendo dentro de este último grupo, el aumento de la extracción tisular de oxígeno

geno, (IEO₂), uno de los mecanismos más importantes⁽²⁻⁴⁾. Aumentando la extracción tisular de oxígeno, en base a una serie de mecanismos de autorregulación local, se consigue mantener constante el consumo de oxígeno tisular, (VO₂), en situaciones en las que el transporte de oxígeno está comprometido o las demandas tisulares están aumentadas⁽³⁻⁵⁾.

La saturación venosa mixta, (SvO₂), desde un punto de vista global y simplificado, refleja, en condiciones normales, la cantidad de oxígeno no extraído por los tejidos, una vez que las necesidades metabólicas de estos han sido cubiertas. Representa por tanto, el grado de adecuación entre DO₂ y VO₂, y en situación de shock, es un índice de la puesta en funcionamiento de los mecanismos de compensación sistémicos y locales, y de su eficacia para asegurar el equilibrio necesario entre transporte y consumo de oxígeno^(2,6,7).

El shock séptico neonatal, es una entidad clínica que se presenta con cierta frecuencia en la práctica clínica, siendo el *Streptococo* del grupo B, (SGB), el germen más frecuentemente implicado en su aparición^(8,9). El shock séptico neonatal, se caracteriza, desde el punto de vista fisiopatológico, a diferencia del shock séptico del adulto, por ser un «shock frío», en el que se produce un descenso del gasto cardíaco por compromiso miocárdico y un aumento de las resistencias vasculares, tanto a nivel sistémico, como a nivel pulmonar⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Sobre la utilidad de la SvO₂ como índice de la adecuación DO₂/VO₂ en el paciente con shock séptico neonatal, existen pocos datos en la literatura. Varios autores, abogan en el recién nacido, por la medición de la saturación venosa a nivel central, en aurícula derecha, evitando, de este modo, las dificultades técnicas y los riesgos que para el paciente neonatal supone la cateterización de la arteria pulmonar^(15,16).

Dado que el conocimiento de la SvO₂ podría ser útil en la monitorización del paciente crítico, y que se trata de una técnica de difícil empleo en el recién nacido, es interesante conocer si la saturación de oxígeno en aurícula derecha (SADO₂) puede representar una alternativa a la medición continua de la SvO₂ en arteria pulmonar. Por ello, los objetivos del presente estudio, realizado en un modelo experimental neonatal de shock séptico con hipertensión pulmonar, en el que la situación patológica se reproduce con la infusión continua de SGB muertos por calor, son; 1) describir los cambios hemodinámicos y el patrón de transporte y consumo de oxígeno en este modelo experimental neonatal, 2) evaluar la utilidad de la SvO₂ como índice del estado de adecuación DO₂/VO₂, y, 3) analizar la correlación existente entre los valores de SvO₂ en arteria pulmonar y en aurícula derecha.

Material y métodos

Se emplearon 6 lechones recién nacidos de 12,71 ± 0,7 días de edad, y 3,55 ± 0,61 kg de peso híbridos Landrace-White, que fueron anestesiados con ketamina intramuscular (20 mg/kg) y pentobarbital intraperitoneal (20 mg/kg), manteniéndose la anestesia con dosis sucesivas de pentobarbital (5 mg/kg) intravenoso según necesidad. Tras anestesia local en los lugares de

incisión se colocó un tubo endotraqueal de doble luz de 4 mm de diámetro interno mediante traqueotomía. Los accesos vasculares se realizaron a través de la vena yugular externa izquierda, introduciendo un catéter de doble luz 4 FG situándose la punta en aurícula derecha y un catéter 5 FG de oximetría (Opticath.Oximetrix, Inc. Abbott Lab. North Chicago, USA.), que se hace progresar hasta aurícula derecha. A través de la vena yugular externa derecha se introdujo un catéter 5 FG de termodilución (Balloon Thermodilution catheter, AI-07165, 5F, Arrow), en arteria pulmonar bajo control radiológico, para monitorización continua de la presión en arteria pulmonar y de forma intermitente de la presión de enclavamiento y medición del gasto cardíaco. A través de la arteria carótida izquierda se introdujo un catéter para monitorización de la presión arterial sistémica en aorta ascendente.

El gasto cardíaco se midió por termodilución (Oximetrix.R3.SO₂/CO, Abbott Lab. North Chicago, USA.) realizándose dos determinaciones consecutivas con suero glucosado al 5% helado, realizándose una tercera muestra y tomándose el valor medio si existía una diferencia superior al 10% entre las dos primeras. Se expresó en forma de índice cardíaco (IC) en relación al peso. Se obtuvieron muestras sanguíneas de aorta, aurícula derecha y arteria pulmonar para medición de pH y gases (Nowa Biomedical Stat Profile 2), saturación de oxígeno, contenidos de oxígeno y medición de hemoglobina, mediante un cooxímetro precalibrado para sangre de lechones (OSM³ Hemoximeter Radiometer Copenhagen).

Las presiones vasculares se midieron mediante transductores de presión (modelo P23-ID; Gould Instruments) precalibrados a nivel de la aurícula derecha, conectadas a un registrador multicanal (Cardioswiss CM-8, Schiller AG, Switzerland.) en el que se obtiene asimismo el trazado del ECG en la derivación II y el trazado de la presión en la vía aérea en el registro de papel, tomándose el valor medio del registro al final de la espiración durante 3 ciclos cardíacos consecutivos. Las resistencias vasculares arteriales, sistémica y pulmonar, se calcularon según las fórmulas: RVS= PAM-PVC / IC, donde RVS, es resistencia vascular sistémica, PAM, presión arterial sistémica media, PVC, presión venosa central e IC, índice cardíaco; RVP= PAP-PCP / IC, donde RVP es resistencia vascular pulmonar, PAP, presión arterial pulmonar media, y PCP, presión capilar pulmonar o presión de enclavamiento. DO₂, VO₂ e IEO₂ se calcularon mediante las fórmulas (DO₂ = IC x CaO₂ / 100, siendo DO₂, transporte de oxígeno y, CaO₂, contenido arterial de oxígeno. VO₂ = IC x (CaO₂ - CvO₂) / 100, siendo VO₂ consumo de oxígeno y, CvO₂, contenido venoso de oxígeno. IEO₂ = VO₂ / DO₂, siendo IEO₂, índice de extracción de oxígeno). La frecuencia cardíaca (FC), se obtuvo del registro de presión en el trazado de papel.

Tras el procedimiento quirúrgico se procedió a relajación neuromuscular con pancuronium mediante una dosis de choque de 0,1 mg/kg y a continuación una infusión continua de 0,3 mg/kg/h. Se mantuvo un aporte de 6 ml/kg/h de SG 5% durante el estudio. Se conectó a un respirador de flujo continuo, limitado por presión y ciclado por tiempo (Babylog 1, Dragger)

Tabla I Evolución de las variables hemodinámicas a lo largo del estudio

Parámetro	Basal	30 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos	150 minutos	180 minutos
FC (lpm)	167 ± 21	203 ± 34 *	225 ± 55 *	212 ± 37 *	239 ± 42 *	252 ± 30 *	256 ± 37 *
PAS (mmHg)	76,5 ± 3,4	84 ± 10,8	83 ± 14 *	91 ± 12,5 *	101 ± 13,3 *	103,3 ± 12,5 *	105,9 ± 16,5 *
PAP (mmHg)	11,7 ± 2,1	27,3 ± 7 *	31,2 ± 6,4 *	34,7 ± 3,9 *	37,5 ± 5,9 *	37 ± 5,73 *	32,6 ± 6,7 *
RVS (mmHg/ml/min/kg)	0,3 ± 0,02	0,52 ± 0,12 *	0,59 ± 0,15 *	0,65 ± 0,15 *	0,87 ± 0,2 */**	0,96 ± 0,19 *	0,9 ± 0,01 *
RVP (mmHg/ml/min/kg)	0,04 ± 0,01	0,13 ± 0,01 *	0,21 ± 0,14 *	0,19 ± 0,04 *	0,25 ± 0,1 */**	0,3 ± 0,09 *	0,22 ± 0,02 *
RVP/RVS	0,14 ± 0,03	0,27 ± 0,03 *	0,36 ± 0,13 *	0,32 ± 0,09 *	0,32 ± 0,1 *	0,32 ± 0,08 *	0,26 ± 0,07 *
Vol. sist. (ml/kg)	1,54 ± 0,32	0,83 ± 0,23 *	0,71 ± 0,33 *	0,69 ± 0,26 *	0,51 ± 0,16 *	0,43 ± 0,12*	0,5 ± 0,17 *
IC (ml/kg/min)	252,4 ± 23,3	162,4 ± 22,8 *	145,9 ± 41,2 *	141,4 ± 37 *	117,9 ± 30 */**	107,6 ± 24,6 *	123 ± 31,6 *
PVC (mmHg)	0,33 ± 1,03	1,83 ± 1,47	3,5 ± 2,81 *	3,5 ± 2,59 *	3,2 ± 1,7 *	3,3 ± 1,03 *	1,6 ± 2,5
PCP (mmHg)	1,37 ± 0,5	3,12 ± 3,07	4,92 ± 3,1	5,24 ± 2,34	6,5 ± 2,7 *	7,4 ± 2,24 *	5,77 ± 4,1
DO ₂ (ml/min/kg)	37,8 ± 10,3	23,8 ± 7,3 *	22,7 ± 8,73 *	21,8 ± 7,5 *	17,4 ± 4,5 *	14,37 ± 2,9 *	17,8 ± 5,8 *
Dif. a-v O ₂ (mlO ₂ /dl)	3,3 ± 0,8	5,03 ± 1 *	6,9 ± 3,4 *	7,2 ± 2,1 *	8,1 ± 2,6 *	8,5 ± 1,6 *	8,1 */- 2,7 *
VO ₂ (ml/min/kg)	8,2 ± 2,1	8,2 ± 2,4	8,5 ± 1,5	9,86 ± 2,7 *	9,3 ± 3,2	8,9 ± 1,7	9,5 ± 2,9
IEO ₂ (%)	23,1 ± 7,6	36,1 ± 10,4 *	44,7 ± 25,1 *	49,5 ± 18,4 *	55,1 ± 17,3 *	62,7 ± 9,6 *	55,5 ± 12,4 *

* *p* < 0,05 respecto al momento basal (Willcoxon). ** *p* < 0,05 respecto a la situación previa (Willcoxon).

intercalando un anemómetro precalibrado de hilo caliente para medición de los volúmenes pulmonares (Bear-NVM-1, Neonatal Volume Monitor. Bear Medical Systems, Inc. Riverside, CA. USA.) y monitorizando las presiones de la vía aérea desde la puerta lateral del tubo endotraqueal con un medidor de presión (Pneumogard. Model 1200. Novametric. Medical Systems. Inc. Connecticut).

Se ajustó inicialmente el respirador con unos parámetros prefijados ; FiO₂ = 30%, volumen tidal 10 ± 2 ml/k, frecuencia respiratoria = 30 ciclos por minuto, tiempo inspiratorio de 0,6 seg y presión inspiratoria máxima = 15 cm. H₂O para obtener una situación gasométrica basal de pH arterial = 7,40 ± 0,05, PaO₂ > 75 torr y PaCO₂ = 35 ± 5 torr. Se mantuvo la temperatura del animal a 38,5 ± 5°C rectal mediante calor radiante con servo-control. Al final del período de estudio, los animales fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital.

Tras alcanzar la situación basal, se procedió a infundir SGB inactivadas por calor obtenidas de una muestra de sangre de un recién nacido afecto de sepsis precoz. Tras tipado (serotipo III) se inocula en fase de crecimiento logarítmico en medio de cultivo Tood-Hewith. Tras incubación durante 18-20 horas a 36°C y centrifugación a 100 rpm se realizan varios lavados en solución buffer salina. Se resuspende en suero salino fisiológico y se concentra la solución hasta alcanzar una concentración aproximada de 1-2 x 10⁸ ufc/ml. Tras inactivación a 80°C durante 15 min, se almacenaron alícuotas a -60°C. En todos los animales se ha empleado la misma cepa original a una dosis de 1,5 x 10⁸ ufc/kg/min.

Aproximadamente tras 45 min de iniciar la infusión de bacterias se consideró situación de hipertensión pulmonar una vez aumentada la presión en la arteria pulmonar un 150% sobre la situación basal de forma mantenida (al menos durante 30 min). Las variables hemodinámicas, gasométricas y de transporte y consumo de oxígeno se analizan a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180

minutos del inicio de la situación de hipertensión pulmonar. El estudio ha sido aprobado por el comité de investigación del hospital y se han seguido las normativas vigentes en el manejo de animales de experimentación⁽¹⁷⁾.

Análisis estadístico: Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. La comparación entre las observaciones secuenciales y la situación basal se ha realizado con test *p*-reado no paramétrico (Willcoxon), considerando significativo un valor de *p* < 0,05. Se realizó análisis de regresión lineal para evaluar la correlación de la saturación venosa mixta y la saturación venosa en aurícula derecha con los diferentes parámetros hemodinámicos, así como para mostrar si existe correlación significativa entre los valores de saturación venosa en arteria pulmonar y en aurícula derecha.

Resultados

La evolución de los parámetros hemodinámicos y gasométricos en los 6 animales queda reflejada en las tablas I, II y III. La FC aumenta significativamente con respecto a la situación basal desde los 30 minutos de iniciada la infusión de bacterias, manteniéndose elevada durante todo el período de estudio. Tanto la PAS, como la PAP, aumentan significativamente a lo largo del estudio, la primera desde los 90 minutos y, la segunda desde los 30 minutos del comienzo de la infusión de bacterias, manteniéndose elevadas durante todo el estudio. (Tabla I). La RVS y RVP aumentan de forma significativa al igual que el cociente RVP/RVS, desde los 30 minutos. (Tabla I). El IC descende, de forma significativa a los 30 minutos del inicio de la perfusión de SGB, objetivándose una disminución del 33% sobre su valor previo en este momento, y continúa descendiendo durante el período de estudio, hasta un máximo del 57% sobre su nivel basal a los 150 minutos. Su determinación fue significativamente más baja que la determinación inicial, en todos los momentos. (Tabla I). El volumen sistólico descende de forma significativa desde

Tabla II Evolución de las variables gasométricas arteriales y de sangre venosa mixta a lo largo del estudio

Parámetro	Basal	30 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos	150 minutos	180 minutos
pH arterial	7,45 ± 0,1	7,38 ± 0,11	7,34 ± 0,12 *	7,32 ± 0,12 *	7,29 ± 0,11 *	7,27 ± 0,08 *	7,26 ± 0,1 *
pH venoso	7,43 ± 0,1	7,33 ± 0,09	7,3 ± 0,12 *	7,27 ± 0,11 *	7,26 ± 0,11 *	7,21 ± 0,09 *	7,21 ± 0,1 *
PaO ₂ (torr)	136,4 ± 30,9	108 ± 45,9 *	102,7 ± 22,8 *	94,3 ± 22,9 *	82,6 ± 28,7 *	76,6 ± 34,8 *	74,4 ± 32,1 *
PvO ₂ (torr)	45,9 ± 5,9	42,4 ± 7,5	42,8 ± 11,2	37,2 ± 4 */**	37,4 ± 6,6 *	32,5 ± 9,2 */**	34,2 ± 9,3 *
PaCO ₂ (torr)	35,4 ± 8,5	39,9 ± 5,6	41,3 ± 8,5	43,3 ± 9,1	45,9 ± 8,4	44,5 ± 8,1	46,2 ± 8,1
PvCO ₂ (torr)	39,6 ± 1,9	49,2 ± 5,4 *	50,7 ± 7,7 *	53,6 ± 7,9 *	56,8 ± 9,5 *	59,6 ± 5,2 *	59,2 ± 11,2 *
Bic. a (mmol/L)	24,0 ± 4,3	23,1 ± 4	22,2 ± 3,9	22,5 ± 4,2	22,1 ± 4,7	20,2 ± 4,8 *	20,4 ± 4,1
Bic. v (mmol/L)	25,7 ± 4,9	26,7 ± 4	24,7 ± 3,3	24,5 ± 2,9	24,3 ± 4,6	23,4 ± 3,8	23,3 ± 4,1
EBa (mmol/L)	0,9 ± 4,9	-1 ± 5,6	-2,1 ± 5 *	-2,4 ± 5,6 *	-3,4 ± 5,7 *	-5,3 ± 4,8 *	-5,3 ± 5,0 *
EBv (mmol/L)	2,0 ± 4,3	1,2 ± 4,9	-1 ± 5	-1,1 ± 4,4	-2,4 ± 5,8	-4,1 ± 4,8 *	-4,4 ± 4,7 *

* $p < 0,05$ respecto al momento basal (Willcoxon). ** $p < 0,05$ respecto a la situación previa (Willcoxon).

Tabla III Evolución de la saturación y contenido de oxígeno y de la hemoglobina, en sangre arterial, venosa mixta y de AD a lo largo del estudio

Parámetro	Basal	30 minutos	60 minutos	90 minutos	120 minutos	150 minutos	180 minutos
SaO ₂ (%)	98,2 ± 3,0	89,7 ± 12,7	92,6 ± 6,8	90,7 ± 9,5	84,03 ± 14,4 *	76,9 ± 16,7 *	77,6 ± 18,9 *
SvO ₂ (%)	73,3 ± 9,6	56,2 ± 12,2 *	51,6 ± 20,4 *	44,9 ± 18,8 *	37,6 ± 16,8 *	27,4 ± 7,4 *	34,2 ± 12,8 *
SO ₂ AD (%)	64,7 ± 12,1	51,9 ± 13,4 *	45,7 ± 20,1 *	42,0 ± 1 *	34,3 ± 17,7 *	21,7 ± 4,4 */**	26,4 ± 11,7 *
CaO ₂ (mlO ₂ /dl)	14,8 ± 3,0	14,5 ± 3,1	16 ± 2,2	13,3 ± 2,5	15 ± 2,8	13,6 ± 1,9	14,7 ± 3,5
CvO ₂ (mlO ₂ /dl)	11,6 ± 3,4	9,5 ± 3,5 *	9,1 ± 4,4 *	8,0 ± 4,2 *	6,9 ± 3,6 *	5,1 ± 1,7 *	6,6 ± 2,4 *
C. AD O ₂ (mlO ₂ /dl)	9,9 ± 4,0	8,4 ± 3,8	7,9 ± 5,1	7,4 ± 4,1	6,2 ± 3,9 *	3,8 ± 0,8 *	5,1 ± 1,5 *
Hba (g/dl)	10,6 ± 1,8	11,5 ± 1,7 *	11,9 ± 1,2 *	12,1 ± 1,2	12,9 ± 1,1 *	13 ± 1,6 *	13,95 ± 1,8 *
Hbv (g/dl)	10,9 ± 1,7	11,6 ± 1,7 *	12,0 ± 1,5 *	12,3 ± 1,3 *	12,9 ± 1,3 *	13,2 ± 1,8 *	14,2 ± 2 *

* $p < 0,05$ respecto al momento basal (Willcoxon).

** $p < 0,05$ respecto a la situación previa (Willcoxon).

C. AD O₂: Contenido de oxígeno en aurícula derecha.

los 30 minutos, momento en el que se objetiva una caída del 36% sobre el valor basal, y continúa descendiendo hasta un máximo de 73%, a los 150 minutos.

Con respecto a los parámetros gasométricos, se reflejan en la tabla II. Existe disminución significativa del pH desde los 60 minutos de infección apareciendo acidosis ($pH < 7,30$) a partir de los 120 minutos, con descenso de las cifras de bicarbonato e incremento no significativo en la PaCO₂ a lo largo del período de estudio. Se objetiva un aumento significativo en la PvCO₂ a lo largo del estudio, desde 39,6 torr en situación basal hasta 59,2 torr a los 180 minutos, siendo sus valores significativamente más altos que los basales desde los 30 minutos. El gradiente venoarterial de CO₂ aumenta también de forma significativa desde los 30 minutos de iniciada la perfusión de SGB.

Hay descenso significativo de la PaO₂ desde los 30 minutos del inicio de la infusión de SGB. La saturación arterial de oxígeno (SaO₂) desciende de forma significativa a partir de los 120 minutos, (tabla III). El incremento observado en los valores de hemoglobina (Hb), desde un valor inicial en sangre arte-

rial de 10,5 g/dl, hasta un valor máximo de 13,95 g/dl al final del estudio, previene el descenso del CaO₂, que no se modifica de forma significativa durante el estudio.

El DO₂, desciende de forma significativa desde los 30 minutos del inicio de la perfusión de la bacteria y a lo largo del período de estudio, desde un valor inicial de 37,83 ml/kg/min, desciende hasta 14,37 ml/kg/min a los 150 minutos. Su valor es significativamente más bajo que el basal en todos los momentos. (Tabla I). No se objetivaron cambios significativos en el VO₂ durante los 180 minutos de estudio, mientras que el IEO₂ aumenta ya de forma significativa a los 30 minutos, y a lo largo del estudio, aumenta desde un valor inicial de 23% hasta alcanzar un 62,7% a los 150 minutos, siendo sus valores significativamente más altos que los iniciales en todas las determinaciones. (tabla I). La diferencia arteriovenosa de oxígeno aumenta también de forma significativa desde estadios precoces del estudio.

La SvO₂, desciende de forma significativa desde los 30 minutos (basal 73,3%, versus 56,2% a los 30 minutos, $p < 0,05$),

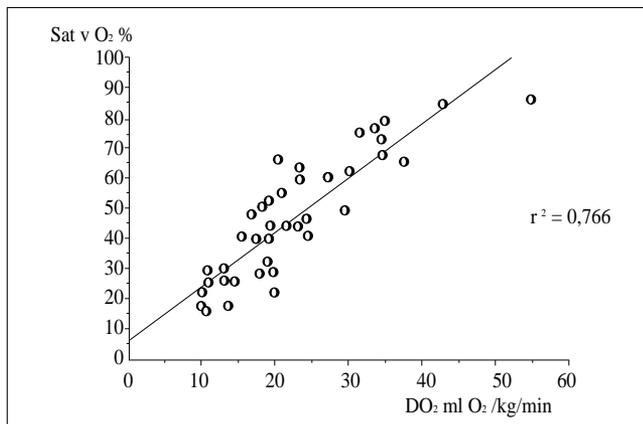


Figura 1. Correlación entre transporte de oxígeno y saturación venosa mixta, en 42 determinaciones simultáneas realizadas en 6 animales de experimentación. ($r^2=0,77$ con $p < 0,0001$).

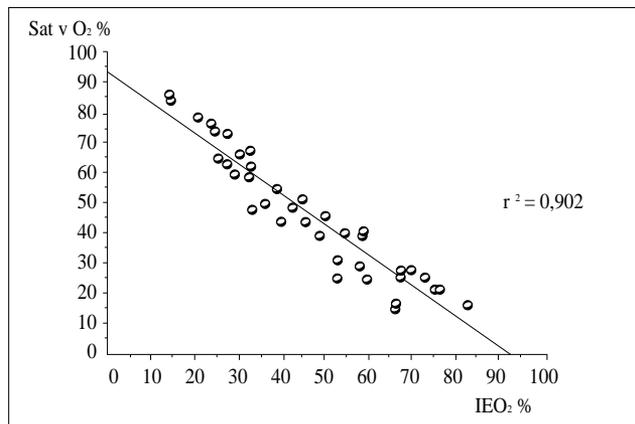


Figura 2. Correlación entre índice de extracción tisular de oxígeno y saturación venosa mixta, en 42 determinaciones simultáneas realizadas en 6 animales de experimentación. ($r^2 = 0,9$ con $p < 0,0001$).

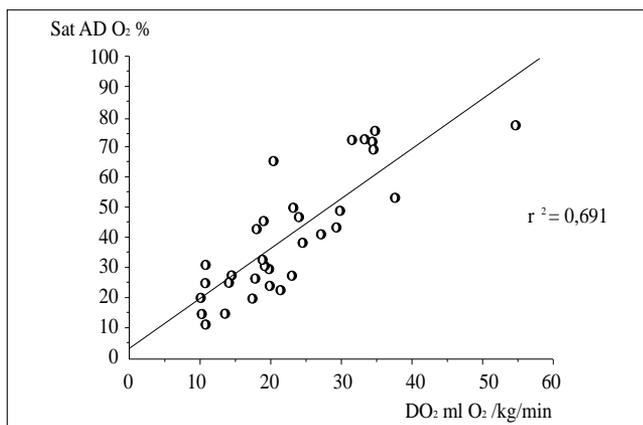


Figura 3. Correlación entre transporte de oxígeno y saturación de oxígeno en sangre venosa de aurícula derecha, en 42 determinaciones simultáneas realizadas en 6 animales de experimentación. ($r^2=0,69$ con $p < 0,0001$).

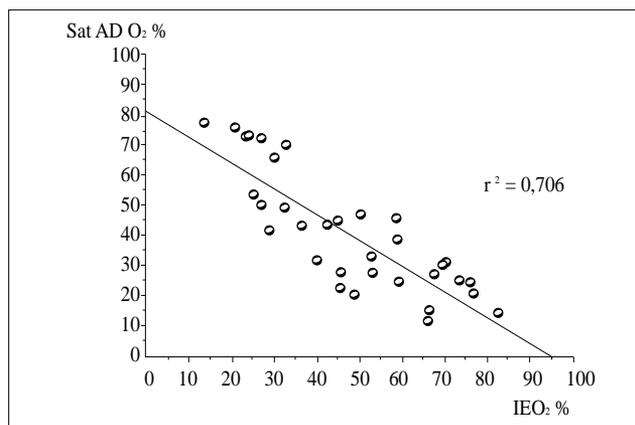


Figura 4. Correlación entre índice de extracción tisular de oxígeno y saturación de oxígeno en sangre venosa de aurícula derecha, en 42 determinaciones simultáneas realizadas en 6 animales de experimentación. ($r^2 = 0,71$ con $p < 0,0001$).

descendiendo hasta un valor de 27,4% a los 150 minutos de estudio, (Tabla III). La saturación venosa en aurícula derecha desciende significativamente desde un valor inicial de 64,7%, a 51,9% a los 30 minutos, $p < 0,05$ y llega a caer hasta 21,6% a los 150 minutos del inicio de la perfusión de SGB, siendo sus valores significativamente más bajos que los basales en todos los momentos, (tabla III).

Para objetivar si la saturación venosa mixta es un índice fiable del estado hemodinámico y metabólico del animal, se realizó un análisis de regresión lineal que demostró correlación significativa entre Sv mixta e índice cardíaco, $r^2 = 0,59$, con $p < 0,0001$, (resultado no mostrado), entre Sv mixta y DO_2 , $r^2 = 0,77$ con $p < 0,0001$ (fig. 1), y entre Sv mixta e IEO_2 , $r^2 = 0,9$, con $p < 0,0001$ (fig. 2).

La correlación entre $SADO_2$ e índice cardíaco, DO_2 e IEO_2 , resultaron todas ellas significativas con valores de r^2 de 0,51, 0,69 y 0,71 respectivamente, con $p < 0,0001$ (figs. 3 y 4).

La correlación entre saturación venosa mixta en arteria pul-

monar y saturación venosa en aurícula derecha fué significativa con $r^2=0,88$ y $p < 0,0001$ (fig. 5). En la figura 6 se muestra gráficamente la evolución de la SvO_2 y $SADO_2$ a lo largo del estudio.

Discusión

El modelo experimental empleado reproduce los cambios hemodinámicos del shock séptico neonatal. La infección provoca descenso del gasto cardíaco, aumento de las resistencias vasculares sistémica y pulmonar, así como hipoxemia⁽¹⁸⁻²²⁾.

El aumento de la presión arterial y de las resistencias vasculares, es mayor a nivel vascular pulmonar, como se demuestra por el aumento que experimenta el índice RVP/RVS , debido, probablemente, a la susceptibilidad del lecho vascular pulmonar de responder con vasoconstricción ante diferentes estímulos nocivos, entre ellos, la infección⁽¹⁸⁻²²⁾.

Otra característica diferencial de la sepsis neonatal es el des-

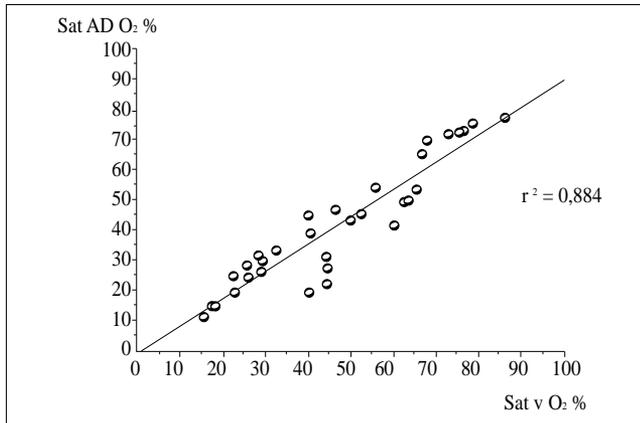


Figura 5. Correlación entre saturación venosa mixta y saturación de oxígeno en sangre venosa de aurícula derecha, en 42 determinaciones simultáneas realizadas en 6 animales de experimentación. ($r^2 = 0,88$ con $p < 0,0001$).

censo del gasto cardíaco, que ocurre a expensas de disminución del volumen sistólico⁽¹⁸⁻²¹⁾, y que se acompaña de aumento significativo de la frecuencia cardíaca, habiéndose sugerido que el daño miocárdico debido a la acción bacteriana y de los diferentes mediadores inflamatorios, junto con el incremento de la impedancia aórtica y pulmonar, mediada por la elevación del tono vascular, son los responsables de este hecho⁽¹⁸⁻²¹⁾.

El transporte de oxígeno, DO_2 , desciende de forma significativa desde estadios iniciales del estudio, sin modificaciones en el contenido arterial de oxígeno, por lo que su caída se debe, fundamentalmente, al descenso del gasto cardíaco, siendo estos resultados similares a los obtenidos en otros estudios^(18,19). El contenido arterial de oxígeno no se modifica a pesar del descenso de la SaO_2 , posiblemente debido al aumento objetivado de los valores de hemoglobina desde períodos iniciales del estudio. El aumento de la hemoglobina objetivado, hallazgo también descrito por otros autores⁽²³⁾, es difícilmente explicable, puesto que se realizó un aporte hídrico adecuado (6 cc/kg/h) más los aportes hídricos necesarios para realizar las mediciones de gasto cardíaco. Los valores de PVC y PCP, que aumentan a lo largo del estudio, apoyan también la teoría de que no existe una hipovolemia global en el animal que justifique la hemoconcentración, aunque sus valores pueden también estar artefactados por la existencia de hipertensión pulmonar y fracaso ventricular izquierdo. Pensamos que dicho hallazgo podría ser resultado de una hipovolemia relativa debida a maldistribución vascular y a la existencia de fuga capilar extravascular, asociada al daño endotelial provocada por la infección. En cualquier caso, este hecho sólo podría infraestimar el descenso del DO_2 que podría ser más acentuado si la hemoglobina no se modificase.

El consumo de oxígeno calculado no se modifica de forma significativa durante el período de estudio, lo cual nos hace suponer que estamos en una situación de independencia DO_2/VO_2 ^(3,24). El IEO_2 aumenta a lo largo del estudio y la SvO_2

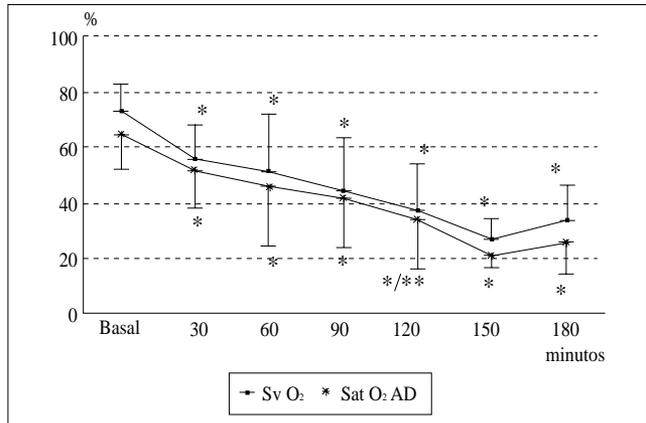


Figura 6. Cambios de la saturación venosa mixta y saturación de oxígeno en sangre venosa de aurícula derecha. Los resultados están expresados como $M \pm DS$. * $p < 0,05$ respecto al momento basal. ** $p < 0,05$ respecto a la situación previa.

desciende, signos ambos de que a nivel tisular la capacidad de extracción de oxígeno está conservada y de que dicho mecanismo de compensación tisular está puesto en marcha para mantener constante el consumo de oxígeno en esta situación en la que el DO_2 está comprometido por la caída del gasto cardíaco^(3,24).

Es frecuente en estados de shock, incluido el shock séptico, la aparición de una hipercapnia venosa, reflejo de un aclaramiento insuficiente del exceso de CO_2 generado a través del metabolismo oxidativo celular y en el proceso de neutralización del exceso de hidrogeniones que se generan en situación de anaerobiosis. La hipercapnia venosa que aparece a lo largo del estudio, así como el aumento observado en la diferencia arteriovenosa de oxígeno, apoyan asimismo la hipótesis de que la extracción tisular de oxígeno está conservada, en estadios iniciales del shock séptico neonatal.

Estos resultados contrastan con lo observado en el shock séptico del adulto, en donde se ha descrito la presencia de una dependencia patológica DO_2/VO_2 , caracterizada por descenso del VO_2 paralelo al descenso del DO_2 , en niveles normales e incluso supranormales de DO_2 , y que se basa en una limitación en la capacidad de extracción tisular de oxígeno⁽²⁵⁻³⁰⁾. Esta limitación en la extracción tisular de oxígeno en la sepsis, puede deberse a varios mecanismos, como pueden ser; a) interferencia con los mecanismos de autorregulación local del flujo sanguíneo, por disrupción de las señales metabólicas locales de feedback, alteración de los reflejos neurohormonales, modificación de los receptores adrenérgicos o cambio de la reactividad vascular a mediadores vasoactivos; b) presencia de microembolizaciones, que representan zonas de shunts arteriovenosos periféricos que bloquean el lecho capilar, y que a nivel local pueden provocar activación de la cascada de metabolitos derivados del ácido araquidónico^(26,31); c) histotoxicidad directa producida por la bacteria, que provoca daño celular y mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, con la consiguiente alteración en la utilización de oxígeno; o, d) el propio edema pe-

rivasascular que se produce como consecuencia del daño del endotelio, órgano diana en el shock séptico, que provoca alteraciones en el transporte por convección y difusión del oxígeno desde el capilar hasta la célula^(26,31).

Existen pocas referencias en la literatura sobre el patrón DO_2/VO_2 en el shock séptico neonatal. En el modelo estudiado se objetiva un VO_2 constante y una capacidad tisular de extracción de oxígeno conservada, resultados que coinciden con lo observado por otros autores⁽¹⁸⁾. Hammerman y colaboradores, sin embargo, en un estudio reciente⁽¹⁹⁾, comparando el patrón DO_2/VO_2 en lechones recién nacidos hipóxicos y sépticos, observaron que en ambos grupos de animales existe una fase independiente DO_2/VO_2 , en la que el VO_2 permanece constante a pesar del descenso del DO_2 , seguida por una fase de dependencia DO_2/VO_2 en la que ambos cambian de forma paralela. Comparando entre los 2 grupos de animales, objetivaron, que el VO_2 en la porción independiente de la curva es más alto en los animales sépticos, y que éstos se hacen dependientes del DO_2 antes que los animales hipóxicos, presentando limitación en su capacidad de extracción tisular de oxígeno. El IEO_2 máximo en los animales sépticos es más bajo que en los hipóxicos.

Las correlaciones encontradas entre la SvO_2 y DO_2 e IEO_2 , corroboran la utilidad de la medición de la SvO_2 como índice de la adecuación DO_2/VO_2 . El valor de su determinación se basa en el hecho de que al integrar numerosos factores, sus variaciones, aunque inespecíficas, sí sirven de alerta al clínico, que de forma accesible puede saber que, a nivel tisular se han puesto en marcha mecanismos de compensación en respuesta a cualquier tipo de deterioro hemodinámico, aunque en cada momento, haya que investigar la causa de dicho deterioro^(3,6,7,32). Es un parámetro de alarma precoz, al modificarse antes que otros parámetros frecuentemente monitorizados y antes de que aparezca acidosis metabólica, signo ya de una deuda de oxígeno a nivel celular^(33,34).

La SvO_2 es una variable fisiológica multiparamétrica, y su variación no puede ser interpretada como reflejo de la variación aislada de uno de los parámetros que la determinan; así, los estudios en los que se ha querido predecir el gasto cardíaco desde valores de SvO_2 o cambios en el gasto cardíaco desde cambios en la SvO_2 , han sido poco concluyentes⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. La correlación con el índice cardíaco, aunque significativa, ha sido peor que la encontrada con DO_2 e IEO_2 , debido, probablemente, a las razones mencionadas previamente.

La medición de la SvO_2 , ha de realizarse, una vez que todo el retorno venoso sistémico esté completamente mezclado, por lo que el lugar idóneo para su medición es la arteria pulmonar. Sin embargo, la cateterización de la arteria pulmonar no es un procedimiento habitual en la monitorización invasiva del recién nacido crítico, y, aunque puede ser de utilidad en determinadas situaciones, es difícil desde el punto de vista técnico y no está exenta de efectos secundarios graves como arritmias, hemorragia e infarto pulmonar, perforación auricular y embolismo pulmonar, entre otros⁽⁴¹⁾. Varios autores, han propuesto la medición alternativa de la saturación oxígeno en sangre venosa de aurícula derecha. La colocación de un catéter en aurícula derecha es

menos invasivo, más sencillo y seguro, y suficientemente familiar para la mayoría de los neonatólogos.

Pero, ¿es representativa la saturación venosa en aurícula derecha de la saturación venosa en arteria pulmonar?. En ausencia de shunt I-D a nivel auricular, la AD recibe sangre de ambas cavas y del seno coronario. La sangre de la vena cava inferior, en condiciones normales está más saturada que la sangre venosa de la cava superior, siendo el retorno venoso del seno coronario, la sangre más desaturada de todo el organismo⁽⁴²⁾.

Diferentes autores han tratado de describir la relación existente entre valores de saturación venosa en arteria pulmonar y en aurícula derecha. Recogiendo datos de un estudio colaborativo nacional, propuesto por la American Heart Association, Freed y colaboradores⁽⁴³⁾, compararon las saturaciones en tres lugares diferentes de la circulación venosa, AP, AD, y vena cava superior, en 824 niños y adultos jóvenes en los que se excluyó inicialmente la presencia de shunts intracardíacos y demostraron que la saturación en la AD es ligeramente más alta que la de AP, un 0,7%, pero que dicho hallazgo apenas tiene significado clínico. Incluso en estados de shock, Lee y colaboradores, observaron que la saturación en AD se correlaciona bien con la saturación en AP, describiendo un coeficiente de correlación bueno entre ambos parámetros (r^2 de 0,92)⁽⁴⁴⁾. Otros estudios en pacientes adultos, corroboran su utilidad⁽⁴⁵⁾.

Berg y O'Connor, en dos trabajos recientes, describen la utilidad de la medición de la saturación venosa central, como parte de la monitorización invasiva del paciente neonatal^(45,16). Ambos trabajos coinciden en que la $SADO_2$, es útil como parámetro de alarma precoz de deterioro hemodinámico, y reflejo del equilibrio transporte-consumo de oxígeno a nivel global.

La correlación encontrada entre $SADO_2$ y SvO_2 en arteria pulmonar, en nuestro estudio, ha sido significativa, r^2 de 0,88, lo cual corrobora su posible utilidad como reflejo de la SvO_2 . También encontramos correlación significativa entre $SADO_2$ e IC, DO_2 e IEO_2 , con valores de r^2 de 0,51, 0,69 y 0,71, respectivamente, todos ellos con $p < 0,0001$.

Por ello, pensamos que la monitorización de los cambios, bien de forma continua o intermitente de la saturación de oxígeno en sangre venosa de AD, puede añadir información útil a los parámetros clásicos de monitorización, en el recién nacido críticamente enfermo. El conocimiento precoz de los cambios en la diferencia arteriovenosa de oxígeno que tienen lugar en el shock séptico neonatal, a través de los cambios en la SvO_2 , puede ayudar al neonatólogo a seleccionar de forma anticipada la estrategia terapéutica más eficaz en cada situación clínica. En este sentido, la disponibilidad de la sangre de AD puede representar una alternativa sencilla y menos agresiva que el acceso a la arteria pulmonar, y puede utilizarse como reflejo sensible de aquélla, sin olvidar las limitaciones, que puede representar la interpretación de sus datos.

Bibliografía

- 1 Fiddian-Green RG, Haglund U, Gutierrez G, Shoemaker WC. Goals for the resuscitation of shock. *Crit Care Med*, 1993; 21: S25-S31.

- 2 Journois D, Safran D. Monitoreo continuo de la saturación del sang veineux mêlé en oxigène. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1993; **12**: 393-408.
- 3 Schumaker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med*, 1987; **13**: 223-229.
- 4 Divertie MB, McMichan MB. Continous monitoring of mixed venous oxygen saturation. *Chest*, 1984; **85**: 423-428.
- 5 Russell JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy. Approaches to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; **149**: 533-537.
- 6 Nelson LD. Continous venous oximetry in surgical patients. *Ann Surg*, 1986; **203**: 329-333.
- 7 Nelson LD. Continous monitoring of O2 saturation. *Chest*, 1989; **96**: 956.
- 8 Weismann LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, Fischer GW. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. *J. Pediatr*, 1992; **121**: 428-433.
- 9 Backer CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infection. En Remington JS, Kein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia: Wb Saunders Co, 1995; pages 980-1054.
- 10 Baker C. Group B streptococcal infections in neonate. *Pediatr. Rev*, 1979; **1**: 5-15.
- 11 Siegel J, McCracken G. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; **304**: 642-647.
- 12 Hammerman C, Lassus N, Strates E, Komar K, Bui KC. Prostanoids in neonates with pulmonary hypertension. *J Pediatr*, 1987; **110**: 470-472.
- 13 Shankaran S, Farooki ZQ, Desai R. β hemolytic streptococcal infection appearing as persistent fetal circulation. *Am J Dis Child* 1982; **136**: 725-727.
- 14 Hageman JR, Adams MA, Gardner TH, Hunt CE. Persistent pulmonary hypertension of the newborn with early onset neonatal infection. *Pediatr Res*, 1983; **17**: 315A.
- 15 Berg EA, Barbotin-Larrieu F, Laguenie G, Mathey C, Egu JF, Goutail-Flaud F, Saint-Maurice C. Practique du monitorage de la saturation du sang veineux central en oxigène en anesthésie-réanimation pédiatrique. *Cah d'Anesth*, 1993; **41**: 29-37.
- 16 O'Connor TA, Hall RT. Mixed venous oxygenation in critically ill neonates. *Crit Care Med*, 1994; **22**: 343-346.
- 17 7026 Real Decreto 223/88, 14 de Marzo, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. BOE nº 67, 8509-8511.
- 18 Meadow W, Rudinsky BF, Strates E, Komar KJ. Oxygen delivery, oxygen consumption and metabolic acidosis during group B Beta streptococcal sepsis in piglets. *Pediatr Res*, 1987; **22**: 509-512.
- 19 Hammerman C. Influence of disease state on oxygen transport and consumption in newborn piglet. *Biol Neonate*, 1994; **66**: 128-136.
- 20 Meadow W, Meus P. Early and late consequences of group B Beta streptococcal sepsis in piglets. *Circ Shock*, 1986; **19**: 347-356.
- 21 Runkle B, Goldberg RN, Streifeld MM, Clark MR, Buron E, Setzer ES, Bancalari E. Cardiovascular changes in group B streptococcal sepsis in the piglet: response to indomethacin and relationship to prostacyclin and thromboxane A2. *Pediatr. Res*, 1984; **18**: 874-878.
- 22 Peevy K, Chartrand S, Wiseman H, Boerth R, Olson R. Myocardial dysfunction in group B streptococcal shock. *Pediatr Res*, 1985; **19**: 511-513.
- 23 Bressack MA, Morton NS, Hortop J. Group B streptococcal sepsis in the piglet; effects of fluid therapy on venous return, organ edema, and organ blood flow. *Circ Res*, 1987; **61**: 659-669.
- 24 Cain S. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*, 1977; **42**: 228-234.
- 25 Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LDH, Shumacker PT. Pathological supply dependence of O2 uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol*, 1987; **63**: 1487-1492.
- 26 Cain SM, Curtis SE. Experimental models of pathologic supply dependency. *Crit Care Med*, 1991; **19**: 603-611.
- 27 Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ. Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis*, 1990; **142**: 2-7.
- 28 Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patient with sepsis. *Am Rev Respir Dis*, 1986; **134**: 873-878.
- 29 Smithies M, Bihari D. Delivery dependent oxygen consumption: asking the wrong question and not getting any answers. *Crit Care Med*, 1993; **21**: 1622-1626.
- 30 Gutierrez P, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Kein F, San Roman E, Dorfman B, Shottlender J, Giniger R. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*, 1992; **339**: 195-199.
- 31 Tuchschnid J, Oblitas D, Fried JC. Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 1991; **19**: 664-671.
- 32 Rah K, Dunwiddie W, Lower R. A method for continuous postoperative measurement of mixed venous oxygen saturation in infant and children after open heart surgery procedures. *Anesth Analg*, 1984; **63**: 873-881.
- 33 Ledingham IM, Messmer K, Thjis L. Report on the European Conference on Septic Shock of the European Society of Intensive Care and the European Shock Society, Brussels, Belgium, March 1-2, 1987. *Circ Shock*, 1988; **24**: 71.
- 34 Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Phang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis*, 1993; **147**: 25-31.
- 35 Mahutte CK, Jaffe MB, Sasse SA, Chen PA, Berry RB, Sassoon CSH. Relationship of thermodilution cardiac output to metabolic measurements and mixed venous oxygen saturation. *Chest*, 1993; **104**: 1236-1242.
- 36 Kyff JV, Vaughn S, Yang SC, Raheja R, Puri VK. Continous monitoring of mixed venous oxygen saturations in patients with acute myocardial infarction. *Chest*, 1989; **95**: 607-611.
- 37 Richard C, Thuillez C, Pezzano M, Bottineau G, Giudicelli JF, Auzepy P. Relationship between mixed venous oxygen saturation and cardiac index in patients with chronic congestive heart failure. *Chest*, 1989; **95**: 1289-1294.
- 38 Vaughn S, Puri VK. Cardiac output changes and continuous mixed venous oxygen saturation measurements in the critically ill. *Crit Care Med*, 1988; **16**: 495-499.
- 39 Magilligan DJ, Teasdall R, Eisenminger R, Peterson E. Mixed venous oxygen saturation as a predictor of cardiac output in the postoperative cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg*, 1987; **44**: 260-262.
- 40 Boutros AR, Lee C. Value of continuous monitoring of mixed venous blood oxygen saturation in the management of critically ill patients. *Crit Care Med*, 1986; **14**: 132-135.
- 41 Gold JP, Jonas RA, Lang P, Elixson EM, Mayer JE, Castaneda AR. Transthoracic intracardiac monitoring lines in pediatric surgical patients: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg*, 1986; **42**: 185-191.
- 42 Whyte RK. Mixed venous oxygen saturation in the newborn. Can we and should we measure it?. *Scand J Clin Lab Invest*, 1990; **50**: 203-211.
- 43 Freed MD, Miettinen OS, Nadas AS. Oximetric detection of intracardiac left-to-right shunts. *Br Heart J*, 1979; **42**: 690-694.
- 44 Lee J, Wright F, Barber R. Central venous oxygen saturation in shock. *Anesthesiology*, 1972; **36**: 472-478.
- 45 Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hanneman L, Cain SL. Comparison of central-venous to mixed venous oxygen saturation during changes on oxygen demand. *Chest*, 1989; **95**: 1216-1221.