

Godoy D.; Lazzeri S.; Plano F.; Pérez J.; Toledo G.; Jara N.; Marzeñuk A.; Sosa L.; Mizdraji C.; Huespe G.

Servicio de Terapia Intensiva "Hospital Escuela Gral. J. F. de San Martín", Corrientes, Argentina.

Impacto del monitoreo del pH intramucoso gástrico y valores supranormales de transporte de oxígeno en la terapéutica del shock séptico

Introducción

El shock séptico (SS), representa un desafío terapéutico para el especialista, ya que continúa siendo una de las causas más frecuentes de muerte en la unidad de cuidados intensivos. A pesar del desarrollo y avance tecnológico en modernas técnicas de soporte, antibióticos y monitoreo fisiológico; la tasa de mortalidad permanece muy elevada; oscilando entre el 30 y 80% (1-2-3); tornándose el compromiso orgánico múltiple cada vez más común, particularmente en aquellos que sobreviven al esfuerzo resucitativo inicial.

Su fisiopatología está dominada por el desbalance existente entre la oferta y demanda de oxígeno con el consecuente déficit energético celular; proponiéndose diferentes hipótesis para explicar dicho fenómeno como ser: fallo metabólico primario, alteración mitocondrial, edema intersticial, daño de la microcirculación, distribución desigual del flujo sanguíneo entre los diferentes órganos, etc (4-5-6-7); sin embargo estudios experimentales han demostrado, estrecha correlación entre el déficit celular de energía y déficit de perfusión orgánica (8-9).

Recientemente diversos trabajos (10-11-12) han reportado incremento en la sobrevida cuando la terapéutica estuvo dirigida para alcanzar Valores

Supranormales de flujo y metabolismo de oxígeno, con el objeto de revertir la deuda energética; desprendiéndose de ellos una de las claves para el manejo de esos pacientes: "Asegurar oxigenación tisular adecuada a los fines de sobrellevar el déficit energético".

Es así que necesitamos métodos de monitoreo que nos permitan conocer el metabolismo celular; y debido a que aún no disponemos de los mismos al lado de la cama del enfermo; en la práctica clínica diaria nos guiamos por índices globales de oxigenación tales como el consumo de oxígeno (VO₂); disponibilidad de oxígeno (DO₂); etc., siendo necesarios parámetros adicionales órganos específicos y metabólicos por naturaleza para establecer si la oxigenación de los tejidos es o no adecuada.

El pH intramucoso gástrico (pHi) ha demostrado ser un índice de suma utilidad, ya que la perfusión esplácnica parece jugar un rol clave en el shock y en el desarrollo subsecuente del Síndrome de disfunción orgánica múltiple; lo que llevó a muchos autores a considerar al tubo digestivo como el verdadero "motor" de dicho síndrome (14-15-16-17).

Por otra parte, la resuscitación guiada por el monitoreo de pHi, demostró su eficacia al detectar y de esa manera

prevenir precozmente la hipoxia intestinal y el desarrollo posterior de déficit sistémico de oxígeno (18).

El propósito del estudio fue el de evaluar en forma prospectiva el impacto de lograr Valores Supranormales de Transporte de Oxígeno (índice cardíaco, IC, DO₂, VO₂), además de alcanzar y mantener el pHi dentro de límites normales (≥ 7.32).

Nuestros datos preliminares sugieren la inclusión del pHi a las metas terapéuticas en el shock séptico.

Material y métodos

El estudio incluye 30 pacientes consecutivos en Shock Séptico (SS) ingresados a la UTI del Hospital Escuela Gral. J. F. de San Martín Corrientes, Argentina. Fue aprobado por su comité de ética y el consentimiento fue dado por el paciente o sus familiares más cercanos. El diagnóstico de SS, fue hecho de acuerdo a los criterios de la Conferencia Consenso de la ACCP/SCCM(19), requiriendo:

- 1) Respuesta sistémica a la infección manifestada por 2 o más de las siguientes condiciones:
 - a) Temperatura corporal > 38 ó 36°C .
 - b) Frecuencia cardíaca > 90 por minuto.
 - c) Frecuencia respiratoria > 20 por minuto o $\text{paCO}_2 < 32$ mm Hg.

d) Recuento de glóbulos blancos > 12.000 ó < 4000/mm³ ó > 10% de formas inmaduras.

2) Hipotensión: tensión arterial sistólica < 90 mm Hg ó disminución de 40 mm Hg del nivel basal, a pesar de adecuada resucitación con fluidos; más la presencia de anomalías de perfusión que pueden incluir: acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental.

Todos los pacientes fueron ventilados mecánicamente con respiradores volumétricos Bennet MA-1, con volúmenes corrientes entre 10-15 ml/Kg peso corporal, frecuencia respiratoria ajustada para mantener pH y pCO₂ arteriales dentro de límites normales; FiO₂ y PEEP necesarias para mantener Saturación arterial de O₂ > 92%, modo controlado utilizando para tal fin sedación (midazolam 3-12 mg/h) y relajación muscular (bromuro de pancuronio 0.04-0.1 mg/kg/dosis).

Fueron motivos de exclusión del estudio los siguientes: edad < 18 años, embarazo, posoperatorio del tracto gástrico superior, traumatismo encéfalo-craneano o del macizo facial, obstrucciones nasofaríngeas o esofágicas, trastornos de coagulación incontrolables, fistula traqueoesofágica, várices esofágicas sangrantes y/o hemorragia gástrica severa reciente.

Severidad de la enfermedad evaluada con el score APACHE II (20).

Monitoreo y medidas

Todos los pacientes tenían catéter arterial para monitoreo invasivo de tensión arterial y muestreo sanguíneo y catéter en la arteria pulmonar introducido por vía percutánea utilizando para ello la vena yugular interna y/o subclavia.

Tonometro nasogástrico (Tonometrics Inc., Bethesda, Md) fue insertado y su posición verificada auscultatoriamente y radiológicamente; a los fines de mejorar la veracidad de las mediciones de pH, los pacientes recibieron ranitidina EV a los efectos de titular el

Tabla 1

Grupo A. Pacientes que lograron Valores Supranormales

	Sobrevivientes	Fallecidos	Valor p
Número	8 (61,53%)	5 (38,46%)	
APACHE II	22 ± 3,77	23,6 ± 5,04	0,5 NS
IC l/min/m ²	5,04 ± 0,66	5,21 ± 0,73	0,5 NS
DO ₂ ml/min/m ²	751 ± 148,6	744 ± 286,3	0,9 NS
VO ₂ ml/min/m ²	222 ± 51,5	203 ± 36,5	0,1 NS
pHi	7,36 ± 0,03	7,24 ± 0,01	0,001 *

* estadísticamente significativo

Tabla 2

Pacientes que no lograron Valores Supranormales

	Sobrevivientes	Fallecidos	Valor p
Número	3 (17,64%)	14 (82,35%)	
APACHE II	23 ± 3,55	24,28 ± 4,38	0,5 NS
IC l/min/m ²	4,48 ± 0,56	2,83 ± 1,12	0,001
DO ₂ ml/min/m ²	604 ± 91	398 ± 126	0,001
VO ₂ ml/min/m ²	118 ± 36	113 ± 39	0,1 NS
pHi	7,37 ± 0,05	7,16 ± 0,19	0,001

pH gástrico > 5 (21), y la alimentación enteral fue suspendida.

Una vez en su lugar, se llenó el balón del tonómetro con 5 ml de solución salina normal, luego de 60 minutos fue aspirado (los primeros 2,5 ml desechados) y la pCO₂ del fluido obtenido analizada (ABL 3, Radiometer Copenhagen Dinamarca), al mismo tiempo se obtuvo muestra sanguínea arterial para el análisis del bicarbonato. El pH fue calculado de acuerdo al método de Fiddian Green (22-23). Todas las mediciones fueron hechas dentro de la primera hora del diagnóstico de SS, y luego en forma seriada hasta la muerte o hasta lograr 72 horas de estabilización hemodinámica, momento en el cual según el juicio del equipo médico atendiente se procedía al retiro del monitoreo invasor.

ECG, frecuencia cardíaca y oxícapnografía fueron registrados en forma continua.

Presión venosa central (PVC), tensión arterial media (TAM), presiones medias de arteria pulmonar y wedge fueron tomadas al fin de inspiración con el paciente en posición supina. Los transductores (Transpac II, Abbott, Critical Care Systems) fueron calibrados a cero tomando como referencia la línea medio axilar.

El gasto cardíaco fue obtenido por triplicado (tolerando variaciones entre las mediciones no mayores del 5%) con la técnica de termodilución, utilizando para ello 10 ml de solución de dextrosa al 5% a menos de 2 grados °C, al fin de inspiración, (computador Edwards 9520 A). Muestras arteriales y del extremo distal del catéter de

Swan-Ganz fueron obtenidas simultáneamente a las del tonómetro y mediciones del gasto cardíaco para el análisis de saturación venosa mixta, concentración de hemoglobina (Hgb), pH y gases sanguíneos. Las variables hemodinámicas fueron calculadas de acuerdo a fórmulas standard.

Protocolo terapéutico

Todos los pacientes recibieron cobertura ATB de amplio espectro y drenaje quirúrgico del foco séptico cuando estuviera indicado. Además fueron resucitados con soluciones cristaloïdes y/o coloides hasta optimizar la precarga, definida como aquella en que futu-

ras expansiones no se acompañaban de incrementos proporcionales del gasto cardíaco. Se transfundió glóbulos rojos según necesidad y a los fines de mantener niveles de Hgb > 10 grs/dl.

Si con estas medidas no se alcanzaban valores supranormales de Transporte de Oxígeno, esto es: IC = > 4,5 litros/min/m²; DO₂ > ó = 600 ml/min/m²; VO₂ > ó = 170 ml/min/m²; pH > ó = 7,32; fue comenzada infusión de Dobutamina a 5 gammas/kg/min, incrementándose sucesivamente la dosis hasta alcanzar las metas deseadas o hasta la presencia de fenómenos colaterales indeseables, definidos por:

a) Taquicardia sinusal > 130/min.

b) Otras taquiarritmias.

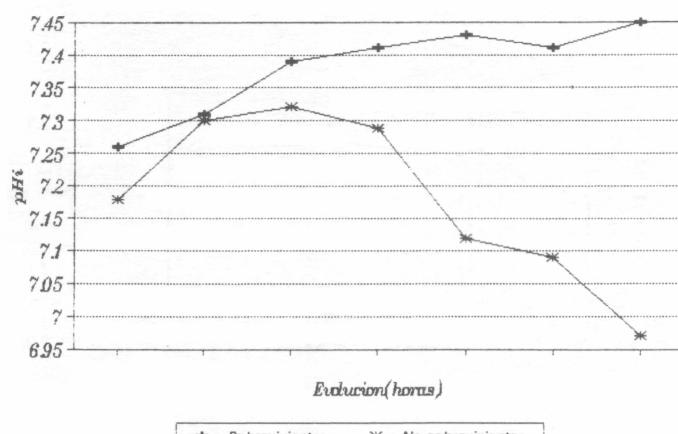
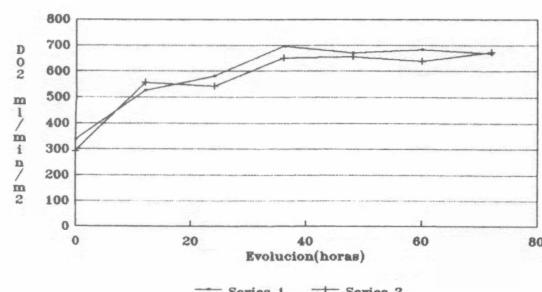
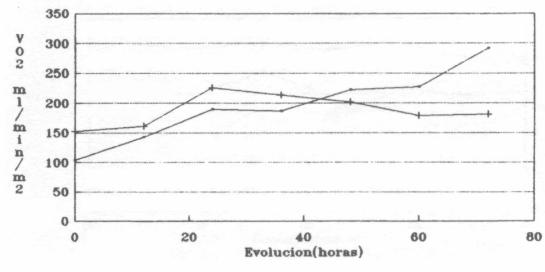
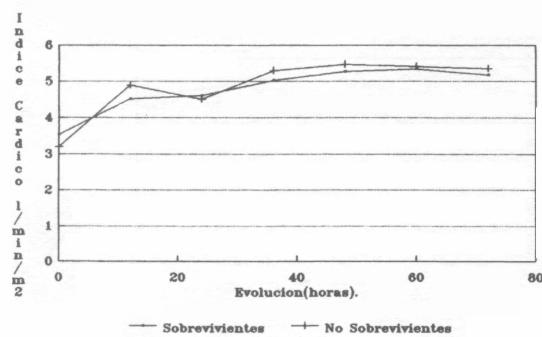
c) Evidencia ECG de isquemia miocárdica.

Epinefrina y/o Dopamina fueron administradas si se requería a los fines de mantener la TAM > ó 80 mm Hg, evitando en lo posible índices de resistencias vasculares sistémicas > a 1500 dinas/seg/cm-5m².

Se dividió a la población en 2 grupos según alcanzaron (Grupo A) o no (Grupo B) los objetivos terapéuticos buscados; analizando en cada grupo: score APACHE II, VO₂, DO₂, pH y mortalidad.

Los resultados son presentados como valores medios ± desvió standard. Se realizó análisis estadístico

Grupo A. Pacientes que lograron Valores Supranormales



co con la prueba del t de Student, considerándose como significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Ingresaron al estudio 30 pacientes consecutivos; 21 de los cuales eran hombres (70%) y 9 mujeres (30%). Edad promedio de la población $51,4 \pm 17,27$ años (rango 18 - 77).

APACHE II promedio $23,43 \pm 4,37$ (14 - 31); no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B (22,8 vs. 23,64 $p < 0,5$), ni entre sobrevivientes y fallecidos (22,5 vs. 23,94 $p < 0,5$).

Los focos de infección más frecuen-

tes fueron: pulmonar 43,3%; peritoneal 16,6%; vascular 10%; mixtos 6,6%, predominando los gérmenes Gram - (14/30) 46,6% de los casos.

Hemocultivos positivos en 10 pacientes (33,3%).

Se obtuvieron 602 sets de determinaciones hemodinámicas y de pH_i, promediando 20,06 por paciente.

Dosis promedio de Dobutamina utilizada $23 \pm 6,3$ gammas/kg/min, no registrándose efectos indeseables que obliguen a la suspensión de la droga.

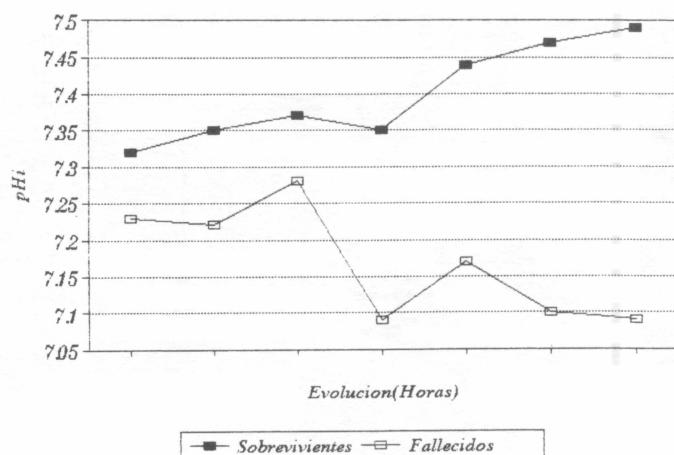
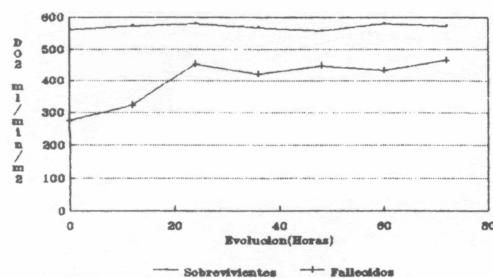
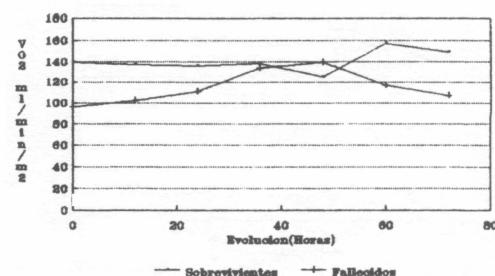
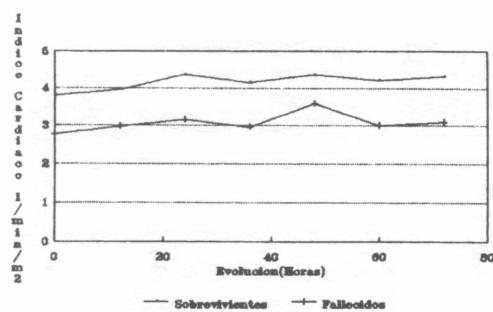
En la Tabla 1, se aprecian los resultados del grupo A, el mismo está conformado por 13 pacientes (43,3%) cuyo denominador común es haber logrado Valores supranormales de IC; DO₂;

VO₂ (destacándose que sólo un paciente perteneciente al grupo de los no sobrevivientes alcanzó los objetivos en forma espontánea sin mediar intervención terapéutica alguna), a los miembros se los subdividió de acuerdo a su evolución en sobreviventes y fallecidos, evidenciándose diferencias significativas estadísticas solamente en el valor de pH_i $7,36 \pm 0,03$ vs $7,24 \pm 0,01$ $p < 0,001$.

Mortalidad del grupo 38,46%.

En la tabla 2 se transcriben los resultados del grupo B, el mismo está conformado por 17 pacientes (56,6%), destacándose que si bien no lograron Valores Supranormales de transporte de oxígeno, el IC; DO₂ y el pH_i fueron

Grupo B. Pacientes que no alcanzaron Valores Supranormales



significativamente mayores en los que sobrevivieron versus los fallecidos.

Mortalidad del grupo 82,35%.

Mortalidad global de la población analizada 63,33%.

Discusión

La terapéutica de los estados de shock y trauma, tradicionalmente se basaban en el concepto que los defectos fisiológicos, deberían corregirse tan pronto como se descubrieran; es así que durante años, la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, temperatura cutánea, volumen urinario, hematocrito, PVC, ECG y gases sanguíneos, se tornaron variables convencionales y rutinarias en el monitoreo de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

Sin embargo, ninguno de ellos es lo suficientemente sensible para el seguimiento y terapéutica de los disturbios circulatorios, ya que una de las funciones más importantes de la circulación es transportar oxígeno hacia los tejidos; de ahí que el análisis de las variables del transporte de oxígeno y su manipulación coherente son metas lógicas a alcanzar en el manejo clínico del shock.

Hace ya más de una década, Shoemaker (10-27-28) demostró que los pacientes críticos que sobrevivían a cirugías de alto riesgo, evidenciaban patrones cardiocirculatorios muy por encima de los parámetros hemodinámicos considerados como "normales", siendo éstos, apropiados para sujetos sanos, no estresados y en reposo, situación extremadamente opuesta al paciente crítico con padecimientos que amenazan la vida.

Así mismo reportó suficientes datos en la literatura para considerar a la cateterización de la arteria pulmonar como "altamente eficaz" cuando se utilizaba como parte del plan terapéutico, manipulando los datos del transporte de oxígeno con el objeto de aumentar más que normalizar el status circulatorio.

Sepsis y shock séptico son síndromes hipermetabólicos, con requerimientos de oxígeno tisulares incrementados, es así que diversos autores han reportado mejoría de la sobrevida cuando el índice cardíaco y las variables del transporte de oxígeno son tituladas a niveles supranormales.

Shoemaker (10) en pacientes quirúrgicos de alto riesgo, utilizando como meta terapéutica $IC > 4.5 \text{ l/min/m}^2$; $DO_2 > 600 \text{ ml/min/m}^2$; $VO_2 > 170 \text{ ml/min/m}^2$; logró reducir la mortalidad del 33% al 4%, soportando de esa manera el concepto que dicho patrón hemodinámico representaría incremento circulatorio compensatorio en orden para lograr las demandas tisulares de energía.

Edwards (11) y col. notaron también incremento de la sobrevida en pacientes en shock séptico en relación a grupos controles históricos, cuando se utilizó como punto final de la resuscitación IC de 5 l/min/m^2 ; DO_2 de 843 ml/min/m^2 ; y VO_2 169 ml/min/m^2 .

Por otro lado Tuchschnitt (12-13) et al. lograron de manera similar reducir la mortalidad intrahospitalaria en pacientes en SS, cuando el IC fue titulado a 5 l/min/m^2 , logrando con ello DO_2 de 726 ml/min/m^2 .

De la misma manera Mihae Yu (29) estudió los efectos de optimizar la DO_2 a niveles supranormales en pacientes con sépsis, SS y distres respiratorio del adulto, evidenciando reducción de la tasa de mortalidad del 56 al 14%, en los pacientes que alcanzaron $DO_2 > 600 \text{ ml/min/m}^2$, ya sea espontáneamente o como resultado de la terapéutica.

Hayes y col. (30) evaluaron la respuesta a la terapéutica dirigida hacia el logro de valores supranormales y su relación con el resultado final; evidenciando dos grupos de pacientes; aquellos que alcanzaron los objetivos simultáneamente dentro de las primeras 24 horas y aquellos que no lograron dichas metas principalmente en el VO_2 , sugiriendo que dicho impedimento

para lograr aumentar el consumo de oxígeno, se relaciona primordialmente con la incapacidad de los tejidos para extraer y/o utilizar el oxígeno más que el fallo para incrementar la DO_2 .

Resultados similares han sido obtenidos por Flemming (31) y Bishop (32) en pacientes víctimas de trauma severo, llegando ambos a la conclusión que incrementar el IC y las variables del transporte de oxígeno a valores supranormales compensa la actividad metabólica, repara la deuda de oxígeno y contribuye a la sobrevida del paciente.

Sin embargo, a pesar del cuerpo de datos obtenido del análisis de la literatura; las variables derivadas del transporte de oxígeno obtenidas por monitoreo hemodinámico invasivo son indicadoras del grado de hipermetabolismo del paciente y no reflejan el estado de oxigenación tisular.

Una técnica capaz de monitorear eventos metabólicos en pacientes críticos es la medida tonométrica del pH intramucoso gástrico (14-33). Esta variable provee información no invasiva de un órgano expuesto a grandes riesgos durante períodos de hipoperfusión tisular, ya que la hipoxia local provoca disrupción de la barrera mucosa, promueve translocación bacteriana y de diversos productos que "gatillan" la cascada de eventos que contribuyen por un lado a perpetuar la isquemia tisular y por otro al desarrollo del Síndrome de disfunción orgánica múltiple (14-15-16-20-22).

Gutiérrez y col. (24) demostraron que el pHi , pH arterial, pH venoso mixto y lactato fueron las únicas variables que pudieron diferenciar a los sobrevivientes de los no sobrevivientes en un grupo de 22 pacientes sépticos sometidos a monitoreo hemodinámico.

Por otra parte, la medición del pHi parece ser altamente predictiva de morbilidad como lo demostró el trabajo reciente efectuado por Doglio y col. (34).

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en nuestro país, utilizando el pH_i como punto final del tratamiento. Gutiérrez et al han demostrado mejoría en la sobrevida en un grupo heterogéneo de pacientes críticos cuando el mismo es mantenido por encima de 7.35 Marik (35) analizó 30 pacientes críticos con síndrome de respuesta inflamatoria secundario a sepsis, llegando a la conclusión que el pH_i es mejor predictor del resultado en comparación a las variables hemodinámicas obtenidas por monitoreo hemodinámico invasor, además de sugerir que el mismo debería utilizarse para dirigir la terapéutica.

En nuestro estudio corroboramos

los datos de la literatura, ya que los pacientes que lograron y mantuvieron valores supranormales redujeron la mortalidad del 82.35 al 38.46%.

Analizando en forma exhaustiva los resultados obtenidos, nos encontramos con pacientes que si bien lograron las metas terapéuticas fallecieron, dichos pacientes se caracterizaban por evidenciar patente de hipoperfusión esplánica con valores medios de pH_i de 7.24.

Por el contrario cuando analizamos el grupo de pacientes que no lograron valores supranormales y sobrevivieron, estos se diferenciaron netamente de los fallecidos por presentar mayores IC, DO₂, además de

mantener el pH_i por encima de 7.32 durante toda la evolución.

Así consideramos que el descenso del pH_i (< 7.32) indica hipoperfusión tisular esplánica, independientemente de lograr valores supranormales de IC, DO₂, VO₂, de allí que en dichas circunstancias se hace perentorio arbitrar las medidas terapéuticas necesarias (fluidos, inotrópicos, etc.) a los fines de normalizar el pH_i. En conclusión; si bien alcanzar valores supranormales se asocia a incremento de la sobrevida en SS, el monitoreo conjunto del pH_i y su normalización deberían constituir una meta terapéutica que podría contribuir a mejorar aún más los resultados obtenidos.

Bibliografía

1. Septic shock in humans. Parrillo JE, Parker MM, Natanson Ch. Ann Int Med 113: 227-242. 1990.
2. Pathogenetic mechanisms of septic shock. Parrillo JE, N Eng J Med 328: 1471-7. 1993.
3. Sepsis, the syndrome sepsis, multi organ failure: A plea for comparable definitions. Ann Int Med 114: 332-3 1991.
4. Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock: the relationship of oxygen consumption to oxygen delivery. JAMA 259: 1989-93 1988.
5. Cellular energy metabolism during hypoxia. Gutierrez G Crit Care Med 19: 619-626 1991.
6. Oxygen delivery and utilization in sepsis. Dantzer D Crit Care Clinics 1989 5: 81-98.
7. Chan MK, Abraham E., Septic Shock in Oxygen Transport. Principles and practice. Edwards J, Shoemaker W, Vincent JL (Eds) W.B.Saunders 1993 pp 274-293.
8. Effective organ blood flow and bioenergy status in murine peritonitis. Townsend M, Hampton W. Surgery 100: 205-212 1986.
9. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels. Chaundry I, Witcherman K. Surgery 85: 205-211 1979.
10. Shoemaker W, Appel P, Kram H, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of Supranormal values of survivors as Therapeutic goals in high risk surgical patients. Chest 1988 94: 1176-86.
11. Edwards J, Brown G, Nightengale P, Slater R. Use of survivors cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. Crit Care Med 17: 1098 - 1103 1989.
12. Tuchschnitt J, Fried J, Astriz M, Rackow E. Supranormal oxygen delivery improves mortality in septic shock. Crit Care Med 1991 19: 66.
13. Tuchschnitt J, Fried J, Astriz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. Chest 1992 102: 216-221.
14. Fiddian Green R. Tonometry: Theory and applications. Intensive care world 1992 9: 60-65.
15. Fiddian Green R. Studies in splenic ischemia and multiple organ failure. In Marston A, Bulley GB, Fiddian Green RG et al. eds. Splenic ischemia and Multiple organ failure. St. Louis Mosby 1989 pp 349-363.
16. Fiddian Green RG. Role of gut in shock and resuscitation. In Stoutenbeck CP, Van Saene HKF, eds. Balliere's Clinical Anaesthesiology. London Bailliere Tindall 1991. pp 75-99.
17. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier R. Multiple organ failure syndrome. Arch Surg 1986 121: 196-208.
18. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992 339: 195-199.
19. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for Sepsis an Organ Failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992 20: 864-874.
20. Knaus W, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985. 13: 818-829.
21. Heard SO, Helsmoortel CM, Kent JC et al. Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. Crit Care Med 1991. 19: 271-4.
22. Fiddian Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. Crit Care Med 1987 15:153-6.
23. Tonometrics Inc Company files.
24. Gutierrez G, Bismark H, Dantzer D, -Silvia N. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. Crit Care Med 1992 20: 451-7.
25. Vincent JL, Roman A, Kahn R, Dobutamine administration in septic shock. Addition to standart protocol. Crit Care Med 1990 18: 689-93.
26. Shoemaker W, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport effect of dobutamine in critically ill general surgical patients. Crit Care Med 1986 14: 1032-37.
27. Shoemaker W, Appel PL, Kram HB. Clinical trial of survivors cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. Crit Care Med 1982 10: 398-403.
28. Bland R, Shoemaker W, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. Crit Care Med 1985 13: 85-90.
29. Yu M, Levy M, Smith Pelal. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients. A prospective randomized controlled study. Crit Care Med 1993 21: 830
30. Hayes M, Yau E, Timmins A et al. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. Chest 1993 103: 886-895.
31. Bishop M, Shoemaker W. et al. Relationship between supranormal circulatory values, time delays and outcome in severely traumatized patients. Crit Care Med 1993 21: 56-63.
32. Fleming A, Bishop M, Shoemaker W et al. Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. Arch Surg 1992 127: 1175-1181.
33. Fiddian Green RG. Should measurements of tissue pH and pO₂ be included in the routine monitoring of intensive care unit patients? Crit Care Med 1991 19: 141-143.
34. Doglio GR, Pusajo LF, Egurrola MA et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. Crit Care Med 1991 19: 1037-40.
35. Marik P. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen derived variables in patients with sepsis. Chest 1993 104: 225-229.