



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de motilidad gástrica mediante electrogastrografía de superficie en pacientes críticos sépticos. Comparación de los efectos de metoclopramida y domperidona: un ensayo clínico-piloto aleatorizado



C. Mancilla Asencio^{a,b,*}, L.R. Gálvez-Arévalo^{a,b}, E. Tobar Almonacid^{a,b},
G. Landskron-Ramos^c y A.M. Madrid-Silva^c

^a Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

^c Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas y Motilidad, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 4 de diciembre de 2017; aceptado el 22 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 11 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Medicina basada en evidencia;
Procinéticos en pacientes en estado crítico;
Gastroparesia;
Electrogastrografía de superficie

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes críticos exhiben un amplio espectro de trastornos de motilidad gastrointestinal que afectan al tracto digestivo. Nuestro objetivo fue comparar el efecto de 2 fármacos procinéticos sobre el ritmo eléctrico gástrico en pacientes críticos sépticos mediante electrogastrografía de superficie.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, triple ciego en 36 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de shock séptico y aleatorizados para recibir metoclopramida o domperidona. Se evaluó la frecuencia dominante (FD), distribución porcentual en el tiempo y potencia dominante (PD) que representa la fuerza de la contracción, antes y después de los fármacos del estudio.

Resultados: Se obtuvo electrogastrograma confiable en todos los pacientes. Según la distribución de FD en el tiempo el 64% de los pacientes tenían disritmia, la FD basal promedio fue 2.9 cpm y la PD promedio fue 56.5 μV . Posterior a la administración del fármaco el 58% tenía disritmia, la FD promedio aumentó a 5.7 cpm ($p < 0.05$), mientras que la PD no cambió (57.4 μV^2) para ambos fármacos. No hubo diferencias significativas entre los fármacos. En el grupo metoclopramida la FD basal fue 2.1 cpm y la PD 26.1 μV^2 . Posfármaco los valores fueron 5.4 cpm y 34.1 μV^2 . En el grupo domperidona los valores basales fueron FD 3.7 cpm y PD 86.9 μV^2 y posfármaco 6.1 cpm y 83.5 μV^2 respectivamente.

* Autor para correspondencia. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Código Postal 8380456. Teléfono: +56229788264
Correo electrónico: carlitamancilla@yahoo.com (C. Mancilla Asencio).

KEYWORDS

Evidence-based medicine;
Prokinetics in the critically ill;
Gastroparesis;
Surface electrogastrography

Conclusiones: Tanto la metoclopramida como la domperidona aumentan la FD del marcapasos gástrico de forma similar, y podrían mejorar la motilidad gástrica restableciendo el patrón normogástrico. La dismotilidad gástrica es frecuente en pacientes sépticos.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evaluation of gastric motility through surface electrogastrography in critically ill septic patients. Comparison of metoclopramide and domperidone effects: A pilot randomized clinical trial

Abstract

Introduction and aims: Critically ill patients present with a broad spectrum of gastrointestinal motility disorders that affect the digestive tract. Our aim was to compare the effect of two prokinetic drugs on gastric electrical rhythm in critically ill septic patients, measured through surface electrogastrography (EGG).

Material and methods: A prospective triple-blinded randomized study was conducted on 36 patients admitted to the intensive care unit (ICU) with the diagnosis of septic shock. They were randomized to receive metoclopramide or domperidone. We assessed dominant frequency (DF), percentage distribution over time, and dominant power (DP), which represents the strength of contraction, before and after administration of the study drugs.

Results: Reliable electrogastrograms were achieved in all patients. In relation to the distribution of DF over time, 64% of patients had dysrhythmia, the mean baseline DF was 2.9 cpm, and the mean DP was $56.5 \mu\text{v}$. After drug administration, 58% of the patients had dysrhythmia, the mean DF increased to 5.7 cpm ($P < .05$), and the DP did not change ($57.4 \mu\text{v}^2$). There were no significant differences between drugs. In the metoclopramide group, the baseline DF was 2.1 cpm and the baseline DP was $26.1 \mu\text{v}^2$. The post-drug values increased to 5.4 cpm and $34.1 \mu\text{v}^2$, respectively. In the domperidone group, the baseline DF was 3.7 cpm and the baseline DP was $86.9 \mu\text{v}^2$. After drug administration, the DF increased to 6.1 cpm and the DP decreased to $83.5 \mu\text{v}^2$.

Conclusions: Both metoclopramide and domperidone similarly increased the DF of gastric pacemaker activity and improved gastric motility by restoring a normogastric pattern. Gastric dysmotility is frequent in septic patients.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

Los pacientes en estado crítico exhiben un amplio espectro de trastornos de motilidad gastrointestinal que afectan al tracto digestivo, desde el esófago hasta el recto. Estos trastornos incluyen una menor frecuencia y amplitud de las contracciones propulsivas en el esófago, hipomotilidad antral, pérdida de interacción antro-píloro-duodenal, actividad retrógrada elevada y persistencia de la fase iii del complejo motor migratorio del intestino delgado. La dismotilidad probablemente se debe a múltiples condiciones, entre ellas las intervenciones quirúrgicas, la perfusión esplácnica disminuida, el edema intestinal y el uso de fármacos, principalmente sedantes y agentes vasoactivos. Este problema tiene relevancia clínica significativa y se manifiesta en regurgitación, gastroparesia, vómito, íleo y defecación retardada. Esto se asocia a efectos adversos como neumonía por aspiración y translocación bacteriana^{1,2}.

A lo largo de las últimas décadas no se han logrado grandes avances respecto al desarrollo de agentes procinéticos, con lo que se hace necesario optimizar el tratamiento con los fármacos disponibles. La eritromicina, la cisaprida, la metoclopramida y la domperidona tienen limitaciones en cuanto a su eficacia y el potencial de inducir eventos adversos graves³⁻⁵.

Por otra parte, la evaluación de la motilidad gastrointestinal en pacientes críticos es un reto, dada la inestabilidad de los mismos y la presencia de múltiples aparatos invasivos. La determinación del nivel de acetaminofén en plasma no es una práctica de rutina y la relación del volumen residual gástrico con el éxito de la alimentación enteral y el riesgo de aspiración es inconsistente. Otros métodos, como la prueba de aliento con radioisótopos o la cintigrafía (considerada el método estándar) son engorrosos, por lo que su utilidad clínica se reduce⁶⁻⁸.

La electrogastrografía de superficie (EGG) es un método no invasivo que mide la actividad eléctrica gástrica. Utiliza

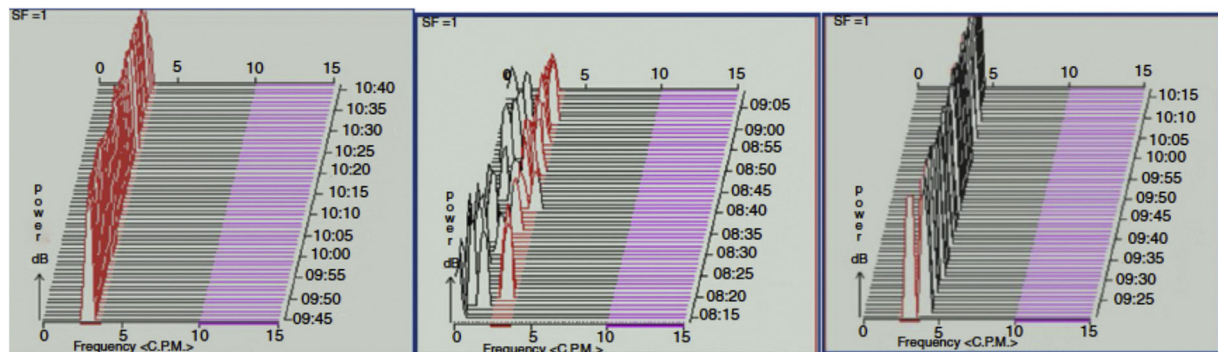


Figura 1 Registros de electrogastrografía de superficie. Frecuencia de rangos de ondas lentas gástricas: A) normal entre 2.4 y 3.7 cpm. B) Bradigastria entre 0.5 y 2.3 cpm. C) Taquigastria entre 3.8 y 10 cpm. Cada línea representa un minuto de análisis.

electrodos cutáneos colocados en la pared abdominal sobre el estómago y registra las ondas lentas generadas por las células intersticiales de Cajal en la curvatura mayor del corpus, las cuales actúan como marcapasos. Las ondas lentas se propagan hacia el antro y son seguidas por potenciales pick, lo que lleva a contracciones gástricas. La frecuencia normal de ondas lentas gástricas (frecuencia dominante) en humanos es de aproximadamente 3 ciclos por minuto (cpm), con un rango de 2.4-3.7. Se define como bradigastria cuando es 0.5 a 2.3 cpm y taquigastria cuando es 3.8 a 10 cpm (fig. 1). El registro con EGG ha demostrado consistencia en la representación de las ondas lentas gástricas, al ser comparado con el registro seroso interno. De igual manera, la EEG se correlaciona con el vaciamiento gástrico evaluado por medio de cintigrafía en pacientes con dispepsia funcional, reflujo gastroesofágico y gastroparesia⁹⁻¹¹. La EGG no ha sido probada en pacientes críticos.

El objetivo de nuestro estudio fue comparar los efectos de una sola dosis de metoclopramida o de domperidona sobre el ritmo eléctrico gástrico en pacientes sépticos por medio de EGG. Los objetivos secundarios fueron investigar la motilidad gástrica en ese grupo de pacientes y buscar factores de riesgo de dismotilidad, asumiendo una correlación positiva entre la actividad eléctrica y mecánica.

Materiales y métodos

Diseño

Diseñamos un estudio de triple ciego aleatorizado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Clínico Universidad de Chile. La aleatorización fue realizada utilizando un programa de uso libre (www.randomization.com). La tasa de asignación fue de 1:1. Los pacientes, los médicos tratantes y el equipo de gastroenterología fueron sujetos ciegos. Todos los electrogastrógramas fueron realizados por el mismo operador (GL) y analizados por el mismo gastroenterólogo (AMM).

El Comité de Ética del Hospital Clínico Universidad de Chile aprobó el estudio (Registro n.º 46, 13 de octubre de 2010). Las familias de los pacientes firmaron los respectivos consentimientos informados.

Participantes y criterios de elegibilidad

Los pacientes incluidos en el estudio fueron mayores de 18 años y habían sido ingresados en la UCI con diagnóstico de shock séptico, de acuerdo a lo definido en el reporte de 2001, Conferencia de Definiciones de Sepsis (*Sepsis Definitions Conference*). Los pacientes estaban en la fase posresucitación, definida localmente como presión arterial promedio de más de 70 mm Hg, requiriendo menos de 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{por}$ minuto de norepinefrina, y presentaban parámetros de estado de perfusión normales tanto clínicamente como en laboratorio (nivel de lactato y saturación venosa central de oxígeno normales).

Excluimos a pacientes con historia de resección quirúrgica esofagogástrica. Otros tipos de cirugía abdominal no fueron criterio de exclusión. También excluimos a pacientes diagnosticados con neuropatía autonómica de cualquier etiología, como diabetes, aunque la diabetes mellitus y el hipotiroidismo en sí mismos no fueron criterios de exclusión. Se excluyó a los pacientes con historia de reacciones adversas a los fármacos del estudio. También se realizó electrocardiograma a todos los pacientes para medir el intervalo QT y se excluyó a los pacientes con QT prolongado. Sin embargo, la historia de arritmia no relacionada con el síndrome de QT largo no fue criterio de exclusión. Finalmente, excluimos a los pacientes que hubieran recibido fármacos procinéticos durante las 48 horas previas.

Intervenciones y mediciones

La actividad eléctrica gástrica fue evaluada por medio de EGG. Utilizamos un polígrafo digital HR (Synectics Medtronic Medical, Suecia) conectado a un ordenador con un programa de análisis. La técnica incluye la instalación de 2 electrodos bipolares y un electrodo de referencia. Primero, se limpia y rasura la piel cuidadosamente para después aplicar gel conductor. El primer electrodo se coloca en el punto medio entre el apéndice xifoides y el ombligo. El segundo electrodo se coloca 5 cm a la izquierda del primero a un ángulo de 45°. El electrodo tierra se coloca 10 cm a la derecha del primer electrodo (fig. 2). Después se mide la impedancia entre electrodos con un probador, y si supera los 10 k Ω se procede a limpiar la piel de nuevo¹².

Se hizo un registro basal en ayuno de 45 minutos. Después, de forma aleatoria recibieron una dosis única

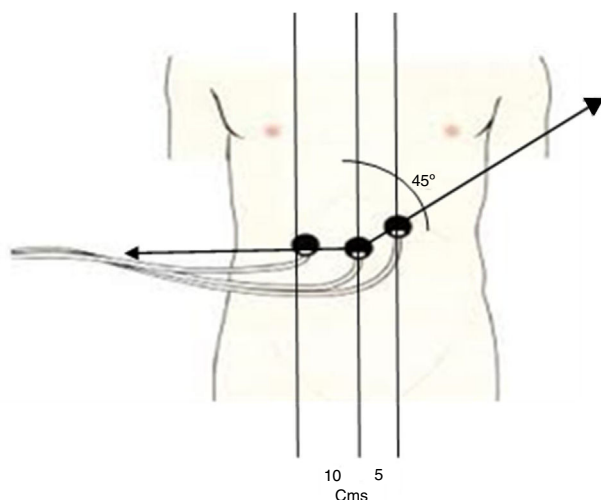


Figura 2 Localización de los 3 electrodos cutáneos para registrar la actividad eléctrica gástrica. El primer electrodo se coloca en el punto medio entre el apéndice xifoides y el ombligo. El segundo electrodo se coloca 5 cm a la izquierda del primero a un ángulo de 45°. El electrodo tierra se coloca 10 cm a la derecha del primer electrodo.

intravenosa de 10 mg de metoclopramida o de domperidona diluida en 50 ml de solución salina infundida en 20 minutos. Registramos un periodo posfármaco de 60 minutos. Durante el examen los pacientes no debían recibir medicamentos, atención de enfermería ni kinesioterapia para evitar interferencias con el registro. Nuestros pacientes estaban en la fase inicial del choque séptico, y por lo tanto en estado de ayuno. Dado que nuestro objetivo era evaluar el efecto del agente procinético el fármaco «reemplazó la comida», lo cual es práctica corriente en EGG de rutina.

Como se mencionó anteriormente, la frecuencia de onda lenta gástrica normal tiene un rango de 2.4 a 3.7 cpm. Un estudio se define como normal cuando $\geq 70\%$ del tiempo de registro está dentro del rango normal. Si más del 30% del tiempo de registro está fuera del intervalo normal se considera una disritmia, independientemente de la predominancia de bradigastria o taquigastria. Ambas anomalías pueden conducir a dismotilidad, aunque la taquigastria se asocia a un vaciamiento gástrico más pobre. La fuerza de la contracción gástrica se dedujo de la potencia dominante (PD), la cual es una medida de la amplitud de la onda lenta expresada en μV^2 . La razón de potencia (RP) es la relación entre la PD prefármaco y la PD posfármaco.

Una $RP > 1$ se interpreta como un incremento en la fuerza de la contracción y representa la respuesta esperada normal después de una comida¹³.

$$RP = PD \text{ posfármaco} / PD \text{ prefármaco}$$

Evaluamos la frecuencia dominante (FD), la distribución en porcentaje de tiempo, la PD y la RP. Dado que obtuvimos los datos antes y después de la administración de los fármacos del estudio, cada paciente fue su propio control.

El objetivo fue comparar la eficacia de la metoclopramida y la domperidona para mejorar la motilidad gástrica, definida como la habilidad de restaurar la normogastria ($> 70\%$ entre 2.4 y 3.7 cpm) o la capacidad de incrementar la RP.

Los objetivos secundarios fueron evaluar la motilidad gástrica en pacientes sépticos y buscar factores de riesgo para el vaciamiento gástrico disminuido.

Recogimos los siguientes datos clínicos: sexo, edad, resultado de la Evaluación crónica de salud y fisiología aguda (APACHE II por sus siglas en inglés), resultado de Evaluación de secuencia de fallos orgánicos (SOFA por sus siglas en inglés), el balance de fluidos acumulados, el estatus hemodinámico (requerimientos de norepinefrina, nivel de lactato y saturación venosa central de oxígeno) y parámetros de función respiratoria (tasa de PaO_2/FIO_2). También evaluamos la dosis actual y acumulada de sedantes y correlacionamos los datos con los resultados electrogastrográficos.

El protocolo local de sedación se basó en el uso combinado de midazolam y fentanilo, dirigido a los objetivos diarios y favoreciendo el uso de opiáceos en lugar de benzodiacepinas¹⁴. Los datos se obtuvieron al ingreso y el día del protocolo.

Análisis estadístico

Se hizo la estimación de que el 50% de los pacientes presentarían dismotilidad gástrica, por lo que se necesitaba una muestra de 72 pacientes para lograr un poder estadístico del 80% para detectar un efecto positivo del 25% de los fármacos procinéticos, con $\alpha = 0.05$. Siendo este un estudio piloto planeamos reclutar un 50% (www.openEpi.com).

El análisis descriptivo se expresó como media (SD), mediana (P25-P75) o porcentaje, según sea adecuado para la distribución de datos de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para evaluar la asociación entre la EEG basal y posibles factores de riesgo para dismotilidad utilizamos la prueba «t» de Student o la prueba U de Mann-Whitney. La comparación de la eficacia de la metoclopramida y la domperidona se realizó por medio de la prueba «t» de 2 muestras no pareadas para los promedios y el test exacto de Fisher para las proporciones. Utilizamos la prueba «t» apareada para las muestras relacionadas y la prueba de McNemar para las variables categóricas para comparar la frecuencia dominante y la potencia dominante prefármaco y posfármaco. La significación estadística se definió como $p < 0.05$ para todos los análisis y se utilizó el programa SPSS 21.0 para analizar los datos.

Resultados

Se reclutó a un total de 37 pacientes dentro del periodo de abril de 2011 a diciembre de 2012. Un paciente aceptó participar en el estudio y firmó el consentimiento informado, pero después rehusó participar, por lo que el número total final fue de 36 pacientes (18 hombres y 18 mujeres). El promedio de edad fue de 66 años (rango de 27 a 92 años). Todos los pacientes cumplieron los criterios para el diagnóstico de shock séptico. La localización de la infección fue en el abdomen en 24 pacientes, el pulmón en 8 pacientes, la piel en 2 pacientes, la orina en un paciente y la aorta en un paciente. Antes de su reclutamiento 21 pacientes (58%) tuvieron cirugía abdominal. El examen se realizó en un tiempo medio de 3 días postoperatorio.

En promedio la EGG se realizó el tercer día después del ingreso en la UCI (rango de uno a 9 días). Ninguno de los

Tabla 1 Las características basales de 36 pacientes en choque séptico: 18 pacientes aleatorizados a metoclopramida y 18 a domperidona

	Metoclopramida (n = 18)	Domperidona (n = 18)	p
<i>Sexo (masculino/femenino)</i>	(8/10)	(10/8)	0.74
<i>Edad (años)</i>	66 ± 14	66 ± 18	0.97
<i>APACHE II</i>	25 ± 5	24 ± 7	0.57
<i>SOFA</i>	9 ± 4	10 ± 3	0.48
<i>Al ingreso</i>			
Lactato (mg/dl)	3.9 ± 3	4.7 ± 3.7	0.45
Saturación venosa central de oxígeno (%)	77 ± 12	70 ± 14	0.15
PaO ₂ /FiO ₂	270 ± 117	198 ± 86	0.04*
<i>Día del protocolo</i>			
Lactato (mg/dl)	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.4	0.49
Saturación venosa central de oxígeno (%)	70 ± 9	72 ± 9	0.62
PaO ₂ /FiO ₂	307 ± 56	272 ± 68	0.11
Balance de fluidos (ml)	2536 ± 3659	6398 ± 6226	0.03 *
<i>Dosis pico de norepinefrina (μg/kg/min)</i>	0.44 ± 0.3	0.46 ± 0.7	0.91
<i>Dosis de norepinefrina el día del protocolo (μg/kg/ min)</i>	0.01 ± 0.03	0.04 ± 0.08	0.25
<i>Dosis de midazolam el día del protocolo (mg/kg/h)</i>	0.5 ± 2.4	2.2 ± 7.3	0.36
<i>Dosis acumulada de midazolam hasta el día del protocolo (mg)</i>	117 ± 125	238 ± 422	0.25
<i>Dosis de fentanilo el día del protocolo (μg/kg/h)</i>	0.98 ± 1.2	1.7 ± 1.5	0.14
<i>Dosis acumulada de fentanilo hasta el día del protocolo (μg)</i>	8439 ± 6440	11958 ± 12509	0.29

pacientes presentó intervalo QT prolongado. En el momento de la EGG 29 pacientes (80%) estaban en ventilación mecánica invasiva y 31 pacientes (86%) tenían sonda nasogástrica. Estos hechos no produjeron un artefacto en el registro. No existieron problemas respecto a la colocación de los electrodos, dado que ninguno de los pacientes tenía heridas en el sitio de instalación. Dieciocho de los pacientes recibieron metoclopramida y 18 recibieron domperidona. Los datos demográficos y clínicos de ambos grupos se presentan en la [tabla 1](#).

Las características electrocardiográficas del grupo total se describen en la [tabla 2](#). La FD basal promedio fue 2.9 cpm.

Respecto a la distribución en el tiempo de la FD 13 pacientes (36%) tuvieron normogastria y 23 pacientes (64%) tuvieron disritmia. Hubo un incremento en la media de la FD a 5.7 cpm ($p < 0.05$) en el periodo posfármaco, con 42% de normogastria y 58% de disritmia. En la totalidad del grupo la PD basal promedio fue $56.5 \mu^2$ y posfármaco fue $57.4 \mu^2$, con una RP de 1.07.

Al comparar la eficacia de metoclopramida y domperidona encontramos que ambos fármacos incrementaron significativamente la FD. En el grupo metoclopramida la FD basal promedio fue 2,1 cpm y subió a 5,4 cpm en el periodo post-fármaco. En el grupo de domperidona la FD

Tabla 2 Hallazgos electrocardiográficos en el grupo total. Parámetros basales y postintervención (infusión de 10 mg de metoclopramida/domperidona intravenosa)

N = 36	Parámetros de línea base	Parámetros postintervención	p
FD (cpm) (media ± SD)	2.9 ± 2.7	5.8 ± 4	< 0.001* media -2.87 (-4.32-[-1.42])
Porcentaje de distribución de FD	13 patients normal (36%) 23 patients disritmia (64%)	15 patients normal (42%) 21 patients disritmia (58%)	0.75
PD	56.5 ± 103	57.4 ± 111	0.928 media -0.93 (-21-[-20])
RP (razón de potencia)		1.07 ± 1.15	

FD: frecuencia dominante; PD: potencia dominante

La distribución de porcentaje de FD fue definida como normal con > 70% del tiempo con 2.4-3.7 cpm.

* $p < 0.05$.

basal promedio fue 3.7 cpm y post-fármaco subió a 6.1 cpm. Aunque no fue estadísticamente significativo, hubo un incremento en la proporción de estudios normales de 28% a 44% con domperidona, mientras que con metoclopramida hubo una ligera disminución en ese porcentaje de 44% a 33%. Al analizar a cada paciente como su propio control, encontramos que en el grupo de metoclopramida 3 pacientes con disritmia alcanzaron la normogastria, mientras que 4 pacientes normogástricos progresaron a disritmia después de la infusión del fármaco. En el grupo de domperidona 3 pacientes con disritmia alcanzaron la normogastria y ningún paciente normogástrico progresó hacia disritmia.

La PD basal promedio fue diferente en los 2 grupos: 26.1 μV^2 para el grupo de metoclopramida frente a 86.9 μV^2 del de domperidona ($p = 0.047$). En ese escenario la administración de metoclopramida resultó en un ligero incremento de la PD media (34.1 μV^2) que se reflejó en la relación de RP (RP = 1.29), mientras que la domperidona disminuyó ligeramente la PD media (83.5 μV^2 , RP = 0.86) (tabla 3).

No encontramos correlación significativa entre los hallazgos EGG y las características basales que pudieran ser factores de riesgo para dismotilidad. Sin embargo, existió una tendencia a un balance de fluidos más alto y a una dosis acumulada de fentanilo en pacientes con disritmia gástrica (tabla 4).

Discusión

En este grupo de pacientes críticos sépticos, encontramos que la dismotilidad gástrica es prevalente, con un 64% de estudios anormales, mayor que en voluntarios sanos y similar a pacientes diabéticos y dispépticos, como hemos reportado previamente en nuestro hospital¹⁵. Dado que los pacientes ya habían sido resucitados en términos de perfusión general, sería razonable especular que en la fase activa de shock el porcentaje de dismotilidad podría ser incluso más alto. El vaciamiento gástrico retardado es común en la UCI. Se ha demostrado por medio de diferentes técnicas en aproximadamente el 50% pacientes no seleccionados^{16,17}. El número elevado de pacientes con motilidad gástrica disminuida en nuestro estudio también podría estar relacionado con el alto porcentaje de cirugía abdominal (58%).

A diferencia de otros estudios no encontramos factores de riesgo para el vaciamiento gástrico disminuido entre los factores frecuentemente identificados. Como se mencionó antes, en nuestra UCI se favorece el uso de opiáceos para la sedación. Los opiáceos actúan estimulando los receptores μ , lo que resulta en una disminución de la motilidad gastrointestinal. Todos nuestros pacientes recibieron dosis moderadamente altas de fentanilo, pero no se alcanzó significación estadística, a pesar del hecho de que el grupo con disritmia gástrica presentó una dosis acumulada más alta de fentanilo que el grupo normal. De hecho, algunos estudios han mostrado que los opiáceos disminuyen la motilidad gastrointestinal de manera dependiente de la dosis, mientras que en otros estudios no ha sido así¹⁸⁻²⁰. Al analizar otros factores de riesgo potenciales, como la dosis de midazolam o norepinefrina, se obtuvieron resultados similares. La asociación inversa encontrada con el APACHE II carece de significación clínica (tabla 3). Sin embargo, el hecho de no encontrar relación entre factores de riesgo clínicos e

Tabla 3 Resultados de electrogastrografía en los grupos con metoclopramida y domperidona

	FD basal	FD post-fármaco	p	Distribución del tiempo% basal	Postfármaco	p	PD basal	PD post-fármaco	p	RP
Metoclopramida (n = 18)	2.1 ± 1.4	5.4 ± 4.8	0.012*	44% normal 56% disritmia	33% normal 67% disritmia	0.69	26.1 ± 30.2	31.4 ± 37.7	0.51	1.29 ± 1.39
Domperidona (n = 18)	3.7 ± 3.3	6.1 ± 3	0.009*	28% normal 72% disritmia	44% normal 56% disritmia	0.25	86.9 ± 138.5	83.5 ± 149.4	0.86	0.86 ± 0.84

FD: frecuencia dominante; PD: potencia dominante.
* $p < 0.05$.

Tabla 4 Correlación entre características basales y EEG (normal o disritmia)

	Normal EGG (13 pacientes)	Disritmia (26 pacientes)	p
<i>Edad (años)</i>	72 ± 12	62 ± 17	0.11
<i>APACHE II</i>	27 ± 4	22 ± 6	0.029
<i>SOFA</i>	10 ± 2	9.5 ± 4	0.61
<i>Al ingreso</i>			
Lactato (mg/dl)	4.8 ± 4	3.9 ± 3	0.43
Saturación venosa central de oxígeno (%)	73 ± 14	74 ± 14	0.92
PaO ₂ /FiO ₂	236 ± 89	233 ± 118	0.92
<i>Día del protocolo</i>			
Lactato (mg/dl)	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.3	0.8
Saturación venosa central de oxígeno (%)	72 ± 7	70 ± 10	0.53
PaO ₂ /FiO ₂	306 ± 67	280 ± 61	0.25
Balance de fluidos (ml)	2600 ± 4376	5522 ± 5721	0.12
<i>Dosis pico de norepinefrina (μg/kg/min)</i>	0.45 ± 0.8	0.45 ± 0.3	0.99
<i>Dosis de norepinefrina el día del estudio (μg/kg/min)</i>	0.04 ± 0.06	0.02 ± 0.05	0.38
<i>Dosis de midazolam el día del estudio (mg/kg/h)</i>	2.3 ± 8.3	0.88 ± 2.9	0.45
<i>Dosis acumulada de midazolam hasta el día del estudio (mg)</i>	177 ± 464	177 ± 195	0.99
<i>Dosis de fentanilo el día del estudio (μg/kg/h)</i>	1 ± 1.2	1.5 ± 1.5	0.32
<i>Dosis acumulada de fentanilo hasta el día del estudio (μg)</i>	8209 ± 9423	11322 ± 10291	0.37

hipomotilidad gástrica podría ser explicado por el pequeño tamaño de la muestra.

El efecto de los procinéticos en la UCI ha sido evaluado en solo algunos reportes, y la mayoría de ellos fueron realizados en los años noventa. Se demostró que la cisaprida, la metoclopramida y la eritromicina incrementan el vaciamiento gástrico en pacientes en ventilación mecánica²¹⁻²³. Estudios más recientes han reportado que la eritromicina fue superior a la metoclopramida y su combinación fue superior a la metoclopramida sola²⁴⁻²⁶. También la metoclopramida combinada con neostigmina disminuyó el volumen residual gástrico de manera más eficiente que la monoterapia²⁷.

En breve, un estudio reciente de 13 ensayos aleatorizados controlados que involucraron a más de 1,000 pacientes, concluyó que los procinéticos mejoran significativamente la tolerancia a la comida, reducen los volúmenes residuales gástricos e incrementan la colocación de tubos pospilóricos sin afectar la duración de la estancia en el hospital o la mortalidad²⁸.

La domperidona fue comparada con la metoclopramida oral en relación con la gastroparesia diabética en un estudio, y en relación con el control de las náuseas asociadas con quimioterapia en otro, demostrando una efectividad similar^{29,30}. El único reporte sobre pacientes en condiciones críticas que compara la domperidona y la metoclopramida mostró que ambos mejoraron la colocación de sondas nasoyeyunales pospilóricas de forma similar y fueron superiores al placebo³¹.

Sin embargo, el mecanismo de acción de todos los agentes procinéticos es complejo. La forma precisa en la que este tipo de fármacos produce el efecto clínico en la motilidad gástrica aún no es bien comprendido. La taquigastria puede inducir gastroparesia en la misma forma en que la fibrilación del atrio deteriora la contracción auricular. De hecho, se ha encontrado una predominancia de taquigastria en fases

pre y postalimentos en pacientes con dispepsia asociada a vaciamiento gástrico reducido³².

En nuestra investigación, tanto la metoclopramida como la domperidona incrementaron la frecuencia dominante de la actividad de marcapasos gástrico. La domperidona demostró una ligera ventaja sobre la metoclopramida, incrementando el número de exámenes normogástricos. Este hallazgo podría ser relevante, considerando el potencial para deteriorar el vaciamiento gástrico al inducir taquigastria. Una muestra mayor podría quizás aclarar la anterior observación. Los cambios en PD en ambos grupos fueron ligeros, y muy probablemente sin relevancia clínica. Sin embargo, el incremento mínimo en la RP es un reflejo de dismotilidad gástrica severa, lo cual probablemente no es modificable por medio de dosis únicas de los fármacos analizados.

La fortaleza del presente estudio radica en su originalidad. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que prueba la EGG en pacientes en condiciones críticas, dado que el examen usualmente se indica para evaluar pacientes ambulatorios con síntomas de dispepsia. La principal ventaja de la EGG es su naturaleza no invasiva. Además, puede ser realizada con el paciente en su cama, evitando todas las dificultades de la movilización del mismo. Una de las mayores preocupaciones de la interpretación de la EGG es su sensibilidad a artefactos de movimiento o interferencias eléctricas. Aunque los aparatos de ventilación mecánica y monitorización electrónica podrían ser fuente de interferencia en la señal, el hecho de que obtuviéramos un electrogastrograma confiable en todos los pacientes estudiados, de los cuales el 80% estaba en ventilación mecánica invasiva, demuestra la viabilidad de realizar la EGG. Es posible que la sedación haya contribuido al correcto desempeño de la prueba, al evitar movimientos por parte de los pacientes.

Considerando que nuestro trabajo era una experiencia inicial, una vez que establecimos la factibilidad de realizar

el examen, decidimos evaluar y comparar el efecto de una dosis única de dos fármacos procinéticos. El uso intravenoso de domperidona está aprobado en Chile desde hace muchos años, y el Instituto de Salud Pública registra los eventos adversos. Elegimos la metoclopramida y la domperidona porque son de uso rutinario en la práctica clínica y tienen un perfil de seguridad positivo, lo cual es otro aspecto innovador en nuestro estudio, dado que estos 2 fármacos casi nunca han sido analizados en el contexto de cuidados intensivos. Mostramos que ambos fármacos tienen un efecto claramente demostrable por medio de la EGG, lo cual podría ser el punto de partida para que por medio de estudios más elaborados se evalúen desenlaces clínicos, el efecto de múltiples dosis o la correlación con el vaciamiento gástrico. Como se mencionó anteriormente un aumento en la frecuencia dominante no necesariamente significa una mejora en el vaciamiento gástrico. La EGG podría ser de ayuda para comprender el fenómeno fisiológico que subyace al efecto de un fármaco determinado³³.

Las falencias del presente estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra, la falta de medida de desenlace clínico y, por supuesto, la persistente pregunta acerca de la verdadera correlación entre EGG y vaciamiento gástrico. La correlación entre el registro cutáneo y seroso de la actividad eléctrica gástrica ha sido bien demostrada. Por otro lado, la validez del examen para representar el vaciamiento gástrico o reflejar una enfermedad específica es motivo de controversia. Los estudios iniciales no mostraron relación entre los hallazgos EGG y la motilidad antral medida por medio de manometría y ultrasonido^{34,35}. La mayoría de la información disponible viene de estudios en dispepsia y gastroparesia diabética. Ninguno de los pacientes en un grupo de diabéticos con síntomas de gastroparesia tuvo un patrón EGG normal, lo cual se correlacionó con vaciamiento gástrico anormal y una mejora postratamiento con domperidona³⁶. En un estudio reciente existió una correlación negativa entre el porcentaje de normogastria en EGG y parámetros de retención gástrica en SPECT, lo que sugiere que la actividad mioeléctrica gástrica disminuida podría ser responsable del vaciamiento gástrico retardado en pacientes con dispepsia funcional³⁷. En pacientes con gastroparesia funcional la EGG mostró un patrón bradigástrico diferente al de pacientes con obstrucción mecánica que presentaron un patrón con predominancia de 3 cpm de alta amplitud³⁸. De cualquier manera, un EGG normal no garantiza un vaciamiento gástrico normal, pero un patrón anormal puede predecir el vaciamiento gástrico anómalo y se correlaciona con síntomas.

Conclusión

En resumen, en el presente estudio evaluamos el efecto fisiológico de 2 fármacos procinéticos sobre la actividad eléctrica gástrica y encontramos que la metoclopramida y la domperidona incrementaron de manera similar la frecuencia dominante de la actividad de marcapasos gástrica. Debido a que la electrogastrografía de superficie no es una medida directa del vaciamiento gástrico, la traducción de dicho hallazgo a efectos clínicos está aún por ser determinada. Es posible que la domperidona tenga un efecto benéfico adicional al mejorar el patrón de ondas lentas gástricas, incrementando el tiempo normogástrico. Ninguno de

los fármacos tuvo un efecto significativo sobre la fuerza de contracción. Los pacientes sépticos reanimados tienen una elevada proporción de dismotilidad gástrica que parece no estar asociada con la gravedad del compromiso hemodinámico o respiratorio o con la dosis de sedante. La EGG es un examen viable en pacientes en ventilación mecánica en estado crítico, y los resultados son anormales en la mayoría de esos pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este proyecto recibió financiación por parte de la Oficina Interna para la Investigación Clínica del Hospital Clínico, Universidad de Chile, OAIC Proyecto 426/10.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Jorge Ordenes, ingeniero eléctrico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y José Matus (†) por su invaluable ayuda para realizar los exámenes.

Referencias

1. Chapman MJ, Nguyen NQ, Fraser RJ. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:187-94.
2. Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. Gastric emptying and the organization of antroduodenal pressures in the critically ill. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:27-35.
3. Diamond SJ, Omer E, Kiraly L. In search of the ideal promotility agent: optimal use of currently available promotility agents for nutrition therapy of the critically ill patient. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19:63.
4. van der Meer YG, Venhuizen WA, Heyland DK, et al. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? *Crit Care.* 2014;18:502.
5. Keller GA, Di Girolamo G. Prokinetic agents and QT prolongation: A familiar scene with new actors. *Curr Drug Saf.* 2010;5:73-8.
6. Herbert MK, Holzer P. Standardized concept for the treatment of gastrointestinal dysmotility in critically ill patients—current status and future options. *Clin Nutr.* 2008;27:25-41.
7. Landzinski J, Kiser TH, Fish DN, et al. Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:45-50.

8. DeLegge MH. Managing gastric residual volumes in the critically ill patient: An update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14:193–6.
9. Yin J, Chen JD. Electrogastrography: Methodology, validation and applications. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19:5–17.
10. Parkman HP, Hasler WL, Barnett JL, et al. Electrogastrography: A document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15:89–102.
11. Rossi Z, Forlini G, Fenderico P, et al. Electrogastrography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005;9:29–35.
12. Chang FY. Electrogastrography: Basic knowledge, recording, processing and its clinical applications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:502–16.
13. Riezzo G, Russo F, Indrio F. Electrogastrography in adults and children: The strength, pitfalls, and clinical significance of the cutaneous recording of the gastric electrical activity. *Biomed Res Int*. 2013;2013:282757.
14. Buggedo G, Tobar E, Aguirre M, et al. The implementation of an analgesia-based sedation protocol reduced deep sedation and proved to be safe and feasible in patients on mechanical ventilation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25:188–96.
15. Defilippi C, Madrid AM. Cutaneous electrogastrography: A new incorporated technique for the study of gastric motility. *Rev Med Chil*. 2002;130:1209–16.
16. Ritz MA, Fraser R, Edwards N, et al. Delayed gastric emptying in ventilated critically ill patients: measurement by 13 C-octanoic acid breath test. *Crit Care Med*. 2001;29:1744–9.
17. Deane AM, Fraser RJ, Chapman MJ. Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies. *Crit Care Resusc*. 2009;11:132–43.
18. Heyland DK, Tougas G, King D, et al. Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1996;22:1339–44.
19. Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth*. 2003;91:815–9.
20. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser R, et al. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med*. 2008;34:454–60.
21. Heyland DK, Tougas G, Cook DJ, et al. Cisapride improves gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. A randomized, double-blind trial. *Am J Respir Crit Care*. 1996;154:1678–83.
22. Jooste CA, Mustoe J, Collee G. Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1999;25:464–8.
23. Dive A, Miesse C, Galanti L, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med*. 1995;23:1356–62.
24. Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35:483–9.
25. Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: One drug or two? *Crit Care Med*. 2007;35:2561–7.
26. Hersch M, Krasilnikov V, Helviz Y, et al. Prokinetic drugs for gastric emptying in critically ill ventilated patients: Analysis through breath testing. *J Crit Care*. 2015;30:655.
27. Baradari AG, Khajavi MR, Firouzian A, et al. Effects of combined prokinetic administration on gastric emptying in critically ill patients. *Arab J Gastroenterol*. 2017;18:30–4.
28. Lewis K, Alqahtani Z, Mcintyre L, et al. The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2016;20:259.
29. Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1230–4.
30. Basurto C, Roila F, Bracarda S, et al. A double-blind trial comparing antiemetic efficacy and toxicity of metoclopramide versus methylprednisolone versus domperidone in patients receiving doxorubicin chemotherapy alone or in combination with other antitumor agents. *Am J Clin Oncol*. 1988;11:594–6.
31. Hu B, Ye H, Sun C, et al. Metoclopramide or domperidone improves post-pyloric placement of spiral nasojejunal tubes in critically ill patients: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled clinical trial. *Crit Care*. 2015;19:61.
32. Pfaffenbach B, Adamek RJ, Bartholomäus C, et al. Gastric dysrhythmias and delayed gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1997;42:2094–9.
33. Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17:643–53.
34. Pfaffenbach B, Wedmann B, Adamek RJ, et al. The significance of electrogastrographically determined amplitudes—Is there a correlation to sonographically measured antral mechanical contractions? *Z Gastroenterol*. 1995;33:103–7.
35. Abid S, Lindberg G. Electrogastrography: Poor correlation with antro-duodenal manometry and doubtful clinical usefulness in adults. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5101–7.
36. Koch KL, Stern RM, Stewart WR, et al. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: Effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1069–75.
37. Zhang H, Xu X, Wang Z, et al. Correlation between gastric myoelectrical activity recorded by multi-channel electrogastrography and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:797–804.
38. Brzana RJ, Koch KL, Bingaman S. Gastric myoelectrical activity in patients with gastric outlet obstruction and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1803–9.