



Pontificia Universidad Católica Argentina

“Santa María de los Buenos Aires”

Facultad de Ciencias Médicas

**Perfusión mucosa gástrica y disfunción
cardiovascular aguda en pacientes pediátricos
críticamente enfermos**

Autor: Augusto Pérez (Médico)

Director de Tesis: Doctor Adrián Gadano

Trabajo de tesis para optar al título de

Doctor en Ciencias Biomédicas

2020

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
PRINCIPALES PUBLICACIONES ASOCIADAS A ESTE TRABAJO DE TESIS.....	4
ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	5
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. OBJETIVOS.....	23
3. PH INTRAMUCOSO GÁSTRICO EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR EN PEDIATRÍA.....	24
3.1. Introducción.....	24
3.2. Material y métodos.....	26
3.3. Resultados.....	33
3.4. Discusión.....	37
4. SHOCK SÉPTICO EN PEDIATRÍA - EFECTOS DE LOS INOTRÓPICOS Y VASOPRESORES SOBRE LA PERFUSIÓN MUCOSA GÁSTRICA.....	40
4.1. Introducción.....	40
4.2. Material y métodos.....	62
4.3. Resultados.....	71
4.4. Discusión.....	80
5. DISCUSIÓN GENERAL.....	90
6. REFERENCIAS.....	95
7. ANEXO.....	113

7.1.	Manejo hemodinámico del shock séptico en pediatría - ACCM/2009.....	113
------	---	-----

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Adrián Gadano por su predisposición a compartir su tiempo y conocimientos en el campo de esta investigación.

Al Dr. Eduardo Schnitzler con quien iniciamos esta línea de trabajo y fue mi mentor en esta especialidad.

A mis colegas médicos de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por su generosa colaboración con las mediciones realizadas.

A Julián Pérez Alabart mi más grande orgullo.

PRINCIPALES PUBLICACIONES ASOCIADAS A ESTE TRABAJO DE TESIS

- Pérez A, Schnitzler EJ and Minces PG. The value of gastric intramucosal pH in the postoperative period of cardiac surgery in pediatric patients. Crit Care Med 2000; 28:1585-1589.
- Pérez A, Minces PG, Schnitzler EJ et al. Jugular venous oxygen saturation or arteriovenous difference of lactate content and outcome in children with severe traumatic brain injury. Pediatr Crit Care Med 2003; 4:33-38.
- Eulmesekian PG, Pérez A, Minces PG et al. Validation of pediatric index of mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit of Argentina. Pediatr Crit Care Med 2007 8:54-57.
- Pérez A, Eulmesekian PG, Minces PG et al. Adequate agreement between venous oxygen saturation in right atrium and pulmonary artery in critically ill children. Pediatr Crit Care Med 2009; 10:76-79.
- Garcia PCR, Eulmesekian P, Branco RG, Pérez A et al. External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score. Intensive Care Med 2010; 36:116-122.

ABREVIATURAS EMPLEADAS

ACCM: American College of Critical Care Medicine

ALA: Aclaramiento de Lactato Arterial

CaCO₂: Contenido Arterial de CO₂

CCV: Cirugía Cardiovascular

CE: Circulación Esplácica

CEC: Circulación Extracorpórea

CH: Coherencia Hemodinámica

CPP: Cociente de Probabilidad Positivo

DB: Dobutamina

DMO: Disfunción Múltiple de Órganos

DO₂: Disponibilidad de O₂

DP: Dopamina

ECCA: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

EN: Epinefrina

EO₂: Extracción de Oxígeno

FC: Frecuencia Cardíaca

GC: Gasto Cardíaco

IC: Índice Cardíaco

IC95%: Intervalo de Confianza 95 %

iNOS: Óxido Nítrico Sintetasa Inducible

IRVS: Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas

LA: Lactato Arterial

NE: Norepinefrina

OR: Odds Ratio

PALS: Pediatric Advanced Life Support

PAM: Presión Arterial Media

PCO₂G: PCO₂ gástrica

PCO₂ gap: PCO₂ gástrica - PCO₂ arterial

p 25-75: percentil 25-75

PHE: Perfusión Hepática Efectiva

pHi: pH intramucoso gástrico

PIA: Presión Intra-Abdominal

PIM 2: Pediatric Index of Mortality 2

PIV: Puntaje de inotrópicos y vasoactivos

PM: Perfusión Microcirculatoria

PMGI: Perfusión Mucosa Gastrointestinal

PO: Postoperatorio

PP: Presión de Perfusión

PRISM: Puntaje de Riesgo de Mortalidad Pediátrico

PT: Perfusión Tisular

PtCO₂: Presión tisular de CO₂

PVC: Presión Venosa Central

RR: Riesgo Relativo

ROC: Receiver Operating Characteristic

SBGC: Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco

SDF: Sidestream Dark Field

SS: Shock Séptico

SaO₂: Saturación Arterial de O₂

SvcO₂: Saturación Venosa Central de O₂

T-CEC: Tiempo de Circulación Extracorpórea

T-CA: Tiempo de Clampeo Aórtico

TRCE: Tiempo de Relleno Capilar Estandarizado

UCIA: Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

VO₂: Consumo de O₂

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

RESUMEN

El objetivo de la presente tesis fue determinar la capacidad de la evaluación de la perfusión mucosa gastrointestinal por tonometría gástrica para determinar el riesgo de eventos adversos postoperatorios y el impacto sobre la circulación regional de las drogas inotrópicas y vasoconstrictoras utilizadas en el tratamiento de los estados de shock. Dos grupos diferentes de pacientes pediátricos críticamente enfermos fueron estudiados con este propósito.

El primer estudio examinó la utilidad del pH intramucoso gástrico para predecir eventos adversos durante el postoperatorio de cirugía cardiovascular. Se estudiaron 70 pacientes a quienes se realizó cirugía cardiovascular electiva. En todos los casos se determinó el pH intramucoso gástrico dentro de las 2 primeras y a las 12 horas de postoperatorio. En relación a los resultados de esta variable los pacientes fueron divididos en tres grupos: grupo A las dos determinaciones ≤ 7.32 (n=15); grupo B las dos determinaciones > 7.32 (n=28) y grupo C una determinación ≤ 7.32 y otra > 7.32 (n=27). Se encontraron diferencias significativas entre grupos al comparar las frecuencia mortalidad y disfunción múltiple de órganos. En el grupo A se presentaron los mayores valores de Chi-Cuadrado Estandarizado para estas dos variables (1.87 y 2.31 respectivamente) lo cual nos permitió señalar a este grupo como el responsable de las diferencias encontradas en el análisis global.

El segundo estudio analizó el impacto de epinefrina y norepinefrina sobre la perfusión mucosa gastrointestinal en pacientes con shock séptico. Se estudiaron 13 pacientes que no corrigieron sus signos clínicos de shock luego de la administración de fluidos y dopamina. Tanto epinefrina como norepinefrina fueron tituladas para mantener una presión de perfusión adecuada para la edad. Estas dosis fueron mantenidas por un periodo de 60 min. (Etapa 1).

Al iniciar y finalizar el mismo se determinaron variables hemodinámicas sistémicas (frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión venosa central y presión intraabdominal) y regionales (PCO_2 gástrica y diferencia gástrica-arterial de PCO_2). Luego de completada la misma, en los pacientes con disminución de la perfusión mucosa gastrointestinal se evaluó la respuesta hemodinámica sistémico-regional a la administración conjunta de dobutamina con la catecolamina asignada (Etapa 2). Al analizar las variables hemodinámicas sistémicas y regionales en la Etapa 1 únicamente se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de PCO_2 gástrica y diferencia gástrica-arterial de PCO_2 previos al inicio de las drogas estudiadas, al comienzo y final de esta etapa ($p < 0.05$). Solamente 1 de los 8 pacientes (13 %) que ingresaron a la Etapa 2 mejoró su diferencia gástrica-arterial de PCO_2 con la administración de dobutamina.

Los principales resultados de esta tesis permitieron determinar la capacidad de la evaluación de la perfusión mucosa gastrointestinal por tonometría gástrica para evaluar el riesgo de eventos adversos luego de cirugía cardiovascular y el impacto sobre la circulación regional de las drogas inotrópicas y vasoconstrictoras utilizadas en el tratamiento del shock séptico. Estudios adicionales son necesarios para determinar si las variables subrogantes de perfusión microcirculatoria son de utilidad para guiar la optimización de la hemodinamia en estos dos escenarios de disfunción cardiovascular aguda.

ABSTRACT

The objective of this thesis was to determine the capacity of the evaluation of gastrointestinal mucosal perfusion through gastric tonometry technique to evaluate the risk of postoperative adverse events and the impact on regional hemodynamic of the inotropic drugs and vasoconstrictors used in the treatment of shock states. Two different groups of critically ill pediatric patients were studied for this purpose.

The first study examined the utility of intramucosal gastric pH to predict adverse events during the postoperative period of cardiovascular surgery. We studied 70 patients who underwent elective cardiovascular surgery. In all cases the intramucosal gastric pH was determined during the first 2 and at 12 hours postoperatively. In relation to the results of this variable, the patients were divided into three groups: group A the two determinations ≤ 7.32 (n = 15); group B the two determinations > 7.32 (n = 28) and group C a determination ≤ 7.32 and another > 7.32 (n = 27). Significant differences were found between groups when comparing the frequency of mortality and multiple organ dysfunction. In group A the highest Standardized Chi-Square values were presented for these two variables (1.87 and 2.31 respectively) which allowed us to point out this group as responsible for the differences found in the global analysis.

The second study analyzed the impact of epinephrine and norepinephrine on gastrointestinal mucosal perfusion in patients with septic shock. We studied 13 patients who did not correct their clinical signs of shock after the administration of fluids and dopamine. Both epinephrine and norepinephrine were titrated to maintain adequate perfusion pressure for age. These doses were maintained for a period of 60 min. (Stage 1). At the beginning and end of the same, systemic (heart rate, mean arterial pressure, central venous pressure and

intra-abdominal pressure) and regional (gastric PCO_2 and gastric-arterial PCO_2 gap) hemodynamic variables were determined. After it is completed, in patients with decreased gastrointestinal mucosal perfusion, the systemic-regional hemodynamic response to co-administration of dobutamine with the assigned catecholamine was evaluated (Stage 2). When analyzing the systemic and regional hemodynamic variables in Stage 1, only significant differences were found when comparing the values of gastric PCO_2 and gastric-arterial PCO_2 gap prior to the start of the drugs studied, at the beginning and end of this stage ($p < 0.05$). Only 1 of the 8 patients (13 %) who entered Stage 2 improved their gastric-arterial PCO_2 gap with the administration of dobutamine.

The main results of this thesis allowed to determine the capacity of the evaluation of the gastrointestinal mucosal perfusion by gastric tonometry to evaluate the risk of adverse events after cardiovascular surgery and the impact on the regional circulation of the inotropic and vasoconstrictors drugs used in the treatment of the septic shock. Additional studies are necessary to determine if the surrogate microcirculatory perfusion variables are useful to guide the optimization of hemodynamics in these two scenarios of acute cardiovascular dysfunction.

1. INTRODUCCIÓN

En la búsqueda de un monitor de uso clínico para determinar el estado de perfusión tisular en pacientes críticamente enfermos se ha focalizado la atención en la circulación del tracto gastrointestinal ⁽¹⁾. Como veremos en el próximo ítem, la perfusión mucosa gastrointestinal (PMGI) consta de un sistema de contracorriente formado por arteriolas y vénulas que optimizan la función absortiva y hacen a estos órganos susceptibles a los estados de reducción de la disponibilidad de O₂ (DO₂) o hipoperfusión. De los métodos disponibles para la evaluación de esta circulación regional la tonometría gástrica intermitente o semi-continua es uno de los más estudiados en pacientes adultos y pediátricos ⁽²⁾. En esta introducción revisaremos la particular anatomía y regulación de la perfusión esplácnica, posteriormente describiremos la técnica de determinación de la PMGI por tonometría gástrica y finalmente la utilidad de esta en el cuidado de los pacientes críticamente enfermos.

1.1. Anatomía y regulación de la perfusión esplácnica

La circulación del intestino está caracterizada por una hiperperfusión relativa, la cual está en relación a las principales funciones del mismo. La circulación intestinal cumple dos funciones básicas: transferir los nutrientes absorbidos al resto del organismo y actuar como una barrera para prevenir la migración transepitelial de bacterias y antígenos ⁽³⁾.

La irrigación sanguínea de los principales órganos abdominales se realiza a través de la Circulación Esplácnica (CE). Este sistema circulatorio es la fracción de circulación sistémica que irriga la porción abdominal del tubo digestivo, hígado, páncreas y bazo. La CE constituye la circulación regional más grande nacida de la aorta y es la resultante de la

sumatoria de flujo de tres grandes arterias: celíaca, mesentérica superior y mesentérica inferior. Estos tres grandes vasos arteriales distribuyen el 20-30 % del gasto cardíaco (GC) a este territorio. El 70-80 % de este flujo sanguíneo está dirigido a las capas mucosas. Este sistema circulatorio tiene una gran capacidad de adaptación a su función. Durante el pico de actividad metabólica (tiempo pos-ingesta), el flujo sanguíneo intestinal puede aumentar hasta un 200 % en las siguientes 2-3hs. El lecho vascular intestinal puede compensar cualquier reducción del GC aumentando su extracción de O_2 (EO_2). El flujo sanguíneo intestinal puede reducirse a la mitad sin un significativo efecto sobre el consumo de O_2 (VO_2) intestinal ⁽⁴⁾. Si la reducción de la circulación intestinal es menor al 50 % pueden ponerse en marcha mecanismos compensadores que eviten la injuria tisular. Estos mecanismos incluyen el aumento de EO_2 y la redistribución del O_2 en aquellas áreas de mayor demanda metabólica ⁽⁵⁾. En modelos de perfusión intestinal extracorpórea en humanos el valor crítico de reducción del flujo sanguíneo intestinal es 30 ml/min/100/g. Por debajo de este valor el VO_2 es flujo-dependiente con el consiguiente desarrollo de evidencia histológica de injuria tisular ⁽⁶⁾.

La pared del intestino está conformada desde el interior hacia el peritoneo por 4 capas: mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. La capa mucosa está plegada dando origen a las vellosidades. Este plegamiento permite un aumento de la superficie intestinal. La irrigación sanguínea de las vellosidades se realiza a partir de un vaso único llamado arteriola central. En el vértice de las mismas, esta arteriola se ramifica en múltiples capilares los cuales regresan hacia la base y se anastomosan formando una densa red. Esta red subepitelial finalmente drena en las vénulas submucosas. Esta arquitectura de circulación en la vellosidad determina dos consecuencias. En primer lugar la independencia con respecto a los vasos intramurales y en segundo la posibilidad de un intercambio de contracorriente en

la base de la vellosidad ya que el flujo capilar subendotelial se opone a la dirección de la sangre en el centro de la vellosidad. Este tipo particular circulación explica que el O_2 se moviliza desde la arteriola central, hacia la red capilar subendotelial, creando un gradiente de PO_2 que va aumentando desde la base de la vellosidad hacia su punta, lo cual determina la vulnerabilidad de la mucosa a los insultos hipóxicos-isquémicos.

La vasculatura de la circulación mesentérica está compuesta por varios circuitos vasculares acoplados en serie y en paralelo. Los tres circuitos en paralelo irrigan la mucosa, submucosa y muscular propia. A su vez cada uno de estos circuitos está compuesto de cinco series de componentes acoplados en serie: arteriola, esfínteres pre-capilares, capilares, esfínteres pos-capilares y vénulas. El flujo sanguíneo de la CE se regula primariamente a nivel arteriolar. Los esfínteres pre-capilares contribuyen en menor medida a la resistencia vascular pero tienen un rol importante en la regulación de la densidad de capilares perfundidos y de esta forma en la eficiencia del intercambio capilar de fluidos, solutos e productos metabólico a nivel tisular. Los esfínteres pos-capilares determinan la relación de resistencia pre-pos capilar y de este modo condicionan localmente la presión hidrostática capilar y de esta manera el fluido neto filtrado. Las vénulas por su parte contribuyen como vasos de capacitancia al volumen sanguíneo secuestrado en la CE ⁽⁷⁾.

En esta compleja anatomía vascular, el flujo sanguíneo dirigido a la mucosa intestinal es regulado de manera local, endocrina y neural. La regulación local o autorregulación permite que el flujo sanguíneo en todas las capas del intestino se mantenga constante entre 80 y 160 mmHg. Esta respuesta local es función de las arteriolas precapilares y se explica por dos mecanismos. El primero es mecánico, contracción del músculo liso ante el aumento de la presión transmural del vaso (o viceversa) y el segundo es metabólico, vasodilatación del músculo liso ante la acumulación de metabolitos vasodilatadores como: adenosina,

PO₂, prostaglandinas, serotonina, etc. La regulación endocrina del flujo sanguíneo intestinal, es realizada principalmente por el péptido intestinal vasoactivo. Este péptido es liberado por las neuronas del plexo submucoso y actúa sobre el músculo liso vascular produciendo vasodilatación al activar los canales de potasio sensibles a adenosina trifosfato. Finalmente la regulación neural se realiza por variación del tono vasoconstrictor simpático a través de la activación de receptores P2n arteriolares ^(8,9).

1.2. Determinación de la perfusión mucosa gastrointestinal por tonometría gástrica

La primera descripción del método de tonometría gástrica para intentar determinar la PCO₂ arterial a través de la determinación de la PCO₂ gástrica (PCO₂G) fue reportada por Boda y Murányi en 1959 ⁽¹⁰⁾. Estos investigadores colocaron en el estómago de pacientes pediátricos con poliomielitis un catéter con un balón a través de las fosas nasales y llenaron el mismo con aire ambiente. Luego de un periodo de equilibrio de 2 horas se encontró una adecuada correlación entre los valores de PCO₂G vs arterial. Desafortunadamente estos conceptos no tuvieron aceptación y el trabajo de Boda y Murányi fue olvidado. En 1982 Fiddian-Green y col. ⁽¹¹⁾ avanzaron con estos principios y calcularon el pH intramucoso (pHi) determinando la PCO₂G por tonometría en un modelo animal. Estos investigadores midieron la PCO₂G en 200 ml de solución salina colocada en el estómago de perros luego de 30 minutos de equilibrio, asumiendo que el valor de PCO₂ medido en esta solución estaba en equilibrio con la PCO₂ de la mucosa gástrica. Esto último ocurre debido a que el CO₂ difunde libremente desde los tejidos al lumen del estómago. Conjuntamente evaluaron la PCO₂ y el bicarbonato arterial. El valor de pHi fue calculado a través de una modificación de la ecuación de Henderson-Hasselbach: $pHi = 6.1 + \log ([HCO_3^-] / k [PCO_2])$, donde [HCO₃⁻] es

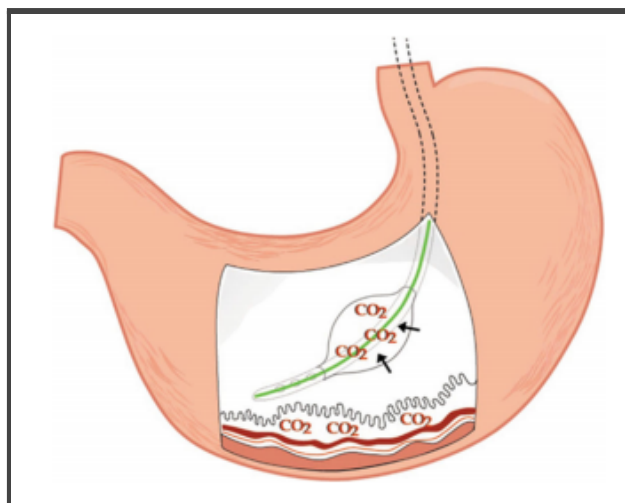
la concentración de bicarbonato estimada a partir del valor de pH y PCO_2 arterial, $[\text{PCO}_2]$ es la CO_2 medida en la solución isotónica en el estómago luego de un periodo de equilibrio y k es el coeficiente de solubilidad de CO_2 en plasma (0.031). El pHi obtenido por esta fórmula fue comparado con el medido directamente en la pared gástrica (micro sonda de pH), encontrándose una adecuada correlación lineal entre ambos ($r= 0.76$). No obstante esta evidencia, asumir que el bicarbonato arterial es igual al de la mucosa gástrica no es correcto. Simulaciones de isquemia mesentérica indican que el uso del bicarbonato arterial podría resultar en error al determinar el pHi , además del error que introduce en este cálculo la posibilidad de alteraciones respiratorias ácido/base ⁽¹²⁾. Por tal motivo el cálculo del pHi ha sido reemplazado por el valor de PCO_2G o la diferencia entre PCO_2G y PCO_2 arterial (PCO_2 gap).

El monitoreo regional de PCO_2 (como la PCO_2G), está basado en el principio de rápido aumento de los niveles de PCO_2 tisular (PtCO_2) asociado a condiciones de hipoperfusión tisular. La interpretación de los mecanismos responsables del aumento de PtCO_2 son complejos y distintas hipótesis han sido descritas para explicar este fenómeno ⁽¹³⁾. La PtCO_2 está determinada por tres variables: contenido arterial de CO_2 (CaCO_2), flujo sanguíneo regional y producción PtCO_2 . En condiciones respiratorias estables y un CaCO_2 constante el nivel de PtCO_2 refleja el balance entre flujo sanguíneo local y la producción de CO_2 por los tejidos. Durante condiciones aerobias, paralelo al aumento de la producción celular de CO_2 , se incrementa el flujo sanguíneo local por lo cual no aumenta la PtCO_2 (fenómeno de lavado). Por el contrario en los estados de hipoperfusión tisular cuando la DO_2 disminuye y alcanza un valor crítico la oxidación aerobia de glucosa no puede mantenerse y comienza el metabolismo celular anaerobio con el consecuente y rápido incremento de la producción tisular de CO_2 (fenómeno de estancamiento). En este último escenario el incremento en los

niveles de $PtCO_2$ es una consecuencia del amortiguamiento intracelular de iones hidrógeno por bicarbonato. Estos iones hidrógeno son producidos en exceso por el metabolismo anaerobio de la glucosa por el cual el piruvato es metabolizado a lactato y en menor contenido por hidrólisis de fosfatos de alta energía y lipólisis ^(14,15).

Un tonómetro es un dispositivo simple que consiste en una sonda con un balón de silicona en el extremo distal y una llave de tres vías en el extremo proximal (Figura 1).

Figura 1. Principio de la Tonometría Gástrica. Reproducido de Danin et al ⁽¹³⁾.



Para la determinación de PCO_2G el dispositivo es avanzado al estómago a través de las fosas nasales y su correcta colocación es confirmada por una radiografía de abdomen. La concentración de CO_2 en el balón puede medirse llenando el mismo con solución salina isotónica o aire. En el primer método, luego de un periodo de intercambio de 30-60 minutos, la PCO_2 que ha difundido de la mucosa gástrica es medida en la solución salina con un analizador de gases estándar. En el segundo método, luego de un periodo de intercambio de

10 minutos (determinación semi-contínua), la concentración del CO₂ es determinada en el aire con técnica de absorción de luz infrarroja. Este último método permite la estimación semi-continua y automática con un equipo diseñado específicamente para este uso (Tonocap TC-2000 ®, Datex-Ohmeda / Finland) ^(16,17).

Las principales variables determinadas por tonometría gástrica son la PCO₂G y el PCO₂ gap. La interpretación de las mismas en el escenario del paciente crítico es compleja. Estas variables son un subrogante de la perfusión mucosa gástrica, pero no así del flujo sanguíneo esplácnico. Creteur y col. ⁽¹⁸⁾ analizaron en 36 pacientes adultos, con variables hemodinámicas sistémicas estables (IC 3.3 ± 1.2 L/min/m², PAM 73 ± 11 mmHg) y lactato arterial (LA) de 1.8 ± 1.8 mmol/L, la correlación entre flujo sanguíneo hepatoesplácnico medido por verde de indocianina y variables regionales subrogantes de esta. Estos investigadores encontraron correlación entre flujo sanguíneo hepatoesplácnico y dos variables regionales: saturación de O₂ venosa suprahepática ($r^2 = 0.56$; $p < 0.01$) y gradiente veno-arterial de CO₂ mesentérico ($r^2 = 0.55$; $p < 0.01$). Sin embargo no se encontró correlación entre flujo sanguíneo hepatoesplácnico y el PCO₂ gap.

Dubin y col. ⁽¹⁹⁾ estudiaron en un modelo animal la posibilidad de incremento del PCO₂ gap por dos mecanismos fisiopatológicos diferentes: hipoxia-hipóxica con flujo sanguíneo preservado (injuria pulmonar por ácido clorhídrico) e hipoxia-isquémica (hipovolemia por hemorragia). En este modelo en ovejas, solamente la hipoxia-isquémica se asoció a un significativo incremento del PCO₂ gap (12 ± 10 vs 40 ± 13 mmHg; $p < 0.001$). En un trabajo posterior, Dubin y col. ⁽²⁰⁾ demostraron en un modelo animal de endotoxemia por lipopolisacárido de Escherichia Coli, que el incremento en el PCO₂ gap asociado a la injuria por endotoxemia podía ser prevenido por el aumento del flujo sanguíneo basal en un 50 %. Estos dos elegantes trabajos sugieren que las alteraciones en la PMGI determinada por

tonometría son primariamente indicadores a nivel tisular de hipoperfusión y no de hipoxia.

1.3. Utilidad de la tonometría gástrica en cuidados intensivos

La tonometría gástrica ha sido utilizada tanto como herramienta pronóstica como para guiar el tratamiento en pacientes críticos con disfunción circulatoria. Doglio y col. ⁽²¹⁾ estudiaron en una serie de 80 pacientes críticos la capacidad predictiva del pHi para determinar el riesgo de mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de adultos (UCIA). Esta variable fue determinada a la admisión y a las 12hs de la misma. La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con un pHi <7.35 al ingreso a la unidad (65.4 % vs 43.6 %, $p < 0.04$). En el subgrupo de pacientes con bajo pHi a la admisión, aquellos que persistieron con un valor < 7.35 a las 12hs, aumentaron la probabilidad de muerte comparado con los que corrigieron esta variable (86.7 % vs 36.4 %, $p < 0.01$). Levy y col. ⁽²²⁾ estudiaron en una serie de 95 pacientes ventilados en una UCIA la capacidad predictiva del PCO₂ gap determinado al ingreso y a las 24hs. El incremento del mismo analizado en un modelo de regresión logística múltiple (variable de resultado mortalidad a los 28 días) presentó un odds ratio (OR) de 1.57 con un intervalo de confianza 95 % (IC95%) 1.10-2.24. Un valor de PCO₂ gap de 20 mmHg mostró una sensibilidad de 0.70, especificidad del 0.72 y un área bajo la curva ROC de 0.77 para predecir mortalidad a los 28 días.

En pacientes pediátricos, Casado-Flores y col. ⁽²³⁾ evaluaron el valor del pHi al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para predecir mortalidad y el desarrollo de disfunción múltiple de órganos (DMO) en una serie de 51 pacientes pediátricos críticos (15.7 % de los casos con diagnóstico de sepsis). La mortalidad de los pacientes con pHi <7.30 fue significativamente mayor en comparación con los que ingresaron con un pHi ≥ 7.30 (47.1 %

vs 11.8 %, $p=0.015$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la frecuencia de desarrollo de DMO entre estos dos grupos. A diferencia del trabajo anterior Hatherill y col. ⁽²⁴⁾ estudiaron una serie de 24 pacientes pediátricos con shock séptico (SS) a la admisión a la UCIP. Un $pHi < 7.32$ (21 % de los casos) predijo mortalidad con una sensibilidad del 57 %, especificidad 94 % y cociente de probabilidad positivo (CPP) de 9.5 (mortalidad de la serie 29.2 %).

La utilidad de la tonometría gástrica para guiar el tratamiento de pacientes críticos fue estudiada inicialmente por Gutiérrez y col. ⁽²⁵⁾. Este grupo analizó la posibilidad de modificar la variable de resultado mortalidad optimizando el pHi . En 260 pacientes críticos, el pHi fue medido al ingreso a la UCIA y posteriormente cada 6hs. Con el pHi de ingreso los pacientes fueron divididos en dos grupos: pHi normal (≥ 7.35) o pHi bajo (< 7.35). Posteriormente cada uno de estos grupos fue aleatorizado a dos subgrupos: un grupo control y un grupo tratamiento. En este último la optimización del pHi cuando era < 7.35 se realizó con dos niveles de tratamiento. La primera intervención terapéutica consistió en corregir anormalidades en variables fisiológicas (hipotensión, hipoxia, hipercapnia, anemia, acidosis metabólica o alteraciones en la temperatura central). Si luego de corregir estas, el pHi permanecía < 7.35 se pasaba al segundo nivel de tratamiento que consistía inicialmente en expansiones del volumen intravascular con solución isotónica. Si con esta última conducta no se modifica el pHi finalmente se administraba dobutamina en dos dosis escalonadas de acuerdo a la respuesta (5 y 10 $\mu g/kg/min$). En este trabajo no se encontraron diferencias en la mortalidad entre el grupo tratamiento vs el grupo control cuando el pHi al ingreso fue bajo (37 % vs 36 %). No obstante en los pacientes con pHi normal ingreso la mortalidad fue significativamente menor en el grupo tratamiento vs el grupo control (42 % vs 58 %, $p < 0.01$). En pacientes con SS, Pálizas y col. ⁽²⁶⁾ estudiaron la capacidad de la tonometría para

guiar el tratamiento en 130 pacientes. En este ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) los pacientes fueron asignados a dos diferentes objetivos de resucitación: $IC \geq 3.0/L/min/m^2$ (N=66) vs $pHi \geq 7.32$ (N=64). Estos investigadores no encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre las dos estrategias de resucitación analizadas (30.3 % vs 28.1 %, p 0.98). En el único meta-análisis publicado hasta el momento Zhang y col.⁽²⁷⁾ seleccionaron 6 ECCA en donde se estudió la capacidad de la tonometría gástrica para guiar la optimización de la hemodinamia en pacientes críticos. Esta tecnología de monitoreo demostró una significativa reducción de la mortalidad cuando fue utilizada para guiar el tratamiento comparada con un grupo control (OR 0.732, IC95% 0.536-0.999, p 0.049). Sin embargo cuando se excluyen los pacientes con valores de pHi normal a la admisión no se observa este efecto sobre la mortalidad (OR 0.736, IC95% 0.506-1.071, p 0.109).

En niños críticamente enfermos no contamos con estudios que hayan evaluado la capacidad de la tonometría gástrica para guiar la adecuación de la hemodinamia en estados de shock.

1.4. Planteo del problema general

Como señalamos en el inicio de esta introducción la búsqueda de un monitor que permita determinar el estado de la PMGI se focalizó en la utilidad de la tonometría gástrica intermitente o semi-continua para conocer su capacidad para predecir eventos adversos en pacientes críticos (mortalidad o DMO). Este método de evaluación de las modificaciones en la PMGI secundarias a alteraciones de la hemodinamia sistémica también ha sido estudiado como una variable sensible para guiar la optimización de la función cardiovascular en escenarios de shock. El monitoreo de la PMGI con tonometría gástrica ha sido mayormente estudiado en pacientes adultos críticos que en niños con condiciones de disfunción

cardiovascular aguda. En esta población de pacientes no están claramente definidas las siguientes ventajas de la utilización de las variables de PMGI obtenidas por este método de monitoreo hemodinámico regional:

- Capacidad predictiva del monitoreo de la PMGI en el escenario de disfunción cardiovascular posterior a cirugía cardiovascular (CCV) con circulación extracorpórea (CEC).
- Cambio de las variables de PMGI asociado a las drogas utilizadas en la resucitación del shock séptico (SS).

Es por esto que pretendemos estudiar la utilidad de la tonometría gástrica en estos dos grupos de pacientes pediátricos críticamente enfermos.

2. OBJETIVOS

2.1 General

- Estudiar en pacientes pediátricos críticamente enfermos la utilidad de evaluar la PMGI por tonometría gástrica para determinar el riesgo de eventos adversos postoperatorios y el impacto hemodinámico regional de las drogas inotrópicas y vasoconstrictoras utilizadas en el tratamiento de estados de shock.

2.2 Específicos

- Determinar en pacientes pediátricos admitidos a la UCIP para el cuidado postoperatorio (PO) de CCV con CEC, la asociación entre valores de pHi bajos y el desarrollo de los siguientes eventos adversos: mortalidad, DMO y complicaciones infecciosas.
- Determinar en pacientes pediátricos admitidos a la UCIP con SS refractario a fluidos y dopamina (DP), si la administración de epinefrina (EN) o norepinefrina (NE), de acuerdo a recomendaciones estandarizadas de manejo hemodinámico del SS en esta población de pacientes, se asocia a una disminución de la PMGI.

3. PH INTRAMUCOSO GÁSTRICO EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR EN PEDIATRÍA.

3.1. Introducción

El óptimo manejo de la hemodinamia en los pacientes pediátricos durante el PO de CCV con CEC depende de un temprano reconocimiento y tratamiento del Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBGC) y la hipoperfusión tisular asociada al mismo. El SBGC es una grave complicación que puede presentarse en el PO de CCV en pediatría. Wernovsky G y col.⁽²⁸⁾ determinaron el índice cardíaco (IC) por termodilución en 122 pacientes < 3 meses durante el PO de CCV de corrección de Transposición de Grandes Vasos. Estos autores encontraron en el 92.6 % de los casos una disminución del 32.1 ± 15.4 % de esta variable hemodinámica durante las primeras 12 hs de PO. La frecuencia de SBGC (IC < 2.0 L/min/m² al menos en una de las determinaciones durante las primeras 24hs de PO) fue de 23.8 %.

Los métodos para valorar la hemodinamia sistémica como la determinación de: frecuencia cardíaca (FC); presión arterial media (PAM); presión venosa central (PVC) o la determinación directa del IC por termodilución no permiten identificar alteraciones regionales en la perfusión tisular (PT). En este sentido el pHi determinado por tonometría gástrica ha demostrado ser una variable confiable para detectar hipoperfusión esplácnica. Maynard N y col.⁽²⁹⁾ investigaron la importancia de la isquemia esplácnica en 83 pacientes adultos con fallo circulatorio al comparar las determinaciones de pHi con métodos convencionales de evaluación de la oxigenación tisular durante las primeras 24hs en la UCIA. Las variables de hemodinamia sistémica y regional fueron determinadas a la admisión, 12hs y 24hs. El pHi fue significativamente diferente entre los pacientes que sobrevivieron vs fallecidos en las

determinación a la admisión y 24hs (7.40 vs 7.28 y 7.40 vs 7.24 respectivamente, $p < 0.001$). Entre estos dos grupos de pacientes no se encontraron diferencias significativas en las determinaciones de IC, DO_2 y VO_2 durante las primeras 24hs de cuidados intensivos que permitieran predecir este resultado final. Un pHi bajo mostró un CPP de 2.32 para predecir mortalidad y fue el único predictor independiente de este resultado final.

El pHi también ha probado su utilidad para predecir complicaciones en el PO de CCV en pacientes adultos. Fiddian-Green R y col. ⁽³⁰⁾ demostraron la operatividad del pHi para predecir complicaciones durante las primeras 72hs del PO de CCV electiva. El pHi fue medido en 85 pacientes durante el intraoperatorio y en forma horaria durante las siguientes 6hs. El 9.4 % de los casos presentaron complicaciones severas durante el PO (infarto miocárdico o falla cardíaca aguda) y/o fallecieron. Un $pHi < 7.32$ presentó una sensibilidad del 100 %, especificidad 55.8 % y un CPP de 2.26 para predecir la ocurrencia de las mismas. Fue además el mejor predictor al ser comparado con otras variables (IC, PAM y pH arterial). La utilidad de la determinación del pHi durante el periodo intraoperatorio y su relación con eventos adversos en el PO fue también estudiada por Mythen M y col. ⁽³¹⁾. Estos investigadores estudiaron 51 pacientes, 32 de los cuales (63 %) presentaron $pHi < 7.32$ al finalizar la cirugía. Cuando este grupo de pacientes fue comparado con los que terminaron el periodo intraoperatorio con un $pHi \geq 7.32$, el grupo con pHi bajo presentó una significativa mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias: falla multiorgánica, infección de herida quirúrgica, fallo cardíaco, reapertura de tórax, etc. (43.7 % vs 4.3 %, $p 0.0039$). Un bajo pHi demostró una sensibilidad del 93.3 %, especificidad 50 % y un CPP de 1.87 para predecir eventos adversos durante el PO en esta cohorte de pacientes.

En pacientes neonatales o pediátricos la determinación del pHi durante el PO de CCV no ha demostrado su utilidad para predecir resultados o complicaciones ^(32, 33). En una cohorte de

35 pacientes con edades entre 5 días-15 años Wippermann C y col. ⁽³²⁾ estudiaron el pHi durante el intraoperatorio y las primeras 48hs de PO. El 17 % de los pacientes presentó DMO. Estos 6 pacientes presentaron un bajo pHi (mediana 7.23, rango 7.14-7.28) pero estos valores no fueron significativamente diferentes al compararlo con el grupo sin disfunción de órganos (p 0.65). La capacidad predictiva de un valor de pHi < 7.32 como el utilizado en CCV de pacientes adultos evidenció una sensibilidad del 100 % pero una muy baja especificidad: 13.9 % (CPP 1.16). Duke T y col. ⁽³³⁾ analizaron en 90 pacientes pediátricos la capacidad predictiva del pHi, duración de CEC, PAM, IC, LA, etc. para anticipar los siguientes eventos adversos: paro cardíaco, reapertura de tórax, fallo múltiple de órganos y muerte. Las determinaciones se realizaron al ingreso a UCIP, 4, 8, 12 y 24hs de PO. Doce pacientes (13.3 %) desarrollaron al menos uno de los eventos adversos señalados anteriormente. El tiempo de CEC >150 min. y el LA >4 mmol/L a las 4 y 8hs de PO presentaron la mejor capacidad predictiva. Los OR (IC95%) de estos predictores fueron respectivamente: 13.7 (3.3-57.2), 8.3 (1.8-38.4) y 9.3 (1.9-44.3). El pHi no demostró ser una variable útil para anticipar eventos adversos en esta cohorte de pacientes.

Teniendo en cuenta esta evidencia contradictoria entre pacientes adultos vs niños en relación a la capacidad del pHi para predecir eventos adversos durante el PO de CCV diseñamos el presente trabajo. El objetivo del mismo fue determinar en pacientes pediátricos admitidos a la UCIP para cuidados PO de CCV con CEC, la asociación entre valores de pHi bajos y el desarrollo de los siguientes eventos adversos: mortalidad, DMO y complicaciones infecciosas.

3.2. Material y métodos

3.2.1. Diseño

Estudio prospectivo de cohorte, realizado en la UCIP del Hospital Italiano de Buenos Aires, unidad multidisciplinaria de 18 camas, con un promedio de 700 admisiones anuales.

3.2.2. Población estudiada

Se incluyeron 70 pacientes pediátricos consecutivos con edades entre 1 mes y 16 años, ingresados a la UCIP entre marzo 1994 y febrero 1997 luego de CCV electiva con CEC. La frecuencia de las distintas operaciones realizadas, se muestra en la tabla 1. El único criterio de exclusión fue la presencia de hemorragia digestiva durante el período de estudio.

Tabla 1. Frecuencia de Cardiopatías y/o Tipo de Reparación Quirúrgica

Cardiopatía y/o Reparación Quirúrgica	N (%)
Anastomosis Cavo-Pulmonar (Cirugía de Glenn o Fontan)	17 (24.3)
Corrección de Tetralogía de Fallot	15 (21.4)
Corrección de Defecto del Septum Interventricular	11 (15.7)
Corrección de Defecto del Septum Interauricular	10 (14.3)
Corrección de Canal Auriculoventricular	5 (7.2)
Corrección de Anomalía del Retorno Venoso Pulmonar	3 (4.3)
Corrección de Doble Salida del Ventrículo Derecho	2 (2.9)
Otras	7 (10)

3.2.3. Protocolo de Cuidados Intraoperatorios

En la inducción anestésica se utilizó tiopental (1-2 mg/kg/dosis) mientras que el mantenimiento de la misma se realizó con isoflurano y fentanilo (10-15 µg/kg/hora). Como relajante muscular fue usado vecuronio (0.1 mg/kg/dosis). La CEC con o sin cardioplejía según lo indicado, se realizó con una bomba de rodillo (Sarns 7000 MR) manteniéndose un flujo continuo de 2.4/L.min.m². El sistema de CEC fue pre-llenado con una solución de lactato de Ringer, glóbulos rojos sedimentados y plasma. Los gases sanguíneos no fueron corregidos para temperatura (alfa-stat). La mayor parte de las cirugías fueron efectuadas en normotermia.

3.2.4. Protocolo de Cuidados Postoperatorios

Treinta y nueve pacientes (56 %) permanecieron en asistencia respiratoria mecánica durante las primeras 12hs. En estos casos la analgesia y sedación fue mantenida con una infusión continua de fentanilo (1-3 µg/kg/hora) conjuntamente con dosis intermitentes de midazolam (0.1 mg/kg/dosis). Durante el período de estudio se determinó la PAM en forma continua y la PVC en forma intermitente. En las primeras 24hs de PO el aporte endovenoso de cristaloides fue un 50 % del requerimiento basal en relación al peso corporal en kg. El reemplazo de las pérdidas por drenajes y optimización de la volemia fue realizado con solución coloide isotónica (Haemaccel ®; Hoechst; UK). Sesenta y dos pacientes (89 %) requirieron durante las 48hs iniciales de PO soporte hemodinámico con drogas inotrópicas: DP, EN y dobutamina (DB), esta última en el 74 % de los casos como única droga.

3.2.5. Protocolo de estudio

Dentro de la primera hora de ingreso a la UCIP se colocó en todos los pacientes un tonómetro nasogástrico 7 French (TRIP Sigmoid Catheter®, Tonometrics Inc. / USA). La correcta posición del mismo se controló con una radiología de abdomen. El balón de silicona fue llenado con 2.5 ml de solución salina. Luego de un tiempo de equilibrio de 1 hora el primer ml aspirado fue descartado y el volumen restante de la muestra se envió al laboratorio en condiciones anaeróbicas para la determinación de la PCO_2G (ABL 330 Radiometer, Copenhagen, Denmark). El pHi se calculó utilizando una modificación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch: $pHi = 6.1 + \log_{10} (HCO_3^- \text{ arterial} / 1.14 \times PCO_2G \times 0.03)$, donde 1.14 es el factor de equilibrio recomendado por el fabricante, PCO_2G es la presión parcial de CO_2 en la solución salina del tonómetro y 0.03 la constante de solubilidad del CO_2 en plasma. Un valor de $pHi \leq 7.32$ fue considerado anormal ⁽³⁴⁾. En todos los casos se administró ranitidina (3 mg/Kg/día EV) para disminuir la generación intraluminal de CO_2 por retrodifusión ⁽³⁵⁾. El pHi fue medido dentro de las dos primeras horas (pHi 0-2hs) y a las 12hs de la admisión a UCIP (pHi 12hs). Este periodo de tiempo para la determinación del pHi fue seleccionado teniendo en cuenta que las primeras 12hs del PO de CCV constituyen la etapa de mayor vulnerabilidad de la hemodinamia sistémica y posiblemente regional (hipoperfusión esplácnica) como fue señalado por Wernovsky G y col. ⁽²⁸⁾. A partir de estas dos determinaciones los pacientes fueron divididos en tres grupos:

- Grupo A = pHi 0-2hs ≤ 7.32 y pHi 12hs ≤ 7.32
- Grupo B = pHi 0-2hs > 7.32 y pHi 12hs > 7.32
- Grupo C = pHi 0-2hs ≤ 7.32 y pHi 12hs > 7.32 o pHi 0-2hs > 7.32 y pHi 12hs ≤ 7.32

El valor de pHi no se informó al médico a cargo del cuidado del paciente.

3.2.6. Variables estudiadas

Los eventos adversos o variables primarias (dependientes) registradas durante la estadía del paciente en la UCIP fueron definidas de acuerdo a los siguientes criterios:

- Mortalidad, ocurrencia de la misma durante la estadía en la UCIP.
- DMO durante la primera semana de PO. Los criterios utilizados fueron modificados de los propuestos por Seghaye y col. ⁽³⁶⁾ y pueden verse en la tabla 2.
- Complicaciones infecciosas, fueron determinadas según los criterios de Saez-Llorens / McCracken ⁽³⁷⁾ los cuales se muestran en la tabla 3.

Tabla 2. Criterios de Disfunción Múltiple de Órganos

Sistema	Criterio de disfunción
Respiratorio	Asistencia respiratoria mecánica por más de 4 días, con $FiO_2 > 40 \%$, $PEEP > 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ y $PO_2 / FiO_2 < 200$ en ausencia de shunt residual.
Hepático	Glutámico oxalacética transaminasa $> 400 \text{ UI/L}$ y tiempo de protrombina $< 50 \%$.
Renal	Oliguria (diuresis $< 1 \text{ ml/kg/hora}$ o en pacientes de $> 40 \text{ kg}$ $< 40 \text{ ml/hora}$) o anuria y creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$ o diálisis peritoneal o hemodiálisis.
Coagulación	Coagulación intravascular diseminada: prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina acompañado de productos de degradación del fibrinógeno positivos y dímero-d $> 1000 \text{ mcg/dl}$.

Neurológico	Puntaje de Glasgow <9 en ausencia de drogas depresoras del sistema nervioso central.
-------------	--

Tabla 3. Definiciones de Complicaciones infecciosas

Complicación Infecciosa	Definición
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)	Dos o más de los siguientes cuatro criterios: 1-Hipertermia o hipotermia (temperatura rectal > 38 o < 36 C°); 2-Taquicardia (frecuencia cardíaca > percentil 95 para edad). 3-Taquipnea (frecuencia respiratoria > percentil 95 para edad) 4-Leucocitosis (leucocitos/mm ³ >16.000 en <2 años, >14.000 de 2-12 años y >12.000 en >15 años) o leucopenia (leucocitos/mm ³ <4000).
Sepsis	SRIS debido posiblemente a una infección.
Síndrome de sepsis	Sepsis acompañada de uno o más de los siguientes marcadores de hipoperfusión: hipoxia (PO ₂ <80 mmHg); oliguria (diuresis < 1ml/kg/hs); cambios en el estado mental; LA >2.2 mMol/L.
Shock séptico	Síndrome de sepsis más hipotensión arterial: presión arterial sistólica <65 (<1 año); <75 (>1 año) y <80 (>12 años) mmHg.

Se registraron además las siguientes variables secundarias (independientes): edad (años);

Puntaje de Riesgo de Mortalidad Pediátrico (PRISM) ⁽³⁸⁾; PAM horaria durante las primeras 12 hs del PO; tiempos de CEC (T-CEC) y clampeo aórtico (T-CA). Conjuntamente con cada medición de PCO₂G se determinó: estado ácido base arterial (ABL 330 Radiometer, Copenhagen, Denmark) al ingreso (pH arterial 0-2hs) y a las 12hs del mismo (pH arterial 12hs) y LA (YSI 1500 Instrument Co) al ingreso (LA 0-2hs) y a las 12 hs (LA 12hs).

3.2.7. Plan de análisis estadístico

La frecuencia de las variables primarias entre los tres grupos fue comparada utilizando la prueba de Wilk's (Cociente de Probabilidad Logarítmica G²). Cuando se encontró una diferencia significativa en un evento adverso, se determinó el valor del Chi-Cuadrado Estandarizado (X²) en cada grupo. Estos coeficientes permitieron identificar el grupo causante del significativo valor de p encontrado a través de la prueba de Wilk's. El análisis de las variables secundarias en cada grupo fue realizado con la prueba de Kruskal-Wallis. Cuando se encontró una diferencia significativa en una variable secundaria, esta fue analizada utilizando la prueba de comparaciones múltiples de Dunn. Los datos son mostrados como medias $\pm$ DS. En todos los casos se eligió un nivel de significación de p <0.05. El procesamiento estadístico fue realizado con el software Statistica 5.1/97 (StatSoft Corp, Tulsa, USA).

3.2.8. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y enmiendas posteriores, las guías

de Buenas Prácticas Clínicas de la de Conferencia Internacional de Armonización ICH y las leyes regulatorias locales. Los datos del estudio fueron recolectados y manejados por el investigador principal en forma confidencial de manera anónima. La base de datos donde se incluyeron los mismo no contenía información de identificación personal. La participación en el estudio fue certificada por el procedimiento de consentimiento verbal por los padres o tutores. El estudio no ocasionó ningún costo para el paciente o su cobertura de salud. El mismo fue financiado por el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

3.3. Resultados

Características de los pacientes: en el protocolo de estudio se incluyeron 70 pacientes. Se excluyó un paciente por presentar hemorragia digestiva. La edad promedio fue de 4.0 (3.8) años; 40 (57 %) pacientes pertenecieron al sexo masculino. Los T-CEC y T-CA fueron 102.4 (36.9) y 48.6 (29.1) minutos respectivamente. Durante el periodo de estudio de 12hs el hematocrito fue 35.5 (4.7) %, en ningún paciente se administró bicarbonato de sodio. No se presentaron complicaciones vinculadas a la colocación del tonómetro.

Eventos adversos durante el PO: dieciséis niños (23 %) presentaron uno o más eventos adversos. El evento adverso descrito con mayor frecuencia fue complicaciones infecciosas: 13 pacientes (81 %). En el análisis global de las variables primarias, se encontraron diferencias significativas únicamente en la frecuencia de mortalidad ($p < 0.035$) y DMO ($p < 0.029$) (tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de Eventos Adversos en Grupos A, B y C

Evento Adverso	Grupo A 15 ^a (21.4)	Grupo B 28 (40)	Grupo C 27 (38.6)	Valor p ^b
Mortalidad	3 ^c (20)	0	2 (7.4)	<0.035
Disfunción Múltiple de Órganos	3 ^d (20)	0	1 (3.7)	<0.029
Complicaciones Infecciosas	6 (40)	3 (10.7)	4 (14.8)	0.071

Nota: ^a Número de pacientes y (%); ^b Prueba de Wilk's (Cociente de Probabilidad Logarítmica G²); ^c Chi-Cuadrado Estandarizado (X²) 1.87; ^d Chi-Cuadrado Estandarizado (X²) 2.31.

Las diferencias entre las variables secundarias estudiadas en forma global en los tres grupos se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Variables secundarias en Grupos A, B y C

Variable	Grupo A n=15	Grupo B n=28	Grupo C n=27	Valor p ^a
Edad (años)	4.31 (4.9)	3.49 (4.4)	4.17 (2.7)	0.234
Puntaje de PRISM	11.3 (5.4)	8.8 (4.2)	10.8 (5)	0.227

T-CEC (minutos)	111.4 (31.9)	95.8 (38)	104.3 (38.4)	0.237
T-CA (minutos)	52.1 (25.6)	46.2 (30.6)	49.2 (30.1)	0.775
PAM (mmHg)	71 (11.4)	70.2 (11.2)	75.4 (10)	0.203
pHi 0-2hs	7.25 (0.06)	7.42 (0.07)	7.28 (0.10)	<0.0001
pHi 12hs	7.19 (0.26)	7.45 (0.09)	7.37 (0.08)	<0.0001
PCO ₂ G 0-2hs	41.86 (7.01)	32.35 (5.41)	43 (11.2)	<0.001
PCO ₂ G 12hs	40.73 (6.11)	29.78 (6.32)	33.6 (6.4)	<0.0001
pH arterial 0-2hs	7.41 (0.06)	7.42 (0.06)	7.38 (0.05)	0.194
pH arterial 12hs	7.36 (0.07)	7.41 (0.04)	7.40 (0.03)	0.105
LA 0-2hs	2.84 (2.02)	2.49 (1.35)	2.75 (1.52)	0.762
LA 12hs	2.80 (3.20)	1.81 (0.99)	1.86 (0.83)	0.701

Nota: ^a Prueba de Kruskal-Wallis; Puntaje de Riesgo de Mortalidad Pediátrico (PRISM); tiempo de circulación extracorpórea (T-CEC); tiempo de clampeo aórtico (T-CA); presión arterial media (PAM); pH intramucoso gástrico 0-2hs (pHi 0-2hs); pH intramucoso gástrico 12hs (pHi 12hs); PCO₂ gástrica 0-2hs (PCO₂G 0-2hs); PCO₂ gástrica 12hs (PCO₂G 12hs); lactato arterial 0-2hs (LA 0-2hs) y lactato arterial 12hs (LA 12hs).

Se encontraron diferencias significativas únicamente en las siguientes 4 variables

tonométricas: pHi 0-2hs, pHi 12hs, PCO₂G 0-2hs y PCO₂G 12hs. En la tabla 6 se observa los resultados de la prueba de comparaciones múltiples de Dunn. Solamente al comparar el grupo A vs B se encontraron diferencias significativas en las 4 variables señaladas anteriormente.

**Tabla 6. Análisis de comparaciones múltiples en variables secundarias tonométricas
(Prueba de comparaciones múltiples de Dunn)**

Grupos	pHi 0-2hs	pHi 12hs	PCO ₂ G 0-2hs	PCO ₂ G 12hs
A vs B	<0.0001	<0.0001	<0.0085	<0.0001
A vs C	0.56	<0.0041	0.92	<0.0087
B vs C	<0.0001	<0.01	<0.0002	0.07

Nota: pH intramucoso gástrico 0-2hs (pHi 0-2hs); pH intramucoso gástrico 12hs (pHi 12hs); PCO₂ gástrica 0-2hs (PCO₂G 0-2hs) y PCO₂ gástrica 12hs (PCO₂G 12hs).

Mortalidad: cinco pacientes fallecieron (7.1 %). Cuatro niños murieron dentro de las primeras 72 hs debido a shock cardiogénico. Un solo caso ocurrió fuera de este periodo (sexto día de PO) consecuencia de shock séptico. La frecuencia de mortalidad fue de 20 % en el grupo A (3 pacientes) y 7.4 % (2 pacientes) en el grupo C. No falleció ningún niño en el grupo B. El número de muertes en el grupo A presentó el mayor valor de X² (1.87) (tabla 4). Ningún paciente falleció luego del egreso de la UCIP.

DMO: cuatro pacientes (5.7 %) desarrollaron DMO. La frecuencia de este evento adverso fue 20 % en el grupo A (3 pacientes) y 3.7 % en el grupo C (1 paciente). Ningún niño presentó DMO en el grupo B. Los sistemas afectados con mayor frecuencia fueron: renal 100 %, coagulación 100 % y hepático 75 %. El número de pacientes con DMO en el grupo A presentó el mayor valor de X^2 (2.31) (tabla 4).

Complicaciones infecciosas: trece pacientes (18.5 %) presentaron complicaciones infecciosas durante el PO. Todos estos pacientes recibieron antibióticos de manera empírica hasta que los resultados de los cultivos estuvieron disponibles. Solo en 4 casos (30.8%) se aisló un microorganismo. Las frecuencias de complicaciones infecciosas fueron: grupo A 40 % (6 pacientes), grupo B 10.7 % (3 pacientes) y grupo C 14.8 % (4 pacientes). Las complicaciones infecciosas más frecuentes fueron: SRIS 38.5% (5 pacientes), sepsis 30.8% (4 pacientes), síndrome de sepsis 23 % (3 pacientes) y SS 7.7% (1 paciente). Los valores de X^2 no fueron calculados ya que no se encontraron diferencias con la prueba de Wilk's.

3.4. Discusión

Para nuestro conocimiento dos trabajos, hasta el momento de la comunicación de nuestros resultados, estudiaron la utilidad de la determinación del pHi por tonometría gástrica en pacientes pediátricos durante el PO de CCV ^(32, 33). Wippermann y col. ⁽³²⁾ evaluaron el pHi en 35 pacientes al finalizar la CEC, al ingreso a la UCIP y a las 6, 12, 24, 48 y 72 hs de PO. Seis pacientes (17 %) presentaron criterios de DMO. En este grupo no se encontraron diferencias en el promedio de valores de pHi al compararlos con los pacientes que no

presentaron esta complicación. La mayor cohorte de pacientes en quienes se analizó el pHi durante el PO de CVV es la publicada por Duke y col. ⁽³³⁾. Estos autores determinaron el pHi en 90 pacientes. Las determinaciones se realizaron a la admisión a cuidados intensivos, 4, 8, 12 y 24hs de PO. Doce pacientes (13.3 %) presentaron uno o más de los siguientes eventos adversos: paro cardíaco, requerimiento de apertura de tórax, fallo múltiple de órganos y muerte. El tiempo de CEC >150 min. y el LA >4 mmol/L a las 4 y 8hs de PO presentaron las mejores capacidades predictivas. En esta cohorte de pacientes el pHi no demostró ser una variable útil para anticipar eventos adversos.

En el presente estudio dos determinaciones de pHi ≤ 7.32 (Grupo A) se asociaron significativamente con una mayor frecuencia de mortalidad y DMO. Estas dos variables mostraron significativas diferencias en el análisis global de los tres grupos (prueba de Wilk's). El número de muertes en este grupo alcanzó el mayor valor de X^2 lo cual permite considerarlo como el determinante del valor de p significativo encontrado a través de la prueba de Wilk's. En este mismo grupo el número de pacientes con DMO presentó el mismo comportamiento. Las frecuencias de complicaciones infecciosas no mostraron diferencias significativas entre grupos a través de la prueba de Wilk's. La contribución del SRIS dentro de los criterios para definir complicaciones infecciosas puede ser la causa de una sobreestimación de la frecuencia de este evento adverso en el grupo A.

La hipoperfusión mesentérica secundaria al SBGC, podría explicar la asociación entre pHi bajo y una mayor frecuencia de eventos adversos encontrada en nuestra serie. La disminución de la perfusión mesentérica determina un aumento de la permeabilidad intestinal y la posibilidad de translocación de bacterias y/o endotoxina ⁽³⁹⁾. El pasaje de endotoxina a la circulación por este mecanismo puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica y el posterior desarrollo de DMO. La participación del sistema

inflamatorio (activación del sistema de contacto) en la génesis de DMO en estos pacientes ha sido señalada por Mythen y col. ⁽⁴⁰⁾.

El papel de la CEC en la fisiopatología de estas complicaciones durante el PO de CCV es controvertido. Ohri y col. ⁽⁴¹⁾ encontraron en un grupo de 41 pacientes un aumento reversible de la permeabilidad intestinal durante los cinco primeros días de PO. En esta serie el mayor aumento en la permeabilidad intestinal se presentó en los casos con tiempos de CEC mayores de 100 minutos. No obstante estos autores no correlacionaron este incremento de la permeabilidad intestinal con la ocurrencia de eventos adversos durante el PO. Riddington y col. ⁽⁴²⁾ estudiaron la relación entre permeabilidad intestinal, pHi y endotoxemia en 50 pacientes durante el PO de CCV. Estos investigadores no pudieron probar la asociación entre incremento de la permeabilidad intestinal e isquemia mesentérica o endotoxemia. En este trabajo el único evento adverso estudiado fue el tiempo de internación (una variable indirecta de complicaciones durante el PO).

Como conclusión en pacientes pediátricos, durante las primeras 12 hs de PO de CCV, encontramos una significativa asociación entre la presencia de acidosis mucosa intragástrica y mortalidad y DMO. La medición de esta variable con una mayor frecuencia o la determinación continua del mismo ⁽⁴³⁾, podrían mejorar la utilidad del pHi durante el PO de CCV para predecir eventos adversos en pacientes pediátricos.

4. SHOCK SÉPTICO EN PEDIATRÍA - EFECTO DE LOS INOTRÓPICOS Y VASOPRESORES SOBRE LA PERFUSIÓN MUCOSA GÁSTRICA.

4.1. Introducción

4.1.1. Importancia de la sepsis en pediatría

En el año 2013 la campaña Sobreviviendo a la Sepsis, una iniciativa mundial coordinada por un comité de 68 expertos, en representación de 30 organizaciones internacionales, realizó una nueva actualización de la Guía de Práctica Clínica publicada por la misma organización en el 2008 ⁽⁴⁴⁾. Esta guía basada en la mejor evidencia disponible busca disminuir la elevada mortalidad por sepsis en el mundo. En la misma se incluyen recomendaciones para el manejo de los pacientes con sepsis adultos y pediátricos. La frase de inicio de la sección pediátrica de esta guía, señala a la sepsis *“como la principal causa de muerte en niños en los países industrializados”* mostrando de esta manera el alto impacto que tiene esta enfermedad en las áreas de emergencia y UCIP.

En EE.UU la mortalidad por sepsis ha sido estimada entre 10.8-21.1 % ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. En este país, la mortalidad por sepsis en pediatría disminuyó en las pasadas décadas. La sepsis severa permanece como la principal causa de muerte en niños con 4.300 muertes anuales (7 % de la mortalidad en pediatría) con un costo estimado de 1.97 billones de U\$ ⁽⁴⁶⁾.

Recientemente Schlapbach y col. ⁽⁴⁸⁾ estudiaron la frecuencia de infecciones severas en una cohorte conformada por todos los niños <16 años que requirieron ser admitidos a las UCIP de Australia y Nueva Zelanda entre 2002-2013. Sobre un total de 97.127 admisiones la frecuencia de infecciones severas fue del 12 %. De estas un 25 % correspondió a sepsis y

un 18 % a SS. La mortalidad de los pacientes con SS fue del 17 % mientras que la del total de las admisiones a UCIP fue del 3 %. Comparando los periodos 2008-2013 vs 2002-2007 el riesgo ajustado de mortalidad fue significativamente menor para el grupo de pacientes con sepsis (OR 0.66, IC95% 0.47-0.93, p 0.016). Por el contrario se mantuvo sin cambios para los pacientes con SS (OR 0.79, IC95% 0.61-1.01, p 0.065).

En Sudamérica los principales estudios publicados son los realizados por Mangia y col. ⁽⁴⁹⁾, Jaramillo-Bustamante y col. ⁽⁵⁰⁾ y Souza ⁽⁵¹⁾ y col. En el primer estudio se analizaron las admisiones pediátricas a los hospitales afiliados al sistema de salud nacional en Brasil entre 1992-2006. Se registraron un total de 556.073 niños con diagnóstico de sepsis. La mortalidad de esta serie fue del 19.9 %. El segundo estudio fue conducido en Colombia. En el mismo se incluyeron 1051 pacientes admitidos a 19 UCIP entre 2009-2010. La mortalidad en esta serie fue del 18 %. El tercer estudio analizó la prevalencia de sepsis dentro de las primeras 24hs de admisión en 21 UCIP de cinco países de Sudamérica entre junio y septiembre del 2011. En esta cohorte se incluyeron 1090 pacientes, la prevalencia de sepsis fue 42.6 %, dentro de este grupo 19.8 % presentaron SS. La mortalidad fue 14.2 % y 23.1 % respectivamente. El 21 % de las muertes ocurrió dentro de las primeras 24hs de admisión.

En Argentina un solo estudio analizó el resultado final de la sepsis en las UCIP. La Sociedad Argentina de Pediatría realizó un estudio transversal en 60 UCIP durante un periodo de dos meses en 2008 ⁽⁵²⁾. Se incluyeron 333 pacientes con sepsis severa y la mortalidad comunicada fue 33.5 %.

4.1.2. Definición de shock séptico

Recientemente un grupo internacional de expertos (3^{er} Consenso Internacional para la

Definición de Sepsis y SS) ⁽⁵³⁾ han propuesto criterios diagnósticos de SS utilizando las siguientes tres herramientas: 1)-proceso de Delphi; 2)-análisis de los pacientes incluidos en tres grandes bases de datos (Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2005-2010, N=28.150; University of Pittsburgh Medical Center 2010-2012, N=1.309.025 y Kaiser Permanente Northern California 2009-2013, N=1.847.165) y 3)-revisión sistemática de 44 artículos seleccionados. Estos autores proponen definir al SS como un subgrupo de pacientes con diagnóstico de sepsis, los cuales presentan alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas asociadas a un mayor riesgo de mortalidad. Este grupo puede ser identificado usando el criterio clínico de hipotensión que requiere vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg conjuntamente con un LA >2 mmol/L luego de una adecuada resucitación con fluidos. Estos pacientes presentaron un elevado riesgo de mortalidad: 42.3 % (IC95% 41.2-43.3).

En niños las definiciones de SS actualmente más utilizadas son las propuestas por el Colegio Americano de Cuidados Críticos (American College of Critical Care Medicine - ACCM). Estas definiciones están incluidas en una guía de práctica clínica para el manejo hemodinámico del SS desarrollada por esta asociación. La primera versión de esta guía fue presentada en el año 2002 e incluida en el manual de Soporte Vital Pediátrico Avanzado (Pediatric Advanced Life Support / American Heart Association - PALS) ⁽⁵⁴⁾ del mismo año. En el 2007 se realiza la primera actualización, la cual fue publicada en el 2009 ⁽⁵⁵⁾. Las principales recomendaciones de soporte hemodinámico de esta guía se muestran en el Anexo (página 112).

Han y col. ⁽⁵⁶⁾ demostraron que la utilización de esta guía de manejo hemodinámico inicial del SS se asoció a una significativa reducción de la mortalidad. Estos investigadores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 91 pacientes pediátricos admitidos a

servicios de emergencias de hospitales de comunidad con diagnóstico de SS y posteriormente derivados al Hospital de Niños de Pittsburgh. El 29 % de los pacientes fallecieron. El 30 % de los pacientes fue resucitado de acuerdo a la guía ACCM-PALS, la mortalidad de este grupo fue del 8 %. En el 70 % restante el tratamiento inicial del shock no fue consistente con las recomendaciones de esta guía, esto se asoció a una significativa mayor mortalidad: 38 % ($p < 0.001$).

La guía de manejo hemodinámico estandarizado del SS en pediatría desarrollada por la ACCM ⁽⁵⁵⁾ establece cuatro categorías de shock, las cuales son definidas combinando características clínicas y la respuesta al tratamiento que está recibiendo el paciente:

- *Shock Frío o Caliente*. Disminución de la perfusión sistémica (alteración del sensorio; relleno capilar >2 segundos “shock frío” o relleno capilar rápido “shock caliente”). Pulsos periféricos disminuidos, “shock frío” o amplios “shock caliente”. Extremidades frías y moteadas “shock frío”. Disminución de la diuresis (<1 ml/kg/hora).
- *Shock Refractario a Fluidos y DP*. Shock que persiste luego de la administración ≥ 60 ml/kg de fluidos y DP a $10 \mu\text{g/Kg/min}$.
- *Shock Resistente a Catecolaminas*. Shock que persiste luego de la administración de EN o NE.
- *Shock Refractario*. Shock que persiste luego del uso dirigido por objetivos de inotrópicos, vasopresores, vasodilatadores y mantenimiento de una adecuada condición metabólica (glucosa y calcio) y hormonal (tiroides, hidrocortisona, insulina).

4.1.3. Perfusión sistémica en el shock séptico

En pacientes adultos los estados de sepsis están caracterizados por un aumentado GC y una disminución de la EO_2 ⁽⁵⁷⁾. Este estado “hiperdinámico” es la condición circulatoria sistémica que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con SS asociado a patologías médicas o quirúrgicas (84 % y 86 % respectivamente) ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. A diferencia de los adultos, los pacientes pediátricos no presentan un patrón predominante de alteración de la hemodinamia sistémica. En 1998, Ceneviva y col. ⁽⁶¹⁾ publicaron la primera gran serie de niños con SS y monitoreo hemodinámico invasivo con catéter de Swan Ganz. Los 60 pacientes incluidos fueron refractarios a fluidos y el monitoreo se inició dentro de las 6 primeras horas del tratamiento del shock. El 58 % de los pacientes presentó IC bajo, 20 % mostraron IC elevado con disminución del Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas (IRVS). El 22 % restante desarrolló una combinación de disfunción cardíaca y vascular. Cuatro pacientes mostraron un cambio completo del patrón hemodinámico inicial durante las primeras 48hs. La mortalidad a los 28 días en esta serie fue del 20 %. Este es el primer trabajo en demostrar que los pacientes pediátricos a diferencia de los adultos tienen más frecuentemente un estado “hipodinámico” asociado al SS. Recientemente Deep y col. ⁽⁶²⁾ analizaron una serie de 36 pacientes pediátricos con SS refractario a fluidos. El IC e IRVS fue medido dentro de las 6 horas del diagnóstico en forma no invasiva por ecocardiografía doppler y medición de la velocidad de flujo en válvula aórtica (USCOM ®). Los pacientes fueron divididos en dos grupos en relación al origen de la infección: 1-Infecciones adquiridas en el hospital (N=18) y 2-Infecciones adquiridas en la comunidad (N=18). Al momento del diagnóstico 58 % de los casos (18 pacientes del grupo 1 y 3 del grupo 2) presentaron un IRVS $<800 \text{ dyne s/cm}^5/\text{m}^2$ o shock caliente; mientras que el 42 % restante (15 pacientes del

grupo 2) mostró un patrón de bajo gasto cardíaco ($IC < 3,3 \text{ L/min/m}^2$) o shock frío. Sin embargo ambos tipos de shock requirieron frecuentes cambios de tratamiento inotrópico y/o vasopresor debido a modificaciones en el patrón hemodinámico inicial durante las primeras 42 hs de cuidados intensivos. Posterior a este punto de tiempo los pacientes normalizaron sus variables circulatorias. La mortalidad a los 28 días en esta serie fue del 11 %. Este trabajo demostró que la presencia de un tipo de shock similar a la población adulta podría ser más frecuente de lo señalado anteriormente.

4.1.4. Adecuación de la perfusión sistémica en el shock séptico

El principal objetivo de una adecuada resucitación en el SS, es prevenir o revertir la hipoperfusión tisular. Sin embargo, a pesar de la corrección de las variables hemodinámicas sistémicas pueden persistir signos de inadecuada resucitación. Esto fue demostrado por Rady y col. ⁽⁶³⁾ quienes estudiaron 36 pacientes adultos críticos admitidos a una central de emergencias, en quienes luego de normalizar estas variables hemodinámicas sistémicas, se determinó la Saturación Venosa Central de O_2 ($SvcO_2$) y el LA. Estas dos variables son subrogantes de la relación DO_2/VO_2 . De esta manera la normalización de la $SvcO_2$ y del LA son expresión de una adecuada resucitación. En este estudio el 86 % de los pacientes requirieron tratamiento adicional para optimizar la hemodinamia sistémica y corregir estas dos variables.

En el 2001 Rivers y col. ⁽⁶⁴⁾ publicaron el primer ECCA en donde se comparó, en pacientes con SS admitidos a una central de emergencias, dos protocolos de resucitación durante las primeras 6 hs del diagnóstico. En un grupo se utilizaron como guía variables hemodinámicas sistémicas exclusivamente ($N=133$) y en el otro se agregó el monitoreo continuo de $SvcO_2$

conjuntamente con aquellas (N=130). En este último grupo se optimizó esta variable, buscándose un valor de $\text{SvcO}_2 > 70\%$. Para conseguir este objetivo estos pacientes requirieron un mayor volumen de fluidos y una mayor frecuencia de transfusiones de glóbulos rojos y dobutamina. La mortalidad a los 28 días fue significativamente mayor en el grupo asignado al tratamiento guiado únicamente por variables hemodinámicas sistémicas (49.2 % vs 33.3 %, p 0.01).

Posterior a esta comunicación, la validez externa de este impactante resultado, que modificó las recomendaciones de la campaña Sobreviviendo a la Sepsis ⁽⁴⁴⁾, ha sido evaluada en tres grandes estudios multicéntricos ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Estos ensayos clínicos compararon la corrección de parámetros hemodinámicos sistémicos para un objetivo de SvcO_2 vs el tratamiento estándar dirigido a normalizar estas variables sin la inclusión de la SvcO_2 . En ninguno de los tres estudios se pudo probar una disminución de la mortalidad tanto a los 60 como a los 90 días a favor del grupo de tratamiento guiado por SvcO_2 . A esta evidencia se agregan los meta-análisis de Yu y col. ⁽⁶⁸⁾ y Jiang y col. ⁽⁶⁹⁾ los cuales analizaron los principales ensayos clínicos que compararon estas dos modalidades de tratamiento inicial del SS. En el primer estudio se incluyeron un total de 4303 pacientes, no encontrándose diferencias en la mortalidad a los 28, 60 y 90 días. El segundo meta-análisis analizó 4336 pacientes y no pudo demostrarse una significativa disminución de la mortalidad global a favor de la estrategia de resucitación temprana guiada por objetivos vs tratamiento estándar. Un recientemente publicado meta-análisis contrasta con los resultados de estos últimos dos investigadores. Lu y col. ⁽⁷⁰⁾ analizaron 5268 pacientes incluidos en 13 estudios y encontraron una disminución significativa de la mortalidad en el grupo en quien se realizó resucitación temprana guiada por objetivos (RR 0.87, IC95% 0.77-0.98, p 0.02). Estos pacientes recibieron una significativa mayor intensidad de cuidado, expresado en una mayor

cantidad de fluidos, transfusiones de glóbulos rojos y uso de drogas vasoactivas. Hasta el momento una agresiva y temprana corrección de variables hemodinámicas sistémicas dirigidas a optimizar la $SvcO_2$, y de esta manera mantener un balance entre la DO_2/VO_2 , continúa sin demostrar inequívocamente ser la mejor opción de tratamiento inicial del SS en pacientes adultos.

En pacientes pediátricos contamos con un solo ECCA que analizó esta estrategia de manejo inicial del SS. Oliveira y col. ⁽⁷¹⁾ compararon la resucitación inicial en niños con SS de acuerdo a las recomendaciones de la Guía ACCM-PALS o tratamiento estándar (N=51) vs un protocolo donde se agregó a los cuidados anteriores el monitoreo continuo y la optimización de la $SvcO_2$ (N=51). La mortalidad a los 28 días fue significativamente mayor en el grupo asignado al tratamiento estándar comparado con el guiado por $SvcO_2$ (39.2 % vs 11.8 %, p 0.002). No disponemos de estudios multicéntricos que determinen la validez externa de estos resultados.

4.1.5. Perfusión mucosa gastrointestinal y tonometría gástrica en el shock séptico

La disminución de la PMGI que puede acompañar al SS constituye un indicador de inadecuada resucitación y un potencial mecanismo que facilita el desarrollo de DMO. Esta secuencia de eventos se asocia a una mayor mortalidad en este grupo de pacientes ⁽⁷²⁾. Como describimos anteriormente, distintas variables hemodinámicas sistémicas son determinadas para optimizar y guiar la resucitación en el SS. Sin embargo estas variables no proveen información sobre la PMGI o sobre el impacto de las drogas inotrópicas y/o vasoactivas sobre la misma ⁽⁷³⁾. A continuación se desarrollarán los siguientes sub ítems que revisan la evidencia actual sobre las alteraciones de la PMGI en el SS y los cambios en la

CE y PMGI asociados a las drogas inotrópicas y vasopresoras utilizadas en el tratamiento de esta entidad clínica.

Alteraciones de la perfusión mucosa gastrointestinal en el shock séptico

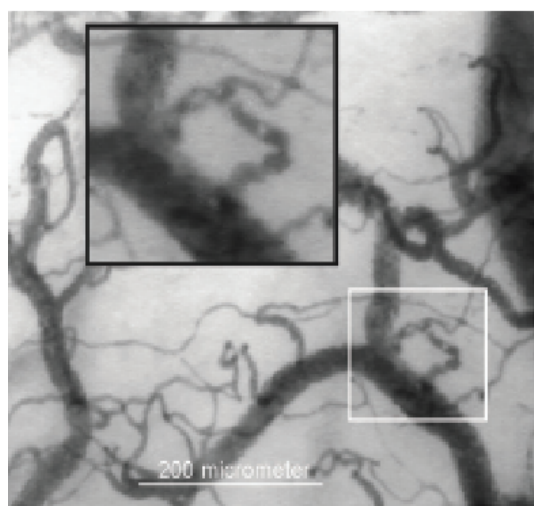
Como fue señalado anteriormente en pacientes adultos la macro hemodinamia en el SS está caracterizado por un estado hiperdinámico con disminución del IRVS. A estas alteraciones de la circulación sistémica se asocian defectos en el flujo sanguíneo regional como los que se presentan en el territorio mesentérico. En este último, los cambios locales en la hemodinamia están caracterizados por una disfunción de la microcirculación y un aumento de la demanda de O₂ en la región esplácnica debido principalmente al desproporcionado hipermetabolismo hepático ^(74,75).

La microcirculación está conformada por las arteriolas, capilares y vénulas menores a 100 µm de diámetro. Las paredes de estos vasos están constituidas por células endoteliales y células musculares lisas (estas últimas principalmente en las arteriolas). La estructura y función de la microcirculación es altamente heterogénea en diferentes órganos y sistemas. Este territorio vascular es de suma importancia ya que a nivel del mismo se realiza la liberación de O₂ a los tejidos ⁽⁷⁶⁾.

La primera evidencia de disfunción microcirculatoria en pacientes con SS fue comunicada por De Backer y col. en 2002 ⁽⁷⁷⁾. La importancia pronóstica de la persistencia de estas anomalías microcirculatorias ha sido señalada por Hernández y col. ⁽⁷⁸⁾ en una serie de 122 pacientes con SS. En esta cohorte, el riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes que mostraron alteración de la microcirculación dentro de las primeras 24hs de resucitación (OR 8.7, IC95% 1.14-66.78, p 0.037).

La perfusión microcirculatoria (PM) es estudiada y caracterizada en pacientes sépticos, con dispositivos de visualización directa. La tecnología utilizada actualmente con mayor frecuencia es la Vídeomicroscopia de Luz Polarizada, (Sidestream Dark Field; SDF). Este método permite evaluar en forma no invasiva y mediante un vídeomicroscopio portátil (MicroScan ®) la PM a nivel sublingual ⁽⁷⁹⁾. Con esta tecnología la luz incidente de múltiples diodos emisores de luz ubicados en forma concéntrica y con una longitud de onda de 530 nm, es absorbida por la hemoglobina de los eritrocitos. La absorción de luz es independiente del estado de oxigenación, siendo reflejada por leucocitos o el resto de las estructuras. La imagen obtenida permite visualizar por contraste los glóbulos rojos fluyendo en la microcirculación (imagen oscura) y el resto del tejido (imagen clara) tal como se observa en la figura 2.

Figura 2. Imagen de la microcirculación sublingual con SDF. Reproducida de Ince C ⁽⁷⁶⁾.



Con esta tecnología la pared vascular no puede ser vista directamente, los vasos sanguíneos solos pueden ser detectados si contienen glóbulos rojos.

La evaluación de la microcirculación sublingual constituye un adecuado subrogante de la PM a nivel intestinal. Verdant y col. ⁽⁸⁰⁾ estudiaron en un modelo animal de SS hiperdinámico por colangitis (infusión biliar directa de *Escherichia coli*) la correlación entre los cambios microcirculatorios en territorio sublingual vs intestinal. Estos autores encontraron una significativa correlación entre los porcentajes de vasos perfundidos entre los dos territorios ($R^2 = 0.92$ $p < 0.0001$).

En pacientes sépticos, tanto adultos como pediátricos, se han descrito alteraciones heterogéneas en la PM sublingual caracterizadas por áreas tisulares con capilares hipoperfundidos que alternan con territorios que muestran flujo sanguíneo normal o elevado. Esta disfunción microcirculatoria con unidades capilares isquémicas-hipóxicas explica el déficit en la extracción de O_2 asociado a la sepsis. De Backer y col. ⁽⁸¹⁾ estudiaron la PM sublingual con SDF en 252 pacientes adultos con sepsis y las siguientes variables hemodinámicas sistémicas preservadas: PAM 70 (65-77) mmHg; IC 3.3 (2.7-4.0) L/min/m² y ScvO₂ 68.3 (62.8-74.7) %. Las determinaciones de PM se realizaron en 81 % de los casos dentro de las primeras 24 hs del diagnóstico de sepsis. La variable Proporción de Vasos Perfundidos (N° de vasos continuamente perfundidos durante 20 seg. de observación / N° total de vasos) fue el más fuerte predictor de mortalidad entre las variables microcirculatorias (área bajo la curva ROC 0.818, 0.766-0.871, $p < 0.001$).

En pacientes pediátricos, Paize y col. ⁽⁸²⁾ determinaron la PM sublingual con SDF en 20 niños con sepsis o SS por *Neisseria meningitidis* grupo B al ingreso a UCIP. Estos investigadores compararon estos pacientes con un grupo control, encontrando una significativa reducción en las variables Proporción de Vasos Perfundidos e Índice de Flujo Microvascular. Esta última constituye el promedio de los puntajes cualitativos de flujo de 0-3 determinados en cada uno de los 4 cuadrantes de la imagen. Al analizar la correlación entre

estas dos variables y los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1 y selectina E) se demostró una significativa correlación negativa entre cada una de estas moléculas de adhesión y las variables de PM mencionadas. Este último hallazgo confirma la asociación entre disfunción microcirculatoria y activación endotelial.

En el escenario del SS la mucosa gastrointestinal puede presentar hipoperfusión independiente de una adecuada resucitación inicial del mismo. Esta hipoperfusión de la mucosa gastrointestinal genera hiperpermeabilidad e induce la producción de proteínas y factores lipídicos que se liberan a los linfáticos mesentéricos, los cuales estimulan receptores Toll-like 4. La estimulación de estos receptores determina la amplificación inflamatoria a través de la activación de neutrófilos y la consecuente lesión inflamatoria en órganos distantes. Este mecanismo, conjuntamente con otros como la disfunción de apoptosis y cambios en el microbioma intestinal, constituyen un nuevo paradigma para explicar el rol central del intestino como motor de la DMO ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

Las mediciones hemodinámicas globales (PAM, PVC, IC, etc.) son rutinariamente realizadas en pacientes con SS y son usadas para guiar la resucitación con fluidos y vasopresores. Sin embargo estas determinaciones no son útiles para inferir el estado de la perfusión a nivel regional debido a la anormal redistribución del flujo sanguíneo en los territorios gastrointestinal o hepatoesplénico como se mencionó anteriormente. El primer estudio que determinó flujo sanguíneo regional en pacientes sépticos fue el realizado en 1993 por Ruokonen y col. ⁽⁸⁶⁾. Estos investigadores determinaron los flujos sistémico y regional en una cohorte de 10 pacientes con SS hiperdinámico tratados con DP o NE. El primero se determinó por termodilución a través de un catéter de Swan-Ganz y el segundo con técnica de aclaramiento de verde de indocianina a través de un catéter colocado en la vena hepática derecha. En todos los casos el IC aumentó luego del tratamiento con ambas drogas. Sin

embargo, a nivel regional, la CE aumentó en los 5 pacientes tratados con DP, mientras que el efecto con NE no fue uniforme (aumentó en 3 y disminuyó en 2). Esta fue la primera evidencia en mostrar que los cambios en la hemodinamia regional no pueden ser predichos por cambios en la hemodinamia sistémica en los pacientes con SS.

La correlación entre circulación sistémica y esplácnica en pacientes sépticos y no sépticos ha sido estudiada por Mizushima y col. ⁽⁸⁷⁾. Estos investigadores estudiaron la perfusión hepática efectiva (PHE) y GC en estos dos diferentes grupos de pacientes críticos. La PHE, un subrogante del flujo esplácnico, fue determinada en forma no invasiva con técnica de densitometría de pulso con verde de indocianina. La correlación entre PHE y GC fue significativa en los paciente no sépticos ($r=0.92$, $p < 0.001$). Sin embargo no se encontró relación entre estas dos variables en los pacientes sépticos ($r=0.38$, $p 0.15$). Por otra parte la relación PHE/GC fue significativamente mayor en los pacientes no sépticos vs sépticos (0.22 ± 0.05 vs 0.08 ± 0.04 , $p < 0.001$), sugiriendo una inadecuada perfusión esplácnica en este último grupo de pacientes.

La activación inflamatoria de la Óxido Nítrico Sintetasa Inducible (iNOS) es uno de los principales mecanismos que explica el defecto en la distribución del flujo sanguíneo a nivel intestinal. Siegemund y col. ⁽⁸⁸⁾ estudiaron en un modelo animal, el rol del bloqueo de la iNOS en el SS. Comparados con los controles resucitados únicamente con fluidos, el grupo de animales en quienes además de esta intervención, se inhibió la iNOS, normalizaron en intestino la PO_2 mucosa y serosa a nivel microvascular medido por la técnica de Pd-porphyrin phosphorescence y el PCO_2 gap medido por tonometría aérea.

La asociación entre activación inflamatoria e isquemia intestinal como causal de las alteraciones en la perfusión intestinal ha sido analizada por Tamion y col. ⁽⁸⁹⁾. Estos investigadores estudiaron una cohorte de 30 pacientes adultos con SS en quienes se

determinaron los niveles de citoquinas (Factor de Necrosis Tumoral- α e Interleuquina-6) y la perfusión mucosa gástrica a través de la determinación de PCO₂ gap. A la admisión a cuidados intensivos los niveles de citoquinas fueron elevados tanto en los pacientes que sobrevivieron como en los que fallecieron. A las 48 hs por el contrario, los niveles de ambas citoquinas fueron significativamente mayores en estos últimos: Factor de Necrosis Tumoral- α 163 ± 16 vs 34 ± 16 ng/mL ($p= 0.001$) e Interleuquina-6 2814 ± 485 vs 469 ± 107 ng/mL ($p=0,03$). Las determinaciones de PCO₂ gap iniciales fueron elevadas en todos los pacientes y no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de análisis. Sin embargo a las 48 hs el PCO₂ gap fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron: 25.87 ± 2.73 vs 11.35 ± 2.25 mmHg ($p < 0.05$), coincidiendo con los mayores valores de citoquinas en este punto de análisis en el tiempo. Este estudio también demostró una significativa correlación entre estas variables: PCO₂ gap y Factor de Necrosis Tumoral- α , $r=0.94$ ($p < 10^{-6}$) y PCO₂ gap e Interleuquina-6, $r=0.58$, ($p < 10^{-6}$). Esta evidencia sugiere una posible contribución de la isquemia intestinal a la respuesta inflamatoria en los pacientes con SS.

Un biomarcador subrogante de hipoxia tisular regional oculta (no corregida al normalizar variables sistémicas) que ha sido estudiado en sepsis y SS es el LA y el “aclaramiento de LA” (ALA). Esta variable es el porcentaje de cambio de LA en un periodo de 6hs ($LA \text{ inicial} - LA \text{ 6 hs} / LA \text{ inicial} \times 100$). Nguyen y col.⁽⁹⁰⁾ estudiaron el valor de ALA como indicador de una inadecuada resucitación asociada a un mal resultado final en una cohorte de 111 pacientes. Un valor de ALA $< 10\%$ a las 6 hs de la resucitación, es un indicador de una inadecuada respuesta a la optimización de la hemodinamia y se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria (67.7% vs 32.5% , $p < 0.001$; sensibilidad 44.7% y especificidad 84.4%). Esta significativa diferencia de mortalidad se mantuvo a los 30 y 60 días. El ALA incorporado a un modelo de regresión logística múltiple mostró que por cada 10% de

aumento del mismo (reducción de la hipoxia tisular global) se reducía un 11 % la probabilidad de fallecimiento. Hernández y col. ⁽⁹¹⁾ estudiaron la asociación de mecanismos hemodinámicos sistémicos y regionales con un inadecuado ALA. En este estudio se analizaron 15 pacientes con SS hiperdinámico. En todos los casos, durante las primeras 6 hs luego de la optimización de las condiciones de pre-carga, se determinaron parámetros macro hemodinámicos (PAM, PVC, GC) y de perfusión hepatoesplácica (PCO₂ gap y flujo hepatoesplácico determinado por verde de indocianina). Cinco pacientes presentaron un ALA <10 %, mientras que en los restantes 10 el ALA fue ≥10 %. El primer grupo (inadecuado ALA) presentó un mayor PCO₂ gap (33 vs 7.7 mmHg, p <0,05) y un menor flujo hepatoesplácico (9,7 vs 19.6 % de aclaramiento de verde de indocianina, p <0,05). Sin embargo, no se observaron diferencias al comparar las variables macro hemodinámicas. Estos autores demostraron la asociación entre persistencia de hipoxia tisular global (inadecuado ALA) e hipoperfusión hepatoesplácica.

En pacientes pediátricos el valor pronóstico de las determinaciones venosas de aclaramiento y normalización del lactato (<2 mmol/L a las 4 hs del inicio de la resucitación) ha sido estudiado recientemente por Scott y col. ⁽⁹²⁾ en una cohorte de 77 niños con sepsis y DMO. Estos autores encontraron una asociación entre menor frecuencia de DMO a las 48 hs de la admisión y normalización del lactato (RR 0.47, IC95% 0.29-0.78, p 0.02). Un ALA ≥10 % por el contrario no se asoció a una menor frecuencia de este evento adverso (RR 0.75, IC95% 0.38-1.50, p 0.20). Para nuestro conocimiento estas variables no han sido correlacionadas con mediciones hemodinámicas regionales (flujo sanguíneo en territorio hepatoesplénico o gastrointestinal) en pacientes pediátricos con sepsis o SS.

Recientemente Ince ⁽⁹³⁾ ha introducido el concepto de Coherencia Hemodinámica (CH) con el objetivo de describir la interacción entre macrocirculación y microcirculación, posterior a la

resucitación de pacientes con estados de shock. En este escenario, el objetivo de la resucitación con fluidos y drogas vasoactivas es restaurar las variables hemodinámicas sistémicas (PAM, GC, etc.) y de oxigenación (SvcO₂, EO₂, etc.) bajo el paradigma que la restauración de las mismas dentro de los valores normales, se asocia a una paralela corrección de la circulación regional, de la PM y de la oxigenación a nivel tisular. El término CH describe de esta manera, la condición en la cual la mejoría en la macro y microcirculación se realiza en paralelo. Sin embargo en algunas condiciones de resucitación siguiendo a un episodio de SS, puede existir pérdida de la CH con la consiguiente hipoperfusión microcirculatoria, independiente que puedan restaurarse las variables hemodinámicas y de oxigenación a nivel sistémico. La importancia diagnóstica de pérdida de la CH radica en que la misma se asocia a un resultado adverso en pacientes con SS ^(81,94). El impacto que tienen las alteraciones en la microcirculación sobre el resultado final, ha sido demostrado en una gran cohorte de pacientes con distintos estados de shock. En un estudio multicéntrico, Vellinga y col. ⁽⁹⁵⁾ analizaron los resultados de PM sublingual de 501 pacientes admitidos a 36 UCIA. La mortalidad de esta cohorte fue 28.4%. Estos investigadores encontraron que una FC >90 latidos/min. se asoció a una mayor mortalidad intrahospitalaria (OR 2.71, IC95% 1.67-4.39, p <0.001). Cuando este factor de riesgo, se combinó con alteraciones en la microcirculación, la asociación con mortalidad fue aún mayor (OR 3.24, IC95% 1.30-8.06, p 0.011). Este estudio también mostró la prevalencia del 17% de alteraciones en la PM en un heterogéneo grupo de pacientes críticos y el incremento de la mortalidad cuando esta variable está presente. Estos datos sugieren un puente entre la disfunción macro y microcirculatoria en los estados de shock y la potencial utilidad del monitoreo de la PM sublingual para ser incorporado al cuidado de este grupo de pacientes críticos.

Cambios en la circulación esplácnica y perfusión mucosa gastrointestinal asociados a inotrópicos y vasopresores en el shock séptico.

En el escenario del SS, tanto en pacientes adultos como pediátricos, una óptima resucitación con volumen puede no ser suficiente para lograr restablecer la función cardiovascular. Como es señalado en las principales guías de manejo del SS en estas dos poblaciones de pacientes luego de una adecuada resucitación del volumen intravascular, deben iniciarse drogas inotrópicas y/o vasopresoras si no se consigue restaurar parámetros de perfusión sistémicos ⁽⁴⁴⁻⁵⁵⁾. Las variables utilizadas más frecuentemente para guiar el soporte cardiovascular con estas drogas pueden ser hemodinámicas sistémicas (Ej. PAM e IC) o biomarcadores de una adecuada relación DO_2/VO_2 global (Ej. $SvcO_2$ y LA) y han sido descritas en el ítem 4.1.4.

Las principales catecolaminas que han sido estudiadas en el escenario del SS son: EN, NE, DP y DB. El uso en el SS de estas aminas simpaticomiméticas de acción agonista es principalmente debido a su capacidad de activar receptores adrenérgicos, localizados en el músculo liso de vasos sanguíneos y músculo cardíaco. Estos receptores de transmembrana están acoplados con proteína G y comparten una estructura polipeptídica de 7 subunidades. Las tres primeras drogas mencionadas son *agonistas no selectivos naturales de los receptores alfa 1 y 2 y beta 1 y 2*. A diferencia de estas drogas, la DB es una catecolamina sintética de estructura molecular similar a la DP (difiere solamente en una sustitución aromática en el grupo amina) y su acción *agonista es selectiva sobre los receptores beta 1*. La acción de estas drogas sobre los distintos receptores evoca respuestas diferentes en relación a la localización de estos en el organismo, esto puede verse en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferentes tipos de receptores adrenérgicos, localización y efectos cardiovasculares

Receptor	Localización	Efecto Cardiovascular
<i>Dopaminérgico 1</i> Post-sináptico	Corazón Vasos	Vasodilatación coronaria Vasodilatación
<i>Dopaminérgico 2</i> Pre-sináptico	Vasos	Vasodilatación
<i>Beta 1</i> Post-sináptico	Corazón	Inotrópico positivo
<i>Beta 2</i> Post-sináptico	Corazón Vasos	Cronotrópico e Inotrópico positivo Vasodilatación
<i>Alfa 1</i> Post-sináptico	Vasos	Vasoconstricción y aumento de la presión arterial
<i>Alfa 2</i> Pre-sináptico Post-sináptico	Corazón y Vasos Vasos	Inhibición de la liberación de noradrenalina Vasoconstricción y aumento de la presión arterial

La eficacia de estas drogas en pacientes con SS ha sido analizada en cuatro meta-análisis ⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾. Entre estos, los que incluyeron la mayor cantidad de pacientes, fueron los realizados por Oba y col. ⁽⁹⁸⁾ y Avni y col. ⁽⁹⁹⁾. La primera revisión sistemática utilizó un diseño de meta-análisis en red realizado con modelo Bayesiano y analizó en un total de 2811 pacientes (14 ECCA) la asociación entre mortalidad a los 28 días y un determinado vasopresor con o sin un inotrópico agregado. Entre los vasopresores se estudiaron las siguientes cuatro opciones de tratamiento: EN, NE, NE más vasopresina y DP. Esta última droga fue utilizada como tratamiento de referencia. Únicamente la NE y NE más vasopresina mostraron reducir significativamente la mortalidad: OR 0.80 (IC95% 0.65-0.99) y 0.69 (IC95% 0.48-0.98) respectivamente. En relación a la adición de inotrópicos, la utilización de DB no modificó la mortalidad comparada con EN o NE como único agente. El segundo

estudio incluyó 3544 pacientes (32 ECCA). En este estudio al comparar DP vs NE se encontró una significativa disminución de la mortalidad a favor de esta última (RR 0.89, IC95% 0.81-0.98) con reducción del riesgo absoluto del 11 %. No se encontraron diferencias al comparar NE vs EN.

En pacientes pediátricos con SS, Ventura y col. ⁽¹⁰⁰⁾ publicaron en 2015 el primer ECCA que comparó dos drogas utilizadas en el manejo inicial en esta población de pacientes. Estos autores compararon la administración de DP (5-10 µg/Kg/min) vs EN (0.1-0.3 µg/Kg/min) como droga vasoactiva de primera línea, luego de la administración de 60 ml/kg de fluidos en 120 niños con SS. El punto final de evaluación fue mortalidad a los 28 días. El grupo asignado a DP presentó una significativa mayor frecuencia de mortalidad que el grupo EN: 20.6 % vs 7 %, p 0.033 (OR 6.5, IC95% 1.1-37.8, p 0.037).

Desde hace 20 años, las drogas inotrópicas y vasopresoras utilizadas para restaurar parámetros macrocirculatorios han sido también analizadas en relación a los cambios hemodinámicos regionales que pueden producir sobre la PMGI y CE. Teniendo en cuenta la relevancia de la evidencia aportada por estos estudios, se seleccionaron para su análisis aquellos realizados con una muestra de pacientes mayor a 10.

Dopamina vs Norepinefrina o Epinefrina: Dos estudios compararon los efectos de DP vs NE o EN ^(101,102). En el primer estudio, Marik y col. ⁽¹⁰¹⁾ compararon los efectos de estas dos drogas en 20 pacientes adultos con SS hiperdinámico (IC >3.2 L/min/m²) y PAM < 60 mmHg. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir DP o NE, titulando estas drogas para alcanzar una PAM >75 mmHg. Se realizaron determinaciones hemodinámicas sistémicas y de PMGI con tonometría gástrica basales y 3 hs luego de alcanzar el objetivo de PAM. Con ambas drogas se consiguió el objetivo de PAM y este se asoció a un significativo aumento del IC a

las 3hs. Por el contrario el pHi aumentó significativamente en los pacientes tratados con NE (7.16 ± 0.07 a 7.23 ± 0.07 , p 0.08) y disminuyó en los tratados con DP (7.24 ± 0.04 a 7.18 ± 0.05 , p 0.02). En el segundo estudio Guérin y col. ⁽¹⁰²⁾ compararon DP vs NE a través de un diseño cruzado aleatorizado en 12 pacientes con SS y vasoplejía (Presión Arterial Sistólica $\leq$ 90 mmHg e IC $\geq$ 3.5 L/min/m²). Se realizaron determinaciones hemodinámicas sistémicas, flujo esplácnico (con técnica de verde de indocianina) y metabolismo hepático de lactato a nivel basal y 1 hs luego de alcanzar el objetivo de PAM (PAM $\geq$ 90 mmHg) con cada droga. A nivel hemodinámico sistémico el IC fue mayor con DP (6.3 [5.3-7.3] vs 4.3 [3.8-4.9] L/min/m² p < 0.001) mientras que el IRVS fue mayor con NE (803 [646-1015] vs 569 [413-651] dyne s/cm⁵/m² p < 0.001). El flujo esplácnico fue similar DP vs NE (1.5 [1.1-1.9] vs 1.3 [1.1-1.6] L/min/m²). Sin embargo con NE el consumo hepático de lactato fue mayor (1.01 [0.69-1.34] vs 0.47 [0.3-0.89] mmol/min p < 0.001) indicando esto un mejor balance energético a favor de esta droga.

Norepinefrina vs Epinefrina: Tres estudios compararon los efectos de NE (con o sin DB agregada) vs EN ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾ y analizaron como parte de las variables estudiadas el PCO₂ gap . Levy y col. ⁽¹⁰³⁾ aleatorizaron 30 pacientes con SS hiperdinámico (PAM $\leq$ 60 mmHg e IC > 3.5 L/min/m²), LA > 2.5 mmol/L y administración de DP a 20 µg/Kg/min. a dos grupos de tratamiento: NE más DB (N=15) vs EN (N=15). Se realizaron determinaciones repetidas de variables hemodinámicas sistémicas y de PMGI por tonometría gástrica (pHi y pCO₂ gap) durante 24hs. Comparando las determinaciones basales con las realizadas a las 6hs, la administración de EN se asoció a una significativa disminución del pHi (7.29 ± 0.11 a 7.16 ± 0.07 ; p < 0.01) y un incremento del PCO₂ gap (10 ± 2.7 a 14 ± 2.7 mmHg; p < 0.01). Por el contrario el grupo NE más DB no presentó cambios en el pHi (7.30 ± 0.11 a 7.35 ± 0.07) y

mostró una significativa disminución del PCO_2 gap (10 ± 3.0 a 4 ± 2.0 mmHg; $p < 0.01$). La disminución en el pHi y el aumento en el PCO_2 gap fue transitorio en el grupo EN y estas variables retornaron a valores normales a las 24hs. No se observaron diferencias en las variables hemodinámicas sistémicas entre los dos grupos durante todo el periodo de estudio. El segundo estudio fue realizado por Duranteau y col. ⁽¹⁰⁴⁾, los cuales utilizando un diseño cruzado asignaron a 12 pacientes con SS a recibir en una sucesión aleatoria EN, NE y NE más DB ($5 \mu\text{g/Kg/min}$). Las dosis de EN y NE fueron tituladas para mantener una PAM entre 70-80 mmHg. Conjuntamente con parámetros hemodinámicos sistémicos antes y después de 60 minutos de estabilidad con cada una de las intervenciones, se determinaron las siguientes variables de PMGI: perfusión mucosa gástrica por flujometría doppler, pHi y PCO_2 gap. El IC fue significativamente mayor con EN vs NE. La perfusión mucosa gástrica fue significativamente mayor con EN y NE más DB vs NE. Las mayores mediciones de pHi y menores de PCO_2 gap se asociaron a la administración de NE más DB, no obstante estos valores no fueron significativamente diferentes al ser comparados con los otros dos grupos de intervención. Finalmente De Backer y col. ⁽¹⁰⁵⁾ determinaron variables hemodinámicas sistémicas y regionales (CE con verde de indocianina y PCO_2 gap por tonometría gástrica) en 20 pacientes tratados inicialmente con DP. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la respuesta a una dosis máxima de DP de $20 \mu\text{g/Kg/min}$: SS moderado ($N=10$) $\text{PAM} > 65$ mmHg y SS severo ($N=10$) $\text{PAM} \leq 65$ mmHg. Cada uno de estos dos grupos fue expuesto a una sucesión aleatoria de EN y NE. En el grupo con SS moderado el IC fue significativamente mayor con EN vs NE: $4.1 (3.5-4.4)$ vs $2.9 (2.7-4.1)$ L/min/m² ($p < 0.01$). La CE y el PCO_2 gap fue similar con los dos agentes. En el grupo con SS severo el IC también fue significativamente mayor con EN vs NE: $4.6 (3.7-5.3)$ vs $3.4 (3.0-4.1)$ L/min/m² ($p < 0.01$). El flujo esplácnico fue significativamente menor con EN vs NE: 860

(684-1334) vs 977 (806-1802) mL/min.m² (p <0.05). Independiente de esta diferencia en la CE entre una y otra droga las determinaciones de PCO₂ gap fueron similares.

En pacientes pediátricos con SS no contamos con ningún estudio que haya determinado los efectos de las drogas inotrópicas y/o vasopresoras sobre la PMGI.

4.1.6. Planteo del problema

De acuerdo con lo expuesto, el presente trabajo pretende contestar la siguiente pregunta: ¿En pacientes pediátricos admitidos a la UCIP con SS refractario a fluidos y DP, la administración de EN o NE de acuerdo a las recomendaciones de la guía de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾, se asocia a una disminución de la PMGI determinada por tonometría gástrica?

A tal fin se propone como objetivo primario determinar en pacientes pediátricos admitidos a la UCIP con SS refractario a fluidos y DP, si la administración de EN o NE de acuerdo a las recomendaciones de la guía de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾, se asocia a una disminución de la PMGI medida por tonometría gástrica.

Como objetivos secundarios, se pretende: 1)-Determinar si existen diferencias entre EN vs NE en el impacto que cada una de estas drogas produce sobre la PMGI; 2)-Determinar en los pacientes con una inadecuada PMGI asociada al soporte hemodinámico con EN o NE si el reemplazo de DP por DB (10 µg/Kg/min.) mejora esta alteración en la perfusión regional; 3)-Determinar si los pacientes con inadecuada PMGI asociada al tratamiento con EN o NE presentan una mayor frecuencia de eventos adversos (resultado final combinado muerte y/o DMO).

4.2. Material y Métodos

4.2.1. Diseño

Estudio clínico, prospectivo de intervención antes-después.

4.2.2. Lugar de realización

El estudio fue llevado a cabo en la UCIP del Hospital Italiano de Bs As, hospital universitario acreditado por Joint Commission International. Esta unidad de características polivalentes cuenta con 20 camas. Un 45-50 % de los pacientes son admitidos a la misma para la recuperación postoperatoria de procedimientos quirúrgicos complejos. En los últimos tres años (periodo 2014-2016) presentó en promedio: 730 ingresos anuales; un porcentaje ocupacional del 80 % y una mortalidad del 4.1 %.

4.2.3. Criterios de inclusión / exclusión

Fueron incluidos en el protocolo niños admitidos a la UCIP con SS refractario a fluidos y DP con edad >1 mes y ≤16 años. Como fue señalado anteriormente, este tipo de SS es diagnosticado en aquellos pacientes que dentro de la primera hora de resucitación persisten con signos clínicos de shock luego de la administración de un volumen ≥ 60 ml/kg de fluidos y una dosis de DP de 10 µg/Kg/min. El diagnóstico inicial de SS se realizó en todo paciente que presentó sospecha de infección acompañada de hipo o hipertermia y uno o más de los siguientes signos clínicos secundarios a una disminución de la perfusión sistémica: 1)-Alteración del sensorio; 2)-Relleno capilar lento (> 2 segundos) “shock frío” o rápido

“shock caliente”; 3)-Pulsos periféricos disminuidos, “shock frío” o amplios “shock caliente”; 4)-Extremidades frías y moteadas “shock frío”, y 5)-Disminución de la diuresis < 1 ml/kg/hora. De acuerdo a las definiciones de la guía de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾ el criterio de hipotensión no es necesario para la definición clínica de SS. Sin embargo su presencia en un niño con sospecha de infección es confirmatoria de este diagnóstico.

Se excluyeron todos los casos de SS acompañados de: 1)-Hemorragia digestiva que no pueda ser controlada dentro de las primeras 2 horas del diagnóstico y con un requerimiento de transfusión de sangre >10 ml/kg. y 2)-Varices esofágicas o antecedentes de hipertensión portal. Este último criterio fue elegido por el riesgo de trauma de la mucosa esofágica por la rigidez del tonómetro gástrico.

4.2.4. Elección de drogas inotrópicas y vasopresoras

La elección y titulación de las de drogas inotrópicas o vasopresoras en los pacientes con SS refractario a fluidos y DP (Megadose ®, Fada Pharma, Argentina) se realizó de acuerdo a la guía de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾ (ver Anexo). Estas recomendaciones tienen en cuenta la determinación de las siguientes variables:

- Presión de Perfusión (PP): diferencia entre la PAM y la PVC. La PAM fue medida en forma invasiva a través de un catéter arterial N° 20, 22 o 24 G (Jelco ®, Smiths Medical, USA) de acuerdo a edad, colocado en las arterias: radial, axilar o femoral. Para el registro continuo de la misma se utilizó un transductor de presión (TrueWave ®, Edwards Lifesciences, USA) conectado a un sistema presurizado a 300 mmHg. La

determinación de PVC se realizó a través de un catéter venoso central doble o triple lumen N° 4, 5 o 7 Fr (Arrow ®, Teleflex, USA) de acuerdo a edad, colocado en las venas: yugular interna o femoral. Las ondas de de PAM y PVC se registraron en un monitor multiparamétrico (IntelliVue MP20 ®, Philips Medical System, Netherlands). Los valores de PP considerados como punto final durante la resucitación en el escenario del SS son definidos según la edad del paciente (<1 año 55 mmHg; 1-2 años 60 mmHg y >2 años 65 mmHg).

- Presión Intra-Abdominal (PIA): en los pacientes con distensión abdominal se determinó la PP como la diferencia entre la PAM y la PIA. La PIA fue medida indirectamente, determinando la presión intravesical luego de la administración de 1 ml/kg de solución isotónica a través de una sonda vesical estándar. Esta sonda está conectada a un sistema de medición de presión invasiva de acuerdo a la técnica descrita por Davis y col. ⁽¹⁰⁶⁾.
- Tiempo de Relleno Capilar Estandarizado (TRCE): medido en el extremo distal de los miembros superiores con la técnica descrita por Tibby y col. ⁽¹⁰⁷⁾. El TRCE fue medido luego de un periodo de compresión de 5 segundos en el dedo índice de uno de los miembros superiores que que no tuviera una vía arterial radial colocada. Las categorías de shock frío o caliente fueron definidas como un TRCE > 2 o ≤ 2 segundos respectivamente.

Luego de la determinación de las variables anteriormente señaladas, los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al tipo de SS en relación a su PP y el TRCE:

- Grupo A - Pacientes con PP baja o adecuada y signos clínicos de shock frío
- Grupo B - Pacientes con PP baja y signos clínicos de shock caliente

La combinación de drogas inotrópicas y vasoactivas que se inició luego de la categorización del tipo de SS fue la siguiente:

- Grupo A (shock frío); DP 10 µg/Kg/min + EN dosis inicial 0.1 µg/Kg/min.
(Adrenalina Biol ®, Instituto Biológico Argentino SAIC)
- Grupo B (shock caliente); DP 10 µg/Kg/min + NE dosis inicial 0.1 µg/Kg/min.
(Noradrenalina Biol ®, Instituto Biológico Argentino SAIC)

4.2.5. Protocolo experimental

El protocolo experimental se dividió en dos etapas. La primera de 90 minutos (Etapa 1) y la segunda de 75 minutos (Etapa 2). En cada etapa se realizaron las siguientes intervenciones.

Etapa 1: Luego de completar los criterios de inclusión y firma del consentimiento informado por los padres o tutores, cada paciente recibió una de las dos combinaciones de drogas inotrópicas y vasopresoras señaladas anteriormente. En los dos grupos previo al inicio de estas drogas se administró hidrocortisona a una dosis de 10 mg/kg/día, cada 6 hs por vía intravenosa. Las dosis de EN o NE fueron tituladas para obtener una PP de acuerdo a los valores señalados para edad y una $SvcO_2 > 70\%$. La PVC fue mantenida entre 10-12 mmHg adecuando el volumen intravascular con soluciones coloides isotónicas en una dosis de 10

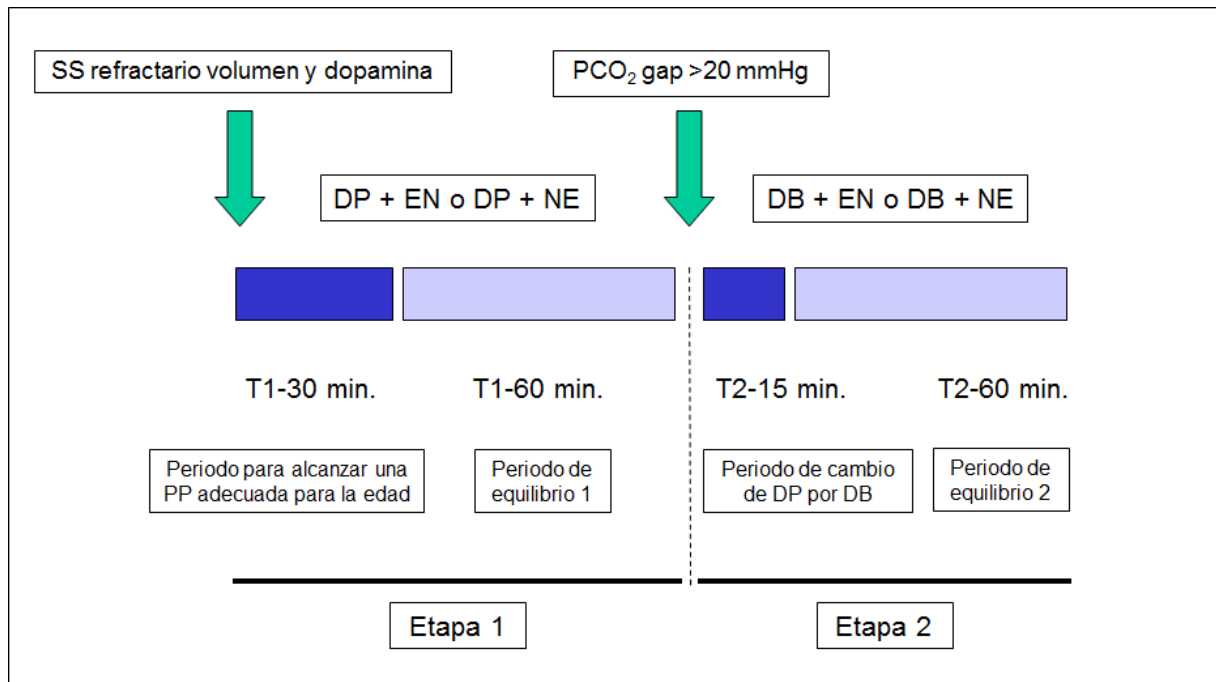
ml/kg en 10 min. (Gelafundin 4 % ®; Braun Medical AG; Suiza). La titulación de la dosis de EN o NE y la adecuación del volumen intravascular se realizó en los primeros 30 min. (T1-30). Al periodo T1-30 le siguió un tiempo de equilibrio de la variable PP de 60 min. (T1-60). Si durante este periodo la PP disminuía por debajo del valor de referencia para edad se optimizó en primer lugar el volumen intravascular hasta alcanzar una PVC de 10-12 mmHg con soluciones coloides isotónicas en una dosis de 10 ml/kg en 10 min. En caso de no responder a esta estrategia la segunda intervención consistió en aumentar la dosis de EN o NE en 0.1 ug/kg/min. cada 10 min. Al iniciar y finalizar el periodo T1-60 se realizaron las determinaciones de las siguientes variables hemodinámicas sistémicas y de PMGI:

- Variables hemodinámicas sistémicas: FC; PAM, PVC y PIA. Estas 3 variables se midieron conjuntamente en el monitor multiparamétrico señalado anteriormente. SvcO₂ por co-oximetría (OSM 3, Radiometer, Denmark) en vena cava superior o inferior según la localización del catéter venoso central. Saturación de O₂ (SaO₂) con estado ácido-base (ABL 330 Radiometer, Denmark) y lactato (YSI 1500, Yellow Spring Instrument Laboratory, USA) en sangre arterial.
- Variables PMGI: PCO₂G y PCO₂ gap. Estas dos variables se determinaron por tonometría gástrica. Inmediatamente posterior a la inclusión en el protocolo de estudio se colocó un tonómetro nasogástrico 7 French (TRIP Sigmoid Catheter ®, Tonometrics Inc. / USA). La correcta posición del mismo se controló con una radiografía de abdomen. La PCO₂G se determinó con técnica de tonometría aérea utilizando un analizador semi-continuo automatizado (Tonocap TC-2000 ®, Datex-Ohmeda / Finland). Conjuntamente con la colocación del tonómetro

gástrico se administró omeprazol (1 mg/Kg IV) para disminuir la generación intraluminal de CO₂ al combinarse el ácido gástrico con el bicarbonato secretado por el estómago o por el duodeno. Esta producción de CO₂ puede sobreestimar la medición de PCO₂G como ha sido señalado por Brinkmann y col. ⁽¹⁰⁸⁾ .

Etapas 2: Luego de completada la primera etapa (fin del periodo T1-60), se evaluó la respuesta de EN o NE sobre la PMGI. Un valor de PCO₂ gap > 20 mmHg fue seleccionado para definir inadecuada PMGI de acuerdo a lo publicado por Levy y col. ⁽¹⁰⁹⁾. En los pacientes con inadecuada PMGI al finalizar la etapa 1 se evaluó la respuesta hemodinámica sistémica y regional al reemplazo de DP por DB. Esta catecolamina de acción agonista selectiva beta 1 mostró en algunos estudios mejorar las variables de PMGI y PM sublingual ⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾. La DB se administró a una dosis de 10 µg/Kg/min. Esta dosis ha demostrado aumentar el GC un 30 % y la presión arterial media un 17 % en una serie de pacientes pediátricos críticos ⁽¹¹³⁾. El cambio de DP por DB se realizó progresivamente durante 15 min. (T2-15). A continuación de este período de intercambio, el nuevo esquema de drogas (DB + EN o DB + NE) fue mantenido por 60 min. (T2-60). Ante una disminución de la PP durante este periodo, se repitieron las intervenciones utilizadas en la etapa 1 (T1-60). Al término de la etapa 2 se repitieron las mismas determinaciones de variables hemodinámicas sistémicas y regionales realizadas al final de la etapa 1. En este punto los pacientes que presentaron una disminución del PCO₂ gap continuaron con la combinación de drogas asignada. Si por el contrario el PCO₂ gap no se modificó o incrementó con respecto al valor basal se volvió al esquema anterior. En la figura 3 se resumen las intervenciones en las etapas 1 y 2 del protocolo de estudio.

Figura 3. Protocolo de estudio - Etapas 1 y 2



Nota: Shock Séptico (SS); Presión de Perfusión (PP); Diferencia entre PCO₂ arterial - PCO₂ gástrica (PCO₂ gap); Dopamina (DP); Dobutamina (DB); Epinefrina (EN); Norepinefrina (NE).

Otras variables de análisis

En todos los pacientes se registró además de las variables mencionadas en cada etapa:

- Edad (años) y sexo
- Diagnóstico de enfermedad primaria y sitio de infección
- Índice Pediátrico de Mortalidad 2 (PIM-2) ⁽¹¹⁴⁾
- Puntaje de Disfunción Orgánica Logístico Pediátrico 2 (PELOD-2) ⁽¹¹⁵⁾
- Variable de resultado final combinado: muerte (ocurrencia del fallecimiento dentro de los 28 días de admisión a UCIP) y/o DMO (PELOD-2 > mediana).
- Puntaje de inotrópicos y vasoactivos (PIV) ⁽¹¹⁶⁾

4.2.6. Procedimientos estadísticos

Cálculo del tamaño de muestra: La determinación del tamaño de muestra se realizó para medias apareadas (repetidas en un grupo) con una diferencia de PCO_2G pre y pos inicio de EN o NE durante el periodo de equilibrio igual o superior a 5 mmHg (± 6 mmHg). La estimación se realizó teniendo en cuenta los valores de pCO_2G de los 4 primeros pacientes incorporados al protocolo. Para un error tipo I (alfa) de 0.05, un error tipo II (beta) de 0.1 y un poder de 0.9 el tamaño de muestra definido fue de 13.

Plan de Análisis Estadístico: El tipo de distribución (paramétrica o no paramétrica) para las variables registradas tanto de análisis (PAM , SvcO_2 , PCO_2G , etc.) como de intervención (fluidos, dosis de EN o NE, etc.) fue determinado a través del test de Shapiro-Wilk y evaluación de histogramas con las correspondientes frecuencias acumuladas. Teniendo en cuenta este análisis todos los datos fueron tratados en forma no paramétrica y reportados utilizando mediana y percentil 25-75 (p_{25-75}). Las comparaciones entre las variables de PMGI en las etapas 1 y 2 fue realizada con pruebas no paramétricas para datos apareados con dos o más muestras utilizando Wilcoxon Signed-Rank test o Friedman test según corresponda. Las comparaciones no paramétricas independientes se realizaron con el test de Mann-Whitney. Para el análisis de las variables de resultado entre los pacientes con $\text{PCO}_2\text{ gap} > 0 \leq 20$ mmHg al final de la etapa 2 se utilizó el test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos. El análisis se realizó con el programa MedCalc Statistical Software version 17.6 (MedCalc, Ostend, Belgium).

4.2.7. Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y enmiendas posteriores, las guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y las leyes regulatorias locales. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación y autorizado para su realización por la Dirección Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

La información obtenida durante la realización del estudio se trató de acuerdo a lo reglamentado por la Ley de Protección de Datos Personales (Ley Nacional N° 25.326). Los datos del estudio fueron recolectados y manejados por el investigador principal en forma confidencial de manera anónima. La base de datos donde se incluyeron los mismo no contenía información de identificación personal.

La participación en el estudio fue certificada por el procedimiento de consentimiento informado escrito por padres o tutores a cargo. El asentimiento no pudo ser solicitado a los pacientes ya que todos se encontraban en asistencia respiratoria mecánica como parte del tratamiento del SS de esta gravedad.

El estudio fue financiado por el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Italiano de Buenos Aires.

4.3. Resultados

4.3.1. Descripción de los pacientes incorporados al protocolo de estudio

En un total de 17 pacientes se firmó el consentimiento informado para ingresar al estudio. El reclutamiento se realizó entre enero 2008 y enero 2012. Cuatro pacientes no iniciaron el

estudio a pesar de haberse firmado el consentimiento informado (tres casos debido a corrección de los signos de SS con la combinación de fluidos y DP y uno debido a realización de maniobras de reanimación cardiopulmonar). Trece pacientes completaron el estudio. En tabla 2 se describe enfermedad de base, origen del SS y germen aislado.

Tabla 2. Origen del Shock Séptico, enfermedad de base y germen aislado (N=13)

Nº	Enfermedad primaria	Sitio de infección	Germen
1	Trasplante de médula ósea	Celulitis perineal	Pseudomona (1)
2	Politraumatismo	Sepsis asociada a CVC	Estafilococo MR (1)
3	No	Meningococcemia	Meningococo (1)
4	Estado de mal epiléptico	Neumonía	No
5	Enfermedad de Hirschsprung	Enteritis	No
6	Estado de mal epiléptico	Sepsis asociada a CVC	Estafilococo (1)
7	Linfoma de Burkitt	Bacteriemia	No
8	Fibrosis quística de páncreas	Neumonía	Pseudomona (2)
9	Atresia de vías biliares	Neumonía	Acinetobacter (2)
10	No	Neumonía	No
11	Trasplante hepático	Colangitis	No
12	Linfoma anaplásico	Bacteriemia	Acinetobacter (1)
13	Miopatía congénita	Neumonía	No

Nota: (1) Hemocultivo; (2) Lavado Broncoalveolar; Catéter Venoso Central (CVC); Meticilino Resistente (MR).

Los 13 pacientes, 62 % del sexo masculino, presentaron una edad de 4.0 (1.7-13.8) años. A

la admisión y a las 24hs de la misma los puntajes de PIM-2 y PELOD-2 fueron 9.5 (1.8-21.3) y 7 (5-9) respectivamente. En el 46 % de los casos se aisló un germen. El tiempo de estadía en la unidad fue 20 (14-40.8) días. Tres pacientes fallecieron (23 %). No se presentaron complicaciones asociadas a la colocación o permanencia del tonómetro gástrico durante el periodo de estudio.

4.3.2. *Etapas 1: Variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂ y LA iniciales y durante el periodo T1-60.*

Cinco pacientes (Grupo A, 38 %) presentaron SS frío y requirieron EN, en los restantes 8 (Grupo B, 62 %) se administró NE por diagnóstico de SS caliente. En tabla 3 se muestran las variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂ y LA previo a iniciar EN o NE, comienzo y final de periodo T 1-60.

Tabla 3. Variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂ y LA previo a iniciar EN o NE y durante el periodo T1-60 (N=13)

Variable *	Previo EN o NE	Comienzo T1-60	Final T1-60
FC (lpm)	140 (122.8-148.8)	142 (114.5-162.5)	140 (123-163.5)
PAM (mmHg)	58 (52.3-62.3)	77 (75-81.3)	80 (77-82)
PVC (mmHg)	14 (10.8-16.3)	13 (11-15)	13 (14.3)
PIA (mmHg)	8 (7-9.3)	7 (5.8-8.5)	6 (5.8-8.3)
PP (mmHg)	43 (39-51)	66 (61.8-67.3)	67 (64.5-68.8)
SvcO ₂ (%)	81 (76.5-85.3)	82 (76.5-87.3)	81 (79-84.8)

LA (mmol/L)	1.1 (1-2.2)	1.4 (1-2.2)	2.1 (1.1-2.3) **
-------------	-------------	-------------	------------------

Nota: * Mediana (percentil 25-75); Frecuencia Cardíaca (FC); Presión Arterial Media (PAM); Presión Venosa Central (PVC); Presión Intra-abdominal (PIA); Presión de perfusión; Saturación venosa central O₂ (SvcO₂); Lactato Arterial (LA). ** p 0.021 (Comienzo T1-60 vs Final T1-60; Test de Wilcoxon).

La PP se optimizó durante los primeros 30 min. del protocolo con el objetivo de obtener los valores recomendados para edad. Una vez alcanzados estos valores de PP los mismos fueron mantenidos constantes entre el inicio y la finalización del periodo T1-60. La SvcO₂ se mantuvo en los valores recomendados para el manejo del SS en esta etapa. El LA por el contrario aumentó significativamente al final de este periodo.

En todos los pacientes se requirió como parte de la resuscitación inicial una cantidad de fluidos de 56 (48.8-63.8) ml/kg. Las soluciones coloides isotónicas fueron las más frecuentemente utilizadas (69.7 %). No se encontraron diferencias en el volumen de fluidos administrados entre los pacientes tratados con EN vs NE: 60 (45-63.8) vs 55.5 (47.5-68.5) ml/kg respectivamente (p 0.94; test de Mann-Whitney).

En los 13 casos para alcanzar y mantener los objetivos de PP durante la etapa 1 se requirieron las siguientes dosis de catecolaminas: 0.15 (0.10-0.25) µg/Kg/min. de NE y 0.40 (0.24-0.53) µg/Kg/min. de EN. El valor del PIV durante esta etapa fue de 30 (20-52.5). Al comparar esta variable entre los tratados con EN vs NE los primeros mostraron un valor de PIV significativamente mayor: 60 (45-66.3) vs 20 (19-32.5) respectivamente (p 0.016; test de Mann-Whitney).

4.3.3. Etapa 1: Variables de PMGI iniciales y durante el periodo T1-60

En la tabla 4 se muestran las determinaciones de variables de PMGI previas a la administración de NE o EN, comienzo y final del periodo T1-60.

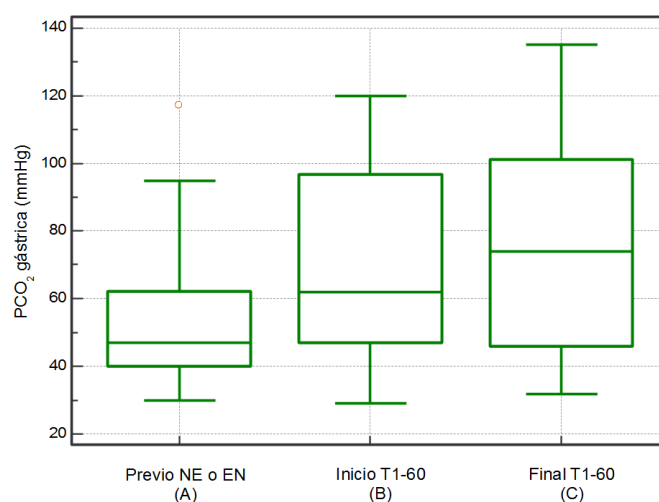
Tabla 4. Variables de PMGI previo inicio NE o EN y durante el periodo T1-60 (N=13)

Variable *	Previo NE o EN	Comienzo T1-60	Final T1-60
PCO ₂ G (mmHg)	47 (40-62.3)	62 (47-96.8)	74 (46-101)
PCO ₂ gap (mmHg)	3 (1.8-12.8)	20 (4.8-32.3)	23 (5.5-36.3)

Nota: * Mediana (percentil 25-75); PCO₂ gástrica (PCO₂ G); Diferencia entre PCO₂ arterial - PCO₂ gástrica (PCO₂ gap); Norepinefrina (NE); Epinefrina (EN).

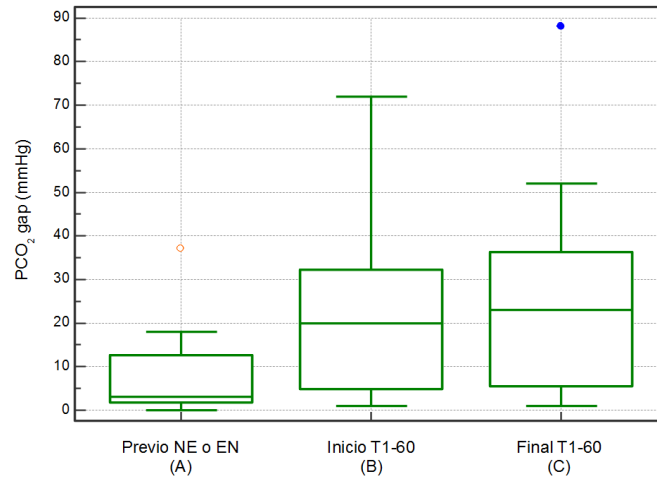
Al comparar los valores de PCO₂ G y PCO₂ gap, previo al inicio de NE o EN, comienzo y final del periodo T1-60 se encontraron diferencias significativas entre los mismos a través del Test de Friedman ($p < 0.05$) (figuras 4 y 5).

Figura 4. PCO₂ gástrica previo inicio de NE o EN, comienzo y final T1-60 (N=13)



Nota: Comparaciones múltiples A vs B y C ($p < 0.05$; Test de Friedman).

Figura 5. PCO_2 gap previo inicio de NE o EN y al comienzo y final T1-60 (N=13).



Nota: Comparaciones múltiples A vs B y C ($p < 0.05$; Test de Friedman).

Al limitar la comparación de estas dos variables de PMGI a los puntos comienzo vs final del periodo T1-60 no se encontraron diferencia significativas (tabla 5):

Tabla 5. Variables de PMGI al comienzo y final T1-60 (N=13).

Variable *	Comienzo T1-60	Final T1-60	p **
PCO_2 G (mmHg)	62 (47-96.8)	74 (46-101)	0.17
PCO_2 gap (mmHg)	20 (4.8-32.3)	23 (5.5-36.3)	0.17

Nota: * Mediana (percentil 25-75); PCO_2 gástrica (PCO_2 G); Diferencia entre PCO_2 arterial - PCO_2 gástrica (PCO_2 gap); ** Test de Wilcoxon.

4.3.4. Etapa 1: Variables de PMGI grupo Norepinefrina vs Epinefrina.

Al comparar los pacientes asignados a NE vs EN antes del inicio de estas drogas, no se encontraron diferencias significativas entre las principales variables utilizadas como punto final del tratamiento o las que señalan indirectamente la PMGI (tabla 6).

Tabla 6. Variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂, LA y variables de PMGI grupo NE vs EN, previo al inicio de estas drogas.

Variable *	Norepinefrina (N=8)	Epinefrina (N=5)	p **
Presión de perfusión (mmHg)	46.5 (42-57.5)	33 (32.3-44.8)	0.08
Saturación venosa central O ₂ (%)	82 (81-84)	77 (69.5-88)	0.66
Lactato arterial (mmol/L)	1.1 (1-1.9)	1.3 (1-3.2)	0.46
PCO ₂ G (mmHg)	46.5 (35.5-52)	53 (46-87-8)	0.16
PCO ₂ gap (mmHg)	2 (1.5-7)	4 (2.5-22.8)	0.21

Nota: * Mediana (percentil 25-75); PCO₂ gástrica (PCO₂ G); Diferencia entre PCO₂ arterial - PCO₂ gástrica (PCO₂ gap). ** Test de Mann-Whitney.

Al analizar las variables señaladas anteriormente al comienzo y final del periodo T1-60 tampoco se encontraron diferencias significativas entre las mismas. Con ambas drogas se alcanzaron los valores buscados de acuerdo a las guías de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, los pacientes tratados con EN mostraron una mayor disminución de la PMGI comparado con el grupo tratado con NE indicado por valores significativamente más elevados de PCO₂ G y PCO₂ gap (tablas 7 y 8).

Tabla 7. Variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂, LA y variables de PMGI
grupo NE vs EN al comienzo T1-60.

Variable *	Norepinefrina (N=8)	Epinefrina (N=5)	p **
Presión de perfusión (mmHg)	66 (64.5-69)	62 (59.5-66.3)	0.16
Saturación venosa central O ₂ (%)	82 (78-85.5)	81 (74-90)	0.94
Lactato arterial (mmol/L)	1.1 (0.9-2)	1.4 (1.3-3.2)	0.11
PCO ₂ G (mmHg)	51 (38-70.5)	99 (76.3-115.5)	0.019
PCO ₂ gap (mmHg)	8.5 (3.5-23.5)	31 (19.3-56.3)	0.048

Nota: * Mediana (percentil 25-75); PCO₂ gástrica (PCO₂ G); Diferencia entre PCO₂ arterial - PCO₂ gástrica (PCO₂ gap). ** Test de Mann-Whitney.

Tabla 8. Variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂, LA y variables de PMGI
grupo NE vs EN al final T1-60.

Variable *	Norepinefrina (N=8)	Epinefrina (N=5)	p **
Presión de perfusión (mmHg)	67 (66-72)	65 (61.3-67.3)	0.19
Saturación venosa central O ₂ (%)	81 (79-86.5)	80 (74.3-84.3)	0.66
Lactato arterial (mmol/L)	1.4 (1-2.2)	2.3 (2-3.8)	0.06
PCO ₂ G (mmHg)	49.5 (36-67)	101 (82.3-131.3)	0.012
PCO ₂ gap (mmHg)	8.5 (3.5-22.5)	46 (33-61)	0.003

Nota: * Mediana (percentil 25-75); PCO₂ gástrica (PCO₂ G); Diferencia entre PCO₂ arterial - PCO₂ gástrica (PCO₂ gap). ** Test de Mann-Whitney.

4.3.5. *Etapa 2: Variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂, LA y de PMGI durante el periodo T2-60.*

Ocho pacientes (8/13; 62 %) presentaron un PCO₂ gap >20 mmHg al finalizar la etapa 1. La distribución en cada grupo de tratamiento fue la siguiente: 3 en el grupo NE (38 %) y 5 en el grupo EN (100 %). De acuerdo al protocolo de estudio, se reemplazó la DP por DB a 10 µg/Kg/min. En la tabla 9 se muestran las variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂, LA y de PMGI al comienzo y finalización del periodo T2-60.

Tabla 9. Variables hemodinámicas sistémicas, SvcO₂, LA y variables de PMGI al comienzo y finalización del periodo T2-60 (N=8).

Variable *	Comienzo T2-60	Final T2-60	p **
FC (lpm)	147.5 (142-168)	145.5 (140-165.5)	0.69
PAM (mmHg)	72.5 (66-80)	73.5 (64-87)	0.46
PVC (mmHg)	13.5 (12.5-20)	14 (13-18)	0.38
PIA (mmHg)	6 (4.5-7.5)	7 (4-7)	1.0
PP (mmHg)	56 (49.5-68)	60.5 (48.5-69.5)	0.74
Svc O ₂ (%)	83.5 (79-91)	83 (77-90.5)	0.94
LA (mmol/L)	2.3 (1.4-2.5)	2.4 (1.5-2.6)	0.30
PCO ₂ G (mmHg)	100 (79.5-113)	99 (87.5-112.5)	0.94
PCO ₂ gap (mmHg)	41 (29-50)	38.5 (30.5-54)	0.64

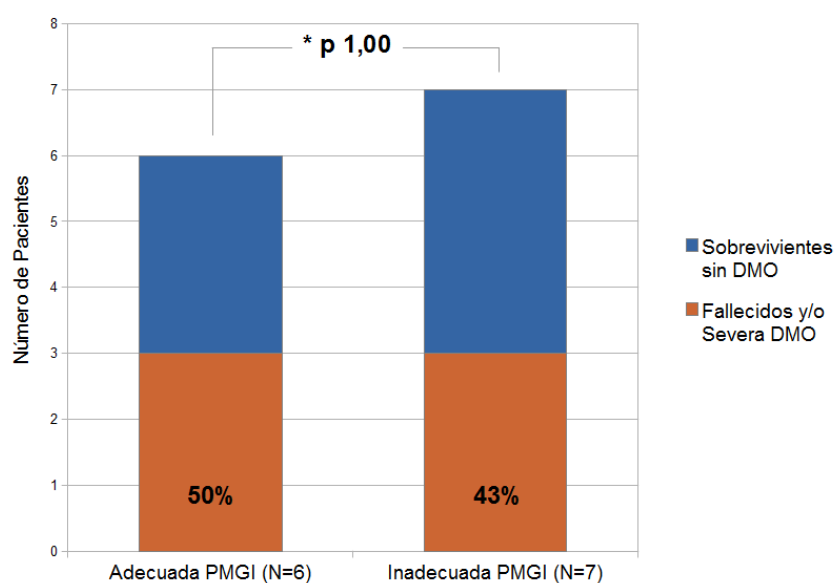
Nota: * Mediana (percentil 25-75); Frecuencia Cardíaca (FC); Presión Arterial Media (PAM); Presión Venosa Central (PVC); Presión Intra-abdominal (PIA); Presión de perfusión; Saturación venosa central O₂ (SvcO₂); Lactato Arterial (LA); PCO₂ gástrica (PCO₂ G); Diferencia entre PCO₂ arterial - PCO₂ gástrica (PCO₂ gap). ** Test de Wilcoxon.

Solamente 1 de los 8 pacientes (13 %) que ingresó a la etapa 2 mejoró su PCO₂ gap con la administración de DB.

4.3.6. Impacto de la persistencia de una inadecuada PMGI al finalizar la Etapa 2.

El impacto de la persistencia de una inadecuada PMGI, independiente de la combinación de drogas utilizada, se analizó comparando la frecuencia de la variable de resultado final combinado muerte y/o severa DMO (PELOD-2 >7) en los grupos que finalizaron la etapa de estudio 1 o 2 con una adecuada PMGI, PCO₂ gap ≤ 20 mmHg (N=6) vs los que no lo hicieron, PCO₂ gap >20 mmHg al finalizar la etapa 2 (N=7).

Figura 6. Pacientes con adecuada vs inadecuada PMGI al final del periodo de estudio



Nota: Severa Disfunción Múltiple de Órganos (DMO; PELOD-2 >7); Perfusión Mucosa Gastrointestinal (PMGI); * Test de Fisher.

Un mal resultado final, se presentó en el 50 % (3/6) de los pacientes que mostraron una

adecuada PMGI vs el 43 % (3/7) del grupo con inadecuada PMGI. Al comparar las frecuencias de esta variable de resultado final entre los grupos señalados no se encontraron diferencias significativas (figura 6).

4.4. Discusión

Para nuestro conocimiento este es el primer estudio que analiza los cambios en las variables de PMGI obtenidas por tonometría gástrica (PCO_2 G y PCO_2 gap) en niños con SS durante la etapa inicial del tratamiento con drogas inotrópicas y/o vasopresoras.

Nosotros demostramos que en pacientes pediátricos con SS refractario a fluidos y DP, en quienes las variables hemodinámicas sistémicas fueron corregidas de acuerdo a las recomendaciones de la guía de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾, la administración de EN o NE se asocia a una disminución de la PMGI expresada a través de un aumento de la PCO_2 G y del PCO_2 gap (tabla 4 y figuras 4 y 5).

Este impacto negativo sobre las variables de PMGI fue significativamente mayor cuando se administra EN vs NE en este grupo de niños con SS. Al analizar el comportamiento de la PCO_2 G y del PCO_2 gap en los pacientes tratados con EN vs NE luego de alcanzar los valores de PP adecuados para edad, valores de PCO_2 gap superiores a 20 mmHg fueron encontrados tanto al comienzo como al finalizar el periodo T1-60, únicamente en el grupo de los 5 pacientes tratados con EN (tablas 7 y 8). Los valores de PCO_2 gap superiores a 20 mmHg fueron señalados por Levy y col. ⁽¹⁰⁹⁾ como una variable de mal pronóstico en pacientes adultos críticos. Estos investigadores definieron un valor PCO_2 gap > 20 mmHg a las 24hs de admisión a la UCIA, como el límite de corte con la mejor relación sensibilidad / especificidad para predecir mortalidad a los 28 días (0.70 y 0.72 respectivamente con un

área bajo la curva ROC 0.77). Este estudio fue realizado en una cohorte de 95 pacientes críticos adultos en ventilación mecánica, 39 % de los cuales presentaba shock.

Para evitar cambios en la PMGI asociadas a cambios en las variables hemodinámicas sistémicas, en los 13 pacientes incluidos en el protocolo, los valores de PP recomendados en la guía de la ACCM ⁽⁵⁵⁾ fueron mantenidos constantes durante los dos periodos de equilibrio del estudio (T1-60 y T2-60). En relación a otras variables señaladas en la mencionada guía, como la SvcO₂ y el LA las cuales se asocian al resultado final en el SS no se encontraron diferencias en la SvcO₂ en los dos periodos de equilibrio. Por el contrario el LA fue significativamente mayor al final del periodo T1-60 (tabla 3). Este incremento en el LA al final de T1-60 fue menor a los valores recientemente señalados por Scott y col. ⁽¹¹⁷⁾ como indicadores de mal pronóstico en este grupo de pacientes. Estos investigadores analizaron los valores de lactato sérico obtenidos dentro de las primeras 8 hs de consulta en una central de emergencias en un cohorte de 1299 niños con sospecha de sepsis. Un valor de lactato >4 mmol/L fue encontrado en 103 pacientes. La mortalidad fue significativamente mayor en este grupo (4.8 % vs 1.7 %, OR 3, IC95% 1.1-8.17, p 0.03). En la etapa 2 de nuestro estudio las determinaciones iniciales y finales de LA durante el período de equilibrio fueron similares (tabla 9).

En nuestro estudio el comportamiento del PCO₂ gap en los casos tratados con EN fue similar al publicado por Levy y col. ⁽¹⁰³⁾ quienes aleatorizaron 30 pacientes con SS hiperdinámico a dos grupos de tratamiento: NE más DB vs EN. En este estudio se realizaron, durante las primeras 24hs de tratamiento, determinaciones repetidas de variables hemodinámicas sistémicas y de PMGI por tonometría gástrica. Al comparar las mediciones basales, con las realizadas durante la primera hora y a las 6hs, la administración de EN se asoció a un significativo incremento del PCO₂ gap. Un comportamiento opuesto mostró la

combinación NE más DB. No se observaron diferencias en las variables hemodinámicas sistémicas entre los dos grupos durante todo el periodo de estudio.

Contrariamente a lo señalado anteriormente, Duranteau y col. ⁽¹⁰⁴⁾ encontraron resultados diferentes al comparar EN vs NE en el escenario del SS en 12 adultos críticamente enfermos. Estos investigadores asignaron a este grupo de pacientes a una sucesión aleatoria de EN, NE y NE más DB. Para cada una de las tres intervenciones se asignó un tiempo de tratamiento de 60 min. Las dosis de EN y NE fueron tituladas para mantener una PAM entre 70-80 mmHg. Al comparar cada intervención, el PCO₂ gap fue similar con EN vs NE (13 ± 2 mmHg vs 13 ± 2 mmHg) y menor con la combinación de NE más DB (10 ± 2 mmHg) aunque esta diferencia no fue significativa.

En un intento de explicar los diferentes efectos que pueden observarse al utilizar drogas simpaticomiméticas para restaurar la hemodinamia sistémica y su repercusión sobre la PMGI y la circulación hepatoesplácnica De Backer y col. ⁽¹⁰⁵⁾ determinaron variables circulatorias sistémicas y regionales (CE con verde de indocianina y PCO₂ gap por tonometría gástrica) en 20 pacientes tratados inicialmente con DP. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la respuesta a una dosis máxima de DP de 20 µg/Kg/min: SS moderado PAM > 65 mmHg y SS severo PAM ≤ 65 mmHg. Cada uno de estos grupos fue expuesto a una secuencia aleatoria de EN y NE. En el primer grupo la CE y el PCO₂ gap fue similar con los dos agentes. En el segundo grupo el flujo esplácnico fue significativamente menor con EN vs NE: 860 (684-1334) mL/min.m² vs 977 (806-1802) mL/min.m² (p <0.05) y el PCO₂ gap fue similar con los dos agentes. De esta manera una explicación a las diferencias en los resultados entre los trabajos de Levy y col. ⁽¹⁰³⁾ y Duranteau y col. ⁽¹⁰⁴⁾ podría ser la diferencia en el impacto de EN vs NE sobre la CE de acuerdo a la severidad del SS. Al analizar la severidad de los casos de SS de nuestra serie

y teniendo en cuenta como subrogante de la misma la intensidad del tratamiento requerido, no existieron diferencias en el volumen de fluidos administrados entre los niños tratados con EN vs NE. Sin embargo para alcanzar y mantener los objetivos de PP durante la etapa 1 en los 5 pacientes en los que se administró EN fue necesaria una mediana de dosis de 0.40 (0.24-0.53) $\mu\text{g/Kg/min}$, mientras que los 8 tratados con NE recibieron una mediana de dosis de 0.15 (0.10-0.25) $\mu\text{g/Kg/min}$. De esta manera los pacientes tratados con EN vs NE mostraron un valor de PIV significativamente mayor: 60 vs 20 respectivamente (p 0.016; test de Mann-Whitney). Esta diferencia en el requerimiento de dosis en el grupo EN, podría ser un indicador de una mayor severidad del SS y en consecuencia de un mal resultado final como ha sido demostrado por McIntosh y col. ⁽¹¹⁶⁾. Estos autores analizaron el PIV en una cohorte de 138 niños con SS. El puntaje de PIV a las 12hs fue un fuerte predictor de la variable compleja (Paro Cardíaco / Asistencia con Circulación Extracorpórea / Muerte); por cada unidad de aumento del PIV se incrementó un 14 % el OR de ocurrencia del resultado final señalado (p <0.01). Al analizar el resultado final de los pacientes en nuestro estudio, en términos de la variable combinada Fallecidos y/o Severa DMO, no encontramos diferencias en la frecuencia de la misma entre el grupo que finalizó el periodo de estudio con adecuada vs inadecuada PMGI. Sin embargo, la investigación no fue diseñada para determinar diferencias teniendo en cuenta esta variable de resultado.

Al concluir la etapa 2 del presente estudio no se observó una reversión de las alteraciones en la PMGI con la administración de DB en los 8 pacientes que finalizaron la etapa 1 con un PCO_2 gap >20 mmHg (tabla 9). Analizados individualmente, solo 1 de los 8 pacientes mejoró su PMGI (13 %). En esta etapa de intervención tampoco se observaron cambios en las variables hemodinámicas sistémicas, SvcO_2 o LA. La evidencia sobre el beneficio de la acción Beta 2 adrenérgica para revertir las alteraciones de la PMGI o más recientemente de

la PM sublingual en pacientes tratados con NE y EN en el escenario del SS es controvertida ^(111,112 y 118-120). Levy y col. ⁽¹¹¹⁾ analizaron la respuesta en el PCO₂ gap a la administración de DB (5 µg/kg/min. por 2hs) en 20 pacientes adultos con SS y adecuada corrección de variables macro hemodinámicas (PAM >75 mmHg e IC >3.5 L/min./m²) tratados con EN. Únicamente el subgrupo (N=13) con valores anormales de PCO₂ gap (>8 mmHg) previo a la administración de DB, modificaron significativamente esta variable (12 ± 0.8 mmHg a 3.5 ± 0.8 mmHg, p < 0.01) sin cambiar los parámetros hemodinámicos sistémicos. Joly y col. ⁽¹¹⁷⁾, analizaron el cambio en el PCO₂ gap al administrar 7.5 µg/kg/min. de DB por 1hs en 12 pacientes adultos con SS tratados con NE. La PMGI determinada a través de esta variable mejoró significativamente, el valor de PCO₂ gap disminuyó de 13 (5-54) mmHg a 7 (5-48) mmHg. La administración de DB aumentó además el IC en forma significativa de 4.0 (1.7-7.4) L/min./m² a 5 (3.5-8.9) L/min./m² (p 0.004). Ninguno de estos dos trabajos reportó un análisis del impacto de la alteración en la PMGI producida por estas drogas simpaticomiméticas. Los efectos de DB para revertir las alteraciones del flujo sanguíneo a nivel microcirculatorio en pacientes con SS fueron estudiados por De Backer y col. ⁽¹¹²⁾ y Enrico y col. ⁽¹¹⁹⁾. En el primer estudio se administró DB (5 µg/kg/min. por 2 hs) a 22 pacientes adultos con SS. Como parte de los cuidados de su estado de shock estaban en tratamiento con DP y en 10 casos se asoció a esta última NE. La PM sublingual fue estudiada a través de imágenes de la microcirculación obtenidas con técnica de polarización ortogonal espectral (Orthogonal Polarization Spectral; OPS). La DB aumentó significativamente el IC en un 21 ± 10 % (p 0.001) y la densidad de capilares perfundidos en un 52 ± 46 % (p 0.001). Esta mejora en el flujo sanguíneo capilar no se correlacionó con el incremento del IC (r² = 0.03; p 0.45). En el segundo estudio se administró DB (dosis secuenciales de 2.5, 5 y 10 µg/kg/min. cada 20 min.) a 22 pacientes adultos con SS luego

de completar la resucitación con fluidos y NE para alcanzar una PAM ≥ 65 mmHg. La evaluación de la microcirculación sublingual fue realizada a través de imágenes obtenidas con técnica SDF. Solamente 8 pacientes alcanzaron la dosis máxima, en los restantes casos DB fue administrada a una dosis menor debido al desarrollo de hipotensión y/o taquicardia. A nivel macro hemodinámico se observó un significativo incremento en el IC (2.91 ± 1.18 L/min./m² a 3.77 ± 1.24 L/min./m², $p < 0.0004$) sin embargo a nivel microcirculatorio regional no se registraron cambios sobre la densidad de capilares perfundidos. El más elegante estudio que analizó los efectos de DB en pacientes adultos con SS tratados con NE, fue el realizado por Hernández y col. ⁽¹²⁰⁾. En este ensayo clínico cruzado aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, 20 pacientes con SS e IC ≥ 2.5 L/min./m² fueron asignados a una dosis de DB de 5 μ g/kg/min. o placebo. Estos investigadores analizaron los cambios producidos por DB a nivel de: 1-macro hemodinamia (valoración del IC por termodilución y fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía), 2-perfusión periférica (evaluación de la saturación de O₂ en músculo tenar), 3-PMGI (medición del PCO₂ gap por tonometría gástrica), 4-circulación hepatoesplácnica (determinación del aclaramiento plasmático de verde de indocianina) y 5-microcirculación (visualización de la PM sublingual con SDF). La administración de DB vs placebo aumentó significativamente el IC 3.7 (3.2-4.1) L/min./m² a 4.2 (3.5-5.0) L/min./m² ($p < 0.01$) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y 63 (58-72) % a 74 (64-78) % ($p < 0.02$). Estos efectos no afectaron PAM. Independiente de este impacto hemodinámico sistémico no se observaron cambios significativos a nivel de la circulación periférica, PMGI, circulación hepatoesplácnica o microcirculación.

No contamos con evidencia en pacientes pediátricos de la evaluación del efecto macro y micro circulatorio de la DB en el SS.

La posibilidad que las catecolaminas EN o NE induzcan en el escenario del SS daño intestinal por isquemia, al deteriorar el flujo sanguíneo mesentérico, ha sido estudiada por Ibsen y col. ⁽¹²¹⁾ y Piton y col. ⁽¹²²⁾. En el primer estudio dos valores de PAM (65 y 85 mmHg), por un periodo de 2hs cada uno, fueron buscados como variable punto final a través de la titulación de NE. Este objetivo de PAM fue realizado de manera secuencial y aleatoria en 8 pacientes con SS resucitados con fluidos y NE. Antes y después de cada intervención se midió, como un subrogante de disfunción metabólica secundaria a hipoperfusión, la concentración L-lactato en estómago y recto. Esta variable fue determinada con un sistema de diálisis intraluminal, el cual consiste en una pequeña bolsa de celulosa semi-permeable (12 kDa) unida a una tubuladura a través de la cual el reservorio es llenado con 4 ml de dextran 40, y luego de un periodo de equilibrio, la concentración de L-lactato es determinada por autoanalizador en esta solución. Con esta metodología no se encontró una asociación entre la dosis de NE necesaria para obtener los valores de PAM estudiados y la concentración de L-lactato en estómago o recto, lo cual indicaría ausencia de hipoperfusión regional inducida por NE. En el segundo estudio se determinó la concentración plasmática de la proteína soluble que une ácidos grasos de cadena larga durante el transporte intracelular en el intestino (Intestinal Fatty Acid Binding Protein; IFABP). El IFABP está presente en el citosol del enterocito y su presencia en plasma es un adecuado subrogante de injuria intestinal isquémica. Estos investigadores analizaron las concentraciones de IFABP en 68 pacientes adultos críticos que recibían catecolaminas (EN y/o NE) para mantener su PAM $\geq$ 60 mmHg. En el 45 % de los casos la indicación fue estados de shock. El 82 % recibió monoterapia con EN o NE y el resto las dos drogas. La mediana de dosis de catecolaminas fue 0.33 (0.15-0.48) $\mu\text{g/kg/min}$. Las concentraciones plasmáticas de IFABP fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con dosis de catecolaminas $\geq$

percentil 75 (p 0.01). Un valor de IFABP de 524 pg mL^{-1} fue identificado como el mejor valor umbral para predecir mortalidad a los 28 días a través del análisis del área bajo la curva ROC (0.67). En un modelo de regresión logística múltiple, un valor de IFABP $>524 \text{ pg mL}^{-1}$ mostró una adecuada capacidad para asociarse a la variable punto final mortalidad a los 28 días (OR 4.9, IC 95% 1.44-16.6, p 0.01). A diferencia del estudio anterior, con esta metodología de análisis se demostró una asociación entre catecolaminas y daño intestinal por isquemia, con el consecuente impacto del mismo sobre el resultado final.

Nuestra investigación presenta dos importantes limitaciones. En primer lugar el periodo de estudio estuvo limitado a una evaluación del impacto de las catecolaminas EN o NE sobre la PMGI por un corto periodo de tiempo. Levy y col. ⁽¹⁰³⁾ han reportado que los efectos de estas drogas sobre el PCO_2 gap, en pacientes con SS, fueron similares después de 24hs de administración. Estos investigadores compararon las alteraciones producidas por NE + DB vs EN en variables de PMGI obtenidas por tonometría gástricas en 30 pacientes con SS. Todos los casos incluidos presentaron SS con IC normal ($> 3.5 \text{ L/min./m}^2$) e hipotensión arterial ($\text{PAM} \leq 60 \text{ mmHg}$) refractaria a resucitación con fluidos y DP a $20 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio. Se realizaron mediciones basales y a las 6, 12 y 24hs de variables macro hemodinámicas y de PMGI. En cada grupo EN y NE fueron tituladas para obtener una PAM de 80 mmHg con un IC normal o aumentado (la DB asociada a NE fue mantenida a una dosis de $5 \text{ } \mu\text{g/kg/min}$). Al comparar los dos grupos de intervención en el periodo de tiempo basal vs 6hs no se encontraron diferencias en las variables hemodinámicas sistémicas. En el mismo periodo de tiempo el PCO_2 gap se modificó de manera diferente en cada grupo: disminuyó en los pacientes asignados a NE + DB (10 ± 3.0 a $4 \pm 2.0 \text{ mmHg}$; $p < 0.01$) y por el contrario aumentó en los que recibieron EN (10 ± 2.7 a $14 \pm 2.7 \text{ mmHg}$; $p < 0.01$) lo cual señala una

disminución de la PMGI inducida por esta catecolamina. Sin embargo este efecto sobre el PCO₂ gap fue transitorio ya que el mismo alcanzó valores normales a las 24hs.

En segundo lugar, la ausencia de diferencias significativas entre algunas variables estudiadas puede haberse debido a la posibilidad de error tipo II asociado al limitado número de pacientes de este estudio.

Como conclusión en pacientes pediátricos con SS refractarios a fluidos y DP la administración de EN o NE siguiendo las recomendaciones de la guía de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾, se asoció a una disminución de la PMGI determinada por tonometría gástrica. Este impacto fue mayor con EN vs NE durante el periodo de estudio. En los pacientes con una inadecuada PMGI asociada al soporte hemodinámico con EN o NE el reemplazo de DP por DB no mejoró esta disminución en la perfusión regional. Estudios adicionales en este grupo de pacientes pediátricos son necesarios para determinar el impacto las alteraciones de la PMGI por estas drogas y de esta manera el beneficio de utilizar variables subrogantes de la circulación regional como guías del tratamiento en este escenario.

5. DISCUSIÓN GENERAL

Los principales resultados de esta tesis permitieron definir en pacientes pediátricos críticamente enfermos, la capacidad de la evaluación de la PMGI por tonometría gástrica, para determinar el riesgo de eventos adversos postoperatorios en CCV y el impacto sobre la circulación regional de las drogas inotrópicas y vasoconstrictoras utilizadas en el tratamiento del SS.

El primer estudio fue realizado en pacientes pediátricos admitidos a la UCIP para cuidados

postoperatorios de CCV con CEC. Dentro de esta población de pacientes, el grupo de niños con disminución de la PMGI señalada por valores bajos de pHi (≤ 7.32) dentro de las 2 primeras horas y a las 12hs de la admisión a la unidad, presentó un mayor desarrollo de eventos adversos. Estos pacientes, mostraron una significativa mayor frecuencia de mortalidad y DMO ⁽¹²³⁾.

El segundo estudio se llevó a cabo en pacientes pediátricos atendidos en la UCIP con SS refractario a fluidos y DP lo cual representa una categoría de disfunción cardiovascular severa. Para optimizar la hemodinamia en estos niños se siguieron las recomendaciones de la guía de manejo hemodinámico del SS en pediatría de la ACCM ⁽⁵⁵⁾. En este estudio se utilizó como subrogantes de la PMGI las determinaciones de PCO_2 G y PCO_2 gap. Como fue señalado inicialmente en esta tesis, simulaciones de isquemia mesentérica indicaron que el uso del bicarbonato arterial podría resultar en error al determinar el pHi , además del error que introduce en este cálculo la posibilidad de alteraciones respiratorias ácido/base ⁽¹²⁾. Por tal motivo desde el 2003 el cálculo del pHi fue reemplazado por estas dos últimas variables. En esta población de pacientes con disfunción cardiovascular por SS la administración de EN o NE se asoció a una disminución de la PMGI. Se encontraron diferencias significativas entre los valores de PCO_2 G y PCO_2 gap previos al inicio de estas catecolaminas vs comienzo o final del periodo de estudio. Cuando comparamos los pacientes tratados con EN vs NE, aquellos tratados con EN mostraron una mayor disminución de la PMGI comparado con el grupo tratado con NE (indicado por valores significativamente más elevados de PCO_2 G y PCO_2 gap).

Es importante señalar que las dos investigaciones se desarrollaron en poblaciones de pacientes pediátricos internados en una UCIP con objetivos de cuidados dirigidos a mejorar su hemodinamia sistémica. En el primer estudio el 89 % y en el segundo el 100 % de los

pacientes recibieron drogas inotrópicas y/o vasoconstrictoras para corregir alteraciones en la macrocirculación como un objetivo central en sus cuidados intensivos. En estos dos grupos de pacientes críticos, la optimización de la hemodinamia sistémica puede no acompañarse de una adecuada PMGI. Esta pérdida de la CH resulta en un deterioro de la PM independiente de la mejora en los parámetros de circulación sistémicos ^(93,124) y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de un mal resultado final ^(81,94,95).

Un aspecto a destacar fue cómo los resultados del primer estudio determinaron el diseño de variables de análisis del segundo. Como fue señalado anteriormente el primer trabajo permitió determinar la asociación entre disminución de la PMGI y mortalidad o el desarrollo de DMO. La frecuencia de estos dos eventos adversos fue significativamente mayor en los pacientes con un $pHi \leq 7.32$ (variable indicadora de disminución de la PMGI) persistente durante las primeras 12hs del PO. Teniendo en cuenta estos hallazgos, en el segundo estudio estos mismos eventos adversos fueron determinados e integrados en una variable punto final combinada. En esta diferente población de pacientes por el contrario no encontramos que la presencia de un PCO_2 gap >20 mmHg (variable indicadora de disminución de la PMGI) durante primeras 2hs de tratamiento del SS refractario a volumen y DP demostrara utilidad para predecir la ocurrencia de alguna de estas graves complicaciones.

Los dos trabajos que conforman nuestra línea de investigación muestran la vulnerabilidad de la PMGI en pacientes pediátricos críticamente enfermos en dos escenarios diferentes: PO de CCV y SS refractario a fluidos y DP. Estas dos condiciones de admisión a la UCIP comparten el presentar una alteración primaria en la función cardiocirculatoria. La vulnerabilidad de la PM en los pacientes pediátricos críticamente enfermos ha sido señalada recientemente por Kuiper y col. ⁽¹²⁴⁾ quienes realizaron una revisión no sistemática de la

evidencia que analizó la microcirculación con técnicas de visualización directa en pacientes pediátricos. La mayor parte de la evidencia incluida fue realizada en neonatos (16/23 estudios; 70 %). De los 7 estudios sobre población pediátrica, solamente el realizado por Top y col. ⁽¹²⁵⁾ incluyó pacientes con SS. Estos autores demostraron en una cohorte de 21 casos de SS una significativa mejoría en la microcirculación de la mucosa bucal entre los días 1 y 2 de la admisión a cuidados intensivos en los niños que sobrevivieron vs los que no. La variable microcirculatoria que determinaron fue la densidad capilar funcional (largo total de los vasos capilares / área de superficie total). A pesar de la factibilidad de realizar análisis de la microcirculación en pediatría, los estudios realizados hasta la fecha en esta población fueron observacionales y no proveen información del impacto sobre la mismas del tratamiento del SS con catecolaminas.

La principal limitación que comparten ambas investigaciones es la dificultad en trasladar los hallazgos encontrados al cuidado de los pacientes pediátricos en los dos escenarios estudiados. Esto es debido a que las variables PMGI determinadas por tonometría gástrica han mostrado su capacidad pronóstica en pacientes críticos adultos y pediátricos ⁽²¹⁻²⁴⁾ pero no así su utilidad para guiar el tratamiento dirigido a optimizar la hemodinamia regional. Este es el principal motivo que ha limitado la indicación del monitoreo del pHi y PCO₂ gap por tonometría gástrica en cuidados intensivos. El más reciente estudio que analizó las posibilidad de este método de monitoreo para guiar la optimización de la hemodinamia es el de Zhang y col. ⁽²⁷⁾. Estos investigadores realizaron un meta-análisis incluyendo los principales 6 ECCA que utilizaron variables de PMGI obtenidas por tonometría gástrica para guiar el tratamiento en pacientes adultos críticamente enfermos. Si bien el monitoreo de la PMGI por este método disminuye la mortalidad total (hospitalaria y en la UCIA) comparado con el grupo control, este efecto no existe si se excluyen los pacientes con valores normales

de pHi a la admisión a la UCIA. De esta manera la tonometría gástrica podría ser un efectivo método de monitoreo en un específico grupo de pacientes críticos por lo que se requieren más ECCA para que esta técnica retorne al ámbito clínico en cuidados intensivos ⁽¹²⁶⁾.

Teniendo en cuenta las limitaciones señaladas en los dos trabajos que forman parte de esta tesis, planeamos reemplazar la determinación de la PMGI a través del pHi y PCO₂ gap por la evaluación de la microcirculación sublingual con tecnología SDF en los próximos estudios pronósticos o de evaluación del impacto del tratamiento en pacientes pediátricos críticos. La evaluación de la PM sublingual hasta el momento no permite guiar el tratamiento en los dos escenarios presentados. Sin embargo en el SBGC asociado a CCV como en el tratamiento de los estados de shock la evaluación de esta variable podría permitir contribuir al conocimiento de la dinámica entre macro y microcirculación en los niños con compromiso circulatorio agudo.

Para finalizar podemos señalar las siguientes conclusiones a partir de los dos trabajos presentados, los cuales forman parte de esta línea de investigación desarrollada en pacientes internados en la UCIP con disfunción cardiovascular y centrada en el análisis de la PMGI con técnica de tonometría gástrica. En primer lugar se estableció la asociación entre disminución en la PMGI durante las primeras 12hs de PO y una significativa mayor probabilidad de mortalidad y desarrollo de DMO en pacientes pediátricos luego de CCV electiva. En segundo lugar, al estudiar estas variables en otro grupo de niños con disfunción cardiovascular, como los pacientes con SS refractarios a fluidos y DP pudo comprobarse que la administración de EN o NE se asoció a una significativa disminución de la PMGI. Este impacto fue mayor con EN vs NE. En los pacientes con una severa disminución de la PMGI el reemplazo de DP por DB no mejoró esta condición. No obstante no se demostró una mayor frecuencia de DMO y/o mortalidad asociada a este efecto sobre la PMGI de las

catecolaminas analizadas. Estudios adicionales son necesarios para determinar el impacto de las modificaciones en la circulación regional y de esta manera el beneficio de utilizar variables subrogantes de PMGI para guiar la optimización de la hemodinamia en estos dos escenarios de disfunción cardiovascular.

6. REFERENCIAS

1-Mythen M and Faehndrich J. Monitoring Gut Perfusion. Gut Dysfunction in Critical Illness. Volume 26 of the series Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Rombeau JL, Takala J (eds). Berlin, Springer-Verlag, 1996, p 246-262.

2-Hurley R, Chapman M, Mythen M. Current status of gastrointestinal tonometry. Current Opinion in Critical Care 2000; 6: 130-135.

3-Haglund U. Pathophysiology of gut dysfunction in shock and sepsis. Gut Dysfunction in Critical Illness. Volume 26 of the series Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Rombeau JL, Takala J (eds). Berlin, Springer-Verlag, 1996, p 3-11.

4-Bulkley GB, Kvietys PR, Parks DA et al. Relationship of flow and oxygen consumption to ischemic injury in the canine small intestine. Gastroenterology 1985; 89:852-857.

5-Haglund U. Gut ischaemia. Gut 1994; supplement 1: S73-S76.

6-Desai TR, Sisley AC, Brown S et al. Defining the critical limit of oxygen extraction in the human small intestine. J Vasc Surg 1996; 23: 832-838.

7-Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. Crit Care Med 1993; 21:S55-S68.

8-Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN. Regulation of intestinal blood flow. J Surg Res 2000; 93:182-196.

9-Narváez-Sánchez R; Chuairé L; Sánchez MC et al. Circulación intestinal: Su organización, control y papel en el paciente crítico. Colomb Med 2004; 35: 231-244.

10-Boda D, Murányi L. "Gastrotonometry": an aid to the control of ventilation during artificial respiration. Lancet 1959; 73:181-182.

11-Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM Jr. Back-Diffusion of CO₂ and its Influence on the Intramural pH in Gastric Mucosa. J Surg Res 1982; 33:39-48.

12-Heard SO. Gastric Tonometry. The Hemodynamic Monitor of Choice (Pro). Chest 2003; 123:469S-474S.

13-Danin PE, Siegenthaler N, Levraut J et al. Monitoring CO₂ in shock states. J Clin Monit Comput 2015; 29:591-600.

14-Sato Y, Weil MH, Tang W. Tissue hypercarbic acidosis as a marker of acute circulatory failure (shock). Chest 1998; 114:263-274.

15-Creteur J. Gastric and sublingual capnometry. Curr Opin Crit Care 2006;12:272-277.

16-Heinonen PO, Jousela IT, Blomqvist KA et al. Validation of air tonometric measurement of

gastric regional concentrations of CO₂ in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 524-529.

17-Uusaro A, Lahtinen P, Parviainen I et al. Gastric mucosal end-tidal PCO₂ difference as a continuous indicator of splanchnic perfusion. *Br J Anaesth* 2000; 85:563-569.

18-Creteur J, De Backer D, Jean-Louis V. Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion?. *Crit Care Med* 1999; 27: 2480-2484.

19-Dubin A, Murias G, Estenssoro E et al. Intramucosal–arterial PCO₂ gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Critical Care* 2002; 6:514-520.

20-Dubin A, Murias G, Maskin B et al. Increased blood flow prevents intramucosal acidosis in sheep endotoxemia: a controlled study. *Critical Care* 2005; 9:R66-R73.

21-Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19:1037-1040.

22-Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B et al. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31:474-480.

23-Casado-Flores J, Mora E, Pérez-Corral F et al. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med* 1998; 26:1123-1127.

24-Hatherill M, Tibby S, Evans R et al. Gastric tonometry in septic shock. Arch Dis Child 1998; 78:155-158.

25-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.

26-Pálizas F, Dubin A, Regueira T et al. Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial. Crit Care 2009; 13:R44.

27-Zhang X, Xuan W, Yin P et al. Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2015; 19:22.

28-Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA et al. Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants. A Comparison of Low-Flow Cardiopulmonary Bypass and Circulatory Arrest. Circulation 1995; 92:2226-2235.

29-Maynard N, Bihari D, Beale R et al. Assessment of Splanchnic Oxygenation by Gastric Tonometry in Patients with Acute Circulatory Failure. JAMA 1993; 270:1203-1210.

30-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; 15:153-156.

31-Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with

increased post-operative complications and cost. Intensive Care Med. 1994; 20:99-104.

32-Wippermann CF, Schmid FX, Kampmann C et al. Evaluation of intramucosal pH during and after pediatric cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12:190-194.

33-Duke T, Butt W, South M et al. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114:1042-1052.

34-Clark CH y Gutierrez G. Gastric intramucosal pH: A noninvasive method for the indirect measurement of tissue oxygenation. Am J Crit Care 1992; 2:53-60.

35-Heard SO, Helsmoortel CM, Kent JC et al. Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. Crit Care Med 1991; 19:271-274.

36-Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:978-987.

37-Sáez-Llorens X and McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. J Pediatr 1993; 123:497-508.

38-Pollack MM, Ruttiman UE, Getson PR. The pediatric risk of mortality (PRISM) score. Crit Care Med 1988; 16:1110-1116.

39-Meakins JL y Marshall JC. The gut as the motor of multiple system organ failure. Splanchnic ischemia and multiple organ failure. Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG et al. (Eds). St Louis, CV Mosby, 1989, p 339-348.

40-Mythen MG, Purdy G, Mackie J et al. Postoperative multiple organ dysfunction syndrome associated with gut mucosal hypoperfusion, increased neutrophil degranulation and C1-esterase inhibitor depletion. Br J Anaesth 1993; 71:858-863.

41-Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V et al. Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. Ann Thorac Surg 1993; 55:1080-1086.

42-Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. JAMA 1996; 275: 1007-1012.

43-Guzmán JA and Kruse JA. Continuous assessment of gastric intramucosal PCO₂ and pH in hemorrhagic shock using capnometry recirculating gas tonometry. Crit Care Med 1997; 25:533-537.

44-Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580-637.

45-Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI et al. Pediatric severe sepsis in U.S children's hospitals. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:798-805.

46-Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695-701.

47-Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42:2409-2417.

48-Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicenter retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:46-54.

49-Mangia CM, Kissoon N, Branchini OA et al. Bacterial sepsis in Brazilian children: a trend analysis from 1992 to 2006. *PloS One* 2011; 6(6): e14817.

50-Jaramillo-Bustamante JC, Marin-Agudelo A, Fernández-Laverde M et al. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:501-508.

51-Souza DC, Shieh HH, Barreira ER et al. Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 727-734.

52-Jabornisky R, Sáenz S, Vassallo JC et al. Estudio Epidemiológico de Sepsis Severa Pediátrica en Argentina (Estudio ESSPED). *Jornadas Nacionales del Centenario de la SAP*

en Emergencias y Cuidados Críticos; 28-30 Abril 2011; CABA.

53-Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:775-787.

54-Zaritsky AL, Nadkarni VM, Hickey RW et al. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. Dallas, Tx: American Heart Association; 2002.

55-Brierley J, Carcillo JA, Choong K et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2009; 37:666-688.

56-Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. Pediatrics 2003; 112:793-799.

57-Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. Intensive Care Med 1987; 13:223-229.

58-Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock. Crit Care Med 1993; 21:1876-1889.

59-Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. Temporal hemodynamic and oxygen transport

patterns in medical patients. *Septic Shock*. *Chest* 1993; 104:1529-1536.

60-Hayes MA, Timmins AC, Yau EH et al. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 1997; 25:926-936.

61-Ceneviva G, Paschall A, Maffei F et al. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics* 1998; 102 (2):e19.

62-Deep A, Goonasekera CDA, Wang Y et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med* 2013; 39:1602-1609.

63-Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996; 14:218-225.

64-Rivers E; Nguyen B; Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.

65-Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 16; 371:1496-1506.

66-Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683-1693.

67-Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301-1311.

68-Yu H, Chi D, Wang S et al. Effect of early goal-directed therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2016; 6(3):e008330. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008330.

69-Jiang LB, Zhang M, Jiang SY et al. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24:23 DOI: 10.1186/s13049-016-0214-7.

70-Lu Y, Zhang H, Teng F et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Intensive Care Med* 2016; Oct 18. DOI: 10.1177/0885066616671710.

71-De Oliveira CF; De Oliveira DS; Gottschald AF et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065-1075.

72-Vallet B, Lebuffe G. The Role of the Gut in Multiple Organ Failure. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Vincent JL. (eds). Berlin, Springer-Verlag 1999, p 539-546.

73-Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular

perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010; 36: 2004-2018.

74-Van Haren FMP; Sleight JW, Pickkers P et al. Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 679-694.

75-Spapen H. Liver Perfusion in Sepsis, Septic Shock, and Multiorgan Failure. *Anat Rec* 2008; 291: 714-720.

76-Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005; 9 (Suppl 4): S13-S19.

77-De Backer D, Creteur J, Preiser JC et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98-104.

78-Hernandez G, Boerma EC, Dubin A et al. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care* 2013; 28: 538.e9-838.e14.

79-Ince C. Sidestream dark field imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. *Crit Care* 2005; 9 (Suppl 1): P72.

80-Verdant CL, De Backer D, Bruhn A et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: A quantitative analysis. *Crit Care Med* 2009; 37:2875-2881.

81-De Backer D, Donadello K, Sakr Y et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. Crit Care Med 2013; 41:791-799.

82-Paize F, Sarginson R, Makwana N et al. Changes in the sublingual microcirculation and endothelial adhesion molecules during the course of severe meningococcal disease treated in the paediatric intensive care unit. Intensive Care Med 2012; 38:863-871.

83-Deitch EA. Gut-Origin sepsis; evolution of a concept. Surgeon 2012; 10:350-356.

84-Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness. Trends Mol Med 2014; 20:214-223.

85-Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. Crit Care Clin 2016; 32:203-212.

86-Ruokonen E, Takala J, Kari A et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. Crit Care Med 1993; 21: 1296-1303.

87-Mizushima Y, Tohira H, Mizobata Y et al. Assessment of effective hepatic blood flow in critically ill patients by noninvasive pulse dye-densitometry. Surg Today 2003; 33:101-105.

88-Siegemund M, Van Bommel J, Schwarte LA et al. Inducible nitric oxide synthase inhibition

improves intestinal microcirculatory oxygenation and CO₂ balance during endotoxemia in pigs. *Intensive Care Med* 2005; 31:985-992.

89-Tamion F, Richard V, Sauger F et al. Gastric mucosal acidosis and cytokine release in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:2137-2143.

90-Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1637-1642.

91-Hernandez G, Regueira T, Bruhn A et al. Relationship of systemic, hepatosplanchnic, and microcirculatory perfusion parameters with 6-hour lactate clearance in hyperdynamic septic shock patients: an acute, clinical-physiological, pilot study. *Ann Intensive Care* 2012; 2:44. doi: 10.1186/2110-5820-2-44.

92-Scott HF, Brou L, Deakyne SJ et al. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *J Pediatr* 2016; 170:149-155.

93-Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19 Suppl 3:S8. doi: 10.1186/cc14726.

94-Edul VS, Enrico C, Laviolle B et al. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40:1443-1448.

95-Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M et al. International Study on Microcirculatory

Shock Occurrence in Acutely Ill Patients. Crit Care Med 2015; 43:48-56.

96-De Backer D, Aldecoa C, Njimi H et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med 2012; 40:725-730.

97-Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. J Intensive Care Med 2012; 27:172-178.

98-Oba Y, Lone NA. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care 2014; 29:706-710.

99-Avni T, Lador A, Lev S et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10(8): e0129305.

100-Ventura AM, Shieh HH, Bousso A et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. Crit Care Med 2015; 43:2292-2302.

101-Marik PE, Mohedin M. The Contrasting Effects of Dopamine and Norepinephrine on Systemic and Splanchnic Oxygen Utilization in Hyperdynamic Sepsis. Jama 1994; 272:1354-1357.

102-Guérin JP, Levraut J, Samat-Long C et al. Effects of dopamine and norepinephrine on

systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy balance in vasoplegic septic patients. Shock 2005; 23:18-24.

103-Levy B, Bollaert PE, Charpentier C et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. Intensive Care Med 1997; 23:282-287.

104-Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. Crit Care Med 1999; 27:893-900.

105-De Backer D, Creteur J, Silva E et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best?. Crit Care Med 2003; 31:1659-1667.

106-Davis PJ, Koottayi S, Taylor A et al. Comparison of indirect methods of measuring intra-abdominal pressure in children. Intensive Care Med 2005; 31:471-475.

107-Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. Arch Dis Child 1999; 80:163-166.

108-Brinkmann A, Glasbrenner B, Vlaten A et al. Does Gastric Juice pH Influence Tonometric PCO₂ Measured by Automated Air Tonometry?. Am J Respir Crit Care Med 2001;

163:1150-1152.

109-Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B et al. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2003; 31:474-480.

110-Nevière R, Mathieu D, Chagnon JL et al. The Contrasting Effects of Dobutamine and Dopamine on Gastric Mucosal Perfusion in Septic Patients. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1684-1688.

111-Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP et al. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. Crit Care Med 1997; 25:1649-1654.

112-De Backer D, Creteur J, Dubois MJ et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. Crit Care Med 2006; 34:403-408.

113-Habib DM, Padbury JF, Anas NG et al. Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric intensive care patients. Crit Care Med 1992; 20:601-608.

114-Slater A, Shann F, Pearson G et al. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. Intensive Care Med 2003; 29:278-285.

115-Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score. Crit Care Med 2013; 41:1761-1773.

116-McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ et al. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18:750-757.

117-Scott HF, Brou L, Deakyne SJ et al. Association Between Early Lactate Levels and 30-Day Mortality in Clinically Suspected Sepsis in Children. *JAMA Pediatr* 2017; 171:249-255.

118-Joly LM, Monchi M, Cariou A et al. Effects of Dobutamine on Gastric Mucosal Perfusion and Hepatic Metabolism in Patients with Septic Shock. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 160:1983-1986.

119-Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012; 27:630-638.

120-Hernandez G, Bruhn A, Luengo C et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 2013; 39:1435-1443.

121-Ibsen M, Jørgensen VL, Perner A. Norepinephrine in low to moderate doses may not increase luminal concentrations of L-lactate in the gut in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:1079-1084.

122-Piton G, Cypriani B, Regnard J et al. Catecholamine use is associated with enterocyte

damage in critically ill patients. Shock 2015; 43:437-442.

123-Pérez A, Schnitzler EJ and Minces PG. The value of gastric intramucosal pH in the postoperative period of cardiac surgery in pediatric patients. Crit Care Med 2000; 28:1585-1589.

124-Kuiper JW, Tibboel D and Ince C. The vulnerable microcirculation in the critically ill pediatric patient. Critical Care 2016; 20: 352.

125-Top AP, Ince C, de Meij N et al. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. Crit Care Med 2011; 39:8-13.

126-Mythen MG. Does gastric tonometry-guided therapy reduce total mortality in critically ill patients?. Crit Care 2015; 19: 172.

7. ANEXO

7.1. Manejo hemodinámico del SS en Pediatría - ACCM/2009

1^{ra} Hora
1-Diagnóstico de Shock Séptico: • Comenzar con 20 cc/kg de Solución Salina Isotónica o Coloide hasta mejorar perfusión periférica, aparezcan rales, hepatomegalia o se alcancen los 60 cc/kg. • Corregir hipoglucemia, hipocalcemia. • Iniciar antibióticos.
2-No reversión del shock ► Shock Séptico Refractario a Fluidos: • Comenzar con inotrópicos por vía intravenosa o intraósea. • Shock frío titular DP (Dosis $\leq 10 \mu\text{g/kg/min}$) o en caso de ser resistente a DP iniciar EN (Dosis 0.05-0.3 $\mu\text{g/kg/min}$). • Shock caliente iniciar NE.
> 1^{ra} Hora
3-No reversión del shock ► Shock Séptico Resistente a Catecolaminas: • Comenzar con hidrocortisona. • Monitoreo de PVC; mantener la PP dentro de los valores para edad. • $\text{SvcO}_2 \geq 70 \%$. • Si el paciente presenta: <i>A-Shock frío con PAM baja:</i> • Titular fluidos y EN para obtener $\text{SvcO}_2 \geq 70 \%$. • Mantener hemoglobina $>10 \text{ g/dL}$.

- Si continúa hipotenso considerar NE.
- Si la SvcO_2 es $<70\%$ considerar milrinona o levosimendan.

B-Shock frío con PAM normal:

- Titular fluidos y EN para $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$
- Mantener hemoglobina $>10\text{ g/dL}$.
- Si la SvcO_2 es $<70\%$ agregar vasodilatadores con carga de fluidos (milrinona, nitroglicerina, considerar levosimendan).

C-Shock caliente con PAM baja:

- Titular fluidos y NE para obtener una $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$
- Mantener hemoglobina $>10\text{ g/dL}$.
- Si continúa hipotenso considerar vasopresina.
- Si la SvcO_2 es $<70\%$ considerar dosis baja de EN.

4-No reversión del shock ► Shock Séptico Refractario:

- Asistencia Circulatoria con Oxigenación por Membrana Extracorpórea.