

## Circulación esplácnica y choque séptico. Un acercamiento fisiopatológico

Jesús Duarte Mote,\* Salvador Díaz Meza,\*\* Víctor Lee Eng Castro,\*\*\* Verónica Velásquez Díaz,\*\*\*\* Marco Antonio Ordóñez López<sup>1</sup>

### RESUMEN

A pesar de los importantes progresos en el manejo de pacientes con sepsis grave, muchos de ellos padecen insuficiencia orgánica múltiple y mueren por esta causa.

Los traumatismos, las infecciones, las quemaduras, las intervenciones quirúrgicas o el daño al corazón pueden incrementar la tasa metabólica hasta en 20%, lo que origina un consumo mayor de oxígeno. Las lesiones intestinales pueden provocar la liberación de mediadores inflamatorios adicionales. Los daños tisulares en la sepsis son consecuencia de la muerte celular progresiva producida por mediadores directos citotóxicos que favorecen la apoptosis; o bien, son producto de la hipoxia celular que resulta de un desequilibrio entre la demanda y el consumo de oxígeno.

Se sugiere que una perfusión esplácnica inadecuada conduce a la isquemia de la mucosa gastrointestinal, que aumentará la permeabilidad y favorecerá la traslocación bacteriana o de sus endotoxinas. Esta traslocación tiene como consecuencia final la insuficiencia multiorgánica. La perfusión adecuada de la mucosa gastrointestinal mantiene la función de barrera del tracto gastrointestinal. La pérdida de esta barrera permite la traslocación bacteriana desde el lumen intestinal hacia la circulación sistémica, con lo que inicia o prosigue la cadena de daños sistémicos de la sepsis.

**Palabras clave:** perfusión esplácnica, entrega y consumo anormales de oxígeno, traslocación bacteriana y de endotoxinas, insuficiencia orgánica múltiple

### ABSTRACT

Despite major improvements in patients' management with severe sepsis, many of them will develop multiple organ failure and will subsequently die.

Infection, trauma, burns, surgery and cardiac compromise may increase the metabolic rate by 20%, resulting in higher oxygen utilization. Injury to the gut can also cause an additional release of inflammatory mediators. Tissue injury in sepsis is a consequence of progressive cellular death as a result of direct cytotoxic mediators that trigger apoptosis, or of cellular hypoxia developed as a result of abnormal oxygen delivery and utilization.

It has been suggested that inadequate splanchnic perfusion leads to gastrointestinal mucosal ischemia, which in turn leads increased permeability and bacterial/endotoxin translocation. It is postulated that this bacterial/endotoxin translocation may ultimately lead to multiple organ dysfunction. Adequate mucosal perfusion maintains the barrier function of the gastrointestinal tract. Loss of this barrier may allow bacteria and bacterial toxins to pass from the lumen of the gut into the systemic circulation, initiating or perpetuating septic events.

**Key words:** Splanchnic perfusion, abnormal oxygen delivery and utilization, bacterial/endotoxin translocation, multiple organ failure.

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

\*\* Jefe de la División de Medicina Interna.

\*\*\* Médico residente de cuarto año de la especialidad en medicina interna.

\*\*\*\* Médico residente de segundo año de la especialidad en medicina interna.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

<sup>1</sup> Médico interno de pregrado.

Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Av. Venustiano Carranza 1607, colonia Federal, Toluca, Estado de México, México. Tel.: (01 722) 212-6210. E-mail: jesusdm3@hotmail.com

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l choque séptico implica mayores alteraciones funcionales de la microcirculación y mayor daño endotelial que otros tipos de choque.<sup>1</sup>

Las alteraciones microcirculatorias definen el patrón hemodinámico característico del choque séptico. Las irregularidades del gasto cardíaco y de la tensión arterial, con la disminución marcada de las resistencias periféricas (traducida como disminución importante de la tensión diastólica con incremento de la tensión diferencial), se acompañan de alteraciones perfusorias regionales y en la vasorregulación microvascular. Esto último por la participación de diversas citocinas.

Las alteraciones microvasculares originan territorios hipoperfundidos; entre ellos, el esplácnico es de los más afectados.<sup>1-3</sup>

El tratamiento de pacientes con choque séptico, y en general de todos los tipos de choque, se basa en mejorar y asegurar el aporte y consumo de oxígeno. Según la rapidez con que se logren estas metas, mejorará la supervivencia.

A pesar de la cada vez mejor sistematización del tratamiento y la vigilancia de los pacientes en estado de choque séptico, la mortalidad sigue siendo elevada, lo que obliga a replantear los procesos y métodos para la reanimación de este tipo de pacientes.

La región esplácnica es el primer territorio vascular sacrificado en los diferentes estados de choque, y es el último en restablecerse. A veces, esto último no se consigue de forma completa y constituye un factor para padecer insuficiencia multiorgánica.<sup>2,4-6</sup>

Los procedimientos que se aplican a pacientes en estado de choque no aseguran una reanimación exitosa, sobre todo en el caso del choque séptico. Tener las cifras de tensión arterial media normales, el gasto urinario adecuado y una función neurológica conservada no garantiza que se haya restablecido completamente la hemodinamia de un paciente en estado de choque. Los que a pesar de los datos clínicos antes mencionados, muestran déficit de bases y concentraciones anormales de lactato, seguramente tienen alteraciones perfusorias esplácnicas.

La hipoperfusión y la isquemia intestinales durante los diferentes tipos de choque, junto con el ayuno al cual se somete invariablemente al paciente, conducen a diferentes alteraciones no sólo fisiológicas sino anatómicas en el epitelio intestinal, lo que favorece la traslocación bacteriana y la generación de radicales libres oxigenados en forma masiva (explosión oxidativa). Si no se corrige la perfusión esplácnica, se desarrollará el síndrome de insuficiencia multiorgánica.<sup>1,4,6</sup>

#### **ESTADO DE CHOQUE Y CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA**

John Collins Warren describió en 1895 al estado de choque como “una pausa momentánea en el acto de la muerte”. Aún hoy, este síndrome se caracteriza por su gravedad y mortalidad.<sup>7,8</sup>

A cada tipo de choque lo definen la hipoperfusión y la consecuente alteración en el aporte y consumo de oxígeno.<sup>8-11</sup>

Cuando el estado de choque se prolonga, los diferentes mecanismos compensadores se ven rebasados y, finalmente, provocan aún más alteraciones circulatorias de las que pueden compensar.

En estos mecanismos, la circulación esplácnica es decisiva. Este territorio vascular se considera un sistema de alto flujo y baja resistencia, con muy alta capacidad.<sup>12-14</sup>

La circulación esplácnica es un reservorio sanguíneo muy importante; contiene, en promedio, 25% del volumen total sanguíneo. Cerca de dos tercios de esa sangre puede ser autotransfundida en situaciones de emergencia, en sólo algunos segundos. En los seres humanos, el hígado y los intestinos aportan alrededor de 300 y 400 mL, respectivamente. El bazo sólo contribuye con 100 mL, pero su sangre tiene un hematocrito de 75%, aproximadamente.<sup>8,11-13</sup>

Luego de la redistribución sanguínea ocurrida en las primeras fases del estado de choque, el tratamiento debe buscar la recuperación del volumen. Las aminas vasoactivas serán útiles en la medida en que la volemia sea restaurada; eso dependerá de la regularización del gasto cardíaco y las resistencias periféricas.

Las aminas vasoactivas también participan en la circulación esplácnica. La respuesta orgánica dependerá del tipo de receptor que predominantemente se estimule.<sup>12-15</sup>

La liberación de catecolaminas ocurrida durante el estado de choque estimula sobre todo los receptores  $\alpha$  adrenérgicos de la vasculatura esplácnica, lo que provoca una vasoconstricción sostenida y una especie de autotransfusión que redistribuye la sangre almacenada en este lecho vascular. Algunos estudios experimentales demuestran que en hemorragias moderadas (con un déficit de volumen entre 8 y 9 mL/kg) la circulación esplácnica redistribuye un volumen cercano a 5 mL/kg; es decir, que compensa aproximadamente 60% de la pérdida sanguínea. Se sabe también que la máxima vasoconstricción en el lecho esplácnico se obtiene a los 12 o 15 segundos; el volumen alcanzado es de casi 15 mL/kg en algunos modelos de experimentación.<sup>12-15</sup>

Lo anterior nos ilustra sobre la rapidez con la cual actúa este mecanismo de compensación y la efectividad inicial de dicho proceso.

El gasto cardiaco depende de la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca, la poscarga y, en forma muy importante, de la precarga. La capacidad de las catecolaminas de mejorar el gasto cardiaco se basa en mejorar la precarga, y ésta, a su vez, depende de la entrada de la sangre almacenada en la circulación esplácnica a la circulación general. Este trabajo se lleva a cabo mediante el estímulo de receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -2 adrenérgicos.

Los efectos hemodinámicos obtenidos con la administración de catecolaminas dependen básicamente del volumen hallado en ese momento en el lecho esplácnico. Una vez que se logra la redistribución sanguínea, las catecolaminas pueden aumentar la vasoconstricción local y con ello el flujo sanguíneo para mejorar la precarga, lo cual beneficia la perfusión del corazón y el cerebro. Sin embargo, esto origina una importante hipoperfusión esplácnica que, si no se corrige, permitirá la traslocación bacteriana, un aumento en la génesis de radicales libres y, finalmente, la insuficiencia multiorgánica.<sup>8,12-15</sup>

Al estimular los receptores  $\alpha$  adrenérgicos, dependiendo del volumen sanguíneo circulante que se tenga, puede haber distintas respuestas. El estímulo de los receptores  $\beta$ -2 invariablemente mejora el retorno venoso; el estímulo de los receptores  $\alpha$  es más complejo. Cuando existe un volumen sanguíneo cercano al normal, habitualmente se incrementa el retorno venoso, que favorece la redistribución del volumen almacenado; pero si el lecho sanguíneo está disminuido, la vasoconstricción sistémica que provoca el estímulo  $\alpha$  adrenérgico disminuirá el retorno venoso al impedir la circulación adecuada.<sup>7,8,10</sup>

Las catecolaminas existentes tienen distinta afinidad farmacológica con cada tipo de receptor de la circulación esplácnica. Por ejemplo, la epinefrina tiene una afinidad muy importante con los receptores  $\alpha$ -1 y  $\beta$ -2; la norepinefrina tiene efectos prominentes con receptores  $\alpha$ -1 y 2 pero muy bajos con receptores  $\beta$ -2.<sup>7,8,10,11,13</sup>

Los efectos de la dopamina son diversos. Con dosis bajas predomina el estímulo a los receptores dopa, que incrementan la circulación en el lecho esplácnico. Sin

embargo, las respuestas obtenidas experimentalmente con este fármaco no son constantes. El flujo sanguíneo arterial hepático puede disminuir, aumentar o permanecer sin cambio tras la aplicación de diferentes dosis de dopamina. Además, en dosis altas, puede afectar gravemente la circulación intestinal.<sup>7,8,10,11,13-15</sup>

## ALTERACIONES EN LA MICROCIRCULACIÓN

El choque séptico es de gran complejidad hemodinámica por las alteraciones microcirculatorias y del consumo de oxígeno que provoca.<sup>1-3</sup> La sepsis es un trastorno de la microcirculación. Las propiedades y funciones de las células inmunitarias, los glóbulos rojos, las células endoteliales y las estructuras subcelulares, como las mitocondrias o las membranas celulares, cambian bajo la influencia de la hipoxia y la inflamación que se observan en la sepsis. Por eso, el choque séptico podría considerarse un síndrome de tensión microcirculatoria y mitocondrial.<sup>1-5</sup>

Este fenómeno afecta los mecanismos de autorregulación de la microcirculación y las propiedades de los eritrocitos.<sup>1,2</sup> Se observa una distribución heterogénea de la perfusión sistémica,<sup>3</sup> con zonas de tejido hipóticas y alteraciones en el aporte y consumo de oxígeno, lo cual perjudica el funcionamiento celular y subcelular.<sup>16,17</sup>

Se discute sobre la función del óxido nítrico en la microcirculación intestinal. Existen pruebas de su importancia para mantener un adecuado riego sanguíneo esplácnico; sin embargo, también se ha observado que una vez que se estimula la enzima sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), la sobreproducción de óxido nítrico es perjudicial para la mucosa intestinal, inhibe ciertas funciones autocrinas y paracrinas de la mucosa, inhibe la respiración celular, altera la perfusión intestinal, incrementa la permeabilidad intestinal; finalmente favorece, junto con los radicales libres, la formación de peroxinitrilo y lesiones por reperfusión.<sup>18,19</sup>

En estudios hechos por Nakajima se encontró mejoría al usar L-arginina en modelos de experimentación. Se concluyó que la restauración de la tensión arterial media con vasopresores no garantiza una perfusión intestinal adecuada. Esto cambia si se agrega L-arginina. Aunque no se descarta una acción directa de la droga sobre el endotelio, se sugiere que esta

sustancia mejora la microcirculación enteral. Levy y colaboradores<sup>20</sup> y Nakajima y su equipo<sup>21</sup> demostraron que la normalización de la tensión arterial media no garantiza una perfusión esplácnica adecuada. Incluso, concluyeron en sus trabajos que, una vez que la tensión de perfusión se normaliza mediante la administración de norepinefrina o bien con vasopresina, ninguna de estas drogas mejora la perfusión de la mucosa intestinal.<sup>22,23</sup>

Nakajima y colaboradores<sup>21</sup> encontraron que la administración de L-arginina previene las alteraciones de la microcirculación en el choque séptico, a pesar de su nulo efecto en la tensión arterial media. La aplicación endovenosa de L-arginina junto con vasopresores mejora la microcirculación intestinal en mayor medida que cuando se usan sólo estos últimos.

Como la L-arginina es un precursor del óxido nítrico, es posible que las alteraciones perfusorias esplácnicas ocurridas durante la sepsis incluyan zonas hiperperfundidas (por sobreexpresión de la enzima sintasa del óxido nítrico inducible), sobre todo en zonas periféricas, lo que disminuiría las resistencias y favorecería la isquemia en otras zonas, por falta de producción local de óxido nítrico. El mejoramiento de la perfusión de la mucosa intestinal puede explicarse con la combinación de L-arginina y aminas vasoactivas, al restablecerse la síntesis de óxido nítrico mediante la administración de L-arginina y producirse la inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible; pero esto aún no está suficientemente demostrado.<sup>24-27</sup>

La hipoperfusión de la mucosa intestinal, persistente a pesar de haberse logrado una tensión arterial media adecuada con vasopresores, puede explicarse por el efecto de diversos vasoconstrictores locales o mecanismos dependientes de leucocitos y plaquetas, relacionados con la sepsis, cuya función es inhibir la producción local de óxido nítrico. La explicación fisiológica radica principalmente en la redistribución de la volemia a órganos más importantes. Esto significa que los parámetros perfusorios periféricos obtenidos mediante la reanimación no concuerdan con la circulación esplácnica, y que este lecho continúa "sacrificado" para mantener la perfusión en otros territorios.<sup>27-29</sup>

Nakajima y colaboradores hallaron que en la primera hora de restauración de la tensión arterial media mediante vasopresores no se notaba la misma

mejoría en la circulación de la mucosa intestinal, pero al administrarse L-arginina este segundo parámetro mejoraba de manera evidente.<sup>21</sup>

Es posible que el endotelio, mediante la generación de óxido nítrico, tenga una función importante, por lo que ciertos fármacos vasodilatadores pueden ser útiles para mejorar la microcirculación esplácnica si son administrados una vez que los parámetros básicos de reanimación se han cumplido en un paciente en estado de choque séptico.<sup>29-32</sup>

Es muy probable que la ingestión de alimentos limite las alteraciones, favorezca una circulación homogénea y, sobre todo, regule la formación de óxido nítrico y evite los problemas en el equilibrio de la microcirculación enteral. La isquemia intestinal provoca lesiones locales mediante la estimulación de la xantino-oxidasa, que junto con la reperfusión, genera radicales libres en forma masiva y ocasiona un estado de óxido-reducción desfavorable que culmina en un proceso inflamatorio local y sistémico con traslocación bacteriana.<sup>28-31</sup>

## TRASLOCACIÓN BACTERIANA

Las alteraciones de la perfusión esplácnica convierten al intestino en un órgano proinflamatorio. Las lesiones por isquemia y reperfusión producen la respuesta inflamatoria sistémica, que provoca lesiones en diversos órganos (principalmente los pulmones), lo que acelera el desarrollo del síndrome de insuficiencia multiorgánica.<sup>32-34</sup>

Cuando inicia la redistribución de la sangre durante el estado de choque, comienzan los problemas perfusorios esplácnicos; se desarrollan las lesiones por isquemia en el endotelio y la mucosa, la propiedad de barrera intestinal se pierde y las bacterias y endotoxinas ganan acceso, en primer lugar al tejido linfoide mesentérico y posteriormente a todo el sistema. Esta invasión tisular constituye la traslocación bacteriana.<sup>32,35,36</sup>

Cuando las bacterias ingresan al torrente sanguíneo y no son controladas por el tejido linfoide mesentérico, literalmente "se saltan" la función de las células locales presentadoras de antígeno. Provocan un estímulo antigénico directo, sin la regulación de dicha respuesta mediante el proceso de presentación de

antígeno, y ocasionan una respuesta inmunológica exagerada y poco específica. Se produce entonces una explosión oxidativa local y a la postre generalizada, que mantiene y multiplica el proceso inflamatorio sistémico.<sup>37-41</sup>

La traslocación bacteriana es un proceso continuo que consta de varias etapas. Primero, la bacteria se adhiere sobre el epitelio intestinal o sobre áreas ulceradas; después, atraviesa el epitelio y llega a la lámina propia; una vez en este sitio, se considera lograda la traslocación bacteriana. Sin embargo, no se considera a este fenómeno como importante hasta que la bacteria logra acceso sistémico.

Al menos uno de los siguientes factores debe existir para determinar la traslocación:

1) Disrupción de la flora normal, con sobrecimiento de enterobacterias gramnegativas.

2) Alteración física o funcional de la barrera mucosa intestinal.

3) Deterioro de la inmunocompetencia del huésped.

Estos factores a menudo se observan en pacientes críticamente enfermos, sobre todo en los que padecen choque séptico. Además, el uso de vasoactivos mantiene una afección crítica en la perfusión intestinal.<sup>38-48</sup>

La traslocación bacteriana también depende del estado inmunitario del huésped y de la integridad del epitelio; sin embargo, el factor fundamental para combatir este fenómeno es la integridad de la mucosa intestinal.<sup>40-42,45</sup>

La especialización circulatoria de las vellosidades intestinales para asegurar la absorción adecuada de nutrientes constituye también una limitación al enfrentar episodios de hipoperfusión, pues es un tejido muy susceptible de sufrir isquemia.<sup>34,38,42</sup>

En cada vellosidad intestinal existe un mecanismo de circulación de contracorriente que facilita y asegura la adecuada absorción de nutrientes. Esta vía se constituye por una arterial central con dos sistemas venosos por cada vellosidad. Esa especialización explica la susceptibilidad a la isquemia e hipoxia local y la poca capacidad de mejorar la perfusión de las vellosidades intestinales durante los diferentes estados de choque.<sup>34,36,37,40,41</sup>

La hipoperfusión esplácnica es uno de los principales estímulos que facilitan la traslocación bacteriana. No sólo los problemas perfusorios favorecen ese fenómeno, pues la falta de nutrientes intraluminales, sobre todo de glucosa y glutamina, provoca alteraciones microanatómicas del epitelio intestinal que ayudan a la traslocación bacteriana.

La generación de radicales libres, las alteraciones en la producción de óxido nítrico y las alteraciones en la síntesis de prostaglandinas locales también facilitan la traslocación bacteriana. Por lo anterior, se justifica la administración de pentoxifilina endovenosa para limitar la generación de radicales libres (por estimulación de la xantino-oxidasa).<sup>28,38,42</sup>

El déficit nutricional enteral altera la homeostasis inmunológica local. La relación entre células cooperadoras y células supresoras (CD4:CD8) normal es de 2:1 o 3:1. Cuando no existe complemento enteral con glutamina (incluso es útil el aporte parenteral), la relación disminuye hasta 1:1. La función inmunitaria de los linfocitos Th1 y Th2 se altera. Las células encargadas de la respuesta Th2 estimulan a las células B para producir anticuerpos IgA, lo cual es contra-regulado por las células encargadas de la respuesta Th1, sobre todo por la producción de interferón γ. La administración de glutamina, incluso como complemento de la nutrición parenteral total (al menos de 2%), limita esos cambios y favorece la producción de IgA secretora al mantener la relación normal CD4:CD8.<sup>44-46</sup>

La dieta enteral, además de mantener un epitelio y una mucosa intestinal saludables, también limita el estado catabólico al obstruir la liberación de hormonas contrarreguladoras; además, mejora la respuesta inmunitaria y favorece un mejor equilibrio nitrogenado, y mantiene una perfusión esplácnica adecuada.<sup>47-50</sup>

Las alteraciones epiteliales de la mucosa intestinal aumentan su permeabilidad; este aumento está en relación directa con la gravedad del estado de choque. Los pacientes con cuadros infecciosos o quemaduras graves tienen los incrementos más altos en la permeabilidad epitelial intestinal. Esta permeabilidad depende de las lesiones recibidas y determina la susceptibilidad a procesos infecciosos, sobre todo en los pacientes quemados; de aquí la

importancia de mantener un estado hemodinámico estable y constante.

La vía de diseminación tanto de bacterias como de endotoxinas es básicamente los nódulos mesentéricos del intestino, mediante los cuales alcanzan la vena subclavia y el conducto torácico y provocan lesiones organosistémicas. Esto explica dos situaciones:<sup>46-51</sup>

1) La ausencia de bacterias recuperadas de la sangre portal, principalmente en pacientes con traumatismos graves.

2) La afección pulmonar como órgano inicialmente afectado en los procesos inflamatorios sistémicos. Esto explica la asociación entre la isquemia intestinal y el grado de lesión pulmonar encontrado. Además, también tiene relación con el grado de mielosupresión y disfunción miocárdica.

Pero las afecciones intestinales (y finalmente organosistémicas) no se limitan a los períodos de hipoperfusión y traslocación bacteriana. Una vez iniciada la reperfusión intestinal, empieza la generación de radicales libres (además de la liberación importante de citocinas), que promueven la atracción y activación leucocitarias, para constituir las lesiones de reperfusión. La liberación de mediadores inflamatorios activa a los leucocitos; éstos sufren el fenómeno de marginamiento en la pared vascular, lo cual ocasiona estasis sanguínea y lesión endotelial, y con ello mayor lesión local, liberación de citocinas y radicales libres. Se incrementa la posibilidad de afección de órganos distantes, sobre todo los pulmones.<sup>50,51</sup> Existen signos de que el uso de soluciones hipertónicas, albúmina y pentoxifilina endovenosa puede limitar el grado de la lesión (cuadro 1).

#### VIGILANCIA DE LA PERFUSIÓN ESPLÁCNICA-EVIDENCIA DE MEJORÍA

El choque séptico se caracteriza por disminución de las resistencias periféricas, deterioro en la distribución de la microcirculación y alteraciones en la capacidad de extracción de oxígeno.

La mucosa intestinal es uno de los primeros órganos que se lesionan en el curso del choque séptico. La redistribución del gasto cardíaco provoca hipoperfusión

#### Cuadro 1. Estado esplénico durante el choque séptico

##### Afecciones de la barrera intestinal:

1. Alteración del equilibrio ecológico local normal, con sobrecrecimiento de enterobacterias gramnegativas.
2. Deterioro de las defensas del huésped.
3. Alteración física de la mucosa intestinal.

##### Ventajas de una alimentación enteral temprana:

1. Protege la integridad de la mucosa intestinal.
2. Estimula la proliferación epitelial.
3. Mantiene sanas las vellosidades intestinales.
4. Promueve la síntesis de enzimas en el borde de cepillo.

##### La integridad de la mucosa intestinal se basa en:

1. Mantener las uniones estrechas intercelulares.
2. Estimular el flujo sanguíneo enteral.
3. Favorecer la síntesis y la liberación de diferentes agentes como la colecistoquinina, las bradikininas, la bombensisina y las sales biliares, que tienen una función trófica en el epitelio intestinal.

esplánica, para mejorar la perfusión del corazón y el cerebro. Es evidente la relación directa entre la hipoxia de la mucosa intestinal y la aparición de insuficiencia orgánica múltiple.<sup>1,2</sup> La respuesta de redistribución sanguínea durante el estado de choque altera la circulación enteral, lo que provoca alteraciones estructurales en la mucosa intestinal, traslocación bacteriana y liberación de sustancias proinflamatorias.

Las dosis altas de norepinefrina con el propósito de mejorar la tensión arterial media y la entrega de oxígeno deterioran aún más la perfusión intestinal.<sup>52-58</sup>

Lograr una adecuada perfusión a ciertos órganos como el corazón, riñón y cerebro no necesariamente indica que está resuelto el problema sistémico.<sup>5-48</sup> Muchos pacientes con traumatismo grave evolucionan a insuficiencia orgánica múltiple a pesar de una reanimación en teoría adecuada.<sup>3,42-44,51</sup> Esta insuficiencia es resultado de una disfunción celular prolongada y no corregida, debida a resuscitación incorrecta o inadecuada.<sup>53</sup>

Los índices típicos para determinar la hipoperfusión, como la frecuencia cardiaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y el gasto urinario, están sujetos a múltiples factores y en general no son rápidos para traducir cambios agudos en la perfusión. Cuando estos parámetros se alteran, reflejan etapas tardías del problema; esto mismo se observa en métodos invasivos de vigilancia como la medición de la tensión en cuña.<sup>56-59</sup>

El pH sérico, el déficit de bases y las concentraciones de lactato sérico no son sensibles para descubrir problemas perfusorios regionales y ocultos. Estos parámetros pueden ser normales en problemas de perfusión esplácrica.<sup>6,7</sup>

Las razones por las cuales debe vigilarse la perfusión gastrointestinal más que la de otros territorios se fundamentan en lo siguiente:

1) Cuando la perfusión general está alterada, el flujo sanguíneo hacia las vísceras esplácnicas disminuye más de lo que lo hace el cuerpo en general.<sup>56,57</sup>

2) En modelos experimentales, la acidosis de la mucosa intestinal, ya sea por perfusión inadecuada o por otros factores, se ha relacionado con un aumento de la permeabilidad de solutos hidrofilicos. Por ello el intestino ha sido denominado como "el motor de insuficiencia orgánica múltiple".<sup>57, 58</sup>

Por lo tanto, mejorar la perfusión esplácrica puede minimizar los daños a la función de barrera del intestino y mejorar la evolución de los pacientes en estado de choque.

La liberación de citocinas facilita el hipermetabolismo, caracterizado por el catabolismo proteico intenso con degradación de aminoácidos de cadena ramificada. Se incrementa también el catabolismo de la glutamina y alanina para favorecer la gluconeogénesis.<sup>58-61</sup>

## VIGILANCIA

La persistencia de las alteraciones en la microcirculación durante el tratamiento del choque séptico (y en general de cualquier tipo de choque) se relaciona de forma directamente proporcional con la supervivencia del paciente y la evolución de insuficiencia orgánica múltiple. El pronóstico mejora de forma importante si la microcirculación se restablece en las primeras 24 horas del tratamiento del choque séptico.

El estudio realizado por Yasser Sakr y colaboradores demostró que:<sup>31</sup>

a) La perfusión capilar permanece deprimida en los no supervivientes, mientras que en los supervivien-

tes la microcirculación se restablece a las 24 horas de iniciado el tratamiento.

b) Las variables hemodinámicas y de entrega y consumo de oxígeno, así como el tipo y la dosis de drogas usadas no discrimina entre supervivientes y no supervivientes.

c) La persistencia en la pérdida de la perfusión capilar fue más sensible y específica como predictor hemodinámico de supervivencia del paciente con choque séptico, que las otras variables utilizadas, excepto el lactato.

Como ya se mencionó, el territorio vascular esplácrico es el primero que se sacrifica durante el intento de compensación de los diferentes estados de choque, y el último en recuperarse. Esto nos brinda la oportunidad de relacionar los problemas perfusorios esplácnicos con la objetividad de una reanimación correcta y segura de los pacientes en estado de choque.

Sin embargo, es muy difícil medir la perfusión enteral de forma directa, por lo cual se realiza mediante la tonometría gástrica o con la medición del CO<sub>2</sub> de la mucosa sublingual.<sup>62-70</sup>

Un incremento de la diferencia entre la tensión parcial de dióxido carbónico (PCO<sub>2</sub>) tisular y la del medio ambiente (PCO<sub>2</sub> gap) significa un flujo sanguíneo disminuido, aunque no necesariamente de forma crítica.<sup>68,69</sup> Por lo tanto, se asume que los cambios en la PCO<sub>2</sub> gap indican hipoperfusión mesentérica.<sup>69,70</sup> Schlichtig y Bowles<sup>71</sup> encontraron que la anaerobiosis intestinal inicia sólo cuando el gradiente de PCO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub> gap) supera los 40 mmHg.

El incremento de la tensión parcial del CO<sub>2</sub> tisular representa la disminución de la accesibilidad al oxígeno local y su uso celular. Debido a su alta solubilidad en los tejidos, es posible medirlo en las superficies tisulares. Esta cuantificación se realizaba con tonometría gástrica y se inferían las alteraciones circulatorias esplácnicas; sin embargo, la necesidad de colocar una sonda nasogástrica especial y la imposibilidad de mediciones continuas, además del tiempo que requiere la medición (entre 30 y 60 minutos), ocasionaron la búsqueda de métodos y sitios más accesibles.<sup>72-78</sup>

No obstante, la trascendencia del pH (intramuscular) gástrico como herramienta de monitoreo y pronóstica está demostrada en diferentes estudios

(Doglio,<sup>80</sup> Chang y colaboradores<sup>81</sup>). En pacientes con cifras bajas de pH gástrico la mortalidad es mayor. Las alteraciones perfusorias esplácnicas (isquemia gástrica) se relacionan con la aparición del síndrome de insuficiencia orgánica múltiple y la consecuente muerte de los pacientes.<sup>79-83</sup>

A raíz del estudio de Gutiérrez y colaboradores,<sup>84</sup> inició el tratamiento basado en cifras de tonometría gástrica para alcanzar lo antes posible cifras normales de pH gástrico.

El tratamiento para obtener concentraciones suprafisiológicas de aporte de oxígeno puede incrementar la mortalidad, debido a las alteraciones de la microcirculación ya mencionadas. El aporte de oxígeno mejorará en lechos con una vasorregulación adecuada y se mantendrán hipóxicos aquéllos con pobre vasorregulación, como el lecho esplácnico.<sup>84-87</sup>

En la sepsis existe una redistribución del flujo sanguíneo lejos de la mucosa, hacia la serosa y la capa muscular, que ocasiona hipoxia en la mucosa. Cualquier reducción del flujo esplácnico agregado tendrá un profundo efecto en la oxigenación de la mucosa intestinal. Además, el mecanismo de contracorriente del epitelio intestinal predispone aún más a la isquemia,<sup>19,26</sup> sobre todo en la parte distal de las vellosidades. Durante la sepsis existe vasoconstricción en la mucosa intestinal, además de disminución de la densidad capilar en las vellosidades intestinales. Una vez establecida la isquemia, se favorece la traslocación bacteriana y la síntesis de citocinas.<sup>45,47,48</sup>

Para estimar la gravedad del estado de choque, está demostrado que la cantidad de CO<sub>2</sub> encontrada en la pared esofágica y la mucosa sublingual es comparable con la encontrada en la pared gástrica. La cantidad de CO<sub>2</sub> sublingual se relaciona con la cantidad de CO<sub>2</sub> gástrico durante el periodo de descompensación de diferentes tipos de choque como el séptico, hipovolémico o cardiogénico.

La disminución del lactato sérico como prueba de reanimación exitosa es cuestionable, con base en que se requieren hasta 16 h para su degradación.<sup>88-90</sup>

El periodo de equilibrio entre el CO<sub>2</sub> de la mucosa y del medio ambiente, que en la tonometría gástrica es de 30 a 60 minutos, se reduce hasta un minuto en la medición sublingual. Con estas ventajas, se proponen

la mucosa oral o sublingual como sitios apropiados y confiables para la medición tisular.<sup>91-94</sup>

Existe una relación directa entre la acidosis de la mucosa gástrica, determinada al medir el gradiente de PCO<sub>2</sub>, y las concentraciones de citocinas en pacientes con choque séptico. Esto lleva a tratar de mejorar la perfusión en órganos clave que padecen una inflamación grave por procesos de isquemia y reperfusión, como el intestino o hígado.<sup>88,90,92,95-100</sup>

Ivatury y colaboradores<sup>101</sup> demostraron que los pacientes en estado de choque, reanimados para alcanzar un pH gástrico de al menos 7.30, tenían supervivencia similar a la alcanzada por pacientes con metas de reanimación más complejas, con índices de entrega de oxígeno de 600 mL/min/m<sup>2</sup> y consumo de oxígeno de 150 mL/min/m<sup>2</sup>. También comprobaron que la mortalidad se incrementa de forma importante cuando el pH no se compensa en las primeras 24 horas (la mortalidad alcanza hasta 54%).<sup>102-108</sup>

Aunque la medición del pH gástrico tiene sus limitaciones, como el tiempo de equilibrio prolongado y la interferencia con la producción de ácido clorhídrico, hasta la fecha ha demostrado mucha utilidad.

Weil y colaboradores<sup>109</sup> utilizaron en su trabajo la medición del CO<sub>2</sub> intramucoso sublingual. Encuentran que los pacientes que padecían un estado de choque descompensado mostraban un CO<sub>2</sub> sublingual de alrededor de 81 mmHg, contra 53 mmHg de los que no tenían problemas hemodinámicos en ese momento ( $p < 0.001$ ). Esto demostró la relación entre la cifra de CO<sub>2</sub> sublingual y el incremento de lactato sérico.<sup>76,101-110</sup>

Baron y colaboradores<sup>100</sup> analizaron la utilidad de la medición del CO<sub>2</sub> en la mucosa sublingual de pacientes politraumatizados. Demostraron una adecuada relación entre esta medición y la de la mucosa gástrica. Además, encontraron que la elevación del CO<sub>2</sub> de la mucosa sublingual predecía la aparición de hemorragias "ocultas". Observaron, inclusive, que el aumento del CO<sub>2</sub> de la mucosa sublingual ocurría a los 10 minutos de iniciada la hemorragia; por lo tanto, también puede predecir la necesidad de sangre en el paciente politraumatizado. Lamentablemente, su estudio no incluyó a pacientes neumópatas, por lo que la utilidad de esta prueba se limitaría a este grupo de pacientes.<sup>111-112</sup>

## GUÍAS DE TRATAMIENTO

### Bases

La resucitación es completa cuando la deuda de oxígeno ha sido cubierta, la acidosis tisular eliminada y el metabolismo aeróbico restaurado en todos los lechos vasculares. Con base en los signos vitales, muchos pacientes parecen estar bien reanimados; sin embargo, pueden tener hipoperfusión oculta y mantener acidosis en algunos tejidos (choque compensado), lo cual lleva a insuficiencia multiorgánica y muerte.

Los puntos básicos de reanimación pueden clasificarse en dos grupos.

1) Aporte global de oxígeno: entrega adecuada de oxígeno en toda la economía, manteniendo una saturación normal de oxígeno en la sangre venosa mixta.

2) Aporte regional: evalúa parámetros de perfusión intestinal. La isquemia gástrica puede medirse por tonometría. Medición del CO<sub>2</sub> en mucosa sublingual (CO<sub>2</sub> gap).<sup>123-127</sup>

### Bases prácticas

1) Los parámetros hemodinámicos estándar no cuantifican de forma confiable el daño fisiológico de pacientes en estado de choque. Además de estos parámetros, se debe tomar en cuenta el déficit de bases inicial, la concentración de lactato, el pH gástrico o el CO<sub>2</sub> gap en mucosa sublingual, para poder estratificar a los pacientes respecto de sus necesidades de fluidos para su resucitación, incluyendo paquetes globulares y otros productos sanguíneos, además de tomar en cuenta el riesgo de insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

2) La normalización de bases, de concentraciones de lactato, del pH gástrico o del CO<sub>2</sub> gap en mucosa sublingual sugiere supervivencia. La existencia de al menos uno de estos parámetros puede usarse como pronóstico.

3) Un elevado déficit de bases, un bajo pH gástrico o bajo CO<sub>2</sub> gap en la mucosa sublingual, o ambos parámetros al mismo tiempo, pueden ser indicadores tempranos de complicaciones como hemorragias o síndrome de compartimentación abdominal. Que deben atenderse de inmediato.

4) Los parámetros de entrega de oxígeno se deben adecuar al tipo de paciente y tipo de choque que haya padecido. En aquellos con traumatismo grave no tiene caso intentar concentraciones supranormales de entrega de oxígeno.

5) El volumen diastólico final del ventrículo derecho debe utilizarse como el mejor indicador de una resucitación adecuada (precarga), en lugar de la tensión venosa central o la tensión en cuña.

6) La concentración de oxígeno tisular (subcutánea o en el músculo) o las concentraciones de CO<sub>2</sub> pueden usarse para identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

7) Cuando se usa el déficit de bases como un punto final de resucitación, deben tomarse en cuenta los efectos de la intoxicación con etanol, las crisis convulsivas, la sepsis, la acidosis metabólica hiperclorémica o bien una acidosis metabólica existente, así como la administración de bicarbonato para cubrir el déficit.

8) Las concentraciones de bicarbonato deben sustituirse por el déficit de bases para adecuar el tratamiento.

El paciente que logra restablecer el equilibrio entre la entrega y el consumo de oxígeno, evaluado por la medición local de perfusión, tiene mayor oportunidad de supervivir que un paciente que no logre estas metas.<sup>128-135</sup> El déficit de bases como prueba aislada de hipoperfusión es muy útil.

Davis y colaboradores<sup>136</sup> encontraron que un déficit de bases mayor a 6 mmol/L es un marcador de lesión grave. Kincaid y colaboradores<sup>137</sup> encontraron, en un estudio de pacientes con traumatismo grave, que aquellos que lograron normalizar sus concentraciones de lactato pero que mantenían un déficit alto de bases en forma persistente tuvieron un riesgo mucho más alto de insuficiencia orgánica múltiple y de muerte que el grupo de pacientes con déficit bajo de bases.

Mediante un análisis multivariado, Siegel y colaboradores<sup>138</sup> encontraron que el déficit de base y los requerimientos de transfusión en las primeras 24 horas fueron factores predictivos de mortalidad, mientras que las concentraciones de lactato no. En su estudio, la combinación de la escala de coma de Glasgow y el déficit de bases produjeron el mejor modelo predictivo.<sup>137-141</sup>

El déficit de bases no sólo predice la mortalidad, sino también complicaciones, como la necesidad de transfusiones e insuficiencia orgánica; particularmente, anuncia la posible aparición del síndrome de dificultad respiratoria del adulto.<sup>142-146</sup>

En un grupo de 59 pacientes de una unidad quirúrgica de cuidados intensivos, Gys y colaboradores<sup>147</sup> encontraron que el pH<sub>i</sub> gástrico se relacionaba con la gravedad de la sepsis. Los pacientes con pH<sub>i</sub> gástrico menor a 7.32 presentaban una mortalidad de 37%, mientras que los que mostraron un pH mayor supervivían. Doglio y su equipo<sup>80</sup> mostraron que un pH<sub>i</sub> gástrico bajo se relacionaba con el desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple e incremento de la mortalidad. El hallazgo de un déficit de base mayor a -4.65 mostró 77% de sensibilidad y 96% de especificidad para predecir un pH<sub>i</sub> gástrico menor a 7.32.

Sin embargo, si la saturación venosa (SvO<sub>2</sub>) permanece baja, a pesar de que otros puntos de resuscitación hayan sido corregidos, sugiere un índice de extracción de oxígeno alto, y por lo tanto una reanimación incompleta.<sup>146-148</sup>

**Cuadro 2.** Actividad de los agentes (adaptado)<sup>2</sup>

Agente	α-1	α-2	β-1	β-2	Dopaminérgico
Dobutamina	+	+	++++	++	0
Dopamina	+ +/+ + +	?	++++	++	+ + + +
Epinefrina	+++ +	+++ +	+++ +	+++	0
Norepinefrina	++ +	++ +	++ +	+ / +	0
Fenilefrina	+ +/+ + +	+	?	0	0

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### Aminas vasoactivas

La utilidad de las catecolaminas en los diferentes estados de choque es favorecer el transporte sanguíneo del lecho esplácnico a la circulación sistémica, para mejorar el gasto cardíaco. No obstante, al prolongarse su acción durante la evolución del estado de choque, pueden ser perjudiciales al acentuar el daño isquémico local.

Datos experimentales confirman que la movilización del volumen sanguíneo esplácnico depende casi totalmente de los receptores β-2 y α-1.

La capacidad de cualquier catecolamina para modificar la circulación sistémica mediante alteraciones en

la circulación esplácnica se determina por numerosos factores, incluidos:

- 1) La densidad de los receptores α-1 y 2, además de los β-2, en la vasculatura esplácnica.
- 2) La afinidad que presente la catecolamina por cada subtipo de receptor.
- 3) La concentración plasmática de la catecolamina.
- 4) El tono preexistente de los vasos esplácnicos.
- 5) El volumen encontrado en la vasculatura esplácnica.<sup>148-150</sup>

El tratamiento vasoactivo incluye agentes tipo catecolamina, no catecolaminas, vasopresores, inotropos y agentes vasodilatadores. Todos ellos ayudan a restaurar la perfusión y normalizar el consumo de oxígeno (cuadro 2).

### Norepinefrina

Su uso con inotropos puede preservar el flujo esplácnico. En pacientes con choque séptico tratados

con norepinefrina se observó un aumento en el pH<sub>i</sub> gástrico. Se ha observado también disminución en las cifras de lactato sérico como prueba indirecta de mejoramiento de la perfusión organosistémica (Martin y colaboradores). En términos generales, la norepinefrina mejora la perfusión sistémica en pacientes con una resuscitación adecuada con cristaloides. Puede incluso considerarse como un agente de primera línea.<sup>1,2,5,8,150</sup>

### Dopamina

Aumenta la tensión arterial media mediante el incremento del gasto cardíaco y las resistencias periféricas. Su acción en la circulación esplácnica es muy discutida aún. Algunos estudios mencionan efectos benéficos,

pues favorece el incremento en el aporte de oxígeno sin aumentar su consumo. Sin embargo, en otros trabajos se ha observado una disminución importante en el pHgástrico con el uso de la dopamina, lo que invariamente produce un incremento en el consumo de oxígeno con reducción en su aporte. Por lo tanto, la dopamina puede desviar la sangre lejos de la mucosa esplácnica y predisponer a la isquemia.<sup>16,151-155</sup>

### **Epinefrina**

Es un agonista no específico de receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , mejora la tensión arterial media en los estados de choque vasodilatado. Favorece la entrega de oxígeno en un grado similar a lo que lo hacen la dopamina y la norepinefrina. Sin embargo, la taquicardia que provoca, el incremento en el consumo de oxígeno y el deterioro que ocasiona en la circulación esplácnica limitan mucho su uso.<sup>1-3,9,156</sup>

### **Dobutamina**

Activa los receptores  $\beta$ , favorece el inotropismo cardíaco y el efecto cronotrópico. Mejora el índice cardíaco, la tensión arterial sistémica y reduce los volúmenes al final de la diástole. En los períodos donde el consumo de oxígeno es dependiente del aporte (por ejemplo, en períodos de hipotensión relacionada con bajo gasto cardíaco), la dobutamina mejora la tensión arterial y la perfusión sistémica. En varios estudios se ha observado que la adición de dobutamina a la norepinefrina mejora la perfusión gástrica. En algunos estudios, la dobutamina sola o en combinación con fluidoterapia ha demostrado que incrementa la perfusión de la mucosa intestinal; aunque también existen reportes que no muestran mejoría en la perfusión intestinal. Se sugiere que la dobutamina actúa a través de un mecanismo vasodilatador, o bien al aumentar el gasto cardíaco, lo cual mejora la entrega de oxígeno tisular. La utilidad de la dobutamina para mejorar la perfusión intestinal depende del volumen sanguíneo, pero también de la presencia y el grado de obstrucción en la arteria mesentérica superior.<sup>9-12, 17, 156</sup>

### **Dopexamina**

Es un agente catecolamínico sintético que estimula los receptores  $\beta$ -2 y D1-2, restaurando la circulación

esplácnica; además, mejora la perfusión hepática. Sin embargo, produce taquicardia e hipotensión arterial.<sup>157</sup>

### **Nitroglicerina**

En un trabajo realizado por Spronk y colaboradores, se aplicó infusión de nitroglicerina a un grupo de pacientes con choque séptico reanimados con cristaloides. Se observó mejoría de los índices de perfusión, sobre todo en el área esplácnica. Su uso, evidentemente, se limita a pacientes con un estado hemodinámico estable.<sup>158</sup>

### **Fenoldopam**

Es un agonista postsináptico de los receptores D1 de dopamina que mejora la perfusión intestinal e incluso distribuye mejor la circulación a favor de la mucosa intestinal. Morelli y colaboradores encontraron mejoría evidente en los índices de perfusión esplácnica al aplicar esta droga, para una misma tensión arterial media obtenida con norepinefrina y dobutamina. La combinación de efectos entre el estímulo de los receptores D1 ejercidos por el fenoldopam y de los receptores  $\beta$  logrado por la dobutamina, ayuda a superar los problemas en la distribución de la perfusión intestinal y mejora la circulación sanguínea de la mucosa intestinal.<sup>159-160</sup>

### **Azul de metileno**

En algunos trabajos ha mejorado la tensión arterial media y el gasto cardíaco, favoreciendo el retiro de las aminas. Incrementa la vasoconstricción esplácnica al inhibir la vasodilatación ocasionada por el óxido nítrico. Por lo tanto, la mejoría inicial hemodinámica se contrarresta con el incremento importante en la isquemia esplácnica.<sup>157-158</sup>

## **REFERENCIAS**

1. Beale RJ. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. Crit Care Med 2004;32(Suppl.): S455-65.
2. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. Anesthesiology 2004;100:434-9.
3. Chang PI, Rutledge DL. Effects of beta-adrenergic agonists on splanchnic vascular volume and cardiac output. Am J Physiol 1991;261:H1499-507.
4. Lautt WW. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. Can J Physiol Pharmacol 1996;74:223-33.

5. Greenway CV, Lautt WW. Blood volume, the venous system, preload, and cardiac output. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:383-7.
6. Rutten DL, Supple EW, Powell WJ. The role of the liver in the adrenergic regulation of blood flow from the splanchnic to the central circulation. *Yale J Biol Med* 1979;52:99-106.
7. Greenway C, Lautt W. Hepatic circulation. In: Bethesda WJ, editor. *Handbook of Physiology. The gastrointestinal system, motility and circulation*. American Physiology Society, 1989;pp:1519-64.
8. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed Proc* 1983;42:1678-84.
9. Donald D. Splanchnic circulation. In: Abboud SJ, Betsheda AF, editors. *Handbook of Physiology, section 2*. American Physiological Society, 1983;pp:219-40.
10. Brooksby GA, Donald DE. Dynamic changes in splanchnic blood flow and blood volume in dogs during activation of sympathetic nerves. *Circ Res* 1971;29:227-38.
11. Richardson PD, Withrington PG. Responses of the canine hepatic arterial and portal venous vascular beds to dopamine. *Eur J Pharmacol* 1978;48:337-49.
12. Kato M, Nimura Y, Miyachi M, Kitagawa Y, et al. Intravenous catecholamines alter hepatic blood flow in conscious dogs with experimental hepatic denervation. *J Surg Res* 1996;66:179-84.
13. Scott-Douglas NW, Robinson VJ, Smiseth OA, Wright CI, et al. Effects of acute volume loading and hemorrhage on intestinal vascular capacitance: a mechanism whereby capacitance modulates cardiac output. *Can J Cardiol* 2002;18:515-22.
14. Rothe CF. Control of capacitance vessels. In: Shepherd AP, Granger DN, editors. *Physiology of the intestinal circulation*. New York: Raven, 1984;pp:73.
15. Levy B, Vallee C, Lauzier F. Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol* 2004;287:H209-15.
16. Roytblat L, Gelman S, Bradley EL, Henderson T, Parks D. Dopamine and hepatic oxygen supply-demand relationship. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:1165-9.
17. Kato M, Nimura Y, Miyachi M, Kitagawa Y, et al. Intravenous catecholamines alter hepatic blood flow in conscious dogs with experimental hepatic denervation. *J Surg Res* 1996;66:179-84.
18. Greenway CV. Role of splanchnic venous system in overall cardiovascular homeostasis. *Fed Proc* 1983;42:1678-84.
19. Donald D. Splanchnic circulation. In: Shepherd J, Abboud F, editors. *Handbook of Physiology, section 2*. American Physiological Society, 1983;pp:219-40.
20. Levy B, Vallee C, Lauzier F. Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol* 2004;287:H209-15.
21. Nakajima Y, Baudry N, Vicaut E. The microcirculation in intestinal villi: a comparison between hemorrhagic shock and endotoxin shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1526-30.
22. Vallet B, Lund N, Curtis SE. Gut and muscle tissue  $\text{PO}_2$  in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994;76:793-800.
23. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002;28:1208-17.
24. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999;27:1369-77.
25. Whitworth PW, Cryer HM, Garrison RN. Hypoperfusion of the intestinal microcirculation without decreasing cardiac output during live *Escherichia coli* sepsis in rats. *Cir Shock* 1989;27:111-8.
26. Theuer CJ, Wilson MA, Steeb GD. Microvascular vasoconstriction and mucosal hypoperfusion of the rat small intestine during bacteremia. *Circ Shock* 1993;40:61-68.
27. Salzman AL. Nitric oxide in the gut. *Crit Care Med* 1995;3:33-35.
28. Steeb GD. Pentoxyfilina preserves small intestine microvascular blood flow during bacteremia. *Surgery* 1992;112:756-64.
29. Westphal M, Freise H, Kehrel BE. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 2004;32:194-200.
30. Prins HA, Houdijk APJ, Wiezer MJ. The effect of mild endotoxemia during low arginine plasma levels on organ blood flow in rats. *Crit Care Med* 2000;28:1991-199.
31. Sakr Y, Dubois M-J. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;2:1825-31.
32. Sigalet DL. Enteral nutrition and mucosal immunity: implications for feeding strategies in surgery and trauma. *Can J Surg* 2004;47(2):223-25.
33. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med* 2006;34:1752-7.
34. Westphal M, Freise H, Kehrel BE. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 2004;32:194-200.
35. Prins HA, Houdijk APJ, Wiezer MJ. The effect of mild endotoxemia during low arginine plasma levels on organ blood flow in rats. *Crit Care Med* 2000;28:1991-7.
36. Angele MK, Fitzal F, Smail N. L-arginine attenuates trauma-hemorrhage induced liver injury. *Crit Care Med* 2000;28:3242-8.
37. Schmidt HH, Baeblich SE, Zernikow BC. L-arginine and arginine analogues: effects on isolated blood vessels and cultured endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1990;101:145-51.
38. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107:2313-9.
39. Magnotti LJ, Deitch EA, Burns MD. Bacterial translocation, gut barrier function, and failure. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:383-91.
40. Lemaire LC. Bacterial traslocation in multiple organ failure cause or epiphénoménon still unproven. *Br J Surgery*, 1997;84:1340-50.
41. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979;23:403-11.
42. Deitch EA, Maejima K, Berg RD. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI-tract microflora in burned rats. *J Trauma* 1985;25:385-92.
43. Deitch EA, Berg RD. Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice. *J Trauma* 1987;27:161-6.

44. Li M, Specian RD, Berg RD, Deitch EA. Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13:572-8.
45. Maddaus MA, Wells CL, Platt JL. Effect of T cell modulation on the translocation of bacteria from the gut and mesenteric lymph node. *Ann Surg* 1988;207:387-98.
46. Laszlo F, Whittle BJR, Moncada S. Time dependent enhancement or inhibition of endotoxin-induced vascular injury in rat intestine by nitric oxide synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 1994;111:1309-15.
47. Deitch EA, Taylor M, Grisham M, Ma L, et al. Endotoxin induces bacterial translocation and increases xanthine oxidase activity. *J Trauma* 1989;29:1679-83.
48. Sorrells DL, Friend C, Koltukuz U. Inhibition of nitric oxide with aminoguanidine reduces bacterial translocation after endotoxin challenge *in vivo*. *Arch Surg* 1996;131:1155-63.
49. Mishima S, Xu DZ, Lu Q. Bacterial translocation is inhibited in inducible nitric oxide synthase knockout mice after endotoxin challenge but not in a model of bacterial overgrowth. *Arch Surg* 1997;132:1190-5.
50. Coffey JA, Milhoan RA, Abdula A. Bombesin inhibits bacterial translocation from the gut in burned rats. *Surg Forum* 1988;39:109-10.
51. Deitch EA. Nutrition and the gut mucosal barrier. *Curr Opin Gen Surg* 1993;85-91.
52. Ordóñez Carlos. Dosis de trauma vs. "segundo golpe". Cuidados intensivos y trauma. 1<sup>a</sup> ed. Ed. Distribuna;pp:45-74.
53. Martin C, Vivian X, Leone M. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
54. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
55. McDonald WS, Sharp CW, Deitch EA. Immediate enteral feeding in burn patients is safe and effective. *Ann Surg* 1991;213:177-83.
56. Saito H, Trocki O, Alexander JW. The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN* 1987;11:1-7.
57. LeVoyer T, Cioffi WG, Pratt L. Alterations in intestinal permeability after severe thermal injury. *Arch Surg* 1992;127:26-9.
58. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989;124:699-701.
59. Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW. Incidence of pathogenic bacteria from mesenteric lymph nodes and ileal serosa during Crohn's disease surgery. *Br J Surg* 1984;71:624-5.
60. Ljungdal M, Lundholm M, Katouli M, Rasmussen I, et al. Bacterial translocation in experimental shock is dependent on the strains in the intestinal flora. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:389-97.
61. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS. *JAMA* 1992;268:3452-5.
62. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004;32:1120-24.
63. Ince C. Microcirculation in distress: a new resuscitation end point? *Crit Care Med* 2004;32(9)201-12.
64. Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO<sub>2</sub> in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994;76:793-800.
65. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, et al. Gut origin sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora and septic morbidity. *Gut* 1999;45:223-8.
66. Desai MH, Herndon DN, Rutan RL, Abston S, Linares HA. Ischemic intestinal complications in patients with burns. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:257-61.
67. Moore FA, Moore EE, Poggesi R. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991;31:629-38.
68. Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990;125:403-4.
69. Deitch EA, Forsythe R, Anjaria D. The role of lymphfactors in lung injury, bone marrow suppression, and endothelial cell dysfunction in a primate model of trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2004;22:221-8.
70. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Ann Surg* 1998;228:518-27.
71. Magnotti LJ, Xu DZ, Lu Q. Gut-derived mesenteric lymph: a link between burn and lung injury. *Arch Surg* 1999;143:1333-41.
72. Schlichtig R, Bowles SA. Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO<sub>2</sub> in intestine during low flow. *J Appl Physiol* 1994;76:2443-51.
73. Anjaria DJ, Rameshwar P, Deitch EA. Hematopoietic failure after hemorrhagic shock is mediated partially through mesenteric lymph. *Crit Care Med* 2001;29:1780-5.
74. Sambol JT, White J, Horton JW, Deitch EA. Burn-induced impairment of cardiac contractile function is due to gutderived factors transported in mesenteric lymph. *Shock* 2002;18:272-6.
75. Deitch EA, Shi HP, Lu Q, Feketeova E, et al. Mesenteric lymph from burned rats induces endothelial cell injury and activates neutrophils. *Crit Care Med* 2004;32:533-8.
76. Adams JM, Hauser CJ, Adams CA, Xu Dz, et al. Entry of gut lymph into the circulation primes rat neutrophil respiratory burst in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2194-8.
77. Zaets SB, Bereznina TL, Caruso J, Xu da Z, et al. Mesenteric lymph duct ligation prevents shock-induced RBC deformability and shape changes. *J Surg Res* 2003;109:51-6.
78. Xu DZ, Lu Q, Adams CA, Issekutz AC, Deitch EA. Trauma-hemorrhagic shock-induced up-regulation of endothelial cell adhesion molecules is blunted by mesenteric lymph duct ligation. *Crit Care Med* 2004;32:760-5.
79. Tamion F. Gastric mucosal acidosis and cytokine release in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:2137-43.
80. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991;19:1037-40.
81. Chang MC, Cheatham ML, Nelson LD, Rutherford EJ, Morris JA. Gastric tonometry supplements information provided

- by systemic indicators of oxygen transport. *J Trauma*. 1994;37:488-94.
82. Hynnen M, Valtonen M, Markkanen H. Intramucosal pH and endotoxin and cytokine release in severe acute pancreatitis. *Shock* 2000;13:79-82.
  83. Beale R, Bihari D. Multiple organ failure: the pilgrim's progress. *Crit Care Med* 1993;21:S1-S3.
  84. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-99.
  85. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 1997;23:276-81.
  86. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1982;82:9-15.
  87. Haglund U, Gerdin B. Oxygen-free radicals (OFR) and circulatory shock. *Circ Shock* 1991;34:405-411.
  88. Tamion F, Richard V, Bonmarchand G. Reduced synthesis of inflammatory cytokines by a free radical scavenger after hemorrhagic shock in rats. *Crit Care Med* 2000;28:2522-7.
  89. Kirton OC, Windsor J, Wedderburn R, Hudson-Civetta J, et al. Failure of splanchnic resuscitation in acutely injured trauma patient correlates with multiple organ system failure and length of stay in the ICU. *Chest* 1998;113:1064-9.
  90. Guzman JA, Lacoma FJ, Kruse JA. Relationship between systemic oxygen supply dependency and gastric intramucosal PCO<sub>2</sub> during progressive hemorrhage. *J Trauma* 1998;44:696-700.
  91. Khanna A, Rossman JE, Fung HL, Caty MG. Intestinal and hemodynamic impairment following mesenteric ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 2001;99:114-9.
  92. Grotz MR, Ding J, Guo W, Huang O, Deitch EA. Comparison of plasma cytokine levels in rats subjected to superior mesenteric artery occlusion or hemorrhagic shock. *Shock* 1995;3:362-8.
  93. Toung T, Reilly PM, Fuh KC, Ferris R, Bulkley GB. Mesenteric vasoconstriction in response to hemorrhagic shock. *Shock* 2000;13:267-73.
  94. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 1994;36:168-72.
  95. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991;19:231-43.
  96. Montgomery A, Hartmann M, Jonsson K, Haglund U. Intramucosal pH measurement with tonometers for detecting gastrointestinal ischemia in porcine hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1989;29:319-27.
  97. Oud L, Kruse JA. Progressive gastric intramucosal acidosis follows resuscitation from hemorrhagic shock. *Shock* 1996;6:61-65.
  98. Sato Y, Weil MH, Tang W. Esophageal PCO<sub>2</sub> as a monitor of perfusion failure during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1997;82:558-62.
  99. Marik PE. Sublingual capnography, a clinical validation study. *Chest* 2001;120:923-7.
  100. Baron BJ. Diagnostic utility of sublingual PCO<sub>2</sub> for detecting hemorrhage in penetrating trauma patients. *J Trauma* 2004;57:69-74.
  101. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, et al. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg* 1996;183:145-54.
  102. Johnson BA, Weil MH. Redefining ischemia due to circulatory failure as dual defects of oxygen deficits and of carbon dioxide excesses. *Crit Care Med* 1991;19:1432-8.
  103. Jin X, Weil MH, Sun SJ, Tang W, et al. Decreases in blood flows associated with increases in sublingual PCO<sub>2</sub> during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1998;85:2360-4.
  104. Hale SLK, Alker J, Kloner RA. Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurements of regional blood flow in dogs. *Circulation* 1988;78:428-34.
  105. Povoas HP, Weil MH, Tang W, Sun S, et al. Decreases in mesenteric blood flow associated with increases in sublingual PCO<sub>2</sub> during hemorrhagic shock. *Shock* 2001;15:398-402.
  106. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987;15:153-6.
  107. Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg NB, et al. Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1989;17:870-3.
  108. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-93.
  109. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999;27:1225-9.
  110. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:818-22.
  111. Dantzer DR. Monitoring tissue oxygenation: the quest continues. *Chest* 2001;120:701-2.
  112. Pellis T. Increases in both buccal and sublingual partial pressure of carbon dioxide reflect decreases of tissue blood flows in a porcine model during hemorrhagic shock. *J Trauma* 2005;58:817-24.
  113. Ivatury RR, Simon RJ, Havriliak D, Garcia C, et al. Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: a prospective, randomized study. *J Trauma* 1995;39:128-36.
  114. Weil MH. Tissue PCO<sub>2</sub> as universal marker of tissue hypoxia. *Minerva Anestesiol* 2000;66:343-7.
  115. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999;27:1225-9.
  116. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987;15:153-6.
  117. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients: SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32.
  118. Zinner MJ, Gurlin NJ, Reynolds DG. The effect of hemorrhagic shock and resuscitation on regional blood flow in cynomolgus monkeys. *Circ Shock* 1977;4:291-6.
  119. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:111-9.

120. Dantzker DR. The gastrointestinal tract: the canary of the body? *JAMA* 1993;270:1247-8.
121. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986;121:196-208.
122. Clavijo-Alvarez JA. Bladder mucosa pH and PCO<sub>2</sub> as a minimally invasive monitor of hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 2004;57:1199-210.
123. Hameed M. Gastric tonometry: the role of mucosal pH measurement in the management of trauma. *Chest* 2003;123:475S-481S.
124. Nygren A. Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: norepinephrine vs. phenylephrine. *Crit Care Med* 2006;34:722-9.
125. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-7.
126. Broome M. Splanchnic vasoconstriction by angiotensin II is arterial pressure dependent. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:57-63.
127. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl.):S99-106.
128. Reilly PM, MacGowan S, Miyachi M, Schiller HJ, et al. Mesenteric vasoconstriction in cardiogenic shock in pigs. *Gastroenterology* 1992;102:1968-79.
129. Dabrowski GP, Steinberg SM, Ferrara JJ, Flint LM. A critical assessment of endpoints of shock resuscitation. *Surg Clin North Am* 2000;80:825-44.
130. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
131. Cryer HG, Leong K, McArthur DL. Multiple organ failure: by the time you predict it, it's already there. *J Trauma* 1999;46:597-606.
132. Cerra FB. Multiple organ failure syndrome. *Dis Mon* 1992; 38:843-947.
133. Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation. *Crit Care Med* 1993;21(Suppl.):S40-43.
134. Fiddian-Green RG. Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70:128-34.
135. Chiara O, Pelosi P, Segala M. Mesenteric and renal oxygen transport during hemorrhage and reperfusion: evaluation of optimal goals for resuscitation. *J Trauma* 2001;51:356-62.
136. Davis JW, Mackersie RC, Holbrook TL, Hoyt DB. Base deficit as an indicator of significant abdominal injury. *Ann Emerg Med* 1991;20:842-44.
137. Kincaid EH, Miller PR, Meredith JW, Rahman N, Chang MC. Elevated arterial base deficit in trauma patients: a marker of impaired oxygen utilization. *J Am Coll Surg* 1998;187:384-92.
138. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 1990;125:498-508.
139. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, et al. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg*. 1996;183:145-4.
140. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360:1395-6.
141. Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z, Lu Q, Hauser CJ. Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. *Shock* 2002;17:496-501.
142. Osband AJ, Deitch EA, Hauser CJ. Albumin protects against gut-induced lung injury in vitro and in vivo. *Ann Surg* 2004;240:331-9.
143. Deitch EA, Shi HP, Feketeova E, Xu DZ. Serine proteases are involved in the pathogenesis of trauma-hemorrhagic shock induced gut and lung injury. *Shock* 2003;19:452-6.
144. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C. 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;23:282-7.
145. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl 1):S80-S92.
146. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1052-61.
147. Gys T, Hubens A, Neels H, Lauwers LF, Peeters R. The prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988;16:1222-4.
148. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovas Res* 1991;25:80-88.
149. Tisherman SA. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma* 2004;57:898-912.
150. Martijn P. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 2005;33:2494-500.
151. Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA. Dopamine-1 receptor stimulation attenuates the vasoconstrictive response to gut ischemia. *J Appl Physiol* 2001;91:596-602.
152. Giraud GD, MacCannell KL. Decreased nutrient blood flow during dopamine and epinephrine-induced intestinal vasodilatation. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;230:214-20.
153. Segal JM, Phang PT, Walley KR. Low-dose dopamine hastens onset of gut ischemia in a porcine model of hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992;73:1159-64.
154. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J. Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 2002;18:8-13.
155. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108:1648-54.
156. Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam: a selective peripheral dopamine-receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1548-57.
157. Morelli A, Rocco M. Effects of short-term fenoldopam infusion on gastric mucosal blood flow in septic shock. *Anesthesiology* 2004;101:576-82.
158. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
159. De Backer D, Creteur J, Preiser JC. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
160. Safr M, Etherington PJ, Peter WC. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:1343-9.