

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA GENERAL



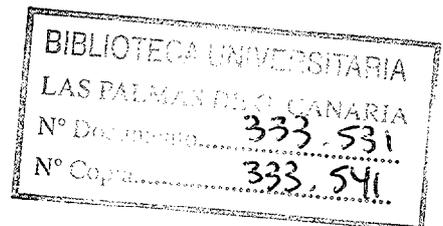
TESIS DOCTORAL

**NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN LA PROFILAXIS
DE LAS LESIONES GASTRODUODENALES ASOCIADAS
AL ESTRÉS EN PACIENTES CRÍTICOS**

SERGIO RUIZ SANTANA

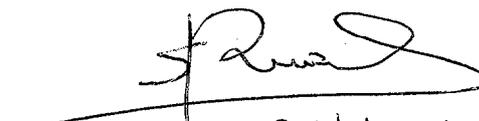
Las Palmas de Gran Canaria, 1991

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE G.C.
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Y DE LA SALUD



NUTRICION PARENTERAL TOTAL
EN LA PROFILAXIS DE LAS LESIONES
GASTRODUODENALES ASOCIADAS AL
ESTRES EN PACIENTES CRITICOS




24/4/91
SERGIO RUIZ SANTANA

SERGIO RUIZ SANTANA
1991

PROFESOR DR.D. PEDRO BETANCOR LEON - CATEDRATICO DE PATOLOGIA GENERAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA - JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL INSULAR DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.

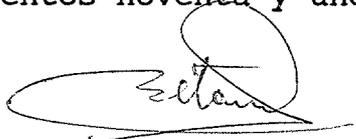
CERTIFICA:

Que D. SERGIO RUIZ SANTANA, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección los trabajos de investigación correspondientes a la Tesis Doctoral:

" NUTRICION PARENTERAL TOTAL EN LA PROFILAXIS DE LAS LESIONES GASTRODUODENALES ASOCIADAS AL ESTRÉS EN PACIENTES CRITICOS".

Revisado el trabajo, estimo que puede presentarse para ser juzgado por el Tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente Certificado en Las Palmas de Gran Canaria a 10 de Abril de mil novecientos noventa y uno.



AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer a todos los médicos, enfermeros y personal de la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital del Pino de Las Palmas de Gran Canaria la ayuda prestada para la realización de este trabajo.

Asimismo, quiero agradecer al Dr.D.JOSE LUIS MANZANO ALONSO, su crítica constructiva y eficaz en la evaluación de los resultados obtenidos en este estudio.

Mi reconocimiento al profesor D.JOSE MARIA LIMIÑANA CAÑAL, por su participación en la ejecución del análisis estadístico de este trabajo.

Agradecer a mi amigo el Dr.D.ENRIQUE ORTIZ GARCIA digestólogo, su inestimable ayuda sin la cual no hubiera sido posible realizar este estudio.

Finalmente, y de forma muy especial, mi agradecimiento al Profesor Dr.D.PEDRO BETANCOR LEON, por la dirección de este trabajo, que desde el primer momento aceptó, y por su asesoramiento durante la elaboración del mismo.

A Carmen Rosa y a Lelia

INDICE

<u>INDICE</u>	<u>PAGINA</u>
CERTIFICACION	i
AGRADECIMIENTOS	ii
DEDICATORIA	iii
INDICE	1
INTRODUCCION	3
REVISION BIBLIOGRAFICA	6
OBJETIVOS	120
MATERIAL Y METODOS	122
RESULTADOS	135
DISCUSION	153
CONCLUSIONES	160
BIBLIOGRAFIA	163

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La hemorragia en el tracto gastrointestinal alto por lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés, es una complicación seria de los pacientes que están críticamente enfermos y se suele asociar a una morbilidad y mortalidad elevada. Numerosos estudios han intentado definir los factores que nos permiten identificar a aquellos pacientes que tienen un riesgo mayor de sangrado por estas lesiones; incluso, se ha diseñado, como veremos posteriormente en el curso del trabajo, una puntuación que permite conocer el mismo en un enfermo determinado. Algunos de los factores de riesgo más importantes involucrados en el desarrollo de hemorragia gastrointestinal alta por estrés incluyen shock, politraumatismos, procedimientos quirúrgicos mayores, sepsis, hemorragia severa, coagulopatía, quemaduras, fallo renal, fallo hepático, y fallo respiratorio agudo, en especial si requiere ventilación mecánica prolongada (> 5 días).

Debido a que esta hemorragia es una complicación seria de los pacientes críticos, muchos de ellos reciben profilaxis contra el sangrado por estrés: entre otros agentes, antiácidos, bloqueantes H₂, sucralfato y pirenzepina.

La nutrición, por sí misma, puede ofrecer protección contra las lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés y, aunque la nutrición enteral ha sido investigada en este contexto, la vía enteral puede ser inadecuada como terapéutica nutricional de primera fila para muchos de estos pacientes ya que pueden presentar dificultades para tolerarla. La nutrición parenteral sólo también puede ofrecer protección contra las úlceras de estrés y, se ha

demostrado, que impide el daño de la mucosa gastroduodenal en animales.

Sin embargo, el tratamiento profiláctico no está exento de efectos adversos. Se ha constatado que los antiácidos, los bloqueantes H₂ y la nutrición enteral favorecen la colonización del estómago, la faringe y la traquea y que ésto, tal vez, podría aumentar el riesgo de infecciones nosocomiales y, en particular, de neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica en estos pacientes. Debido a la gravedad y frecuencia de esta última complicación y, dada la incidencia relativamente baja de lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés en los enfermos críticos, el valor del tratamiento profiláctico es aún motivo de debate e incluso podría no ser estrictamente necesario en ciertos grupos de ellos.

El objetivo de nuestro trabajo, además de hacer una revisión bibliográfica de este tema, es examinar la incidencia de lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés y del sangrado secundario a ellas, en pacientes críticos tratados con nutrición parenteral total y con ventilación mecánica prolongada. Los enfermos fueron randomizados a recibir tratamiento con nutrición parenteral sólo, o con sucralfato, o con ranitidina. También se ha evaluado la severidad de las complicaciones de estas lesiones y se han hecho consideraciones acerca del valor del tratamiento profiláctico en los enfermos estudiados y en otros grupos de pacientes críticos.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Conceptos y substrato anatómico	11
Fisiopatología	16
- Un desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa.	16
- Factores agresivos a la mucosa.	17
* Presencia de ácido intraluminal.	17
* Reflujo de bilis dentro del estómago.	18
- Factores defensivos	19
* Permeabilidad de la mucosa.	19
* Flujo sanguíneo de la mucosa.	20
* La alcalinización intramucosa durante la secreción de protones.	22
* La barrera de moco/bicarbonato a los protones.	22
* La renovación celular epitelial.	23
* Prostaglandinas.	24
- Influencias de las condiciones clínicas sobre los factores defensivos y agresivos.	25
* Factores de riesgo establecidos.	25
* Factores de riesgo acumulados.	25
* Trastornos del sistema nervioso central.	26
* Quemaduras.	27
* Fallo renal.	27
* Factores agresivos versus defensivos.	27

Incidencia de ulcus de estrés y de sangrado	28
- Incidencia de ulcus de estrés.	28
- Incidencia de sangrado secundario a ulcus de estrés.	31
Cambios en la incidencia en la última década del sangrado por ulcus de estrés.	37
Factores de riesgo para el desarrollo de úlceras de estrés y de sangrado gastrointestinal alto debido a ellas.	38
- La sepsis y el shock (isquemia).	38
- El fallo respiratorio agudo.	41
- Trastornos de coagulación.	42
- Fallo hepático.	43
- Fallo renal agudo.	43
- Factores de riesgo múltiples.	43
Terapéutica profiláctica del sangrado por úlceras de estrés.	48
- Antiácidos.	55
- Antagonistas de los receptores histamínicos H ₂ .	58
* Cimetidina vs placebo.	63
* Antiácidos vs cimetidina.	65
* Exclusivamente ranitidina.	66
* Bloqueantes H ₂ y antiácidos vs placebo.	67
* Ranitidina vs antiácidos.	69
* Ranitidina vs cimetidina.	69

PAGINA

- Sucralfato.	70
* Sucralfato vs antiácidos.	75
* Sucralfato vs ranitidina.	80
- Nutrición enteral.	82
- Antimuscarínicos (pirenzepina).	89
- Prostaglandinas.	93
- Inhibidores de la bomba de protones H ⁺ ,K ⁺ -ATP asa (omeprazol).	96
- Otros fármacos en investigación.	97
- Fármacos de eficacia dudosa.	98
- Nutrición parenteral.	99
Efectos secundarios de la profilaxis	100
- Antiácidos.	100
- Antagonistas de los receptores H ₂ .	104
- Sucralfato.	107
- Pirenzepina.	107
- Nutrición enteral.	108
- Nutrición parenteral.	109
Morbimortalidad	113
- Morbilidad.	113
- Mortalidad.	114

Profilaxis y tratamiento recomendados en el sangrado secundario a ulcus de estrés.	116
- Profilaxis.	116
- Tratamiento.	116
* Antagonistas de los receptores H ₂ más antiácidos.	116
* Antagonistas de los receptores H ₂ .	118
* Antiácidos.	118
* Cirugía.	118
* Somatostatina.	119

CONCEPTOS Y SUBSTRATO ANATOMICO

Las úlceras de estrés son un hallazgo casi universal en los pacientes críticamente enfermos, suelen aparecer muy precozmente, incluso en horas, tras el comienzo de la enfermedad^{1,2} y pueden progresar rápida y extensamente en unos pocos días. Estas lesiones suelen ser clínicamente silentes y su historia natural depende del curso evolutivo de la enfermedad de base del paciente. Si éste mejora, también lo hacen estas lesiones y si, en cambio, empeora también lo harán las lesiones presentando complicaciones que describiremos posteriormente.³ Casi sin excepción los pacientes experimentan alguna forma de estrés físico previamente al comienzo de las lesiones.

Se define como úlceras de estrés al desarrollo de erosiones múltiples, úlceras, o ambas, en la mucosa gástrica o duodenal en pacientes agudamente enfermos y sometidos a situaciones de estrés físico tales como politraumatismo, cirugía, sepsis y fallo respiratorio, hepático o renal.⁴ Debemos de hacer hincapié en que son fundamentalmente erosiones, aunque en bastantes ocasiones se encuentren úlceras penetrantes rodeadas de erosiones (entendiendo como erosión toda lesión que produce una discontinuidad definitiva en la mucosa pero que no tiene profundidad y entendiendo como úlcera cualquier lesión con una profundidad inequívoca⁵). Estas lesiones suelen ser superficiales a la muscularis mucosae y tienden a localizarse en el fundus y en el cuerpo gástrico respetando, excepto en los casos más severos, el antro. El duodeno se afecta mucho menos que el estomago y pueden haber lesiones, aunque son hoy día muy raras, tanto en el intestino delgado como en el grueso. A ésta variedad de lesiones que, en general, incluyen úlceras agudas gástricas y duodenales, gastritis hemorrágica

y erosiones múltiples superficiales gastroduodenales se le denomina colectivamente el síndrome de la úlcera de estrés³, o como se le tiende a denominar más recientemente "daño a la mucosa debido al estrés".^{6,7}

Endoscópicamente la secuencia de aparición de estas lesiones es la siguiente:⁶

Los primeros trastornos que se ven son petequias y hemorragia de la submucosa. A éstas les siguen más tarde erosiones y úlceras superficiales. El daño inicial, como se ha mencionado anteriormente, está confinado al fundus y al cuerpo gástrico (que son las áreas productoras de ácido del estomago), pero a medida que avanzan pueden afectar al antro, al duodeno, y, en ocasiones, al esofago distal. Como estas lesiones son aún muy superficiales tienden más a rezumar sangre en este estadio que a sangrar masivamente. A medida que se agravan las lesiones se hacen más profundas, se pueden distribuir por todo el tracto gastrointestinal, pueden sangrar copiosamente, y en raras ocasiones ya que suelen ser superficiales, incluso perforarse. Los hallazgos histopatológicos más comunes en las úlceras de estrés son la presencia de edema, hemorragia, necrosis y exfoliación de la mucosa con trombosis y congestión capilar y/o venular de la submucosa junto a la no existencia de cambios inflamatorios crónicos.⁸

Debemos asimismo señalar que existen otras lesiones del tracto gastrointestinal alto que suelen asociarse al estrés y que también complican al paciente crítico. Son las siguientes:

- Las úlceras de Curling: Son úlceras gástricas y/o duodenales que sangran extensamente y que pueden perforarse. Este término clásico se utiliza hoy día para describir las erosiones superficiales múltiples del estómago que se presentan con frecuencia en pacientes con

quemaduras de un tercio o más de la superficie corporal.

- Las úlceras de Cushing: Se asocian a cirugía y traumatismos craneoencefálicos y suelen ser úlceras profundas del esófago, estómago o del duodeno en relación con hipersecreción de ácido gástrico, pepsina y gastrina. Estas, son una de las pocas erosiones intestinales asociadas al estrés que parecen relacionadas claramente a un exceso de secreción ácida gástrica.

- Lesiones producidas por fármacos: Por la ingestión de alcohol y la administración de ácido acetil-salicílico, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos u otros inhibidores de la prostaglandinas.

- Exarcebaciones de enfermedad ácido-péptica crónica: Pueden ocurrir en pacientes críticos con úlceras superficiales o profundas en las áreas no productoras de ácido del estómago (el antro) y en el bulbo duodenal.⁹

El síndrome de la úlcera de estrés suele presentarse clínicamente, como ya hemos señalado, como un cuadro de hemorragia gastrointestinal alta ¹ que suele ocurrir durante las dos primeras semanas del episodio de estrés físico que lo origina.^{10,11} Sus manifestación clínica más importante es la hemorragia gastrointestinal¹² y de un 2 ó 3 a un 20% de los pacientes con éste síndrome pueden tener una hemorragia clínicamente importante^{3,10}, en general de tres a siete días tras el comienzo del proceso, porcentaje sensiblemente diferente al 10% comunicado por Skillman et al. veinte años antes.¹³ El dolor no es un síntoma predominante del síndrome y cuando está presente es más un signo de perforación que de hemorragia. La perforación gastroduodenal ocurre con mucha menos frecuencia que la hemorragia y su incidencia es

bastante escasa en los estudios realizados estos últimos años. También es muy importante, en este contexto, la enfermedad subyacente del paciente ya que cuanto más severa sea ésta, mayores serán las posibilidades de daño a la mucosa gastroduodenal y mayor el riesgo de sangrado⁶ ; la presencia o ausencia de fallo multiorgánico, sobre todo en los pacientes críticamente enfermos, ya que en ellos la incidencia de hemorragia gastrointestinal alta suele ser con gran frecuencia una manifestación más de ese fallo multiorgánico.¹⁴

Desde hace muchos años se conoce la existencia de ulceraciones gastrointestinales agudas tras traumatismos, cirugía o diversas enfermedades, siendo Swan en 1823 el primer autor que lo describió.³ Ya en 1842 Curling publicó la presencia de úlceras en pacientes con quemaduras y Billroth, en 1867, comunicó un caso de hemorragia péptica fatal tras una cirugía de tiroides. Perry y Shaw publicaron en 1893 la presencia de ulceraciones secundarias a diversas situaciones clínicas utilizando los archivos del Guy's Hospital de Londres y Dieulafoy, en 1898, publicó la asociación de úlceras de estrés con neumonía neumocócica. Desde estos primeros trabajos hasta 1950 toda la literatura médica relacionada con este tema consiste en publicaciones de autopsias y casos ocasionales de algún superviviente, caracterizándose todos estos estudios por la escasa discusión de la fisiopatología del problema.^{3,11,15} Y en 1950 Hans Selye presentó, en un estudio memorable, su concepto de estrés y el síndrome de adaptación general al estrés. Este autor demostró, con datos clínicos y de laboratorio, que la respuesta de un organismo al estrés se asociaba con gran frecuencia a erosiones y ulceraciones superficiales múltiples del

tracto gastrointestinal.¹¹ Desde entonces han aparecido hasta la fecha más de 800 artículos sobre úlceras agudas por estrés en la literatura médica y el interés de los investigadores, tanto básicos como clínicos, en este tema no sólo no decae sino que se incrementa día a día.

FISIOPATOLOGIA

Los mecanismos precisos responsables de que una situación de estrés produzca daño en la mucosa intestinal aún no se han definido por completo. Sin embargo, últimamente se han desarrollado una cantidad considerable de conocimientos sobre esta materia que han aumentado, de forma notable, nuestra capacidad de entender los factores etiológicos que conducen a estas lesiones.

En estos mecanismos complejos participan factores sistémicos y locales que alteran de sus puntos de equilibrio numerosas funciones neuroendocrinas, circulatorias, exocrinas y de motilidad.⁹ El elemento esencial, entre otros muchos factores que describiremos a continuación, en la patogénesis del daño de la mucosa gastroduodenal asociado al estrés, es la presencia de ácido intraluminal.¹⁶

A continuación revisaremos los factores que se creen más relevantes para que la mucosa gastroduodenal sea más susceptible al daño tras una situación de estrés:^{7,9,17}

UN DESEQUILIBRIO ENTRE FACTORES AGRESIVOS Y DEFENSIVOS DE LA MUCOSA

Es adecuado el pensar que las lesiones de la mucosa gastroduodenal asociadas al estrés se producen como consecuencia de un desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la misma. Factores agresivos son aquellos a los que está expuesta la mucosa gástrica y, si se quitan, impiden o reducen de forma importante la probabilidad de daño por estrés. Los factores defensivos son aquellos que están endogenamente normalmente presentes y son los que permiten a la mucosa del estómago resistir los daños potenciales a los que continuamente está sometida. Si uno o más de estos factores

defensivos faltara o estuviera presente en un grado menor al normal, habrá una mayor probabilidad de que los factores agresivos dañen a la mucosa cuando, en condiciones normales, no suelen hacerlo.

FACTORES AGRESIVOS A LA MUCOSA

Presencia de ácido intraluminal(exceso de protones y de pepsina):

La presencia de ácido y de pepsina intraluminal parece ser necesario para permitir, pero no para causar, el daño a la mucosa asociado al estrés.

La ATP-asa K^+/H^+ de las células parietales gástricas pueden mantener una concentración de protones libres intraluminal de $100.000 \mu\text{mol/L}$ (pH 1). Las lesiones agudas de la mucosa son raras a concentraciones menores de $320 \mu\text{mol/L}$ (pH 3.5) (O sea, 300 veces menos). Y la pepsina no es activa a concentraciones de protones libres menores de $32 \mu\text{mol/L}$ (pH 4.5). Ahora bien, se ha demostrado tanto clínicamente como en una gran variedad de modelos experimentales de ulcus de estrés, que un pH gástrico luminal bajo debe de estar presente para que se produzca el daño a la mucosa.^{18,19,20} Aunque se puede afirmar con seguridad que la presencia de protones (hidrogeniones) es necesaria para el desarrollo de ulcus de estrés, en cambio, no existe evidencia de que una cantidad aumentada de secreción ácida (exceso de protones) sea un prerrequisito imprescindible para que se formen úlceras de estrés si exceptuamos los casos en que exista daño al sistema nervioso central. De hecho, la cantidad real de ácido intraluminal necesario para dañar la mucosa puede variar considerablemente de un paciente a otro y parece depender de la eficiencia de los diferentes

factores defensivos tales como una perfusión gástrica adecuada, la capacidad del estómago para mantener un equilibrio ácido-base, y de la efectividad de otros mecanismos endógenos protectores del estómago que definiremos posteriormente.

Pero para complicar aún más las cosas, la secreción ácida gástrica durante los periodos de estrés suele ser normal o incluso estar disminuida ya que el estrés, por sí mismo, no tiene por qué aumentar la secreción de ácido gástrico.¹⁹ Abundando en lo expuesto, Stannard et al., estudiaron el pH gástrico en ayunas de 61 pacientes críticos y encontraron que casi la mitad de ellos (27 de los 61=43%), tenían un pH medio basal >5 siendo, por tanto, incapaces de mantener una concentración de protones libres intraluminales mayor de 10 $\mu\text{mol/L}$ (10 $\mu\text{mol/L}$ = pH de 5) y que los restantes pacientes (34 de los 61=57%) tenían un pH basal <5.²¹ Algunos autoridades creen que los trastornos de coagulación, muy frecuentes en los pacientes que presentan algún episodio de sangrado por ulcus de estrés, pueden favorecer el resangrado a concentraciones de protones libres incluso menores de 32 $\mu\text{mol/L}$ (pH de 4.5), y esto podría ser una justificación para hacer algún tipo de profilaxis en éste subgrupo de pacientes críticos.⁷

Reflujo de bilis dentro del estómago:

Aunque en condiciones normales existe cierto reflujo de bilis desde el duodeno hacia el estómago, en los pacientes críticos, tal vez por la presencia frecuente de íleo adinámico, la regularidad y la magnitud de éste reflujo parece ser más pronunciado que en voluntarios normales de control.²⁰ Y la presencia de reflujo duodenal

de bilis parece jugar un papel fundamental en el desarrollo de daño gástrico quizás porque comprometen los factores defensivos normales que protegen a la mucosa.

Se ha propuesto que las sales biliares pueden producir sus efectos nocivos rompiendo la barrera mucosa gástrica con el correspondiente aumento en la permeabilidad de la mucosa.^{22,23} También se sabe que las sales biliares aumentan la pérdida de hidrogeniones por el epitelio gástrico y ésto es un factor que puede contribuir al desarrollo de lesiones por estrés en los pacientes críticos.

La bilis también se sabe que inhibe diversos procesos de transporte activo en el epitelio gástrico siendo éste otro mecanismo que afectaría la capacidad de la mucosa de tolerar la retrodifusión de los hidrogeniones intraluminales.^{24,25}

FACTORES DEFENSIVOS

Permeabilidad de la mucosa:

Se define como la barrera de la mucosa gástrica a la capacidad del epitelio gástrico de mantener un gradiente de hidrogeniones entre la luz y los tejidos. En condiciones normales el ácido intraluminal no retrodifunde en una cantidad apreciable hacia la mucosa gástrica. Si se aplican sustancias a la mucosa gástrica tales como sales biliares, alcohol, urea, o aspirina se producirá un cambio en la permeabilidad de la mucosa mediante el cual los hidrogeniones retrodifunden desde la luz gástrica hacia la mucosa y simultáneamente se vierten dentro de la luz agua, sodio, potasio y proteínas. Al mismo tiempo se produce una reducción en la diferencia de potencial

eléctrica transmucosa indicando que los gradientes electroquímicos normales entre la mucosa y la luz gástrica se han dañado. El resultado final de estos cambios , si no se revierten, será un daño directo a la mucosa gástrica. Habrá una ruptura de los capilares de la mucosa, hemorragia intersticial y la formación de lesiones mucosas que podrían producir un sangrado significativo dentro de la luz gástrica. Pese a lo expuesto, el papel que juegan los trastornos en la barrera de la mucosa gástrica en el daño gástrico producido por una situación de estrés, sigue siendo incierto. Los estudios hechos en animales son contradictorios en cuanto de importante es o no la presencia de daño a la barrera de la mucosa gástrica así como de la retrodifusión de hidrogeniones en el desarrollo de úlceras de estrés. De cualquier forma la incapacidad para mantener el gradiente fisiológico de protones a través del epitelio gástrico parece ser que es el mecanismo fundamental para el desarrollo de úlceras de estrés.

Flujo sanguíneo de la mucosa:

La isquemia, que produce reducción del flujo sanguíneo y de la oxigenación a la mucosa, es un factor muy importante en la producción de lesiones asociadas al estrés.²⁶ En la practica clínica para que se produzcan lesiones en la mucosa asociadas al estrés parece ser necesario que se haya producido algún episodio de isquemia y esto suele ocurrir en el contexto de un shock hemorrágico, cardiogénico o séptico.

Se han propuesto tres hipótesis para explicar la razón mediante la cual un flujo sanguíneo inadecuado a la mucosa puede resultar en daño al epitelio gástrico.

La primera, propuesta por Menguy²⁷ (teoría del déficit de energía), plantea que la isquemia puede causar ulcus de estrés a través de un deficit repentino de energía en el epitelio gástrico. Y también observó que la mucosa gástrica tiene unas reservas extremadamente bajas de glucógeno y que, por tanto, depende de un aporte continuo de substratos para su metabolismo. Más aún, el shock hemorrágico se asocia con un déficit de energía severo en la mucosa gástrica. Los niveles de adenín-nucleótido tras el shock estaban reducidos en un 75% en la mucosa gástrica, en comparación con el 64% en el hígado y el 2% en el musculo esquelético. La isquemia, sobre todo cuando se asocia al ayuno, produce una reducción en las concentraciones de ATP de la mucosa , aumenta la retrodifusión de hidrogeniones hacia ella y deteriora las defensas de la misma.

En la segunda, se considera que la isquemia asimismo lleva a la generación de radicales libres que también juegan un papel en el daño a la mucosa gástrica estando éstos involucrados en la patogénesis de las úlceras de estrés.²⁸ En el futuro próximo harán falta nuevos estudios que delimiten claramente los tipos de oxidantes (O_2^- , HO^\cdot , H_2O_2 , etc..), sus fuentes, y sus funciones específicas en el daño a la mucosa gástrica.

Y en la tercera hipótesis se propone que la isquemia puede alterar los mecanismos normales mediante los cuales el estómago mantiene el equilibrio ácido-base, equilibrio que es muy importante para conservar la resistencia de la mucosa al daño que se le pueda producir. Parece ser que un factor crítico determinante para el desarrollo o no de lesiones es la capacidad de la mucosa para eliminar, diluir y/o amortiguar (buffer) un aflujo dado (por

retrodifusión) de hidrogeniones y en este contexto la concentración de bicarbonato a nivel tisular puede ser definitiva en la suficiencia para amortiguar la retrodifusión de hidrogeniones. Y esta capacidad va a estar seriamente afectada en los estados de isquemia con lo cual el daño producido será mucho más importante.

La alcalinización intramucosa durante la secreción de protones:

También es importante para la protección de la mucosa la cantidad de bicarbonato que sale hacia los tejidos durante la secreción activa de hidrogeniones, fenómeno conocido como marea alcalina.

La barrera de moco/bicarbonato a los protones:

El epitelio gástrico normalmente secreta una pequeña cantidad de bicarbonato y está cubierto por una capa fina de gel de moco.²⁹ Este gel secretado por las células mucosas normales es una matriz de glicoproteínas que resiste la difusión de hidrogeniones y es capaz de mantener gradientes adecuados de hidrogeniones y de bicarbonato. Esta capa de moco puede conservar un gradiente de pH, de tal forma que el pH de la membrana celular es ligeramente alcalino (alrededor de 7.3) en el lado epitelial, y ácido (pH alrededor de 2) en el lado luminal de la misma. Esta capa fina puede mantener gradientes de hasta 100.000 veces en la concentración de protones. Por tanto, la reducción de la secreción mucosa de moco y de bicarbonato también están involucrados en la patogénesis de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés.

El ayuno y los glucocorticoides disminuyen la concentración de hexosamina que es un componente fundamental del moco gástrico. Esto sugiere que el estado de ayuno mantenido en los pacientes críticos

podría influir en la composición y el contenido del moco gástrico y podría contribuir al desarrollo de las lesiones producidas por el estrés. Los niveles de esteroides circulantes están aumentados en los pacientes sometidos a estrés metabólico y, como ya hemos mencionado, estos pacientes van a presentar un descenso en la concentración de hexosaminas en el moco gástrico lo cual podría también contribuir al desarrollo de lesiones producidas por el estrés.

Ya, por último, las sales biliares reducen el gradiente de protones a través del moco gástrico. Y como muchos pacientes críticamente enfermos tienen incrementado el reflujo biliar desde el duodeno al estómago, dicho efecto sobre la barrera de moco/bicarbonato podrían contribuir asimismo al daño por estrés.

La renovación celular epitelial:

La renovación epitelial de erosiones superficiales de tamaño limitado se consigue rápidamente al deslizarse células epiteliales sobre la lámina basal. Incluso, si se destruyese el 95% del epitelio de superficie, las células epiteliales cuboidales emigrarían y cubrirían la zona dañada: en 15 minutos el 85% de la zona dañada estaría cubierta por células epiteliales que han emigrado y tras 60 minutos el 95% del área dañada estaría totalmente recubierta por este mismo tipo de células. Este proceso lo inhibe el ácido intraluminal y la acidosis tisular. En cambio, si se produce un daño más profundo a la mucosa para su reparación hace falta que haya replicación celular, proceso que puede no funcionar si el paciente presenta malnutrición, circunstancia que posteriormente comentaremos más ampliamente.

Durante el estrés, se ha demostrado experimentalmente que la mucosa gástrica presenta un descenso en la tasa de síntesis de ácido desoxirribonucleico y de proliferación celular.³⁰ Todo ello junto a una inhibición de las mitosis producirían una incapacidad para reemplazar las células descamadas y sería un posible mecanismo que contribuiría a explicar el desarrollo de daño por estrés. Esta hipótesis quedaría aún más avalada por la observación de que agentes como la pentagastrina, la hormona de crecimiento, y el factor epidérmico de crecimiento pueden impedir la formación de úlceras de estrés en animales, ya que estimulan la síntesis de proteínas y de ácido desoxirribonucleico así como la división celular.³⁰

Durante el ayuno, en el epitelio gástrico, disminuye la síntesis proteica y la de los ácidos desoxirribonucleico y ribonucleico. Es por tanto concebible, que los pacientes críticamente enfermos y con íleo adinámico y que no reciben nutrición artificial podrían presentar un descenso en la síntesis de macromoléculas tales como el ácido desoxirribonucleico, y que éste déficit podría afectar negativamente a la capacidad del epitelio gástrico para resistir el daño.

Prostaglandinas (PGE₂ y PGI₂):

Son factores protectores y están presentes en concentraciones elevadas en la mucosa gástrica. Al ejercer su función producen una disminución en la secreción de hidrogeniones, aumentan el flujo sanguíneo a la mucosa, estimulan la secreción de moco y de bicarbonato, aumentan la actividad del AMP-cíclico de la mucosa, estabilizan la permeabilidad de los hidrogeniones a las células de la mucosa y probablemente también ejercen efectos sobre la renovación celular epitelial.

Por todo lo anteriormente expuesto, sería posible que durante una situación de shock, que se acompañaría de una disminución de los niveles endógenos de prostaglandinas, que disminuiría la resistencia de la mucosa gástrica al daño y podría, por tanto, producirse ulcus de estrés.

INFLUENCIA DE LAS CONDICIONES CLINICAS SOBRE LOS FACTORES DEFENSIVOS Y AGRESIVOS

Factores de riesgo establecidos:

Casi sin excepción los pacientes los pacientes que presentan daño en la mucosa asociado al estrés, antes del comienzo de las lesiones, experimentan alguna forma de estrés físico. El estrés suele ser en forma de un politraumatismo, sepsis, shock o algún tipo de enfermedad que amenace la vida. También puede ocurrir tras cirugía mayor o simultáneamente con complicaciones postoperatorias graves, tales como el fallo hepático, pulmonar o renal. Los factores de riesgo particulares para el desarrollo de daño asociado al estrés incluyen hipotensión, sepsis, ictericia y fallo respiratorio y renal.

Factores de riesgo acumulados:

Todavía se desconoce el grado en que un único factor de riesgo puede alterar los factores agresivos y defensivos involucrados en la patogénesis del daño por estrés. Lo que sí es evidente es que la probabilidad de hemorragia por estrés claramente se acrecienta a medida que aumenta el número de factores de riesgo que afectan al paciente en estado crítico.^{31,32}

Trastornos del sistema nervioso central:

Los acontecimientos cerebrales asociados con el estrés incluyen dolor, ansiedad, y depresión que la conciencia percibe en la corteza cerebral externa pero que se sienten en el más antiguo sistema límbico. Estos probablemente actúan a través del hipotálamo incrementando la actividad de los nervios simpáticos y del vago produciendo como consecuencia un aumento en la secreción de glucocorticoides, vasopresina, histamina, y de otras hormonas y neurotransmisores.

En pacientes con enfermedades intracraneales, traumatismos craneoencefálicos o tras cirugía del sistema nervioso central, la secreción ácida gástrica suele estar aumentada probablemente a través de efectos sobre el núcleo del vago. Y en los pacientes con traumatismo craneoencefálico (y probablemente también en otros trastornos del sistema nervioso central) los niveles circulantes de gastrina están aumentados; esto sugeriría que el aumento de la secreción gástrica ocurre, no sólo a través de un efecto directo de las fibras nerviosas vagales sobre las células parietales, sino también aumentando la liberación de gastrina mediante una vía vagal similar. Estos dos componentes de la secreción gástrica tienen la capacidad de actuar de forma sinérgica para producir niveles elevados de secreción ácida. Este aumento podría comprometer aún más la capacidad de amortiguar (tamponar) adecuadamente los hidrogeniones que retrodifunden en un estómago que podría estar ya bastante comprometido, si además se sobreañade una situación de shock.

Quemaduras:

La probabilidad de daño a la mucosa del estómago asociado al estrés en un paciente con quemaduras del 35% o más de la superficie corporal es del 85 al 90%. Aunque el primer factor etiológico responsable de éste daño es el shock que acompaña a las quemaduras, se sabe también que tras unas quemaduras extensas se produce de forma habitual una hiperactividad precoz y prolongada de la corteza suprarrenal. Este exceso de producción de corticoesteroides afectará negativamente la secreción normal de moco gástrico y podría también afectar la renovación celular. Toda esta evidencia implica a varios factores muy importantes en el desarrollo de daño por estrés en los pacientes quemados.

Fallo renal:

Los pacientes con fallo renal suelen presentar un desequilibrio ácido-base que podría alterar la capacidad del estómago para amortiguar (buffering) adecuadamente la retrodifusión de hidrogeniones. Además, la urea que se acumula en la sangre de estos pacientes también se sabe que es nociva a la barrera mucosa gástrica y la alteración de ésta barrera podría ser un factor contribuyente en el desarrollo de daño por estrés en los pacientes críticos con función renal comprometida.

Factores agresivos versus defensivos:

Por todo lo anteriormente expuesto podemos concluir que el desarrollo de úlceras de estrés en un paciente determinado será el resultado de la interrelación de la condición clínica que le afecta sobre el balance entre los factores agresivos y defensivos a los que está sometido.

INCIDENCIA DE ULCUS DE ESTRES Y DE SANGRADO:

Incidencia de ulcus de estrés:

Hoy día se admite sin ningún género de dudas que los pacientes críticamente enfermos tienen un riesgo elevado de desarrollar lesiones gastroduodenales asociadas al estrés y la importancia de estas lesiones reside en el riesgo de que puedan causar una hemorragia gastrointestinal alta. Esta última posibilidad está considerada como una complicación muy seria de la enfermedad crítica.³³ Los primeros estudios que comunicaron la incidencia de úlceras de estrés fueron observaciones retrospectivas en pacientes que habían experimentado una hemorragia gastrointestinal alta en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica.^{11,13}

En 1971 Lucas et al.², encontraron, en 42 pacientes politraumatizados y severamente enfermos (con sepsis o fallo multiorgánico) estudiados consecutivamente, ulceraciones gástricas múltiples absolutamente en todos ellos, realizándoles una endoscopia dentro de las primeras 24 horas del episodio agudo. O sea, constataron una incidencia de ulcus de estrés del 100%.

En otros estudios prospectivos con endoscopia realizados en los años 70, en pacientes críticamente enfermos, mostraron una incidencia de lesiones gastroduodenales asociadas al estrés del 86% en pacientes con grandes quemaduras³⁴, y del 75% tras traumatismos craneoencefálicos severos³⁵.

Desde esa época y en la última década se han realizado estudios tanto retrospectivos como prospectivos que han investigado la frecuencia de éstas lesiones.^{6,10,36-39} La incidencia de lesiones gastroduodenales

asociadas al estrés comunicadas en éstas investigaciones realizados en pacientes de alto riesgo y que no recibieron ningún tipo específico de profilaxis fué superior al 20% oscilando su frecuencia entre el 6 y el 100%. Pero muchos de éstos trabajos utilizaban como único criterio para diagnosticar la presencia de úlceras de estrés, un test para detectar sangre (guayaco o bencidina) realizado con aspirados obtenidos por las sondas nasogástricas de los pacientes (aspirado nasogástrico hemopositivo) y ésto traía como consecuencia directa que cualquier sangrado que se detectaba se achacaba automáticamente a úlceras de estrés. Por eso, hoy día, se considera muy importante que los estudios modernos sobre úlceras de estrés se hagan con exámenes endoscópicos que es el método diagnóstico más sensible y fideligno de esta entidad. Y además, es perfectamente sabido que muchas úlceras de estrés no sangran y que por lo tanto quedarían sin diagnosticarse si no se utilizara éste medio diagnóstico. Más aún, algunos pacientes críticos pueden sangrar por úlceras pépticas crónicas, por daño producido por la sonda nasogástrica o por cualquier otra variedad de lesiones que se atribuirían a sangrado por úlceras de estrés y, en cambio, con un estudio endoscópico se definiría mucho mejor la etiología del sangrado. Ultimamente, sólo se han publicado unos pocos estudios prospectivos con endoscopia en pacientes críticos que investiguen éste problema.^{16,40,41} Revisaremos a continuación los más recientes:

- En un trabajo prospectivo Peura y Jonhson⁴⁰, en pacientes de una unidad de cuidados intensivos médica compararon cimetidina a placebo. Se hizo una endoscopia a todos los pacientes en las primeras 18 horas tras su hospitalización y posteriormente a intervalos frecuentes (los

días 3,5,7,10 y 14) durante su estancia en la Unidad. El 74% (29 de 39 pacientes) tenían en la primera endoscopia evidencia de lesiones gastroduodenales asociadas al estrés. En las subsecuentes endoscopias los autores encontraron, en los pacientes no tratados, que sólo una minoría de las lesiones visualizadas mejoraron y que la mayoría o no mejoraban o incluso empeoraban. Pero también encontraron que, aunque la úlcera de estrés persista, no siempre resulta en hemorragia gastrointestinal alta y que, como consecuencia de ello, la incidencia de úlcera de estrés no tiene por qué coincidir con la incidencia de hemorragia oculta o clínicamente evidente. Estos resultados también demuestran que muchos pacientes críticos tienen anormalidades de la mucosa gastroduodenal muy precozmente tras el inicio de la enfermedad aguda pero que, sin embargo, éstas lesiones pueden no llegar a tener ningún significado clínico.

- En otro estudio prospectivo muy reciente, Reusser et al.¹⁶ en 40 pacientes críticos neuroquirúrgicos intubados endotraquealmente y sometidos a ventilación mecánica , fueron randomizados a recibir tratamiento (ranitidina exclusivamente o con antiácidos) o a servir como grupo de control. A los pacientes se les realizó una gastroduodenoscopia en las primeras 12 horas de la randomización y se les repitió al quinto día tras el comienzo del estudio (o más precozmente si el paciente era extubado o si sangraba abiertamente). La incidencia de lesiones gastroduodenales por estrés fué del 26% (10 de 38 pacientes, ya que a 2 no se les hizo inicialmente endoscopia) y no hubo ningún caso de úlceras propiamente dichas. Al quinto día el grupo de control tuvo un 66% de lesiones (14 de 21 pacientes) y un 5% de ulceración (un único paciente). Y el grupo tratado tuvo una

incidencia del 74% de lesiones (14 de 19 pacientes) y asimismo sólo un 5% de ulceración (un único paciente). Y ninguno de los pacientes investigados presentó una hemorragia gastrointestinal franca.

Todo ello nos lleva a concluir, que en el grupo específico de los pacientes de cuidados intensivos neuroquirúrgicos son aún bastante comunes las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés, pero que es muy raro que estas lesiones sangren o que progresen a úlceras propiamente dichas. Es asimismo importante señalar el descenso manifiesto, que también afecta a éste grupo de pacientes críticos, en la incidencia de ulceración como tal por estrés, de un 5%, si lo comparamos con el 30% de incidencia comunicado en 1977 en otro trabajo realizado en pacientes con traumatismos craneoencefálicos.³⁵

Para finalizar diremos que la incidencia de úlceras de estrés comunicadas por los diversos autores en pacientes críticos es muy variable y depende fundamentalmente de la época en que se hizo el estudio, del tipo de pacientes estudiados y, sobre todo, del método con que son investigadas y definidas estas lesiones.

Incidencia de sangrado secundario a ulcus de estrés:

La incidencia de sangrado por lesiones gastroduodenales asociadas al estrés comunicada en la literatura oscila entre el 0 y el 100%^{12,16,31,42}. Esta importante variación, al igual que la existente en la incidencia de la presentación clínica de el ulcus de estrés, se puede explicar por la época en que se hizo el estudio, por las diferencias en las enfermedades de base de los pacientes estudiados, si se hizo o no y el tipo de profilaxis realizado para ulcus de estrés, por la definición que se haga del sangrado y, por último, por el método

utilizado para diagnosticar el sangrado que permitirá o no saber si éste es o no atribuible a úlceras de estrés.

Revisaremos seguidamente, en orden cronológico, los trabajos originales y las revisiones más importantes publicadas en los últimos años sobre la incidencia de hemorragia gastrointestinal alta clínicamente manifiesta atribuida a úlcus de estrés. Comentaremos, asimismo, la posible influencia de las variables anteriormente mencionadas para intentar justificar la disparidad existente entre los diferentes autores en la incidencia de sangrado por éstas lesiones. En cambio, omitiremos referirnos al concepto acuñado de sangrado oculto, término que se utiliza para definir al sangrado que sólo es detectable por los tests de guayaco, ortoluidina o bencidina de los aspirados gástricos (aspirado gástrico hemo positivo, en general al menos en tres ocasiones distintas). Este test está hoy día desacreditado como un método válido para investigar la incidencia de sangrado por úlcus de estrés ya que, como hemos mencionado anteriormente, se ha utilizado éste test erróneamente para asignar a todo test positivo que el sangrado es secundario a úlcus de estrés.^{1,3,6,16} Y además en los pacientes que reciban antiácidos, éstos disminuyen la sensibilidad de la reacción del guayaco y, por tanto, el test podría subestimar la frecuencia de sangrado en los mismos.⁴³ Más aún, la sangre oculta detectada por un test de guayaco positivo de aspirado nasogástricos ocurre en un 80 a un 90% de pacientes críticamente enfermos³ y éste hecho puede deberse a múltiples causas excluyendo a las úlceras de estrés, como por ejemplo sangrado secundario a decúbitos de las sondas nasogástricas. La importancia que pueda tener el sangrado oculto en los pacientes críticos es todavía, hoy día, incierta aunque tal vez podría detectar a un grupo de

pacientes que van a tener un riesgo elevado de desarrollar una hemorragia gastrointestinal alta clínicamente importante⁴⁴. Pero incluso en éste último punto los resultados de los diferentes estudios publicados en la literatura son contradictorios.^{45,46,47}

Los trabajos a los que nos referimos son los siguientes:

Fogelman y Garvey¹¹ en 1966 publicaron 88 casos, siete de ellos no demostrados, de lesiones gastroduodenales asociadas al estrés comprobadas con cirugía y autopsias (45 necropsias). De ellos, 50 casos (60%) presentaron hemorragia como la complicación más importante de las úlceras de estrés y de ellos 29 fueron éxitus.

Skillman et al.¹³, en 1969 observaron sangrado masivo por úlcus de estrés en ocho de 150 pacientes (un 5%) estudiados (seis comprobados con necropsia y dos con muestras quirúrgicas). Todos tenían sepsis y estaban en ventilación mecánica. Siete de ellos fallecieron. El intervalo entre el diagnóstico de la sepsis o hipotensión y el comienzo de la hemorragia fué de 2 a 18 días, con un promedio de 9 días. Estos autores no comunicaron su incidencia de hemorragia no masiva por ulcus de estrés.

Zinner et al.³⁸, en 1981 encontraron evidencia de sangrado atribuible a úlceras de estrés de un 1 a un 11% en pacientes con enfermedad crítica menos grave, pero de un 40 a un 100% en pacientes con enfermedad crítica severa.

Borrero et al.⁴⁸, publicaron en 1984 cinco casos de sangrado de 100 pacientes (5%), tras 8,9,10,41 y 45 horas de tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los factores de riesgo que presentaron los pacientes eran: hipotensión, trauma, cirugía mayor y fallo respiratorio.

Schuster et al.¹⁰, en 1984 comunicaron 10 casos de sangrado clínicamente importante (definido como cualquier episodio de drenado de posos de café que requiriera lavado, de hematemésis o de melenas) entre 179 pacientes (6%) admitidos a una unidad médica respiratoria de cuidados intensivos. El séptimo día tras el ingreso en Cuidados Intensivos fué el momento que, como promedio, comenzó el sangrado en los enfermos investigados. Todos los pacientes estaban sépticos, seis tenían coagulopatía y sólo se le hizo endoscopia a tres de los que sangraron.

Peura y Johnson⁴⁰, publicaron en 1985 en un estudio prospectivo en pacientes ingresados en una unidad médica de cuidados intensivos y con visualización directa con endoscopia, ya mencionado previamente en éste trabajo, una incidencia de sangrado por lesiones gastroduodenales asociadas al estrés del 36% (14 de 39 pacientes investigados en el estudio endoscópico inicial).

Tryba⁴⁹, informó en 1987 de la presencia de sangrado por ulcus de estrés en 2 de 100 pacientes (2%) de alto riesgo ingresados en una unidad quirúrgica de cuidados intensivos, todos tratados con profilaxis (50 enfermos con sucralfato:1 caso de sangrado; los otros 50 con antiácidos:1 caso de sangrado), definiendo como sangrado a toda hemorragia visible macroscópicamente. El sangrado ocurrió tras 9 y 10 días de ventilación mecánica en cada uno de los casos en que lo presentaron y los dos pacientes estaban sépticos. Sólo se le hizo endoscopia al paciente que sangró que estaba en profilaxis con sucralfato, demostrándose la presencia de ulcus de estrés.

Driks et al.⁵⁰, comunicaron en 1987 tres casos de hematemésis entre 130 pacientes (2%) ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos y

con ventilación mecánica. Todos fueron tratados con profilaxis (61 pacientes con sucralfato:2 casos de sangrado; los otros 69 con antiácidos y/o con bloqueantes H2:1 caso de sangrado) y la hemorragia se presentó al quinto, sexto y décimosexto día tras el ingreso en el estudio aunque éste último paciente presentó posos de café al sexto día. No consta en el estudio que se hiciera ningún examen endoscópico.

Shuman et al.³⁹, en 1987 revisaron 16 estudios prospectivos controlados que comprendían a 2133 pacientes y encontraron que la incidencia de sangrado gastrointestinal clínicamente importante (entendiéndose como tal la presencia de hematemesis, melenas o sangrado que requiriera transfusión) fué del 15% en pacientes tratados con placebo (108 de 720 pacientes), del 3.3% en enfermos que recibieron antiácidos (15 de 458 pacientes) y del 2.7% en pacientes a los que se les dió cimetidina (11 de 402 pacientes).

Reusser et al.¹⁶, en un estudio prospectivo con endoscopias realizado en 1990, también mencionado previamente en éste trabajo, en 40 pacientes neuroquirúrgicos críticos de alto riesgo, ningún paciente (0%) presentó hemorragia gastrointestinal alta significativa debida a ulcus de estrés.

De los estudios anteriormente expuestos, se puede concluir que el sangrado precoz (<48 horas) del tracto gastrointestinal alto parece estar relacionado con trastornos hemodinámicos agudos tales como las situaciones de shock tras politraumatismos o cirugía mayor. En cambio, las hemorragias que ocurren posteriormente (>4 días) durante el tratamiento en cuidados intensivos parece que están más relacionadas a procesos infecciosos generalmente sépticos que secundariamente deterioran la microcirculación.⁴²

También, asimismo, podemos concluir que la incidencia actual de sangrado clínicamente importante, debido a lesiones gastroduodenales asociadas al estrés, ha disminuído de forma muy significativa y oscila entre un 2 ó 3 y un 20%^{1,3,6,10,14,44,51-59} tendiendo éstas cifras hacia el margen inferior cuando los pacientes reciben algún tipo de profilaxis y hacia el superior cuando no la reciben.⁶⁰ Sin embargo, algún autor ha comunicado recientemente una incidencia algo mayor⁶¹ (37% en pacientes con placebo, en contraste con el 14% que presentaron los pacientes que recibieron una infusión continua de cimetidina). Finalmente, la presencia de hemorragia gastrointestinal alta masiva (que produzca repercusión hemodinámica) producida por éstas lesiones parece ocurrir en menos de un 5% en éstos pacientes.^{6,33,37,54,57}

CAMBIOS EN LA INCIDENCIA EN LA ULTIMA DECADA DEL SANGRADO POR ULCUS DE ESTRES

El sangrado por úlceras de estrés era una complicación seria y severa en los años sesenta y setenta en los pacientes críticos y que no recibían tratamiento profiláctico. La incidencia de sangrado era, como promedio, de un 40 a un 60% y la mortalidad era asimismo muy elevada.^{2,11,13,42} Debido a ello se generalizó el uso de tratamiento profiláctico de ésta patología fundamentalmente con antiácidos y posteriormente con antagonistas de los receptores-H₂.

Sin embargo, en la actualidad la incidencia en los pacientes que no reciben ningún tipo de profilaxis parece ser menor, entre un 10 a un 20%, y probablemente continua disminuyendo.¹⁴ Y es menor aún la frecuencia de hemorragias severas, menos del 5%, por ésta causa en los pacientes críticos. Esta mejoría se ha atribuido a múltiples factores, destacando entre ellos, el mejor y más precoz tratamiento del shock y el conocimiento más profundo de la sepsis, de la ventilación mecánica, del mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y del soporte nutritivo de éstos pacientes.⁶² Asimismo, también ha contribuido a esta mejoría la existencia de un conocimiento mayor de los mecanismos responsables de la patogénesis de las úlceras de estrés y de la aplicación de este conocimiento a la profilaxis y al tratamiento de esta entidad. Por todo lo expuesto, es muy importante evaluar cuidadosamente a los pacientes críticos e individualizar más meticulosamente a los que se podrían beneficiar, haciendo un análisis de riegos-beneficios, de un tratamiento profiláctico determinado para prevenir el sangrado de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ÚLCERAS DE ESTRÉS Y DE SANGRADO GASTROINTESTINAL ALTO DEBIDO A ELLAS

Los factores asociados con el desarrollo de úlceras de estrés y con el sangrado gastrointestinal alto secundario a ellas se muestran en la Tabla I.

Se conoce desde hace más de un siglo la asociación de enfermedad crítica con úlcera gastroduodenal por estrés y hemorragia. En el siglo pasado ya se publicaron casos de úlceras de estrés en pacientes con quemaduras y con neumonía neumocócica. Posteriormente numerosas observaciones en la literatura quirúrgica resaltaron como factores de riesgo los traumatismos, las quemaduras severas, los procedimientos quirúrgicos mayores y la sepsis.^{11,15}

La sepsis y el shock (isquemia):

Son los mayores factores de riesgo de úlceras de estrés. La septicemia puede contribuir a que el tracto gastrointestinal sangre de diversas maneras. La liberación de sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, adrenalina y noradrenalina) producidas por las endotoxinas puede producir una vasoconstricción muy severa, sobre todo en el área esplácnica donde están situados muchos receptores alfa. La capacidad de respuesta vascular es mucho mayor en el lado venoso de la circulación que en el lado arterial y este hecho es el que produce un aumento en el estancamiento intravascular de sangre y un aumento de la presión venosa portal. Por tanto, la hipertensión portal se presenta como un factor de riesgo adicional en la patogénesis del sangrado por estrés. Además, el aumento de la resistencia al llenado venoso puede conducir a trombosis por éstasis,

TABLA I. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE ULCERAS DE ESTRÉS Y A SANGRADO GASTROINTESTINAL ALTO SECUNDARIO A ELLAS.

- * Trauma severo

- * Lesión craneal severa

- * Quemaduras que afecten al 25% o más de la superficie corporal total

- * Procedimientos quirúrgicos mayores

- * Sepsis

- * Hipotensión (shock de cualquier etiología)

- * Fallo respiratorio requiriendo ventilación mecánica

- * Coagulopatía
 - Trombocitopenia
 - PT y APTT prolongados

- * Fallo hepático

- * Fallo renal agudo

- * Múltiples factores de riesgo (dos o más de los anteriormente mencionados)

edema , hipoxia, infarto tisular y finalmente necrosis tisular.

Los cambios hemodinámicos en la fase precoz de la sepsis pueden causar hipotensión y redistribuir la perfusión entre y dentro de los diferentes sistemas orgánicos. Y, a pesar de los líquidos administrados durante la resucitación, se va a producir un descenso significativo en el flujo sanguíneo nutritivo hacia la mucosa gástrica. Con todo, pese a existir un flujo sanguíneo aumentado, por estar presente un efecto shunt puede producirse una hipoxemia tisular o un déficit nutritivo. Todos los trastornos mencionados hasta ahora pueden tener un denominador común, que es un déficit de energía en las células de la mucosa que podría causar finalmente necrosis tisular. Además de lo expuesto, también puede causar daño a la mucosa intestinal los trastornos de la función celular relacionados con la endotoxina y que se caracterizan por hinchazón de las mitocondrias y rotura de su estructura interna, cambios que son similares a los que produce la hipoxia aguda. Y, por otra parte, los trastornos de la coagulación inducidos por la septicemia aún contribuirían más al sangrado por las lesiones gástricas.

Aunque hay muchos factores que pueden aumentar el daño a la mucosa tales como el ácido, la bilis o la endotoxina, la isquemia es el factor patogenético más importante en el desarrollo de lesiones gástricas. Esto ya lo postuló Virchow en 1853.⁴²

Entre los estudios clínicos que demuestran ésta asociación entre sepsis y ulcus de estrés citaremos uno ya mencionado anteriormente en éste trabajo publicado en 1969, en que Skillman et al.¹³, comunicaron la presencia de sangrado masivo por ulcus de estrés en

8 de 150 pacientes investigados. Todos los pacientes estaban sépticos y sometidos a ventilación mecánica. Siete de ellos fallecieron.

El fallo respiratorio agudo:

El fallo respiratorio agudo también es un factor significativo de riesgo.^{2,10,36,40} Harris (Pingleton) et al.³⁶ comunicaron la presencia de sangrado oculto y manifiesto clínicamente en un 20% de pacientes ingresados en una unidad respiratoria de cuidados intensivos. La enfermedad más común asociada a hemorragia gastrointestinal fué el síndrome de distrés respiratorio del adulto. El 85% de los 13 pacientes con distrés respiratorio del adulto sangraron mientras que sólo sangraron el 9% de los 44 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los pacientes con fallo respiratorio agudo que necesitan ventilación mecánica tienen una incidencia mayor de sangrado que los pacientes que no precisan de ventilación mecánica. Schuster et al.¹⁰ tuvieron sangrado gastrointestinal oculto y clínicamente manifiesto en un 30% de sus pacientes sometidos a ventilación mecánica y sólo un 3% de sus pacientes críticos sin ventilación mecánica sangró. Los mismos autores comprobaron que la ventilación mecánica prolongada (>5 días) era un factor importante de riesgo de hemorragia gastrointestinal. Un 65% de sus pacientes ventilados más de cinco días presentaron sangrado oculto o manifiesto clínicamente, comparado con el 16% de los pacientes que fueron ventilados menos de cinco días. La presencia de hemorragia severa clínicamente manifiesta ocurrió en un 16% de los pacientes con ventilación mecánica

prolongada, comparado con el 3% de los ventilados menos de cinco días. De los 25 pacientes que sangraron en este estudio, todos menos tres tenían al menos uno de los dos siguientes factores de riesgo: la necesidad de ventilación mecánica y la presencia de coagulopatía (trombocitopenia, tiempo de protrombina o parcial de tromboplastina prolongado o el uso de anticoagulantes).

Trastornos de coagulación:

Los trastornos de la coagulación sanguínea también están relacionados con la hemorragia gastrointestinal alta asociada al estrés. Harris (Pingleton) et al.³⁶, encontraron que un 60% de los pacientes que sangraron estaban trombocitopénicos (definido como un recuento de plaquetas menor de $100.000/\text{mm}^3$) en comparación con un 3% de los que no sangraron. Shuster et al.¹⁰, también observaron en su estudio que la coagulopatía se asociaba de forma significativa con el sangrado. Ellos definieron la coagulopatía como un recuento de plaquetas $< 50.000 /\text{mm}^3$ y un tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina prolongados. La coagulopatía estuvo presente en un 76% de los 5 pacientes que sangraron, comparado con el 11% de los 93 pacientes sin sangrado gastrointestinal. Y, ya por último, en un estudio reciente de hemorragia gastrointestinal alta en una unidad de cuidados intensivos pediátrica, la presencia de coagulación intravascular diseminada se asoció de forma significativa con la existencia de hemorragia gastrointestinal.⁶³

Fallo hepático:

La presencia de disfunción hepática como factor de riesgo de sangrado por lesiones gastroduodenales asociadas al estrés se menciona en muchísimos trabajos y revisiones de éste tema.^{3,16,33,53,54} Macdoughall et al.⁶⁴, observaron una incidencia elevada de sangrado por ulcus de estrés en pacientes con fallo hepático fulminante. En ésta población de enfermos críticos, la presencia de coagulopatía subyacente al cuadro clínico pone de manifiesto la importancia de los mecanismos homeostáticos normales para la prevención de sangrado significativo.

Fallo renal agudo:

Al igual como con el fallo hepático, la importancia del fracaso renal agudo como factor de riesgo de sangrado por ulcus de estrés es ampliamente corroborada en la literatura.^{3,16,33,5-54,65}

Factores de riesgo múltiples:

La mayoría, aunque no todos los estudios⁵⁴, demuestran que existe un riesgo mayor de hemorragia gastrointestinal a medida que aumenta el número de factores de riesgo por paciente^{4,31,32,38,45,52,66} o con la presencia de fallo multisistémico, en especial con el fallo renal y hepático.^{31,52,64,67} Los pacientes con hemorragia gastrointestinal están más enfermos que los que no la presentan, como lo indican su mayor estancia en cuidados intensivos, su necesidad de una ventilación mecánica más prolongada así como por su mayor mortalidad.^{10,36} Claramente, la hemorragia gastrointestinal clínicamente severa suele ocurrir en paciente críticamente enfermos y con enfermedad multisistémica.

En la serie de Hastings et al.³¹, ya mencionada en éste trabajo, en que estudiaron 100 pacientes críticos con riesgo de desarrollar úlceras de estrés y sangrado debido a las mismas, 51 pacientes recibieron profilaxis con antiácidos y 49 pacientes sirvieron de control. Diez de los 14 pacientes que sangraron tenían de 3 a 6 factores de riesgo. En el grupo de pacientes a los que no se les administró profilaxis que tenían de 3 a 6 factores de riesgo la incidencia de sangrado fué del 40%, comparado con el 20% de los que tenían dos factores de riesgo y el 9.1% de los que tenían un sólo factor de riesgo de ese mismo grupo.

Zinner et al.³⁸, utilizaron en su estudio al que también nos hemos referido en éste trabajo, un índice de severidad ("severity index score") de las enfermedades subyacentes que presentaban los pacientes en la población estudiada y que motivaron el ingreso en cuidados intensivos. Los autores definieron nueve categorías para valorar la severidad de la enfermedad y éstas eran las siguientes:

- 1) pulmonar: pacientes con insuficiencia respiratoria, o neumonía documentada, o que necesitaban ventilación mecánica postoperatoriamente durante más de 24 horas.
- 2) shock: pacientes con hipotensión de menos de 90 mmHg de tensión arterial sistólica de cualquier causa, o que necesitaban fármacos presores cardiovasculares.
- 3) sepsis: pacientes con infecciones sistémicas documentadas y hemocultivos positivos.
- 4) cardíaco: pacientes con fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, o aquellos que tenían arritmias significativas y que requerían medicación para su control.

- 5) renal: fallo renal agudo definido por un nivel de creatinina mayor de 3 mgrs% ó BUN mayor de 50 mgrs%.
- 6) sistema nervioso central: pacientes con un estado mental deteriorado por coma, o por una causa neurológica definida.
- 7) uso de esteroides: aquellos que requieren más de 250 mgrs de acetato de hidrocortisona , o su equivalente, al día.
- 8) coagulopatía: pacientes con un recuento de plaquetas menor de 50.000/mm³, ó un tiempo de protrombina menor del 30% del de un grupo control.
- 9) hepático: pacientes con una bilirrubina mayor de 5 mgrs% o con hepatitis documentada.

A todos los pacientes en el estudio se les hizo un score de severidad dando un punto por cada una de las categorías descritas. Por tanto, el máximo score posible era de nueve y los enfermos se dividieron según tuvieran un score de gravedad de 0 a 2, de 3 a 6, y \geq a 7. Ellos encontraron, que a medida que el score aumentaba en los pacientes, la incidencia de sangrado aumentaba, de tal forma que más del 40% de los pacientes con el score mayor (≥ 7) presentaban sangrado independientemente de la profilaxis instaurada. Por el contrario, sólo sangraron el 1-2% de los enfermos con el score más bajo (de 0 a 2) y que recibían antiácidos o cimetidina.

Fiddian-Green et al.⁴⁵, estudiaron en 103 pacientes críticos calculándoles el pH intramural en sus estómagos (se calculó midiendo el pCO₂ del jugo gástrico y el bicarbonato en sangre arterial; valores normales: entre 7.79 y 7.24) y evaluaron su capacidad para predecir la frecuencia de sangrado masivo por ulcus de estrés. Sangraron por esta patología 7 de los 103 pacientes estudiados y el sangrado ocurrió cuando el pH intramural cayó por debajo del límite

inferior de la normalidad (7.24). Los autores, asimismo, llegaron a la conclusión que la mejor predicción de sangrado masivo por ulcus de estrés era la combinación de los factores de riesgo que tuviera el paciente junto al pH intramural. Este último añadía significación a la capacidad predictiva que tienen los factores de riesgo por separado.

Tryba et al.^{14,49}, idearon un sistema de puntuación ("scoring") para evaluar los factores de riesgo y la probabilidad de sangrado inducido por ulcus de estrés que se muestra en la tabla II. Este sistema es conocido como TRS ("total risk score") y ha sido utilizado en diversos trabajos de investigación aunque sus autores creen que para la evaluación del riesgo, en el trabajo clínico diario, basta con tener en cuenta exclusivamente los principales factores anteriormente descritos. El sistema considera que con un $TRS < 20$ el riesgo de hemorragia es bajo y con un $TRS \geq 20$ es elevado siendo, además, cualquier tipo de profilaxis insatisfactoria, independientemente del agente utilizado, cuando el TRS es mayor de 29. En algún trabajo⁴⁹ se ha utilizado como condición indispensable para la inclusión en el estudio el que los pacientes tuvieran un $TRS \geq 10$.

En resumen, aunque todos los pacientes criticos tienen posibilidades de desarrollar úlceras de estrés, la probabilidad de un sangrado importante por éstas lesiones varía de paciente a paciente, dependiendo de la presencia o ausencia de los llamados factores de riesgo tales como la insuficiencia respiratoria, en especial si requiere ventilación mecánica prolongada, la insuficiencia renal o hepática y la presencia de coagulopatía o de factores de riesgo múltiples.

TABLA II. EVALUACION DE LA POSIBILIDAD DE HEMORRAGIA PRODUCIDA POR ESTRÉS: PUNTUACION (TRS) DE LOS DISTINTOS FACTORES DE RIESGO.

FACTORES DE RIESGO

I Severo	II Moderado	III Sólo en combinación con I,II
SCORE	SCORE	SCORE
20 Historia de úlcera	5 Transplante	2 Relaparotomía
15 Insuf.renal aguda (creatinina>600 mgrs)	5 Coagulopatía	2 Ileo
15 Quemaduras>25%	5 Shock neurogénico	2 Shock hipovolémico
15 TCE aislado con déficit neurológico		
10 Infección severa	5 Sangrado intracraneal	2 Shock anafiláctico
10 Politrauma severo		
10 Shock cardiogénico	5 Transfusión(>4 unidades)	2 Shock séptico
10 Pancreatitis	5 Edad>65 años	2 TCE asociado a politrauma
10 Enfermedad renal	3 Heparinización	2 Corticoterapia
10 Enfermedad GI	3 Hb<10 durante>24 hrs	
7 Insuf.renal aguda (creatinina 300-600 mgrs)	2 TA<100 durante>1hr>1x	
7 Insuf.respiratoria	2 TA>200 durante>2días>1x	

TCE = Traumatismo craneoencefálico

Hb = Concentración de hemoglobina

TA = Presión arterial

TERAPEUTICA PROFILACTICA DEL SANGRADO POR ULCERAS DE ESTRES

La terapéutica profiláctica para la prevención del sangrado por úlceras de estrés está basada en tres premisas fundamentales:

- 1.- La morbilidad y la mortalidad asociadas al síndrome de úlceras de estrés son significativas.
- 2.- Es posible identificar, previamente al sangrado, a la población de mayor riesgo.
- 3.- La terapéutica dirigida a disminuir la acidez gástrica o a mejorar los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica dificultarán la formación de las úlceras de estrés o, en muchos casos, su progresión al sangrado.

Hoy día, se recomienda para el manejo clínico de los pacientes críticos que tengan un riesgo elevado de presentar sangrado por úlceras de estrés la institución de tratamiento profiláctico de estas lesiones. Esta terapéutica profiláctica no previene totalmente el desarrollo de las úlceras de estrés pero parece ser que, como ya hemos mencionado, podría prevenir la progresión de las lesiones una vez que se han instaurado, reducir su severidad y tal vez acelerar su curación. En general, la profilaxis no disminuye la mortalidad final del paciente crítico ya que su supervivencia dependerá fundamentalmente de la severidad de las enfermedades subyacentes que ellos presenten.

Existe una controversia importante acerca de cual es la mejor opción terapéutica para la profilaxis de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés y al sangrado gastrointestinal alto secundario a ellas. Se han utilizado para este fin una gran variedad de agentes terapéuticos y muchos de ellos han contrastado

suficientemente su eficacia respecto a pacientes en un grupo de control, tales como los antiácidos, los antagonistas de los receptores histamínicos H_2 (en especial la cimetidina y la ranitidina), el sucralfato, la pirenzepina (antimuscarínicos) y la nutrición enteral. Con otros fármacos, como por ejemplo con las prostaglandinas se han obtenido resultados conflictivos en cuanto a su eficacia en la profilaxis de las úlceras de estrés. Algún otro, en concreto el omeprazol (inhibidor de la bomba de protones H^+,K^+ -ATPasa de la membrana apical de las células parietales), parece ser muy prometedor en éste terreno. Varios, continúan aún siendo objeto de investigación como los siguientes: citoprotectores, glucagón, alopurinol y factores de crecimiento epidérmico. También los hay los de eficacia dudosa como la somastostatina y el ácido tranexámico. Finalmente mencionaremos, por la relación directa que tiene con este trabajo, que la nutrición parenteral como agente profiláctico de éstas lesiones sólo ha sido investigada en estudios con animales pese a su importante utilización en los cuidados habituales de muchos pacientes críticos.

La eficacia de los distintos regímenes profilácticos anteriormente señalados y sus complicaciones han sido difíciles de comparar debido a : 1) las diferentes definiciones de hemorragia gastrointestinal; 2) los diversos objetivos del pH gástrico que se deseaba conseguir y 3) las distintas dosis de los variados regímenes terapéuticos utilizadas en los múltiples ensayos clínicos realizados hasta ahora.

En cuanto al primer punto, en general se entiende como sangrado "abierto" o manifiesto a aquel que se diagnostica clínicamente "de visu" al presentar el paciente sangre por la sonda nasogástrica,

hematemésis o melenas que pueden necesitar transfusión. Este tipo de sangrado parece ser el mejor indicador del fracaso de la terapéutica profiláctica ya que se suele asociar a una mayor incidencia de mortalidad en cuidados intensivos.¹⁰ Sin embargo, como el sangrado "abierto" es un acontecimiento poco frecuente e incluso raro⁶⁸ en los estudios clínicos sobre profilaxis, se buscaron otros criterios para evaluar la eficacia de éstos tratamientos. Entre ellos, la búsqueda y detección del llamado "sangrado oculto" o microscópico, diagnosticado como ya hemos mencionado en éste trabajo con tests positivos al contactar los aspirados gástricos con guayaco, ortoluidina o bencidina. Este tipo de sangrado se ha utilizado extensamente en numerosos estudios de profilaxis como el criterio mínimo de hemorragia gastrointestinal alta por úlceras de estrés.^{31,32,36,69,70} Estos tests, por razones que ya hemos señalado anteriormente en éste estudio, no son un criterio apropiado para detectar sangrado atribuible a ulcus de estrés.

Respecto al segundo punto, otro criterio de eficacia que se utiliza con frecuencia en los trabajos de profilaxis de úlceras de estrés, es el conseguir un pH gástrico prefijado y mantenerlo en ese determinado nivel. Pero aún desconocemos el pH óptimo que habría que conseguir o, una vez alcanzado, durante cuanto tiempo debería de mantenerse para lograr una profilaxis eficaz. El pH óptimo a conseguir ha variado con los diversos estudios realizados entre 3.5^{40,69} y 7.⁷¹ Sin embargo, se considera que el objetivo ideal ("gold standard") de la terapéutica profiláctica del ulcus de estrés con antiácidos o antagonistas H₂ es el conseguir un pH gástrico $\geq 3.5-4$.^{3,31,48} Si se mantienen pH menores de los señalados se expondrá

teóricamente al paciente a un riesgo mayor de hemorragia gastrointestinal alta. Aunque se asume, en general, que el mantener un pH intragástrico superior a 4 previene la presencia o las complicaciones de las úlceras de estrés (puesto que la actividad péptica es bastante baja con un pH superior a 4), ésto no ha sido demostrado de una forma concluyente.⁵³ El pH gástrico se debe de controlar antes de iniciar y durante la profilaxis, ya que aquellos pacientes que presenten basalmente un pH mayor de 4 podrían no beneficiarse de éste tipo de terapéutica. Además, si el pH fuera <4 durante la profilaxis ésto podría motivar un cambio en la terapéutica. De todo lo anteriormente expuesto deriva la necesidad de medir frecuentemente el pH de la secreción gástrica en las unidades de cuidados intensivos ya que estas mediciones van a permitir orientar la terapéutica cuando se instaure la profilaxis con antiácidos y/o con antagonistas H₂.

En la mayoría de los trabajos que podemos encontrar en la literatura, las medidas del pH se han hecho típicamente con un papel indicador de pH mediante el cual, al depositar el contenido de una muestra de aspirado gástrico sobre la tira del papel mencionado, producirá un cambio de color. El color resultante se comparará visualmente a una escala prefijada de colores, suministrada por el fabricante, y ésto nos permitirá conocer el pH de la muestra del aspirado gástrico que hemos testado. En las unidades de cuidados intensivos este método de medición ha sido el más universalmente aceptado para medir el pH gástrico aunque habían pocas evidencias en la literatura de su fiabilidad. Además, parece obvio que si vamos a utilizar para prevenir las complicaciones hemorrágicas de las úlceras

de estrés, el amortiguamiento o la inhibición del pH gástrico, entonces este último debería de medirse con certeza y fiabilidad.

La mejor forma de monitorizar los efectos sobre la secreción de protones gástricos, de los antiácidos o de los anti-H₂, podría ser el registro continuo del pH de la mucosa con electrodos intraluminales.^{9,72} Se ha observado en estudios realizados con antiácidos que los valores de pH medidos con electrodos intragástricos colocados en la mucosa eran menores, que los obtenidos con indicadores de papel a los que se les aplicaban las muestras de aspirados de la luz gástrica.⁷³ De todas formas aún no se sabe de manera definitiva si éste método es el más adecuado para determinar el pH o si sus resultados se pudieran ver alterados por el moco, los antiácidos, o una mezcla pobre entre ambos.

Recientemente se han publicado dos estudios cuestionando nuevamente las medidas del pH gástrico que se realizan en nuestras unidades utilizando indicadores de papel de pH.^{74,75} En el primero de ellos⁷⁴, los autores estudiaron la validez de las mediciones del pH gástrico en tres unidades de cuidados intensivos. Ellos midieron el pH, con un indicador de papel, de 275 muestras de aspirado gástrico utilizando la técnica habitual. También se determinó, utilizando un medidor de pH manual que funcionaba con pilas, el pH de 85 muestras adicionales. Para averiguar el pH auténtico, todas las muestras mencionadas se llevaron al laboratorio y se midieron con un medidor de pH de calidad utilizado en trabajos de investigación. Los valores de pH medidos en el laboratorio no se correlacionaron de forma significativa con las medidas de pH con papel. Por tanto, las medidas del pH gástrico con indicador de papel no eran adecuadas para guiar

con fiabilidad la terapéutica profiláctica. Los valores inexactos que se obtuvieron de las mediciones del pH con papel, podían haber resultado en un tratamiento profiláctico inadecuado en un 28% de las muestras testadas. Debido al pobre resultado obtenido con el papel indicador de pH en su práctica clínica cotidiana, los autores estudiaron 85 muestras adicionales, a las que ya nos hemos referido, para evaluar la eficacia de un medidor cómodo, manual, de pH y que pudiera utilizarse en la cabecera de los enfermos. El índice de reproducibilidad que obtuvieron estaba en un rango adecuado y los autores concluyeron que éste aparato tenía bastante seguridad para su uso clínico y que podía sustituir adecuadamente a los medidores de papel de pH, ya que permitía obtener resultados fiables. También concluyeron, que para realizar estudios de investigación, el pH gástrico debería de ser testado con un medidor de calidad en el laboratorio.

En el otro estudio⁷⁵, Dobkin et al. compararon, en 16 pacientes críticos hospitalizados en una UCI quirúrgica, el pH de 370 muestras de aspirados gástricos medido con un electrodo de pH en el laboratorio, con el pH obtenido con indicadores de papel de las mismas muestras. El análisis estadístico de las 370 muestras gástricas, utilizando como objetivo terapéutico el obtener un pH con indicador de papel ≥ 4 , mostró una sensibilidad del 66.7% y una especificidad del 94.5%. Esto indica una sensibilidad baja del indicador de pH de papel tanto para identificar los casos en los que una terapéutica alcalina no estaría indicada, como en aquellos otros, en que debíamos asumir que la profilaxis instaurada era aparentemente adecuada (se aceptaba erróneamente que el pH era >4). O sea, el

33.3% de todas las determinaciones donde el pH medido con papel indicaba que no se necesitaba terapia, utilizando el método más fiable de la medición del pH en el laboratorio hacía deducir claramente que la terapéutica si era necesaria. Por el contrario, el 94.5% de especificidad del pH con el indicador de papel era bastante aceptable, puesto que sólo el 5.5% de los casos eran pacientes que fueron tratados innecesariamente con terapéutica alcalina adicional. Por todo ello, los autores concluyeron que el uso clínico de la medición del pH gástrico con indicador de papel carecía de fiabilidad para determinar la eficacia de la terapéutica profiláctica de las úlceras de estrés y que además, ésta práctica podría conducir a un número significativo de tratamientos insuficientes. Asimismo concluyeron que la falta de fiabilidad del indicador de papel no era debida a un error del observador, ni a la calidad o antigüedad del papel utilizado para hacer los tests. Además, también señalaron que para dirigir la terapéutica profiláctica de la hemorragia por ulcus de estrés haría falta un método más seguro de monitorización que la simple medida del pH gástrico con indicadores de papel.

Ya por último, si los resultados de los estudios mencionados son exactos habrá que cuestionarse la fiabilidad y la certeza de algunas de las importantes conclusiones de los estudios realizados hasta ahora en ésta materia, y que revisaremos muy ampliamente en éste apartado, ya que muchos de ellos utilizaron en su metodología el pH gástrico medido con indicador de papel como objetivo para guiar la terapéutica profiláctica, con antiácidos, antagonistas de los receptores H_2 o ambos. Por todo lo anteriormente expuesto, no podemos saber si la incidencia de sangrado en éstos estudios previos fué

debida a un tratamiento profiláctico insuficiente y no, como se había admitido hasta ahora, a la superioridad de un tipo de tratamiento sobre el otro u otros.⁷⁶

A continuación vamos a revisar todos los agentes mencionados empezando por los que tienen una mayor aplicación clínica y finalizando con la nutrición parenteral, cuya utilidad como agente profiláctico del sangrado por úlceras de estrés constituye uno de los motivos fundamentales de la presente investigación clínica. Los agentes mencionados se muestran en la tabla III.

Antiácidos

Se considera actualmente que las actuaciones terapéuticas más importantes y más contrastadas para la profilaxis de las úlceras de estrés son el tratamiento con antiácidos, con antagonistas H₂ o con ambos.

Los antiácidos, en la mayoría de los estudios realizados sobre éste problema, previenen las lesiones agudas gastroduodenales asociadas al estrés.⁷⁷ La infusión continua de antiácidos, que se puede conseguir fácilmente con bombas de infusión, podrían ser más eficaces para mantener un pH intraluminal elevado de forma mantenida, que las inyecciones intermitentes horarias de los mismos. Las dosis de antiácidos, de concentración estándar, que se suelen administrar con fines profilácticos varían de 20 a 160 ml/hr.

Durante los últimos quince años se han realizado una cantidad importante de estudios profilácticos con antiácidos, que exigieron una monitorización bastante meticulosa del pH gástrico para intentar mantener el pH prefijado deseado el mayor tiempo posible.

TABLA III. AGENTES PROFILACTICOS UTILIZADOS PARA LA PREVENCION DEL SANGRADO POR ULCERAS DE ESTRÉS.

Eficacia contrastada

- * Antiácidos
- * Antagonistas de los receptores histamínicos H₂
(cimetidina y ranitidina)
- * Sucralfato
- * Nutrición enteral
- * Antimuscarínicos (pirenzepina)

Conflictivos (en investigación)

- * Prostaglandinas

Prometedores (en investigación)

- * Inhibidores de la bomba de protones H⁺,K⁺-ATPasa
(omeprazol)

Investigación

- * Fármacos citoprotectores
- * glucagón
- * alopurinol
- * factores de crecimiento epidérmico

Eficacia dudosa

- * Somatostatina
- * Acido tranexámico

Motivo fundamental de éste estudio

- * Nutrición parenteral

En general, éstos pH prefijados se alcanzaron con más frecuencia con la administración de antiácidos que con otros tipos de profilaxis. Estos estudios han investigado el valor de la profilaxis sólo con antiácidos^{31,44,54,71}, antiácidos comparándolos con cimetidina^{12,32,38,41,52,64,68,70,78-84}, antiácidos versus sucralfato^{49,50,56,57,85,86} y antiácidos en relación a ranitidina^{16,58} o a prostaglandinas.⁸⁷ Asimismo, debemos mencionar que en algunos casos de los estudios citados también se han investigado los antiácidos en relación a un tercer agente profiláctico o a grupos de control.

Antiácidos vs placebo:

Se ha demostrado sobradamente que los antiácidos reducen el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta cuando se comparan con placebo. Más aún, los regímenes profilácticos con antiácidos que han logrado mantener el pH prefijado como objetivo terapéutico, han conseguido un promedio de éxito del 97% en la prevención del sangrado (en su conjunto : el "abierto" más el "oculto").^{12,31,32,38,54,81,82} En cambio, los pacientes críticos que no recibieron antiácidos (a los que se les administró placebo) tuvieron un riesgo mayor de sangrado.^{1,31}

En el estudio más precoz publicado en la literatura en que se utilizaron antiácidos profilácticos, McAlhaney et.al.⁷¹ en 1976 administraron antiácidos horarios a 48 pacientes con quemaduras agudas severas para intentar mantener un pH gástrico de 7. Seis (25%) de los 24 pacientes que no recibieron profilaxis, tuvieron una hemorragia gastrointestinal significativa y otro paciente, además, tuvo una úlcera gástrica perforada. De los otros 24, que si recibieron antiácidos, sólo uno tuvo una hemorragia gastrointestinal

alta y no hubo ningún caso de perforación.

Hastings et al.³¹, en otro estudio con antiácidos muy precoz y que ya hemos mencionado en éste trabajo, en 1978, observó hemorragia gastrointestinal en sólo 2 (4%) de 51 pacientes a los que les dió antiácidos cada hora para mantener un pH gástrico ≥ 3.5 . En cambio, 12 (24%) de los 49 pacientes de control experimentaron sangrado, predominantemente "oculto".

Shuman et al.³⁹ en otro estudio que también hemos analizado anteriormente, en 1987, estudiaron 16 estudios prospectivos, randomizados, sobre profilaxis de úlceras de estrés que comprendía a 2133 pacientes. Estos autores combinaron los datos de todos los estudios y comprobaron que sólo sangraron 22 (3.4%) de 646 pacientes que recibieron antiácidos, comparados con 159 (17.5%) de 907 pacientes que recibieron placebo. En los estudios que utilizaron la detección de sangrado "oculto" como criterio mínimo de hemorragia, sangraron 7 (3.7%) de los 188 pacientes que recibieron antiácidos en comparación con 51 (27.3%) de los 187 pacientes que recibieron placebo. Y obtuvieron, aproximadamente, la misma relación cuando utilizaron el sangrado "abierto" como el criterio mínimo de hemorragia: sangraron 15 (3.3%) de los 458 pacientes que recibieron antiácidos, en relación a 108 (15%) de los 720 enfermos que recibieron placebo.

Antagonistas de los receptores histamínicos H₂

Los antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina, y famotidina ; la nizatidina no está aún disponible por via parenteral) han sido utilizados extensamente, en pacientes de alto riesgo en

las unidades de cuidados intensivos, para prevenir el desarrollo de úlceras de estrés y el sangrado asociado a ellas.⁵³ Ejercen su acción al inhibir de forma competitiva y selectiva la unión de la histamina a los receptores H_2 y reduciendo, por tanto, la concentración intracelular de AMP cíclico y la secreción de ácido por las células parietales al inactivar la bomba de protones de dichas células (una H^+,K^+ -ATPasa). Estos fármacos se ha demostrado en algunos estudios que tienen efectos protectores sobre la mucosa gástrica. Y, además, existe una evidencia cada vez mayor de que la cimetidina, y en algunos casos la ranitidina, tienen efectos beneficiosos sobre el flujo sanguíneo de la mucosa, el balance de bicarbonato, la estimulación de prostaglandinas y la renovación del epitelio celular.⁸⁸ Los antagonistas H_2 también se usan extensamente en el tratamiento del sangrado debido a úlceras de estrés y, en general, los cuatro bloqueantes H_2 son igualmente efectivos respecto al grado de supresión ácida cuando se administran en dosis equipotentes.⁸⁹ .

Al igual que manifestamos en el apartado de los antiácidos, debemos mencionar que aunque se asuma con mucha frecuencia que el mantener el pH intragástrico mayor de 4 va a prevenir las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés, esta afirmación no se ha podido demostrar de una forma concluyente. Por ejemplo, en un estudio de 44 pacientes críticos⁴¹, se comparó cimetidina intravenosa administrada intermitentemente con antiácidos intragástricos. En un 95% del tiempo del tratamiento el pH gástrico fué superior a 4 con antiácidos y solamente lo fué un 79% del tiempo con cimetidina. Sin embargo, en los estudios endoscópicos realizados, la prevalencia de erosiones fúndicas no fué significativamente diferente entre los dos grupos.

Pese a ello, el objetivo práctico de la terapéutica profiláctica con éstos fármacos sigue siendo el mantener el pH gástrico superior a 4, aunque haya autores que prefieren mantener el pH mayor de 5, ya que a éste nivel se amortigua el 99.9% de la secreción ácida y la actividad de la pepsina está practicamente abolida.

Existe, además, una información considerable de los efectos de los antagonistas H_2 sobre el pH intragástrico administrados en dosis y métodos diversos : bolos intermitentes o infusión continua. Muchos de estos estudios no se han hecho en pacientes críticos son muy difíciles de evaluar debido a la falta de uniformidad en las dosis utilizadas y en los objetivos a alcanzar. Se ha demostrado de forma consistente, que las dosis intermitentes de cimetidina o ranitidina no mantienen el pH gástrico superior a 3.5 durante todo el intervalo de la dosis.^{32,47,82,90} Y estudios recientes sugieren que es más fácil mantener un pH intragástrico superior a 4 con infusiones continuas intravenosas de antagonistas H_2 que con bolos intravenosos intermitentes.^{46,72,91-95} Esto podría producir una mejor profilaxis de las úlceras de estrés y del sangrado gastrointestinal asociado a ellas. Sin embargo, los fracasos terapéuticos en pacientes que parecían tener un buen control de la secreción del ácido sugieren, como ya hemos señalado anteriormente en este estudio, que la supresión de la secreción de ácido podría ser insuficiente por si sola para prevenir el desarrollo de úlceras de estrés.⁹¹ Revisaremos a continuación los estudios más relevantes del uso en infusión continua de los bloqueantes H_2 : unos con cimetidina y otros con ranitidina.

Ostro et al.⁹² , estudiaron en 1985 a 23 pacientes críticamente enfermos y compararon dos regímenes terapéuticos con cimetidina:

bolos intravenosos intermitentes e infusión continua. En el 87% de los pacientes que recibieron una infusión continua de hasta 50 mgrs/hr se logró mantener un pH intragástrico superior a 4. Mientras que ese mismo nivel de pH sólo se pudo sostener en un 22% de los enfermos a los que la cimetidina se les administró de forma intermitente.

Kingsley⁹³, en 1985, comparó bolos de cimetidina, cimetidina en infusión continua y por sonda nasogástrica, bolos de antiácidos e infusión continua de antiácidos. La cimetidina en infusión continua consiguió que sólo un 18.6% de los pacientes tuvieran un pH menor de 4 y un 1.7% de los mismos hiciera una hemorragia gastrointestinal. En cambio, en los pacientes que recibieron la cimetidina de forma intermitente, el pH gástrico fué menor de 4 en casi la mitad de los pacientes (44.6%) y un 7.7% de ellos presentó hemorragia gastrointestinal.

Reid et al.⁹⁶, en 1986, en un estudio realizado con pacientes críticos, compararon una infusión continua de cimetidina (una dosis de carga de 300 mgrs seguida de una infusión de 50 mgrs/hr) con una de ranitidina (50 mgrs de dosis de carga seguida de 12.5 mgrs/hr de infusión continua). Los pacientes que recibieron la ranitidina tuvieron de forma significativa el pH gástrico menor de 5 durante menos tiempo que a los que se les administró cimetidina. Esta diferencia se podría atribuir a la mayor cantidad del fármaco utilizado en el grupo de la ranitidina. Pese a ello, no hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad y a sangrado entre ambos grupos de pacientes.

Rigaud et al.⁷², en 1986, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requirieron ventilación mecánica,

administraron un bolo de ranitidina (0.5 mgrs/Kg) seguido de una infusión continua de 0.25 mgrs/Kg/hr. A pesar de esta dosis tan elevada, la ranitidina, en un 35% del tiempo que duró el estudio fué incapaz de mantener un pH intragástrico mayor de 4. Más aún, el tratamiento con ranitidina no fué, de forma significativa, diferente al placebo en mantener un pH gástrico superior a 4.

Morris et al.⁴⁶, en 1988, en 37 pacientes críticos que recibían ventilación mecánica, compararon bolos de ranitidina (50 mgrs c/6 hr) con infusiones continuas de dosis altas (250 microgrs/Kg /hr) y de dosis bajas del mismo fármaco (125 microgrs/Kg/hr). Las tres terapéuticas eran equivalentes en su capacidad para mantener un pH superior a 4, en reducir el volumen del jugo gástrico y en reducir la presencia de sangre oculta en los aspirados gástricos. Sin embargo, el control del pH se alcanzó más rápidamente en el grupo de los bolos del fármaco. Los autores recomendaron una dosis de carga de ranitidina de 50 mgrs antes de empezar la infusión continua.

Y mencionaremos en último lugar el trabajo realizado por Ballesteros et al.⁹⁷, en 1990, en 12 varones con una úlcera duodenal inactiva. Compararon los efectos de bolos intravenosos de ranitidina (50 mgrs/c/8 hrs y 75 mgrs/c/12 hrs), infusión continua de ranitidina (de 75, 150 y 300 mgrs/IV/día) y placebo. Se midió el pH gástrico con un electrodo y la secreción ácida y los niveles plasmáticos de ranitidina durante 24 horas. Las infusiones continuas fueron, de forma significativa, más eficaces que los bolos de medicación. Así, el pH gástrico fué >4 en el 75% y en el 83% de las determinaciones realizadas durante la infusión continua de 150 y 300 mgrs, respectivamente, de ranitidina. Y, además, la secreción de ácido medida en 24 horas fué menor del 10% de la obtenida con el placebo y, significativamente menor, que la observada en todos los

restantes grupos de tratamiento con ranitidina. Los autores también señalaron que no es necesario administrar un bolo de ranitidina previamente a la infusión continua ya que, una hora después de recibir la medicación, el pH intragástrico era >5 en todos los grupos de tratamiento. Finalmente comentaron que existe un número pequeño, pero definitivo, de pacientes resistentes a los bloqueantes-H₂ y debido a ello es necesario monitorizar el pH gástrico para asegurarse de que se está obteniendo un efecto antisecretor adecuado.

Con los antagonistas H₂ se han realizado durante los últimos años numerosas investigaciones . Entre ellas se ha estudiado de forma más notable el valor de la profilaxis exclusivamente con cimetidina^{37,40,55,61,63,69,98}, sólo con ranitidina⁴⁶ o con cimetidina o ranitidina y antiácidos respecto a un grupo de control¹⁶; cimetidina^{12,32,38,41,52,64,68,70,78-84} o ranitidina⁵⁸ versus antiácidos; y de ranitidina en relación a cimetidina⁹⁹, con sucralfato⁶⁷, con pirenzepina o ambos (ranitidina y pirenzepina)¹⁰⁰, o con nutrición enteral.⁷²

Cimetidina vs placebo:

La cimetidina intravenosa administrada en bolos y, probablemente mucho mejor, en infusión continua parece ser más eficaz que el placebo en la prevención del sangrado clínicamente importante por úlcus de estrés.^{37,40,55,61,63,69,98} La cimetidina puede ser eficaz para este fin a pesar de no mantener elevado de una forma consistente el pH intragástrico debido, tal vez, a que tenga algún efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica.

Existen tres estudios importantes randomizados, doble ciego, con grupo de control y hechos con endoscopia que han documentado la

eficacia de la cimetidina en la profilaxis del úlcus de estrés.^{40,61,69}

Halloran et al., en 1980, estudiaron a 50 pacientes con traumatismos craneoencefálicos severos y la cimetidina (300 mgrs/iv/c/4 hrs) comparada con el placebo redujo la incidencia del sangrado asociado a la úlcera de estrés del 75% al 19%. La incidencia de úlceras de estrés fué similar en los dos grupos entre los 25 pacientes a los que se les realizó endoscopia, aunque fueron subjetivamente menos severas en los pacientes tratados con cimetidina.

Peura y Johnson, en 1985, en otro estudio ampliamente citado en este trabajo, compararon en pacientes ingresados en una UCI médica, cimetidina (300 mgrs/iv/c/6 hrs) con placebo. En el grupo de control 7 de los 18 pacientes estudiados presentaron sangrado, comparado con sólo 1 de los 21 pacientes del grupo de la cimetidina. Las endoscopias repetidas durante las dos primeras semanas de hospitalización (realizadas los días 3, 5, 7, 10 y 14) demostraron que 5 de los 18 pacientes con placebo mejoraron, normalizandose o permaneciendo normal la mucosa gastroduodenal, ocurriendo exactamente lo mismo en 14 de los 21 pacientes tratados con cimetidina. Sin embargo, la terapéutica con cimetidina no impidió totalmente el desarrollo de úlceras de estrés.

Karlstadt et al., en 1989, compararon en 104 pacientes críticos, cimetidina (300 mgrs en dosis de carga, seguido de una infusión continua a 50 mgrs/hora) con placebo durante 7 días. Se demostró sangrado asociado a úlcus de estrés, con endoscopia, en el 37% del grupo placebo (20 de 54 pacientes) y en el 14% (7 de 50 pacientes) del grupo de la cimetidina.

Los hallazgos encontrados en estos estudios endoscópicos concluyen que la cimetidina es eficaz respecto al placebo en la prevención del sangrado asociado a ulcus de estrés. Además, sugieren, que aunque es incapaz de prevenir totalmente el desarrollo de las úlceras si puede, en cambio, disminuir su severidad, impedir su progresión y favorecer su curación.

Ya por último en éste apartado, mencionaremos que en la revisión de 16 trabajos prospectivos que comprendió a 2133 pacientes, realizada por Shuman et al.³⁹, ya mencionada anteriormente, encontraron que el 3% de los pacientes que recibieron cimetidina sangraron (11 de 402 pacientes), en comparación al 15% de los que recibieron placebo. (108 de 720 pacientes).

Antiácidos vs cimetidina:

Hay numerosísimos trabajos y revisiones en la literatura que han investigado los antiácidos comparándolos con la cimetidina en la profilaxis del sangrado asociado al ulcus de estrés.^{12,38,41,52,64,68,70,78-84} Asimismo ha habido una gran controversia acerca de la superioridad de los antiácidos sobre la cimetidina tanto en la profilaxis como en la capacidad de control del pH gástrico.

Shuman et al.³⁹, en la revisión previamente reseñada obtuvieron inicialmente una superioridad de los antiácidos respecto a la cimetidina, ya que en los primeros la incidencia de sangrado era menor. Esto era así cuando examinaron los estudios en los que utilizaron el sangrado oculto como criterio mínimo de sangrado: Sucedió en 5 de los 188 pacientes que recibieron antiácidos (3.7%) en comparación con 31 de los 178 que recibieron cimetidina (17.4%).

Sin embargo, cuando revisaron los estudios en que se utilizó el

sangrado "abierto" como el criterio mínimo de hemorragia, no hubo diferencia en cuanto a la prevención del sangrado entre la cimetidina y los antiácidos: Tuvo lugar en 25 de los 458 pacientes que recibieron antiácidos (3.3%) en relación a los 11 de los 402 que habían recibido cimetidina (2.7%). Los autores concluyeron que la cimetidina y los antiácidos son igualmente efectivos en la prevención de la hemorragia en los pacientes de unidades de cuidados intensivos tanto médicos como quirúrgicos. Lacroix et al.⁶³, hicieron una revisión de 15 trabajos randomizados realizados antes de 1986 sobre la profilaxis con cimetidina y/o antiácidos del sangrado gastrointestinal alto asociado a ulcus de estrés y llegaron a la misma conclusión que Shuman et al.. Es decir, que tanto la cimetidina como los antiácidos son eficaces en prevenir el sangrado por ulcus de estrés.

Exclusivamente ranitidina:

Morris et al.⁴⁶, como ya hemos mencionado, estudiaron 37 pacientes críticos en ventilación mecánica y compararon bolos de ranitidina (50 mgrs c/6 hr) [grupo 1] con infusiones continuas a dosis bajas (125 microgrs/Kg/hr) [grupo 2] y a dosis altas (250 microgrs/Kg/hr) [grupo 3] del fármaco. El número de muestras de jugo gástrico varió entre 231 y 384 por grupo durante el período de tratamiento. En los tres grupos, durante el tratamiento, el porcentaje medio de muestras con un pH gástrico menor de 4 (riesgo de sangrado) disminuyó del 44% al 17% en el grupo 1, del 53% al 16% en el grupo 2, y del 47% al 17% en el grupo 3. Los tres fueron igualmente eficaces en el control del pH y los autores destacaron el hecho de que 13 de los 37 pacientes tenían un pH gástrico superior a 4 desde el período de control sin recibir aún tratamiento. Además, el 36% de las muestras

de jugo gástrico fueron positivas (test positivo para detección de sangre "oculta") pero, en cambio, no hubo ningún caso de sangrado macroscópico. Los autores concluyeron que la infusión continua de ranitidina es un concepto atractivo y útil pero debe de utilizarse precedida de una dosis de carga para conseguir un pH elevado lo más rápidamente posible. También concluyeron que la presencia de sangre oculta en el aspirado gástrico no se correlacionaba con el pH, no se afectaba por la terapéutica con ranitidina, no indicaba hemorragia inminente y que su detección es muy improbable que sea de algún valor clínico.

Bloqueantes H₂ y antiácidos vs placebo:

Si se desea conseguir con fines de profilaxis una aclorhidria casi total ésto se puede conseguir administrando simultáneamente cimetidina o ranitidina, ya sea en bolos o en infusión continua, con antiácidos.¹⁰¹ Sin embargo, esta terapéutica puede ser muy tediosa y consumir mucho tiempo. Más aún, hasta la fecha no hay evidencia en la mayoría de los pacientes de que esta terapéutica combinada sea superior a la de cada uno de los fármacos por separado en conseguir una profilaxis adecuada del sangrado asociado a ulcus de estrés.

En otro estudio del que ya hemos hecho mención, Reusser et al.¹⁶, estudiaron a 40 pacientes críticos neuroquirúrgicos (Glasgow Coma Score de 5 como promedio) sometidos a ventilación mecánica no prolongada (≤ 7 días) y los randomizaron o a servir como grupo de control o a recibir tratamiento inicialmente con ranitidina 50 mgrs/iv/c/8 hrs. Si más de dos pH gástricos eran <4, la ranitidina se incrementó a 50 mgrs/iv/c/6 hrs. Si posteriormente más de un pH gástrico era aún <4, se añadían antiácidos a la dosis necesaria para

mantener un pH ≥ 4 . Los pacientes en el grupo tratado tuvieron un promedio de 3.3 factores de riesgo de sangrado y de 3.4 en los del grupo control, entendiendo como factores de riesgo la presencia de una lesión intracraneal severa aguda, de fallo respiratorio, de sepsis, de ictericia y de coagulación intravascular diseminada. A los pacientes se les hizo una endoscopia en las primeras 12 horas de la randomización y al quinto día tras el comienzo del estudio. La incidencia de lesiones gastroduodenales asociadas al estrés fué del 26% inicialmente y, al quinto día, del 66% en el grupo de control y del 74% en el grupo tratado. Ninguno de los pacientes estudiados tuvo una hemorragia gastrointestinal relevante. Los autores concluyeron que su tratamiento con ranitidina sólo o asociada a antiácidos aumentó de forma eficaz el pH pero no afectó ni la incidencia ni la extensión de las lesiones gastroduodenales. Y, además sugirieron que en pacientes de UCI con factores de riesgo comparables podría no ser necesaria la profilaxis rutinaria de las lesiones asociadas al estrés. De este estudio nos llama la atención la no utilización de parámetros que permitan concluir que los pacientes tenían un nivel similar de gravedad, tales como el Apache II o de parámetros que permitan inferir que los pacientes estaban en estrés metabólico tales como la excreción de nitrógeno urinario¹⁰² o la excreción de 3-metilhistidina¹⁰³ en orina de 24 horas. Además la insuficiencia respiratoria con ventilación mecánica no prolongada, y probablemente la prolongada como más adelante exponremos, se ha demostrado que no constituye un factor de sangrado por ulcus de estrés.¹⁰ Ya, por último, no consta en este estudio si los pacientes recibieron o no soporte nutricional que podría constituir por sí solo un método eficaz de profilaxis del sangrado por ulcus de estrés.

Ranitidina vs antiácidos:

Noseworthy et al.⁵⁸, en un estudio de corta duración (duración del protocolo: de 48 a 72 horas) fueron randomizados 86 pacientes críticos para recibir antiácidos (30 ml/SNG/hr: lo necesario para mantener un pH gástrico >4) o ranitidina (50 mgrs/IV/c/6 hrs, dosis que se incrementaba a 75 mgrs/IV/c/6 hrs si no se conseguía un pH>4). Los pH se midieron en el laboratorio usando un electrodo utilizado para este fin. En seis pacientes (15%) de los 42 tratados con ranitidina y otros seis (13%) de los 44 que recibieron antiácidos no se pudo controlar el pH gástrico pese al incremento de las dosis. Sólo un paciente, que pertenecía al grupo de los antiácidos, presentó sangrado gastrointestinal abierto demostrándose con endoscopia que estaba asociado a lesiones secundarias al estrés. Los autores concluyeron que la ranitidina por vía intravenosa a una dosis de 200 mgrs/día era tan eficaz como los antiácidos tanto en la reducción del pH gástrico como en prevenir el sangrado gastrointestinal asociado al ulcus de estrés.

Ranitidina vs cimetidina:

More et al.⁹⁹, en 1985, hicieron un estudio prospectivo, randomizado para determinar el grado de control del pH gástrico comparando cimetidina y ranitidina. La ranitidina en dosis de hasta 300 mgrs/día mantuvo un pH >4 en el 50% de los pacientes, mientras que la cimetidina en dosis de hasta 2400 mgrs/día sólo fue eficaz en mantener ese pH en un 18% de los pacientes. De este estudio se podría deducir que la ranitidina es superior a la cimetidina en el control del pH gástrico. Sin embargo, las dosis de cimetidina y ranitidina no fueron comparables, el pH gástrico no fué controlado adecuadamente

por ninguno de los dos fármacos (asumiendo que su medición fuese la adecuada) y sólo hubo un caso de sangrado entre los pacientes estudiados.

Reid et al.⁹⁶, en 1986, en un estudio con pacientes críticos ya mencionado en este trabajo, compararon una infusión continua de cimetidina con una de ranitidina y no encontraron diferencias significativas en cuanto al sangrado o la mortalidad entre los dos grupos de pacientes.

De todo lo anteriormente expuesto podríamos concluir que tanto la cimetidina como la ranitidina no son consistentemente eficaces en mantener un pH gástrico elevado y que probablemente la infusión continua de cualquiera de los dos fármacos sea más eficaz que la terapéutica intermitente con bolos de medicación. También podría ocurrir que ambos sean eficaces en la profilaxis del sangrado por ulcus de estrés aunque no logren mantener un pH firmemente elevado debido a que tengan efectos citoprotectores sobre la mucosa, aunque estos últimos son bastante difíciles de cuantificar.^{104,105}

En resumen, podemos inferir que la cimetidina y la ranitidina intravenosa y probablemente la famotidina administradas en bolos intermitentes o en infusión continua parecen ser más eficaces que el placebo en prevenir el sangrado clínicamente importante en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos y son, aproximadamente, tan eficaces como los antiácidos intragástricos o, como veremos posteriormente, como el sucralfato para este mismo fin.

Sucralfato

Es una sal no absorbible básica de aluminio de octasulfato de sacarosa. Se ha demostrado que protege a la mucosa gástrica del daño

producido experimentalmente, impide la hemorragia por úlceras de estrés y cura las úlceras pépticas.¹⁰⁶ Los mecanismos por los cuales el sucralfato ejerce su acción farmacológica parecen ser múltiples¹⁰⁷ ya que presenta una gran variedad de interacciones con la mucosa gastroduodenal. Revisaremos a continuación estos mecanismos:¹⁰⁸

* Adsorción de pepsina y sales biliares:

El sucralfato se une a la pepsina, inhibiendo la actividad péptica, y a las sales biliares. Cuando entra en contacto con el jugo ácido del estómago, se hace viscoso, adhiriéndose a la mucosa y a los sitios de ulceración creando una barrera protectora contra el ácido, la pepsina y otros agentes nocivos de la misma.¹⁰⁹ Más aún, se ha demostrado que el sucralfato no necesita de un medio ácido para proteger a la mucosa y es, por tanto, eficaz a un pH casi neutro cuando está inhibida la secreción gástrica.¹¹⁰

* Acción citoprotectora del sucralfato:

El sucralfato, además de adherirse a la superficie de la mucosa y de su interacción con factores intraluminales como la pepsina o los ácidos biliares, es un agente que interacciona con la mucosa e impide el daño tanto a las capas superficiales como profundas de la misma. Esta acción citoprotectora de la mucosa puede ser debida, en parte, a la síntesis y/o liberación de prostaglandinas endógenas e involucra, aunque sea parcialmente, a diversos factores defensivos como, por ejemplo, la secreción de moco, bicarbonato y el flujo sanguíneo hacia la misma.¹¹¹

* Interacción entre el sucralfato y la secreción de moco y bicarbonato:

La capa moco-bicarbonato en la superficie del epitelio gástrico, como ya hemos reseñado con anterioridad en éste estudio, es importante para la formación del microclima alcalino de la superficie de la mucosa. El sucralfato, o sus productos, estimulan la secreción de moco¹¹² y de bicarbonato por la mucosa gástrica.

* Protección de daño contra la zona proliferativa:

La zona proliferativa es el área de la mucosa donde se forman células nuevas. Los agentes que impiden el daño a la zona proliferativa parecen que permiten que la mucosa se renueve y se repare a sí misma rápidamente. El sucralfato es uno de los fármacos que impide el daño a la zona proliferativa.¹¹³

* Protección de la integridad vascular:

El sucralfato y sus derivados protegen la estructura de la integridad microvascular de la mucosa. Y esta vasoprotección estructural se relaciona directamente con la protección funcional del flujo sanguíneo vascular que va a recibir la misma. La microcirculación es extremadamente importante en mantener la oxigenación y el transporte de nutrientes a las diversas capas de la mucosa. Y, además, es el lugar más precoz donde le producen el daño los diversos agentes nocivos.

Los mecanismos fundamentales de la gastroprotección ("citoprotección") ante un proceso agudo contra la mucosa parecen ser el mantenimiento del flujo sanguíneo y la restitución epitelial (o sea, la emigración de células para reparar el daño a la superficie

epitelial). La preservación estructural y funcional de la microcirculación gástrica es un prerrequisito imprescindible para que se pueda producir la restitución. En cambio, ante un proceso de protección a largo plazo ("crónico") los mecanismos fundamentales de defensa de la mucosa son la secreción adecuada de moco y bicarbonato y la proliferación celular que producirá la formación de un tejido de granulación y la reepitelización.

La gastroprotección aguda que produce el sucralfato parece deberse, además de al aumento ya mencionado de la síntesis de prostaglandinas, a la unión a grupos sulfidrilos proteicos endógenos de la mucosa gástrica. Y su mecanismo de acción sería el siguiente: Tras la protección precoz de la microcirculación y del mantenimiento del flujo sanguíneo producido por el sucralfato, junto con la protección de la zona proliferativa ya reseñada, la restitución rápida reparará el daño epitelial inicial que se le infringió a la mucosa. En la tabla IV se muestran los mecanismos de acción más relevantes de la gastroprotección aguda producida por el sucralfato.

Ya, por último, para finalizar este apartado debemos mencionar la acción antibacteriana que "per se" tiene el sucralfato y que no se debe, exclusivamente, a que este fármaco no produce un incremento relevante del pH gástrico. Tryba et al.¹¹⁴, demostraron que aunque los pacientes tuvieran un $\text{pH} > 3.5$, el sucralfato sigue manteniendo su acción antibacteriana en el jugo gástrico. A esta acción, en buena parte, le han atribuido estos autores el descenso publicado de la incidencia de neumonías nosocomiales en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica que recibieron tratamiento profiláctico del sangrado por ulcus de estrés con sucralfato.

Revisaremos a continuación los estudios más relevantes realizados

TABLA IV. MECANISMOS DE ACCION DEL SUCRALFATO EN LA GASTROPROTECCION AGUDA.

Acción del sucralfato	Importancia
Unión a grupos sulfidrilos endógenos	++
↑ Prostaciclina, ↓ síntesis tromboxano A	++
↑ Síntesis prostaglandinas	+
Protección de la integridad vascular	++
Protección de la zona proliferativa	++
Estimulación de la restitución epitelial	++
↑ Secreción de moco y bicarbonato	+
↓ Pepsina y ácidos biliares	+

con el sucralfato que lo han comparado en la profilaxis del sangrado por úlceras de estrés con los antiácidos^{49,56,57,86}, con antiácidos y bloqueantes H₂^{50,85} y con la ranitidina⁶⁷.

Sucralfato vs antiácidos:

Borrero et al.⁵⁶, en 1985, hicieron un estudio prospectivo, randomizado, en 155 pacientes críticos ingresados en una unidad médico-quirúrgica de cuidados intensivos sin hacer constar que estuvieran en ventilación mecánica. Setenta y cinco pacientes recibieron antiácidos horarios (de 30 a 60 ml según el pH gástrico) y los 80 restantes pacientes recibieron sucralfato (1 gr c/6 horas). Los pacientes de ambos grupos tenían un promedio de 2.7 factores de riesgo de sangrado. Se definió como criterio de sangrado la existencia de uno de los tres siguientes hallazgos: a) sangrado evidente o aspirados en posos de café por la sonda nasogástrica; b) melenas o un descenso en el hematocrito; c) tres tests de sangre oculta positivos consecutivos. Sólo se hizo gastroscopia si había evidencia de sangrado continuo que necesitara transfusiones de sangre. La duración media del tratamiento fué muy escasa, siendo alrededor de 2.5 días en ambos grupos. Sólo presentaron evidencia de sangrado 2 de los 75 pacientes (2.6%) que recibieron antiácidos y 3 de los 80 que recibieron sucralfato (3.8%). Ninguno de los sangrados requirió transfusión o cirugía. Los autores concluyeron que por su costo, facilidad de administración, ahorro del trabajo de la enfermería y escasos efectos secundarios, el sucralfato era el sustituto ideal de los antiácidos en la prevención del sangrado en los pacientes críticos.

También Borrero et al.⁸⁶, en 1986, hicieron otro estudio prospectivo, randomizado en 50 pacientes que habían sido sometidos a cirugía de aorta abdominal y estaban ingresados en una unidad quirúrgica de cuidados intensivos. Tampoco consta si estuvieron o no en ventilación mecánica. Veinticinco pacientes recibieron sucralfato (1 gr c/ 6 horas) y los otros 25 recibieron un antiácido (30 ml inicialmente y la dosis se doblaba hasta conseguir un $\text{pH} > 3.5$). Los pacientes tuvieron un promedio de alrededor de 2 factores de riesgo de sangrado por paciente. Se utilizó como criterio de hemorragia gastrointestinal la presencia de sangre en el aspirado gástrico o, tres tests positivos consecutivos de sangre oculta. No consta que se hicieran estudios endoscópicos. No refieren el tiempo durante el cual los pacientes estuvieron en el protocolo. Sólo sangró un paciente que estaba en el grupo del sucralfato y el sangrado se controló tras corregir la coagulopatía que presentaba. Los autores resolvieron que el sucralfato era una alternativa excelente a los antiácidos en ese grupo de pacientes y que además ahorra mucho tiempo de enfermería.

Tryba⁴⁹, en 1987, hizo un estudio prospectivo, randomizado, en 100 pacientes con alto riesgo de sangrado en una unidad quirúrgica de cuidados intensivos. Cincuenta pacientes recibieron sucralfato (1 gr c/4 hrs) y los otros 50 un antiácido cada 2 horas. Se utilizó como criterio de hemorragia gastrointestinal alta la existencia de sangrado visible macroscópicamente (hematemésis, aspirado sanguinolento o melenas). Sólo se hizo gastroscopia si se juzgó clínicamente necesario o si había un sangrado prolongado (más de 3 horas). La duración media del tratamiento fué de 6 días en ambos grupos y los enfermos estuvieron en ventilación mecánica un promedio

alrededor de 5 días en el grupo que recibió antiácidos y de 6 días en el grupo que recibió sucralfato. Sólo hubo un caso de hemorragia visible macroscópicamente en cada grupo y la incidencia de neumonía nosocomial fué 3 veces más frecuente en los pacientes que recibieron antiácidos (11 de 32 = 34%) que en aquellos que recibieron sucralfato (3 de 29 = 10%). El autor infirió que el sucralfato además de proteger adecuadamente contra el sangrado, minimiza el riesgo de neumonía causado por infección por la ruta gastropulmonar en estos pacientes críticos.

Bresalier et al.⁵⁷, en 1987, hicieron un estudio prospectivo y randomizado en 74 pacientes críticos ingresados en las unidades médica, quirúrgica o de quemados de cuidados intensivos de un hospital. No consta si los pacientes estaban o no en ventilación mecánica y se excluyeron aquellos que recibían más de 50 ml/hr de nutrición enteral. Treinta y seis pacientes tomaron antiácidos (30 ml inicialmente y posteriormente la cantidad necesaria para mantener un $\text{pH} > 4$) y a 38 pacientes se les administró sucralfato (1 gr c/4 horas). Los pacientes tenían que tener un mínimo de 2 factores de riesgo de sangrado para entrar en el estudio. Se clasificaron a los pacientes según presentaran : sangrado significativo, sangrado no significativo abierto (cualquier sangrado grosero que podía aclararse tras lavado con 2 litros de salino) y sangrado no significativo oculto (3 tests consecutivos positivos para detectar sangre oculta). Se hizo endoscopia a todos los pacientes con sangrado significativo. La duración media del tratamiento fué alrededor de 2.5 días en ambos grupos de tratamiento. Sólo un paciente de los 74, que estaba en el grupo del sucralfato, tuvo sangrado significativo. Los autores concluyeron que el sucralfato era

seguro y eficaz y que tenía menos efectos secundarios que los antiácidos en la profilaxis del sangrado asociado al estrés de los pacientes críticos..

Cannon et al.⁸⁵, en 1987, hicieron un estudio prospectivo y randomizado en 59 pacientes críticos, en ventilación mecánica, ingresados en una unidad médico-quirúrgica de cuidados intensivos. De ellos, 21 recibieron cimetidina (300 mgrs/IV/c/6 horas), 19 antiácidos (de 30 hasta 120 ml, según el pH) y 19 recibieron sucralfato (1 gr/SNG/c/6 horas). A 22 se les administró concomitantemente nutrición enteral. Entre los factores de riesgo analizados se observó que había una mayor incidencia de fracaso renal agudo en el grupo tratado con antiácidos. Se consideró que existía un sangrado gastrointestinal significativo abierto si había sangre franca, o posos de café con un test positivo para sangre oculta en los aspirados gástricos. También se registró la presencia de sangre oculta bastando para ello simplemente que hubiera un test positivo para su detección. No se hicieron estudios endoscópicos. La duración media de la ventilación mecánica y del tratamiento fué de unos 5 días en el grupo con cimetidina y antiácidos y de unos 4 días en el grupo del sucralfato. Sólo 5 pacientes (8%) tuvieron sangre roja brillante por la SNG, 4 en el grupo de los antiácidos y 1 en el grupo de la cimetidina. Estos pacientes no requirieron ni endoscopias ni cirugía. Los autores concluyeron que el sucralfato es más eficaz y que tiene una mejor relación coste-eficacia que los antiácidos o la cimetidina en el grupo que estudiaron de pacientes críticos, para la profilaxis del sangrado por ulcus de estrés.

Driks et al.⁵⁰, en 1987, hicieron un estudio prospectivo, randomizado, en 130 pacientes críticos en ventilación mecánica,

ingresados en las unidades de cuidados intensivos médica, quirúrgica o coronaria de un mismo hospital. De ellos, 61 recibieron sucralfato (1 gr/SNG/c/6 horas) y 69 terapéutica convencional con: antiácidos (39 a dosis "estándar"); bloqueantes H₂ (17 recibieron dosis "estándar" de cimetidina o ranitidina); o con ambos (13 pacientes). De los pacientes con sucralfato, 21 (34%) recibieron nutrición enteral en comparación con 34 (49%) en el grupo antiácidos-bloqueantes H₂. No se describen los factores de riesgo de sangrado de los pacientes investigados. Se utilizó como criterio de sangrado la presencia en los aspirados nasogástricos de sangre roja brillante, posos de café o sangre oculta, realizando éste último diagnóstico con el test del guayaco. No se hicieron estudios endoscópicos. Los pacientes del grupo de sucralfato estuvieron unos 13 días en ventilación mecánica y los del grupo antiácido-bloqueantes H₂ unos 9 días. Sólo 2 pacientes en el grupo del sucralfato y 1 paciente en el otro grupo presentaron sangre roja brillante por sonda nasogástrica. Uno de los pacientes que sangraron en el grupo del sucralfato falleció por sangrado gastrointestinal masivo. Los dos restantes pacientes que sangraron se controlaron con tratamiento médico. Desarrollaron neumonía nosocomial 7 pacientes (11.5%) del grupo del sucralfato y 16 (23%) del grupo antiácidos-bloqueantes H₂. La mortalidad comunicada fué 1.6 veces mayor en el grupo antiácidos-bloqueantes H₂. Los autores resolvieron que en pacientes críticos en ventilación mecánica el uso de un agente profiláctico del sangrado por ulcus de estrés como el sucralfato, que protege la barrera ácida gástrica natural contra el sobrecrecimiento bacteriano, puede ser preferible al uso de antiácidos o bloqueantes H₂. Y en cuanto a la incidencia de neumonía nosocomial, aunque reconocieron que sus

resultados quedaban cortos para obtener una significación estadística, sugirieron que los agentes que elevan el pH gástrico, al favorecer la colonización del estómago con bacilos gram negativos, aumentarían su presentación en los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica.

Sucralfato vs ranitidina:

Laggner et al.⁶⁷, en 1989, hicieron un estudio prospectivo, randomizado, en 32 pacientes críticos en ventilación mecánica prolongada. De ellos 16 recibieron ranitidina (50 mgrs/IVc/4 hrs y se incrementó la dosis a 100 mgrs si el pH era menor de 3.5) y a los restantes 16 se les administró sucralfato (1 gr/SNG/c/4 hrs). Todos los pacientes recibieron nutrición parenteral total. Entre los factores de riesgo de sangrado destacaba la incidencia notable de trastornos de coagulación y en especial el deterioro de la función renal (7 de los 16 pacientes en el grupo de sucralfato y 6 de 16 en el de la ranitidina) en los enfermos investigados. O sea, los grupos estudiados tenían un riesgo muy elevado y además muy similar de sangrado. Se consideró como sangrado gastrointestinal alto significativo a la presencia de sangre visible macroscópicamente en los aspirados gástricos y/o hematemésis. No se hicieron estudios endoscópicos para evaluar el daño a la mucosa. La duración de la ventilación mecánica fué comparable en ambos grupos y fué como promedio de unos 7.5 días. Tres pacientes (18.7%) en el grupo del sucralfato y 9 (56.2%) en el de la ranitidina sangraron al final del estudio. Dos de los 3 pacientes sangrantes en el grupo del sucralfato se controlaron sólo con transfusión y el tercero falleció como consecuencia del sangrado. Y 7 de los 9 del grupo de la ranitidina

también requirieron transfusión y falleció otro paciente por sangrado gastrointestinal alto.

Desarrollaron neumonía nosocomial 2 pacientes tratados con ranitidina y en ninguno con sucralfato. La mortalidad fué del 50% (8 de 16 pacientes) en cada uno de los dos grupos estudiados. Los autores concluyeron que en pacientes críticos con ventilación mecánica prolongada, el sucralfato previene de forma significativa el sangrado gastrointestinal menor mejor que la ranitidina. Sin embargo, en el grupo de pacientes estudiados ni el sucralfato ni la ranitidina pudo prevenir el sangrado gastrointestinal alto significativo. Asimismo concluyeron que la incidencia baja de neumonía nosocomial encontrada en los pacientes tratados con sucralfato estaba de acuerdo con los estudios más recientes realizados sobre esta materia.^{49,50}

En resumen, los estudios mencionados^{48,49,67,86} sugieren que el sucralfato es tan eficaz como los antiácidos intragástricos o los bloqueantes H₂ en la prevención del sangrado por ulcus de estrés. Más aún, el sucralfato que puede servir como agente profiláctico sin elevar el pH gástrico, podría tener para ese cometido ventajas teóricas sobre los antiácidos o los bloqueantes H₂, ya que estos últimos al elevar el pH intragástrico producen sobrecrecimiento bacteriano en el estómago y colonización retrógrada de la faringe, predisponiendo a los pacientes a que adquieran neumonías nosocomiales.¹¹⁵ En algunos estudios publicados en la literatura^{50,116}, la prevalencia de neumonía nosocomial en los enfermos tratados con sucralfato no fué menor de una forma significativa que la de los que recibieron bloqueantes H₂, antiácidos o ambos. En otro estudio⁴⁹, también reseñado anteriormente, la prevalencia de neumonía nosocomial fué menor de una forma significativa en los pacientes

tratados con sucralfato que en aquellos que recibieron antiácidos (10 vs 34%), pero fué similar en el pequeño estudio de Laggner et al.⁶⁷ en que, como ya hemos dicho, comparó sucralfato y ranitidina en pacientes recibiendo ventilación mecánica. Todo ello parece indicar que aún no es definitiva la idea de que en los pacientes críticos la profilaxis del sangrado por ulcus de estrés con sucralfato se asocia con una morbilidad pulmonar menor que con los antiácidos o los bloqueantes H₂.

Nutrición enteral

La nutrición, por sí misma, también puede ofrecer protección contra las úlceras de estrés. Fué en pacientes quemados^{117,118} y en un estudio aislado¹¹⁹ donde se observó por primera vez, en unos trabajos retrospectivos y no controlados, la posibilidad de que la nutrición enteral sirviera como profilaxis del sangrado por ulcus de estrés.

Solem et al.¹¹⁷, en 1979, en pacientes quemados potencialmente recuperables a los que se les dió antiácidos y una dieta de formula definida (elemental), encontraron una incidencia menor de la esperada de sangrado abierto gastrointestinal. Sólo 3 pacientes sangraron, en claro contraste con los 14 a 26 previstos.

Choctaw et al.¹¹⁸, en 1980, compararon también retrospectivamente dos grupos de pacientes con quemaduras del 20% al 80% de la superficie corporal. Un grupo recibió la nutrición oral habitual mientras que el otro recibió una infusión continua de una dieta elemental. Hubo hemorragia gastrointestinal alta significativa en 77 pacientes alimentados con la dieta habitual en comparación con sólo un 3% de los 69 pacientes a los que se les administró la dieta elemental. Además ningún paciente con la dieta elemental requirió

cirugía por el sangrado y, en cambio, si lo necesitaron dos pacientes que recibieron la dieta habitual.

Pingleton et al.¹²⁰, estudiaron retrospectivamente la incidencia de sangrado gastrointestinal en pacientes en fallo respiratorio que requirieron ventilación mecánica. Se definió como hemorragia gastrointestinal alta a la existencia de : tres tests consecutivos positivos para sangre oculta; aspirados nasogástricos claramente sanguinolentos; hematemésis; y melenas. No se hicieron endoscopias. En los 14 pacientes ventilados que recibieron nutrición enteral no hubo ningún caso de sangrado gastrointestinal significativo en comparación con los 6 de los 14 pacientes ventilados que sólo tomaron antiácidos y en 2 de los 7 pacientes ventilados a los que solo se les administró cimetidina.³³ Los autores postularon que la nutrición enteral era eficaz porque amortiguaba la acidez gástrica ("alcalinización dilucional": es decir, la protección se conseguía al aumentar el pH gástrico) y concluyeron que el papel de la nutrición enteral en los pacientes críticos podría incluir no sólo la protección contra la malnutrición sino también la protección contra el sangrado gastrointestinal alto.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar los beneficios potenciales de la profilaxis del sangrado por ulcus de estrés con nutrición enteral. Revisaremos a continuación los cuatro más importantes que mostramos en la tabla V :

*** Elevación del pH gástrico:**

Los primeros estudios clínicos plantearon, como ya hemos mencionado, que la protección la conseguía la llamada alcalinización dilucional.^{117,118,120} Existen pocos datos que apoyen ésta hipótesis. Más

TABLA V. MECANISMOS DE ACCION PROPUESTOS PARA EXPLICAR LA EFICACIA DE LA PROFILAXIS DE LAS ULCERAS DE ESTRÉS POR LA NUTRICION ENTERAL.

* Incremento del pH gástrico

* Liberación de prostaglandinas

* Aporte de substratos energéticos:

Teoría del déficit de energía

Teoría del aumento del volumen
intragástrico

* Efecto intrínseco de la nutrición

aún, existen datos de todo lo contrario y de que incluso el pH alcalino de muchas dietas enterales tiene bastante poca importancia en este tipo de profilaxis. Valentine et al.¹²¹, estudiaron el pH gástrico (con tiras indicadoras con un rango de 0 a 6) en 20 pacientes consecutivos que ingresaron en una unidad quirúrgica de cuidados intensivos y que recibieron, 10 de ellos, nutrición intragástrica y los otros 10 nutrición intraduodenal. En los enfermos que se les administró la nutrición intragástrica en el 54% (120) de 223 determinaciones de pH, el pH gástrico fué ≥ 5 , en comparación con sólo el 23% (33) de 143 aspirados en los pacientes que recibieron la nutrición intraduodenal. En ninguno de los grupos hubo sangrado gastrointestinal abierto. Los autores resolvieron que sus datos indican que la nutrición enteral por si sólo raramente neutraliza de una forma adecuada la acidez gástrica y que es, si se utiliza sólo, una profilaxis insuficiente del sangrado por estrés en los pacientes críticos.

Rigaud et al.⁷², estudiaron el efecto de la nutrición enteral sobre el pH intragástrico (medido con un electrodo intragástrico conectado a un medidor de pH con registro continuo) en 12 pacientes bronquíticos crónicos que requirieron ventilación mecánica por agudizaciones de su enfermedad de base. La proporción de tiempo durante el cual el pH alcanzó cifras <4 fue del 55% cuando los pacientes no recibían nutrición enteral (primer día del estudio: 0 Kcal/día) en comparación al 76% cuando recibían 1500 Kcal/día de nutrición enteral (cuarto día del estudio). O sea, no sólo no se elevaba el pH, sino que disminuyó de forma significativa cuando los pacientes recibían 1500 Kcal/día. Además de la nutrición enteral, los

pacientes fueron randomizados a recibir placebo o ranitidina (un bolo seguido de infusión continua). Y a pesar de conseguir niveles séricos de ranitidina superiores a los que producen un 50% de actividad antisecretora, el tratamiento con ranitidina fracasó en más de un tercio del tiempo (un 35%) en mantener un pH gástrico superior a 4. Debido a ello los autores no recomiendan el uso de la ranitidina por su escaso efecto sobre el pH intragástrico.

* Liberación de prostaglandinas:

Se ha planteado que la liberación de prostaglandinas por la mucosa gástrica es en parte la responsable de los efectos beneficiosos de la nutrición enteral, sobre todo cuando se administra glucosa al 25% por dicha vía enteral.

Ephgrave y Horton¹²², compararon en animales diversas concentraciones de glucosa (5%, 10%, 25%, 50%) con antiácidos. Todas las concentraciones de glucosa protegieron más que el control pero sólo la glucosa al 25% fué tan eficaz como los antiácidos. Los autores postularon que la glucosa hipertónica protegía contra el daño a la mucosa gástrica liberando prostaglandinas endógenas mediante el aumento que producían en la osmolaridad. Sin embargo, en otro estudio del mismo grupo¹²³, demostraron que el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas no disminuía el efecto protector de la glucosa hipertónica sobre la mucosa gástrica. En resumen, se puede afirmar que aún no está totalmente definido el papel de las prostaglandinas endógenas en la citoprotección gástrica.

* Aporte de substratos energéticos (teoría del déficit de energía y del aumento del volumen intragástrico):

Esta teoría implica al aporte de substratos energéticos, por parte de la nutrición enteral, directamente a las zonas vulnerables de la mucosa gástrica como el mecanismo responsable de la protección del desarrollo de ulcus de estrés en éstos pacientes.

Lally et al.¹²⁴, demostraron que dietas enterales poliméricas y elementales e incluso glucosa pura al 25% (pH=3.66), en un modelo animal de ulcus de estrés, impedían el desarrollo de las lesiones por estrés tan eficazmente como los antiácidos. Como la glucosa protegía la mucosa pero no puede amortiguar el ácido, ellos atribuyeron su eficacia al aporte directo de substratos energéticos al fundus gástrico. La mucosa gástrica se ha observado que tiene unos depósitos de glucógeno extremadamente bajos y que, por tanto, depende de un flujo continuo de substratos para su metabolismo.¹²⁵ Y, en especial, el fundus gástrico es el área gástrica que tiene los menores depósitos de glucógeno y es también la zona más propensa al desarrollo de ulcus de estrés.²⁷ Por tanto, durante la situación de estrés se podría producir un déficit de energía intracelular y conducir a daño en la mucosa. Pero para aceptar que las dietas enterales protegen a la mucosa gástrica al aportar directamente moléculas de glucosa a las células vulnerables del fundus, habría que demostrar que los componentes no-carbohidratos de las dietas enterales no tienen el mismo efecto protector. Esto fue lo que hicieron Ephgrave et al.¹²⁶, que dieron a un modelo animal de ulcus de estrés (ratas sometidas durante 4 horas a estrés) volúmenes iguales de salino al 0.9%, glucosa al 25% y lípidos al 20% . Ambos nutrientes enterales redujeron de forma significativa las lesiones de la mucosa

comparado con el salino. Por tanto, como la glucosa y los lípidos eran igualmente eficaces en la prevención de las úlceras de estrés, la teoría de la repleción de la glucosa de los depósitos locales disminuidos de glucógeno no se pudo confirmar. Los autores apuntaron que el aumento del volumen intragástrico producido por el aporte de los nutrientes y, tal vez, el aumento del pH intraluminal producido por los mismos nutrientes podrían contribuir a la protección de la mucosa gástrica de las úlceras de estrés. Es decir, que los nutrientes podrían hacer variar el patrón de motilidad gástrica de unas contracciones prolongadas asociadas al estrés a unas contracciones breves, inocuas, asociadas a la nutrición. También hicieron referencia a que los nutrientes por vía enteral pueden estimular a receptores del antro y del duodeno e iniciar respuestas reflejas neurales protectoras de la mucosa gástrica y podrían, asimismo, inducir cambios en las hormonas gastrointestinales que tienen la capacidad de alterar tanto la motilidad como la secreción ácida gástrica.

* Efecto intrínseco de la nutrición:

El efecto citoprotectivo de la nutrición se puede extender mucho más allá del aporte intragástrico del soporte nutritivo. Animales sometidos a situaciones experimentales de estrés, junto a una privación aguda de nutrientes, presentaron un número mayor de erosiones gástricas que otros animales que sufrieron el mismo modelo de estrés pero que recibieron alimentación.¹²⁷ Quizás debamos de considerar la depleción nutritiva aguda como otro factor de riesgo en el desarrollo de ulcus de estrés, además de los ya mencionados anteriormente en este trabajo.¹²⁸ Y tal vez, el soporte nutritivo

global del paciente puede contribuir a mejorar los procesos de mantenimiento y reparación de la misma mucosa.

En resumen, estudios clínicos preliminares y algunos trabajos en animales sugieren que la nutrición enteral puede jugar un papel en la profilaxis del ulcus de estrés. Su mecanismo de acción es desconocido pero podrían participar una suma de respuestas neurales, hormonales y simplemente mecánicas (aumento del volumen intragástrico por parte de los nutrientes) más que un sólo factor. Y una de las ventajas inherentes de la nutrición enteral como método de profilaxis incluye, el que es un método no-invasivo y relativamente simple de administrar a los pacientes críticos¹²⁹, aunque no está exento de complicaciones, como por ejemplo la colonización traqueal.¹³⁰ Hace falta más información clínica, además de trabajos de laboratorio, antes de poder definir la contribución precisa de la nutrición enteral a la profilaxis del daño a la mucosa asociado al estrés.

Antimuscarínicos (pirenzepina)

La pirenzepina es un fármaco anticolinérgico relativamente específico de los receptores muscarínicos del estómago que consigue una actividad antisecretora gástrica significativa con una dosis que causa efectos secundarios anticolinérgicos mínimos. Por otra parte, ha sido utilizado con eficacia, como describiremos posteriormente, en la profilaxis del sangrado por ulcus de estrés.

Es el primer anticolinérgico con una especificidad alta para los receptores muscarínicos M_1 . Las células parietales del estómago, en su membrana basolateral, contienen estos receptores que pueden ser activados por la acetilcolina que proviene de la estimulación

nerviosa. La pirenzepina inhibe la unión de la acetilcolina a estos receptores y como consecuencia de ello, no aumentará el calcio intracelular y, por tanto, no podrá activar la bomba de protones (una H^+,K^+ -ATPasa) situada en la membrana luminal (o apical) de las células parietales con lo cual se reducirá la secreción de ácido por parte de dichas células.¹³¹

En su mecanismo de acción se ha descrito que es un inhibidor débil de la secreción gástrica³, y que mejora la secreción de moco y bicarbonato, además del aporte sanguíneo (la microcirculación) a la mucosa gástrica, deteriorado por la situación de estrés.

Tryba¹⁴, en 1988, realizó un estudio prospectivo, randomizado, en 400 pacientes críticos ingresados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica y de anestesia. Se excluyeron del estudio los pacientes que se preveía iban a necesitar una ventilación mecánica prolongada. Doscientos pacientes recibieron pirenzepina (50 mgrs/IV/en infusión continua) y los otros 200 ranitidina (200 mgrs/IV/ en infusión continua). Se consideró criterio diagnóstico de sangrado gastrointestinal alto la presencia de sangre visible macroscópicamente (en aspirado nasogástrico, hematemésis y melenas). Sólo se hizo gastroscopia si hubo necesidad clínica o si existía hemorragia prolongada. Para evaluar el riesgo de sangrado de los pacientes del estudio utilizaron el "TRS" (total risk score), que ya hemos comentado en este trabajo y que fue ideado por el autor. A los pacientes que tenían sonda nasogástrica se les hizo controles cada 8 horas de pH intragástrico con tiras indicadoras de pH. Ningún paciente recibió nutrición y la duración media del tratamiento fue de 4 días. También se estudió la incidencia de neumonía nosocomial, pero sin utilizar cáteter telescopado para el diagnóstico y empleando

critérios poco estrictos para definir una neumonía nosocomial. Sangraron 9 pacientes, 6 en el grupo de la ranitidina y 3 en el de la pirenzepina. Tres de los 6 del grupo de la ranitidina necesitaron transfusión y dos de ellos cirugía para el control de la hemorragia. De los 9 enfermos que sangraron, 7 eran de un riesgo muy elevado de sangrado y los 7 fallecieron. Los pH intragástricos fueron menores de una forma significativa en el grupo de la pirenzepina respecto al de la ranitidina. Veinte pacientes (5%) presentaron neumonía, 14 de ellos estaban en tratamiento con ranitidina y 6 con pirenzepina. De los enfermos que necesitaron ventilación mecánica, 8 (28.6%) de los 28 que recibieron ranitidina y 3 (9%) de los que se les administró pirenzepina, desarrollaron neumonía. El autor llegó a la conclusión de que, a pesar de conseguir pH significativamente menores que la ranitidina, la pirenzepina permite una profilaxis adecuada del sangrado por úlcus de estrés y, además, minimiza el riesgo de neumonía causado por infección por la vía gastropulmonar. Y también añadió que, son de una eficacia comparable para la profilaxis del sangrado la pirenzepina por vía parenteral y, el sucralfato y los antiácidos, por vía enteral. Señaló, además, que se puede conseguir una mejor eficacia de la profilaxis del sangrado por estrés si se combina la pirenzepina con otros agentes profilácticos y que es posible obtener una capacidad antisecretora mayor cuando se la combina con antagonistas de los receptores H₂. Así, en un estudio previo, Tryba et al.¹¹⁶, en 1985, en 100 pacientes en que todos recibieron pirenzepina además de sucralfato, cimetidina o antiácidos, la incidencia de sangrado importante fué del 0,0, y 6% respectivamente. Y el mismo Tryba, en otro trabajo¹³², comparó en la profilaxis del sangrado agudo gastrointestinal alto, cimetidina 800

ó 1200 mgrs/IV/día, 30 ml de antiácidos c/2 horas y pirenzepina 30 mgrs/IV/día utilizados individualmente o en diversas combinaciones y encontraron que la combinación de dos o tres fármacos era superior a cada uno por separado en la prevención del sangrado. En otro estudio en ésta misma línea, More et al.¹⁰⁰, hicieron un estudio prospectivo y randomizado en 49 pacientes críticos. Los enfermos tenían como promedio, utilizando un score ideado por los mismos autores y que ya hemos mencionado anteriormente en este trabajo, de 3.6 factores de riesgo de sangrado por ulcus de estrés. Los pacientes recibieron pirenzepina (17 de ellos) con tres incrementos de dosis si no conseguían un pH>4: 7.5 mgrs/IV/c/6 hrs; 7.5 mgrs/IV/c/4 hrs y 15 mgrs/IVc/4 hrs. Y ranitidina (32 pacientes), también con tres incrementos de dosis si tampoco se conseguía un pH>4: 50 mgrs/IV/c/6 hrs; 50 mgrs/IV/c/4 hrs y 100 mgrs/IV/c/4 hrs. Los pacientes estuvieron un promedio de 170 horas en el estudio y el pH se midió con tiritas indicadoras, de utilidad acreditada, según los autores, con un estudio previo.¹³³ Se obtuvo un pH>4 en 1 (6%) de los 17 enfermos que fueron tratados con pirenzepina y en 7 (22%) de los 32 que recibieron ranitidina. En un total de 15 pacientes, a pesar de administrarles dosis máximas de pirenzepina (90 mgrs) o de ranitidina (600 mgrs) se fracasó en el intento de conseguir un pH>4. Sin embargo, en 11 (73%) de estos 15 al dar juntos y a dosis máximas los dos fármacos, se consiguió el control del pH. Los autores concluyeron que cuando se usan solos ni la pirenzepina ni la ranitidina permiten obtener un control adecuado del pH cuando se utilizan en la profilaxis de las úlceras de estrés. Sin embargo, su eficacia es mayor cuando se utilizan juntos en los pacientes críticos.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas, especialmente los análogos de las PGE, son inhibidores de la secreción gástrica y parecen ejercer un efecto citoprotector sobre la integridad celular de dicha mucosa.¹³⁴ También protegen a la mucosa contra el daño que pueden producirle el ácido, etanol, ácidos biliares, salicilatos, y agua hirviendo.⁹ Independientemente de inhibir la secreción gástrica¹³⁵, estos compuestos, sobre todo la PGE₂, tienen un efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica al estimular la secreción de moco y de bicarbonato; al aumentar el flujo sanguíneo; y/o al proteger la zona proliferativa de la misma.¹³⁶ Aunque la administración exógena de prostaglandinas es eficaz en la curación de las úlceras pépticas¹³⁷, su lugar en la profilaxis y en el tratamiento de las úlceras de estrés no está aún totalmente definido. Se han publicado algunos casos aislados que han demostrado su efecto terapéutico en pacientes que sangraban por úlceras de estrés establecidas.^{138,139} Sin embargo, mientras en un estudio clínico reducido¹³⁵ y en otro más importante, citado por Knodell et al.¹⁴⁰, se sugirió que podían prevenir el sangrado en pacientes críticos, otras investigaciones indicaron que no son efectivas para ésta aplicación^{87,141}. Revisaremos a continuación algunos de estos últimos estudios con más detalle:

Fakouhi¹⁴⁰, en un trabajo realizado con 280 pacientes críticos ingresados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica comparó la administración oral de 200 μ grs de misoprostol cada 4 horas con la administración de antiácidos. Ambos grupos de tratamiento fueron evaluados con endoscopia y, aproximadamente, en un 80% de los pacientes estudiados impidieron el desarrollo de gastritis erosiva significativa. Además, no hubo en ambos grupos ningún caso de

sangrado gastrointestinal abierto.

Skillman et al.⁸⁷, en 1984, hicieron un estudio prospectivo, randomizado, en 60 pacientes críticos. De los 46 que finalmente se estudiaron, 24 recibieron 15(R)-15 metilprostaglandin E₂ (1 ml/sng/c/4 hrs) y 22 antiácidos (a una dosis inicial de 30 ml/hr; posteriormente se dobló la dosis hasta conseguir un pH>3.5). Se midió el pH intragástrico con tiras de papel indicador, al que los autores añadieron borato con intención de evitar falsos positivos y negativos. Se consideró diagnóstico de sangrado gastrointestinal la existencia de sangre franca en el aspirado nasogástrico o la presencia de tres tests consecutivos positivos para sangre oculta. La duración del estudio fué de 64 horas en el grupo que recibió antiácidos y de 39 horas en el de las prostaglandinas. El promedio de factores de riesgo de sangrado fue de 2 en ambos grupos de trabajo y no consta que los pacientes recibieran nutrición artificial. No se hicieron estudios endoscópicos. Sangraron 3 de los 22 pacientes que recibieron antiácidos y 12 de los 24 que recibieron prostaglandinas. El sangrado no representó en ningún caso un problema clínico mayor y sólo hubo un exitus, no relacionado con el mismo, en el grupo tratado con prostaglandinas. Los autores concluyeron que la PGE₂ no fué eficaz en la profilaxis del sangrado gastrointestinal en los pacientes críticos y apuntaron la posibilidad de que tal vez otras prostaglandinas que no requieran para su actuación la conversión de una forma inactiva a una activa podrían ser útiles en este terreno.

van Essen et al.¹⁴¹, en 1985, hicieron un estudio prospectivo, randomizado en 90 pacientes críticos ingresados en una unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica. De los 57 enfermos finalmente estudiados, 29 recibieron PGE₂ (0.5 mgr/SNG/c/4 hrs , a una dosis

que los autores precisaban que no inhibía la secreción de ácido gástrico pero que podría tener acción citoprotectora, si fuera eficaz) y 28 placebo (agua/SNG/c/4 hrs). Se midió el pH intragástrico, basal y cada 24 horas, con un electrodo medidor de pH. A los pacientes no se les administró nutrición artificial y tenían un promedio de 3 factores de riesgo de sangrado. Se diagnosticó la presencia de sangre en los aspirados gástricos con el test de peroxidasa basado en la reacción de la ortoluidina (multistix) y midiendo de una forma cuantitativa, cada 24 horas, eritrocitos marcados con Cr⁵¹ en el jugo gástrico. Se consideró que había hemorragia gastrointestinal cuando existía una pérdida sanguínea de más de 15 ml por el tracto gastrointestinal alto o cuando había un sangrado clínicamente manifiesto. Hicieron gastroscopias, cuando pudieron, a los pacientes con sangrado oculto o manifiesto. No hubo diferencias en el tiempo en que se mantuvo el pH <3.5 entre los dos grupos (un 80%). Nueve de los 29 pacientes que recibieron PGE2 presentaron sangrado, pero sólo en 4 (31%) fué manifiesto. Y también sangraron 13 de los 28 que tomaron placebo, cuatro de ellos (46%), de forma manifiesta. Uno de los enfermos que sangró en el grupo de la PGE2 necesitó cirugía y otro, del grupo placebo, requirió electrocoagulación durante una gastroscopia. Los autores concluyeron que no pudieron demostrar, a las dosis utilizadas, la utilidad de la PGE2 en la profilaxis del sangrado por ulcus de estrés y que, además, el test de peroxidasa no es válido para detectar la presencia de sangre en los aspirados gástricos.

En resumen, dados los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño a la mucosa gastroduodenal asociado al estrés, diversos análogos de las prostaglandinas (en especial, la PGE) podrían ser

útiles en su profilaxis. Conviene asimismo mencionar que estos fármacos no están exentos de problemas como, por ejemplo, la capacidad útero-trófica que poseen (abortiva). Hacen falta más trabajos clínicos que precisen más claramente ésta cuestión.

Inhibidores de la bomba de protones H^+ , K^+ -ATPasa (omeprazol)

Son una clase nueva de fármacos antsecretores gástricos. El omeprazol, a diferencia de los antagonistas de los receptores H_2 , actúa inhibiendo la H^+ - K^+ adenosin-trifosfatasa, una bomba de protones que es necesaria para la secreción del ión hidrógeno por las células parietales gástricas.¹⁴² El omeprazol puede prácticamente abolir la secreción ácida gástrica¹⁴³ y esta supresión es de larga duración. Prichard et al.¹⁴⁴, observaron que una dosis única de omeprazol por la mañana, producía un pH gástrico ≥ 5 durante un 51% de las determinaciones horarias del pH en comparación con sólo el 3% de las mediciones hechas durante el periodo de control. Esta elevación del pH gástrico corresponde, aproximadamente, a una reducción de 1200 veces en la actividad del ión hidrógeno en comparación con la reducción de 2 a 10 veces que producirían el tratamiento con dosis convencionales de antagonistas de los receptores H_2 . Además de su efecto antsecretor, se ha publicado en animales de experimentación que el omeprazol por vía oral protege a la mucosa gástrica contra el daño producido por el etanol, sugiriendo por tanto, que este fármaco podría también tener algunas propiedades citoprotectoras.¹⁴⁵ La utilidad que se le supone al omeprazol en la profilaxis o en el tratamiento de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés se basa en sus poderosas propiedades antsecretoras, aunque todavía no hay estudios clínicos en éste sentido. De todas formas conviene

señalar que la biodisponibilidad y la acción farmacológica del omeprazol aumenta considerablemente tras cinco días de tratamiento ininterrumpido. Por tanto, cuando se utilice como tratamiento profiláctico del sangrado por ulcus de estrés podría no ser tan eficaz como lo deseado en esos primeros días y quizás fuera conveniente añadir otro fármaco profiláctico durante ese periodo de tiempo.

Otros fármacos en investigación

* Fármacos citoprotectores:

Son agentes de farmacología indefinida e incluyen al solfacone y al plautanol que son populares en el Japón en el tratamiento de las gastritis y de las úlceras. Otro fármaco probablemente relacionado es el DQ2511, que es un derivado de la dopamina. Se desconoce la eficacia de estos agentes en la prevención del ulcus de estrés.

* Glucagón:

Guth et al.¹⁴⁶, empleando un modelo animal de ulcus de estrés, encontraron que el glucagón administrado por vía subcutánea a dosis de 50 μ grs/Kg producía una reducción de 5 veces la secreción de ácido y de 7 veces en el "índice de lesión gástrica" en comparación con animales de control.

* Alopurinol:

Se ha planteado, como un factor causal posible en el daño a la mucosa gastroduodenal asociado al estrés, los radicales libres derivados del oxígeno que se generan por la xantino-oxidasa de la mucosa, cuando se normalizan el flujo sanguíneo y el transporte de

oxígeno a la mucosa isquémica.¹⁴⁰ La administración de un agente inhibidor de la xantino-oxidasa y quelante de los radicales de oxígeno como el alopurinol podría impedir la formación de estos radicales libres.

*** Factores de crecimiento epidérmicos:**

Estos productos están siendo investigados en pacientes y en animales de experimentación con úlceras. Así, por ejemplo, en un modelo animal de daño a la mucosa inducido por salicilatos, se encontró que el factor de crecimiento epidérmico reducía de forma significativa la secreción de ácido y el área media de ulceración en comparación con animales de control.¹⁴⁷

No se han publicado los efectos de los factores de crecimiento epidérmicos en la prevención de las úlceras de estrés.

Fármacos de eficacia dudosa

*** Somatostatina:**

La somatostatina inhibe la secreción ácida del estómago y disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa, especialmente en el área esplácnica. Su utilidad teórica en la prevención y tratamiento de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés se basa en sus efectos inhibitorios sobre la secreción gástrica. Aunque se ha demostrado su eficacia en modelos animales^{9,140}, no hay estudios clínicos controlados convincentes que demuestren su utilidad en la tratamiento del ulcus de estrés¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, y probablemente tampoco tendrá un papel relevante en la profilaxis.

* Acido tranexámico:

También se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con sangrado gastrointestinal alto^{151,152}, pero aún no se ha establecido su eficacia en estudios controlados de prevención de las lesiones agudas gastroduodenales asociadas al estrés.

Nutrición parenteral

La nutrición parenteral administrada a animales sometidos a modelos experimentales de estrés disminuye o suprime de forma significativa el desarrollo de daño asociado a la mucosa gástrica.^{127,153,154} El mecanismo mediante el cual el mantenimiento del estado nutritivo, durante la exposición al estrés, inhibe el desarrollo de lesiones agudas en la mucosa gástrica sigue sin aclararse. Se piensa que el ayuno y la malnutrición aumentan la susceptibilidad a presentar ulcus de estrés y, tal vez, la mejoría en el estado nutritivo que produce la nutrición parenteral podría, por sí misma, ofrecer protección contra el desarrollo de lesiones agudas gastroduodenales asociadas al estrés y el sangrado secundario a ellas. Este problema es lo que constituye el objetivo fundamental del presente trabajo de investigación clínica.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA PROFILAXIS

Revisaremos en este apartado los efectos secundarios o colaterales y las complicaciones más relevantes de los agentes más comunmente utilizados en la profilaxis del sangrado de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés. Estos son los siguientes: antiácidos, antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina y ranitidina), sucralfato, pirenzepina, nutrición enteral y parenteral. La nutrición parenteral ha sido incluida por ser el objetivo de éste trabajo. Un resumen de los más importantes efectos colaterales se muestra en la tabla VI.

Antiácidos

* Tracto gastrointestinal:

Pueden producir regurgitación, diarrea y sobrecrecimiento bacteriano.^{31,155}

En seres humanos normales el pH del jugo gástrico suele ser menor de 4 la mayor parte del día. El ácido mata a las bacterias en el estómago en unos pocos minutos y, por ésta razón, es muy raro aislar bacterias en el jugo gástrico. El yeyuno también suele estar libre de bacterias.

En los pacientes en cuidados intensivos, sin medicación profiláctica contra el sangrado por estrés, los valores del pH suelen ser <4 en la mayoría de los casos y el jugo gástrico también suele ser estéril¹⁵⁶ aunque se pueda encontrar, en un pequeño porcentaje, flora orofaríngea. Si los pacientes sin profilaxis de sangrado por estrés tuvieran un pH intragástrico >4, disminuiría la proporción de muestras estériles de jugo gástrico y aumentaría la de muestras con bacterias orofaríngeas e incluso algunos gram negativos.

Los pacientes en tratamiento con alcalinizantes (antiácidos o antagonistas H_2), van a tener una proporción menor de muestras de jugo gástrico con un $pH < 4$. La mayoría de estas muestras serán estériles o estarán colonizadas con bacterias orofaríngeas y, más raramente, con bacterias gram negativas. Pero en la mayoría de las muestras de jugo gástrico en pacientes que reciben tratamiento profiláctico con antiácidos (y también con antagonistas- H_2) serán > 4 y, en casi todos los casos, se van a encontrar bacterias gram negativas y sólo unas pocas muestras serán estériles. Así en diversos estudios¹⁵⁶⁻¹⁶⁰ en pacientes de cuidados intensivos con un pH gástrico > 4 , se ha demostrado un incremento drástico de bacterias gram negativas, no siendo extraño encontrar concentraciones de hasta 10^8 o $10^9/ml$ de ellas. Esta colonización puede convertirse, en los pacientes que la padecen, en una fuente de infecciones pulmonares y sistémicas.

* Pulmonares:

La posibilidad de que aumente la incidencia de neumonias nosocomiales podría ser la complicación más seria que puede presentar el tratamiento profiláctico con antiácidos del sangrado por ulcus de estrés, ya que la neumonía es la infección nosocomial que produce mayor mortalidad¹⁶¹. Revisaremos seguidamente su mecanismo teórico de producción y los trabajos relacionados con este tema.

El tratamiento profiláctico con antiácidos en los pacientes críticos conlleva, como hemos descrito previamente, un sobrecrecimiento bacteriano gástrico que, a su vez, aumentará el riesgo de colonización de las zonas próximas del intestino, de la orofaringe y del tracto respiratorio.¹⁵⁸ Esta colonización del jugo gástrico con bacterias gram

negativas es en estos pacientes alrededor del doble que la de aquellos pacientes que reciben tratamiento profiláctico con otros agentes que no afecten de forma importante el pH intragástrico. Además, en los enfermos sometidos a ventilación mecánica, en especial, hay una correlación estrecha entre las bacterias en el jugo gástrico y aquellas encontradas en otras zonas del organismo. Se ha podido demostrar que, en general, las bacterias se establecen en primer lugar en el jugo gástrico y posteriormente (en 24-48 horas) en el tracto respiratorio en alrededor de un 30% de los pacientes críticos.¹⁵⁸ Recientemente Ibañez et al.¹⁶², marcaron una muestra de nutrición enteral intragástrica con tecnecio radiactivo en pacientes críticos intubados y encontraron, unas horas más tarde, alrededor de un 70% de regurgitación hacia la orofaringe y un 40% de aspiración pulmonar. Estos resultados coinciden con otros estudios más antiguos que demostraron podía haber en enfermos intubados hasta un 100% de aspiración desde la orofaringe.^{163,164} Incluso un tubo endotraqueal con el manguito perfectamente hinchado no puede impedir la presencia de microaspiraciones hacia el tracto respiratorio inferior.

Pero la colonización de la orofaringe y del tracto respiratorio con bacterias facultativamente patógenas no implica la presencia de infección aunque una proporción de estas colonizaciones si la pueden producir y será más probable a medida que se prolongue la duración de la ventilación mecánica.¹⁶⁵ Sin embargo, la colonización parece ser más un indicador de que el paciente está grave y de que puede fácilmente desarrollar una neumonía que un factor de riesgo de neumonía. Hay autores que han publicado que la colonización por gram negativos del tracto respiratorio produce neumonía en aproximadamente un 60% de los

pacientes y la de gram positivos alrededor de un 20% de pacientes.¹⁵⁵

En trabajos ya mencionados anteriormente en este estudio, Tryba⁴⁹ y Driks et al.⁵⁰, encontraron o sugirieron que el riesgo de neumonía nosocomial se incrementaba de forma significativa cuando aumentaba el pH intragástrico como consecuencia del tratamiento profiláctico con antiácidos y con antiácidos junto a antagonistas H₂. Pero en estos estudios no se utilizó el cáteter telescopado ni el lavado broncoalveolar para el diagnóstico de la neumonía nosocomial. El cáteter telescopado, según Fagon et al.¹⁶⁶, tiene un 95% de especificidad y un 100% de sensibilidad en el diagnóstico de neumonía asociada al ventilador y que sólo un 30% de los pacientes que están más de 3 días en ventilación mecánica, con aspirados bronquiales purulentos y un infiltrado alveolar de nueva aparición, tenían un cultivo positivo del tracto respiratorio inferior con cáteter de telescopaje. Esto cuestiona porque podrían ser erróneos los estudios, como los anteriormente mencionados, que han utilizado para el diagnóstico de neumonía nosocomial la presencia de secreciones purulentas, fiebre, leucocitosis y la aparición de un nuevo infiltrado alveolar pero que no han utilizado la toma de muestras del tracto respiratorio inferior con cáteter telescopado ni tampoco han realizado exámenes citológicos de lavados brocoalveolares.

* Metabólicas:

Los antiácidos pueden producir alteraciones iónicas tales como hipermagnesemia (en antiácidos que contienen magnesio)³¹, hipomagnesemia e hipofosfatemia⁷⁸ y alteraciones del equilibrio ácido-base como la alcalosis metabólica.³²

Antagonistas de los receptores H₂

* Tracto gastrointestinal:

Las más relevantes son el sobrecrecimiento bacteriano, la disminución del flujo sanguíneo a la mucosa¹⁵⁵ que se ha observado sólo con la cimetidina, diarrea (1 al 3% de los pacientes) y estreñimiento (1%)¹³¹.

Como ya señalamos en el apartado anterior, los pacientes críticos en tratamiento profiláctico con alcalinizantes, en este caso antagonistas H₂, en la mayoría de las muestras de jugo gástrico tendrán un pH>4 y en casi todos los casos van a estar colonizadas por bacterias gram negativas que también pueden llegar a ser el origen de infecciones graves pulmonares y sistémicas. Así, las bacterias y endotoxinas desde el tracto gastrointestinal alto pueden penetrar la barrera mucosa, sobre todo cuando está lesionada la pared intestinal por daño directo o indirecto (en general, la reducción del flujo sanguíneo), y producir infecciones generalizadas que finalmente pueden resultar en un fallo multiorgánico.¹⁶⁷⁻¹⁷⁰ A éste fenómeno se le conoce como translocación.¹⁷¹

* Pulmonares:

En trabajos ya discutidos previamente en este estudio, Tryba⁴⁹ y Laggner et al.⁶⁷, hallaron que el tratamiento profiláctico con antagonistas H₂ aumentaba el pH intragástrico favoreciendo la colonización del estómago y traqueobronquial lo cual incrementaba de forma significativa, o favorecía la mayor incidencia de neumonías nosocomiales que presentaban estos pacientes. En estos estudios tampoco consta la utilización del cáteter telescopado en el diagnóstico de

infección del tracto respiratorio inferior.

Asimismo, la cimetidina y la ranitidina en pacientes con enfermedad respiratoria tienen un efecto broncoconstrictor.¹⁵⁵

* Cardiovasculares:

Producen, en menos de un 1% de los casos, taquicardia, bradicardia, hipotensión y arritmias cardíacas. Estos cambios cardíacos son probablemente de mínima importancia clínica si se exceptúan a los pacientes inestables hemodinámicamente. La bradicardia y la hipotensión se suelen asociar a la inyección intravenosa rápida de éstos fármacos.¹⁵⁵

* Sistema nervioso central:

Pueden presentar en menos del 1% de los casos confusión mental, vértigo y somnolencia. Los cambios en el estado mental suelen ser en ancianos con problemas renales y hepáticos y con dosis séricas elevadas de los antagonistas H₂. La confusión mental se suele asociar con otros signos y síntomas neurológicos tales como inquietud, desorientación, agitación, alucinaciones, convulsiones, estupor y pausas de apnea.¹⁷²⁻

174

* Hepáticas e interacciones farmacológicas:

También son muy poco frecuentes e incluyen efectos hepatotóxicos directos con elevación de los niveles séricos de los enzimas hepáticos, que suelen ser reversibles, sobre todo en pacientes con dosis elevadas intravenosas de antagonistas H₂.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ Aún más raramente se han publicado con cimetidina y ranitidina casos de hepatitis (colestásica, hepatocelular o mixta).¹⁷⁹

La cimetidina se une a la porción heme del sistema citocromo P-450 de oxidasas de función mixta. Debido a esto, la cimetidina interacciona con el metabolismo de al menos 41 fármacos, siendo los más probables que puedan presentar reacciones tóxicas la warfarina, teofilina y la difenilhidantoína. La ranitidina, en cambio, se une de 5 a 10 veces menos ávidamente al sistema citocromo P-450 y no suele presentar problemas de interacciones que tengan relevancia clínica.

*** Hematológicas:**

Son muy raras y asociadas a la cimetidina. Se han descrito leucopenia, anemia, trombocitopenia, bicitopenia y pancitopenia.

*** Hormonales:**

También muy poco frecuentes. La cimetidina y en menor grado la ranitidina pueden aumentar las concentraciones de prolactina. Esto puede producir hinchazón de mamas y galactorrea en la mujer y ginecomastia en el hombre. La cimetidina inhibe la unión de la dihidrotestoterona a los receptores de andrógenos y esto probablemente causa impotencia y pérdida de la libido en los hombres.

Ya, por último, la cimetidina y en menor grado la ranitidina, inhiben la liberación de aldosterona.

*** Otros:**

Producen asimismo dolor de cabeza (2 a 3%), fatiga (2%), dolor muscular (2%) y más raramente fiebre por fármacos, reacciones alérgicas, aumento de los niveles de creatinina, nefritis intersticial, artralgia, mialgia, polimiositis y reacciones menores o mayores

dérmicas.

Sucralfato

*** Tracto gastrointestinal:**

Nombraremos aquí un efecto colateral importante del sucralfato, que ya hemos mencionado en este trabajo, que consiste en su acción antibacteriana en el jugo gástrico. Esta acción que "per se" tiene el sucralfato, la mantiene a pesar de que los pacientes puedan tener un pH intragástrico >3.5 .¹¹⁴ Y a ella le han atribuido algunos autores, al menos en parte, el descenso en la incidencia de neumonías nosocomiales en los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica.

Pirenzepina

*** Pulmonares:**

La pirenzepina se ha descrito que mejora la función respiratoria a través de un efecto broncodilatador.¹⁵⁵

*** Cardiovasculares:**

La inyección en bolo, a través de un catéter central, puede producir una taquicardia de duración limitada mediada por los receptores cardiacos muscarínicos.¹⁵⁵

*** Sistema nervioso central:**

Las dosis elevadas de pirenzepina pueden producir ocasionalmente efectos secundarios anticolinérgicos tales como trastornos de la acomodación y sequedad de boca, que son irrelevantes en los pacientes críticos.

Nutrición enteral

* Tracto gastrointestinal:

En los pacientes críticos recibiendo ventilación mecánica se ha descrito la colonización gástrica por organismos gram negativos incluso después de iniciarse la nutrición enteral.¹³⁰ No se sabe con precisión cual es el origen de estos germenos en el estómago. Algunos pueden llegar allí desde la orofaringe ya sea por la saliva tragada o a través de la colocación de una sonda nasogástrica. También podría ocurrir un reflujo retrógrado desde el intestino.

Otros efectos secundarios gastrointestinales son los siguientes: calambres abdominales, distensión abdominal, agravamiento de enfermedades gastrointestinales previas, diarrea, estreñimiento, malabsorción, náuseas y vómitos.^{180,181}

* Pulmonares:

Se ha sugerido que tras la colonización gástrica anteriormente mencionada puede ocurrir la colonización del árbol traqueobronquial y que la nutrición enteral, por tanto, podría causar infecciones respiratorias nosocomiales.¹³⁰

* Mecánicas:

Obstrucción de la sonda; disminución del reflejo de la tos; aumento de secreciones de la vía aérea; ulceración y sangrado de la nariz y laringe posterior; rinitis; sinusitis; otitis; parotiditis; faringitis; disfagia; reflujo esofágico; esofagitis; fístula traqueoesofágica; aspiración pulmonar; colocación errónea endotraqueal; complicaciones pleuropulmonares: neumomediastino, enfisema subcutáneo, neumotórax, neumonitis, hemorragia pulmonar, derrame pleural, empiema, fístula

broncopleural, hemotórax; colocación errónea en tracto digestivo: disección faríngea, erosiones-perforación esofágica o gástrica.^{180,181}

* Metabólicas:

Déficit de ácidos grasos esenciales; trastornos hidroelectrolíticos; hiperglucemia; sobrehidratación; deshidratación hiperosmolar; coma hiperosmolar no cetoacidótico; hipoprotrombinemia; administración IV inadvertida; anormalidades hepáticas; azotemia prerrenal; déficit de vitaminas y/o minerales.^{180,181}

* Otras:

Complicaciones psicosenoriales.¹⁸¹

Nutrición parenteral

* Sépticas:

Por contaminación de los nutrientes o por la vía de administración (sepsis por cáteter). La primera causa es extraordinariamente rara hoy en día. En cambio, la sepsis por cáteter constituye una preocupación constante que exige una monitorización adecuada en cualquier paciente que reciba nutrición parenteral.¹⁸² Asimismo se ha descrito en animales de experimentación, que la nutrición parenteral favorece la translocación de bacterias desde el intestino a los nódulos linfáticos mesentéricos.¹⁶⁷

* Metabólicas:

Hidratos de carbono: hiperglucemia, hipoglucemia y acidosis láctica (polialcoholes); Lípidos: déficit de ácidos grasos esenciales,

síndrome de sobrecarga (esteatosis); alteraciones iónicas: hipernatremia, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperfosforemia, hipofosforemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipermagnesemia, hipomagnesemia; alteraciones del equilibrio ácido-base: acidosis metabólica, alcalosis metabólica; déficit o exceso de vitaminas; oligoelementos: carencias de cinc, cobre, cromo, manganeso y selenio.^{182,183}

* Hepáticas:

Colestásis intrahepática, colelitiasis y colecistitis alitiásica.^{182,183}

TABLA VI. EFECTOS COLATERALES MAS IMPORTANTES DE LOS AGENTES UTILIZADOS EN LA PROFILAXIS DEL SANGRADO POR ULCUS DE ESTRÉS.

Antiácidos	Antagonistas-H ₂	Sucralfato

Tracto gastrointestinal		
* Colonización gram negativos	* Colonización gram negativos	* Efecto antibacteriano
Pulmonares		
* Colonización tracto respiratorio	* Colonización tracto respiratorio	
* ↑ Neumonía nosocomial (?)	* ↑ Neumonía nosocomial (?)	
Hepáticas/Interacciones farmacológicas		
	* Hepatitis	
	* Inhibición cromo P-450 (cimetidina)	
Cardiovasculares		
	* Bradicardia	
	* Hipotensión	
	* Arritmias	
Sistema nervioso central		
	* Confusión	
	* Somnolencia	

TABLA VI (CONTINUACION). EFECTOS COLATERALES MAS IMPORTANTES DE LOS AGENTES UTILIZADOS EN LA PROFILAXIS DEL SANGRADO POR ULCUS DE ESTRÉS.

Pirenzepina	Nutrición enteral	Nutrición parenteral
<hr/>		
Tracto gastrointestinal		
	* Colonización gram negativos	* Translocación bacteriana desde el intestino (?)
	* Diarrea	
Pulmonares		
* Broncodilatación	* Colonización tracto respiratorio	
	* ↑ Neumonía nosocomial (?)	
Hepáticas		
		* Colestásis intrahepática
		* Colecistitis alitiásica
Cardiovasculares		
* Taquicardia		
Sistema nervioso central		
* Trastornos de la acomodación		

MORBIMORTALIDAD

La morbimortalidad que pueden producir las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés y, en especial, la debida al sangrado gastrointestinal alto que ellas motivan, constituye la razón fundamental que justifica la necesidad de un tratamiento profiláctico de las mismas. Y, desde luego, parece no haber duda de que las úlceras de estrés y sus complicaciones contribuyen a la morbimortalidad de los pacientes críticos. Sin embargo, el incremento que producen en la mortalidad, si es que existe alguno, es muy pequeño y es muy inferior al de hace unos años cuando se publicaron los primeros trabajos bien estructurados que estudiaron este problema.

MORBILIDAD

La morbilidad debida al ulcus de estrés y sobre todo a su complicación principal, el sangrado gastroduodenal, es difícil de cuantificar. Suele ser secundaria a las complicaciones post-transfusionales, a perforación gastroduodenal y, cuando en raras ocasiones es necesario, a las que se derivan de la intervención quirúrgica realizada para controlar dicho sangrado.

La transfusión de sangre o de hemoderivados produce morbilidad por el riesgo de hepatitis post-transfusional y la posibilidad de que los pacientes desarrollen una hepatitis crónica. La hepatitis C es la consecuencia más seria de las transfusiones sanguíneas. El riesgo de hepatitis post-transfusional era del 7 al 12% antes de 1980 pero, hoy día, se cree que es mucho menor. Además, aproximadamente el 50% de los infectados tienen evidencia de hepatitis crónica y, de ellos, alrededor del 20% tienen confirmación histológica de cirrosis.¹⁸⁴

La perforación gastroduodenal hoy día es una complicación muy rara de las úlceras de estrés. Hace dos décadas sí se observaban algunos casos y eran comunicados con cierta mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad intracraneal y con quemaduras.^{185,186}

En general, el tratamiento médico suele controlar el sangrado e incluso en muchos estudios, sobre todo en los más recientes, los autores han publicado que en ningún caso fué necesario el tratamiento quirúrgico^{31,52,55}. Cuando en raras ocasiones fracasa el tratamiento conservador, puede ser conveniente la intervención quirúrgica para controlar el sangrado como ya hemos mencionado anteriormente.¹⁸⁷

MORTALIDAD

La mortalidad por sangrado por ulcus de estrés era muy elevada en los años sesenta^{11,13}. Así, Fogelman et al.¹¹, publicaron una mortalidad del 58% y Skillman et al.¹³, del 87.5%. Ante esa realidad comenzaron a surgir estudios^{31,32,40} y editoriales⁴ importantes que resaltaban la necesidad y demostraban la eficacia del tratamiento profiláctico de estos pacientes. Sin embargo, como ya hemos reseñado en otro apartado de este trabajo, mucho ha evolucionado esta materia y, hoy día, se publican numerosos trabajos sobre este tema y muy raramente los autores comunican que algún paciente fallece por sangrado secundario a lesiones gastroduodenales asociadas al estrés.^{55,61,85,86,99,100,116} La incidencia de mortalidad que podemos encontrar en la literatura por sangrado asociado a ulcus de estrés oscila entre el 0 y el 100%, en pacientes ingresados en servicios médicos.^{10,36,40,45,64,78} Pero la mayoría de estos estudios fueron retrospectivos, no suelen mencionar la causa de la muerte y, sobre todo, si el sangrado contribuyó o no al fallecimiento. En otros estudios que sí investigaron estos aspectos,

comunicaron una mortalidad debida al sangrado del 0 al 12%^{10,40,78}

Aunque la terapéutica profiláctica disminuye de forma significativa el sangrado por ulcus de estrés^{31,32,40,49,50,55,57,61}, el factor más crítico que determina la mortalidad en términos absolutos (no sólo la debida al sangrado) en estos pacientes, mucho más que el sangrado por si mismo, es la enfermedad subyacente que padecen y la gravedad de la situación clínica en la que se encuentran. Hay que recordar que la mayoría son pacientes críticos, ingresados en unidades de cuidados intensivos, que suelen estar en fallo multiorgánico y que, por tanto, tienen una mortalidad elevada.¹⁸⁸ Quizás por ello, parece claro que los pacientes que sangran tienen una mortalidad mayor independientemente de que hayan o no recibido tratamiento profiláctico³⁷. E incluso hay autores que han considerado que el sangrado severo asociado a ulcus de estrés puede ser en muchas ocasiones un síntoma más del fallo multiorgánico que presentan los enfermos.¹⁸⁹

En conclusión, el sangrado asociado a ulcus de estrés por sí mismo, hoy día, parece que contribuye bastante poco a incrementar la morbimortalidad de los pacientes críticos. Sin embargo, el sangrado por ulcus de estrés también puede simplemente ser otra manifestación clínica de los pacientes en fallo multiorgánico y, en este caso, es un signo de pésimo pronóstico en los pacientes críticos.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO RECOMENDADOS EN EL SANGRADO SECUNDARIO A ULCERAS DE ESTRES

PROFILAXIS

Los regímenes profilácticos actualmente más aceptados que se utilizan en los pacientes con alto riesgo de sangrado asociado a lesiones gastroduodenales secundarias al estrés se muestran en la tabla VII.

TRATAMIENTO

Los regímenes de tratamiento hoy día más comunes en los pacientes que presentan sangrado gastrointestinal alto por ulcus de estrés incluyen los siguientes:

1- Antagonistas de los receptores- H_2 más antiácidos:

Es el régimen terapéutico más utilizado en estas situaciones clínicas ya que permite mantener de forma practicamente continua un pH gástrico mayor o igual a 7.⁹⁰ Aunque existe más experiencia con la cimetidina^{59,91}, hoy día se prefiere utilizar la ranitidina ya que presenta muchas menos interacciones farmacológicas que podrían ser perjudiciales en los pacientes críticos. Los antiácidos se han utilizado administrandolos indistintamente cada hora por sonda nasogástrica o en infusion gástrica continua. En éste último caso la dosis inicial suele ser de 0.5 ml/min. Los anti- H_2 se suelen utilizar en infusión continua.

TABLA VII. REGIMENES PROFILACTICOS RECOMENDADOS EN LA PROFILAXIS DEL SANGRADO POR ULCUS DE ESTRES EN PACIENTES DE ALTO RIESGO.

I. Antiácidos:

- De 60 a 120 ml/hr (o en infusión continua) de un antiácido de concentración estándar. Se ajusta la dosis para mantener un pH gástrico ≥ 4 .

II. Antagonistas de los receptores H₂:

- Bolos intermitentes:

a) Cimetidina 300 mgrs/IV/c/4 ó 6 horas.

b) Ranitidina 50 mgrs/IV/c/4 ó 6 horas.

- Infusión continua:

a) Cimetidina 50-100 mgrs/hora tras un bolo de 300 mgrs.

b) Ranitidina 0.125-0.25 mgrs/Kg/hr administrando o no, previamente, un bolo de 50 mgrs.

III. Combinación de antiácido-antagonista de los receptores H₂.

IV. Sucralfato:

- 1 gr/SNG/c/4 ó 6 horas.

V. Pirenzepina:

- De 30 a 90 mgrs/IV/día ya sea en infusión continua o en bolos cada 4 ó 6 horas.

- Pirenzepina asociada a otro agente profiláctico (ranitidina).

VI. Nutrición enteral:

- Nutrición enteral sóla.

- Nutrición enteral asociada a otro agente profiláctico.

2- Antagonistas de los receptores-H₂ :

Los antagonistas de los receptores-H₂ se han utilizado solos en el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal y en la prevención del resangrado de los ulcus gastroduodenales asociados o no al estrés⁶⁰ . En este último caso, Kong y Sato¹⁹⁰, recomiendan que se debe proceder a una supresión agresiva del ácido administrando los anti-H₂ de forma electiva por infusión continua.

3- Antiácidos:

Son otros fármacos que también se han utilizado en exclusividad en el tratamiento del sangrado gastroduodenal asociado al estrés aunque actualmente se suelen utilizar como agentes únicos para este fin sólo cuando el sangrado es moderado.^{3,12,38}

4- Cirugia:

Mucho ha variado la situación desde 1964 en que Beil et al.¹⁵ afirmaron que el tratamiento de elección del sangrado por ulcus de estrés era muy claro: cirugía precoz en los tres primeros días del sangrado, cuanto antes mejor, realizandole al paciente una gastrectomía parcial. Desde que se iniciaron los tratamientos profilácticos junto con la mejoría progresiva en el manejo del paciente crítico, la necesidad de cirugía por estas lesiones fué disminuyendo inexorablemente hasta la actualidad en que casi ha desaparecido como una patología quirúrgica.^{49,87,191}

En los casos sumamente raros en que es necesario el tratamiento quirúrgico, la gastrectomía total o la vagotomía con piloroplastia son los tratamientos de elección.¹⁸⁷

5- Somatostatina:

Existen tres estudios controlados en los que se utilizó la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal secundaria a múltiples causas.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ En todos ellos se utilizó la misma dosis de somatostatina (250 μ grs/IV/hr) y criterios similares de inclusión, Knodell et al.¹³⁹, estudiaron separadamente a los enfermos a los que se les trató de hemorragias secundarias a erosiones gastroduodenales. No se encontraron diferencias significativas entre los 33 pacientes que recibieron placebo y los 33 que fueron tratados con somatostatina en cuanto al número de ellos que experimentaron resangrado, aquellos que requirieron cirugía o aquellos que fallecieron. Los autores concluyeron que aunque la muestra era pequeña, la somatostatina tenía escaso beneficio comparado con el placebo. Señalaron, además, que era improbable que añadiera nada de valor a las modalidades terapéuticas disponibles, en el tratamiento del daño producido a la mucosa asociado al estrés.

En resumen, la somatostatina parece no tener lugar en el tratamiento del sangrado secundario a ulcus de estrés.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Se hizo un estudio prospectivo en 97 pacientes críticos : a) sometidos a ventilación mecánica prolongada; b) con función hepática y renal normal; c) en situación de estrés metabólico y d) recibiendo nutrición parenteral total. Los pacientes fueron randomizados para ser tratados con nutrición parenteral sola, nutrición parenteral con sucralfato o nutrición parenteral con ranitidina, con los siguientes objetivos:

- 1.- Estudiar la incidencia global y en los tres grupos de tratamiento, de lesiones gastroduodenales asociadas al estrés.
- 2.- Investigar la incidencia global y en los tres grupos de tratamiento de hemorragia gastrointestinal alta por úlceras de estrés.
- 3.- Estudiar la incidencia global y en los tres grupos de tratamiento, de hemorragia gastrointestinal alta clínicamente importante (con inestabilidad hemodinámica), debida solamente al sangrado gastrointestinal por úlceras de estrés.
- 4.- Averiguar el valor profiláctico de la nutrición parenteral, en este grupo determinado de pacientes críticos, en relación al valor que podría tener la asociación terapéutica compuesta por ella misma junto con otro agente profiláctico : la ranitidina o el sucralfato.
- 5.- Registrar la mortalidad: a) global ; b) debida exclusivamente al sangrado , c) según el grado de estrés metabólico que pudieran presentar y d) según el nivel de gravedad que tuvieran los pacientes, en cada uno de los tres grupos de estudio.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS

Nosotros estudiamos prospectivamente a 97 pacientes que ingresaron en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos con una enfermedad de severidad suficiente para considerar que requerirían un mínimo de seis días en ventilación mecánica. Es decir, que necesitaban una ventilación mecánica prolongada (> 5 días).

CRITERIOS DE INCLUSION EN EL ESTUDIO:

Para participar en el estudio, los pacientes tenían que estar en estrés metabólico, estables hemodinámicamente, con función hepática y renal normal y recibiendo nutrición parenteral total, de acuerdo con las pautas para el uso de la nutrición parenteral total en los pacientes adultos hospitalizados.¹⁹² Estas pautas se muestran en la tabla VIII. La nutrición parenteral se empezó el tercer día tras el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

CARACTERIZACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD:

Para caracterizar la severidad de la enfermedad y el grado de estrés metabólico, se les hizo a todos los pacientes, tras el ingreso en la Unidad, el "score" fisiológico agudo del Apache II¹⁹³ y el índice catabólico de estrés.¹⁰² Asimismo, para evaluar el daño a la mucosa se hizo una endoscopia del tracto gastroduodenal alto el tercer día tras el ingreso, tan pronto como fué posible, después de ser admitido el paciente en el estudio.

Apache II:

El Apache II es un sistema diseñado por Knaus et al.¹⁹³, que nos proporciona una estimación general de la severidad de la enfermedad

TABLA VIII. NORMAS PARA EL USO DE LA NUTRICION PARENTERAL TOTAL (NPT) EN EL PACIENTE ADULTO HOSPITALIZADO.

1.- Situaciones clínicas donde la NPT debería de ser parte de los cuidados rutinarios:

- * Pacientes incapaces de absorber nutrientes por el tracto gastrointestinal.
- * Pacientes tratados con quimioterapia a dosis elevadas, radiación, y trasplante de médula ósea.
- * Pancreatitis aguda moderada a severa.
- * Malnutrición severa junto a un tracto gastrointestinal no funcionante.
- * Pacientes severamente catabólicos con o sin malnutrición cuando el tracto gastrointestinal no es utilizable en 5 a 7 días.

2.- Situaciones clínicas donde la NPT generalmente sería útil:

- * Cirugía mayor.
- * Estrés moderado.
- * Fístula enterocutánea.
- * Enfermedad inflamatoria intestinal.
- * Hiperemésis gravídica.
- * Pacientes moderadamente malnutridos que requieren una intervención médica o quirúrgica intensiva.
- * Pacientes en los que no se puede establecer una nutrición enteral adecuada tras 7 a 10 días de hospitalización.
- * Pacientes con bridas inflamatorias con obstrucción del intestino delgado.

- * Pacientes recibiendo quimioterapia intensiva por cáncer.

3.- Situaciones clínicas donde la NPT es de valor limitado:

- * Estrés mínimo y trauma en un paciente bien nutrido cuando el tracto gastrointestinal será utilizable en un periodo de 10 días.

TABLA VIII (Cont.). NORMAS PARA EL USO DE LA NUTRICION PARENTERAL TOTAL (NPT) EN EL PACIENTE ADULTO HOSPITALIZADO.

- * Periodo post-estrés o postoperatorio inmediato.
- * Estado de enfermedad intratable sospechado o demostrado.

4.- Situaciones clínicas donde la NPT no debe de utilizarse:

- * Pacientes que tienen un tracto gastrointestinal funcional y utilizable capaz de absorber los nutrientes adecuados.
- * Cuando se prevé que la dependencia exclusivamente de la NPT va a ser menor de 5 días.
- * Los pacientes con necesidad de cirugía urgente no debe de retrasarse la operación únicamente en favor de la NPT.
- * Siempre que el soporte nutricional agresivo no sea deseado por el paciente o su representante legal, y cuando tal acción esté de acuerdo con la política del hospital y de la ley vigente.
- * Pacientes cuyo pronóstico no requiere soporte nutricional agresivo.
- * Cuando los riesgos de la NPT se juzgan que son superiores a los beneficios potenciales.

que presenta un paciente. Está basado en que la gravedad de la enfermedad aguda puede medirse cuantificando los distintos grados de anormalidad de múltiples variables fisiológicas. La puntuación del Apache II, de un paciente determinado, resulta de sumar la obtenida en el llamado "score" fisiológico agudo, la correspondiente a su edad y la de los llamados problemas crónicos de salud (hepáticos, cardiovasculares, respiratorios, renales y compromiso inmune). La puntuación máxima posible del Apache II son 71 puntos.

El "score" fisiológico agudo consta de 12 determinaciones fisiológicas rutinarias y su puntuación se obtiene sumando los puntos asignados a cada una de las 12 variables individuales. Se debe de elegir siempre el peor valor fisiológico obtenido durante las primeras 24 horas tras el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Lo mostramos en la tabla IX.

Como ya hemos mencionado, el Apache II proporciona una medida general de la severidad de la enfermedad que presentan los pacientes. Por eso, y siguiendo los criterios de Brown et al.¹⁹⁴, los pacientes estudiados fueron subdivididos en tres grupos que representaban puntuaciones de Apache II de 0 a 14, de 15 a 25, y mayores de 25.

Índice catabólico de estrés:

Para estimar la severidad de la situación de estrés metabólico, Bistrrian¹⁰², propuso un índice catabólico de estrés que se determina calculando la diferencia entre el nitrógeno ureico urinario previsto y el medido, utilizando la siguiente fórmula:

$$24 \text{ hrs UUN (grs/día) - (0.5 NI [grs/día] + 3)}$$

donde NI= aporte de nitrógeno ("nitrogen intake"), y
UUN= nitrógeno ureico urinario ("urine urea nitrogen")

TABLA IX. " SCORE " FISIOLOGICO AGUDO DEL APACHE II.

1) FRECUENCIA CARDIACA (latidos/min) (respuesta ventricular)	4) FRECUENCIA RESPIRATORIA (con o sin respirador)
≥ 180.....+4	≥ 50.....+4
140-179.....+3	35-49.....+3
110-139.....+2	25-34.....+1
70-109..... 0	12-24..... 0
55-69.....+2	10-11.....+1
40-54.....+3	6-9.....+2
≤ 39.....+4	≤ 5.....+4
2) PRESION ARTERIAL MEDIA (mmHg)	5) pH ARTERIAL
≥ 160.....+4	≥ 7.7.....+4
130-159.....+3	7.6-7.69.....+3
110-129.....+2	7.5-7.59.....+1
70-109..... 0	7.33-7.49... 0
50-69.....+2	7.25-7.32...+2
≤ 49.....+4	7.15-7.24...+3
	< 7.15.....+4
3) TEMPERATURA RECTAL (°C)	6) OXIGENACION (mmHg)
≥ 41.....+4	a) Si $FIO_2 \geq 0.5 : D(A-a)O_2$
39-40.9.....+3	≥ 500.....+4
38.5-38.9...+1	350-499.....+3
36-38.4..... 0	200-349.....+2
34-35.9.....+1	< 200..... 0
32-33.9.....+2	b) Si $FIO_2 < 0.5 : p_aO_2$
30-31.9.....+3	> 70..... 0
≤ 29.9.....+4	61-70.....+1
	55-60.....+3
	< 55.....+4

TABLA IX (Cont.). "SCORE" FISIOLÓGICO AGUDO DEL APACHE II.

7) SODIO SERICO (mMol/l)

≥ 180.....	+4
160-179.....	+3
155-159.....	+2
150-154.....	+1
130-149.....	0
120-129.....	+2
111-119.....	+3
≤ 110.....	+4

8) POTASIO SERICO (mMol/l)

≥ 7.....	+4
6-6.9.....	+3
5.5-5.9.....	+1
3.5-5.4.....	0
3.3-4.....	+1
2.5-2.9.....	+2
< 2.5.....	+4

9) CREATININA (mgr/100 ml)

≥ 3.5.....	+4
2-3.4.....	+3
1.5-1.9.....	+2
0.6-1.4.....	0
< 0.6.....	+2

10) HEMATOCRITO (%)

≥ 60.....	+4
50-59.9.....	+2
46-49.9.....	+1
30-45.9.....	0
20-29.9.....	+2
< 20.....	+4

11) RECuento

LEUCOCITARIO (mm³)

≥ 40.000.....	+4
20.000-39.900..	+2
15.000-19.900..	+1
3000-14.900....	0
1000-2900.....	+2
< 1000.....	+4

12) PUNTOS NEUROLOGICOS

15 - GCS
 GCS = Escala de coma
 de Glasgow

Esta ecuación define un índice de estrés asumiendo que hay un 50% de eficiencia en la utilización del nitrógeno aportado y unas pérdidas de nitrógeno no medidas de 3 grs/día. Un valor de :

< 0, indica que no hay estrés.

De 0 a 5, hay estrés moderado.

> 5, hay estrés severo.

Para calcular el índice catabólico de estrés, se recogieron muestras de orina de 24 horas con objeto de determinar el nitrógeno ureico urinario (UUN). También se registró cuidadosamente el aporte de nitrógeno suministrado a los pacientes.

Se excluyeron del estudio a los pacientes que ingresaron con daño en la médula espinal, porque se ha demostrado que presentan mediciones elevadas del nitrógeno ureico urinario (UUN) que no son debidas a un estado hipermetabólico (situación de estrés).¹⁹⁵

PROTOCOLO DE ESTUDIOS ENDOSCOPICOS:

Para investigar la presencia o ausencia de lesiones en la mucosa gastroduodenal asociadas al estrés durante la evolución clínica de los pacientes, se hicieron endoscopias:

- a) tan pronto como fué posible, después de ser admitidos los pacientes en el estudio, al tercer día tras el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.
- b) posteriormente, cada siete días.

Todos los estudios endoscópicos, exceptuando unos pocos casos que se hicieron con carácter urgente, fueron ejecutados por un único especialista en digestivo que desconocía el grupo de tratamiento al que pertenecían los pacientes.

Peura et al.⁴⁰, en 1985, idearon una clasificación, ya clásica, para evaluar la severidad del aspecto endoscópico de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés. Los autores dividieron a los pacientes en tres categorías que son las siguientes:

- * Mucosa gastroduodenal normal o sólo eritema.
- * Erosiones no hemorrágicas o cambios petequiales, o ambos.
- * Úlceras o signos endoscópicos de sangrado independientemente de la lesión.

Nosotros clasificamos a los pacientes en cuatro categorías, según la severidad del aspecto endoscópico, modificando la clasificación diseñada por Peura et al.⁴⁰ de la siguiente forma:

- * categoría 1: Mucosa gastroduodenal normal o sólo eritema.
- * categoría 2: Erosiones no hemorrágicas o cambios petequiales o ambos.
- * categoría 3: úlceras gastroduodenales por estrés sin sangrado.
- * categoría 4: úlceras gastroduodenales por estrés con signos endoscópicos de sangrado.

Tal como hicieron Peura et al.⁴⁰ en su estudio, nosotros utilizamos la peor lesión observada con el endoscopio, en cualquier área examinada, para decidir su categoría en la clasificación. Asimismo se descartaron las lesiones características producidas por las sondas nasogástricas.¹⁹⁶

CRITERIOS DE EXCLUSION DEL ESTUDIO:

Los pacientes fueron excluidos del estudio si:

- 1.- Tenían una historia conocida de úlcera gastroduodenal en los doce meses previos al ingreso en la unidad de cuidados intensivos.
- 2.- Se les había sometido a cirugía del tracto gastrointestinal alto.
- 3.- Fueron ingresados en la Unidad por hemorragia activa del tracto gastrointestinal.
- 4.- Tenían fallo hepático.
- 5.- Tenían fallo renal.
- 6.- Tenían un índice catabólico de estrés menor o igual a cero.
- 7.- Habían recibido antiácidos, bloqueantes H₂, o sucralfato en las 48 horas previas a ser admitidos en el estudio.
- 8.- Pacientes con daño de la médula espinal.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Los pacientes fueron randomizados a uno de los tres siguientes modos de terapéutica: NPT sólo, NPT y sucralfato, NPT y ranitidina.

En general, los pacientes recibieron 1500 ml de NPT que aportaba: 1600 Kcal, 99 gramos de proteínas, 150 gramos de glucosa y 100 gramos de grasas. Asimismo se añadían dosis de mantenimiento de minerales traza y vitaminas a la mezcla de NPT. Los electrolitos y minerales se ajustaban diariamente según las necesidades.

El sucralfato se administró a dosis de 1 gr cada 4 horas a través de la sonda nasogástrica, que posteriormente se lavaba con 15 ml de agua para impedir que se obstruyera.

La ranitidina se administró a dosis de 50 mgrs IV cada 6 horas. No se permitió el uso concomitante de fármacos ulcerogénicos o de antiácidos.

Todos los pacientes admitidos en el estudio tenían insertada una sonda nasogástrica. Se evaluó meticulosamente cada día en todos los grupos estudiados su estado clínico y la cantidad de residuos gástricos. Cuando se consideró adecuado, basándose en estas premisas, se hicieron tests de tolerancia a la nutrición enteral:

TEST DE TOLERANCIA A LA NUTRICION ENTERAL:

El primer paso consistía en administrar una infusión continua de agua a 25 ml/hora con una bomba de infusión. Si el paciente no la absorbía, se suspendía el intento y el enfermo continuaba en el estudio. En cambio, si absorbía el agua se iniciaba al día siguiente una infusión continua de una dieta escogida de nutrición enteral, diluida a 1/4 de su concentración, a 25 ml/hora y con bomba de infusión. Si el paciente no toleraba la dieta enteral, el test se suspendía y continuaba en el protocolo. Por otra parte, si la toleraba era, como veremos posteriormente, o retirado del protocolo o finalizaba el estudio. Posteriormente la dieta enteral se avanzaba gradualmente, en concentración y volumen, a las necesidades calculadas para ese paciente en unos cuatro días.

El test de tolerancia a la nutrición enteral también incluyó la evaluación de los aportes y de las pérdidas, del peso, de la frecuencia de las deposiciones, de los residuos gástricos y de los valores de laboratorio. Todo ello para investigar la presencia de complicaciones mecánicas, gastrointestinales y metabólicas.

CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO:

Los pacientes fueron retirados del estudio si ocurría cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- La ventilación mecánica era menor de 6 días. (no era prolongada).
- 2.- Si se hacía el diagnóstico endoscópico de úlcera gastroduodenal crónica o de cualquier otra patología inesperada.
- 3.- Si el paciente toleraba la nutrición enteral en cualquier momento antes del sexto día, desde su ingreso, en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- 4.- Si presentaba una hemorragia aguda gastrointestinal alta antes del sexto día desde su ingreso en la Unidad.
- 5.- Si presentaba shock o inestabilidad hemodinámica antes del sexto día desde su ingreso en la Unidad.
- 6.- Si fallecía antes del sexto día desde su ingreso en la Unidad.

Posteriormente se monitorizaban a los pacientes por si desarrollaban evidencia clínica de hemorragia aguda gastrointestinal alta : hematemésis, aspirado sanguinolento por sonda nasogástrica, melenas y "posos de café" por sonda nasogástrica.

Si los pacientes presentaban signos de sangrado, se les hacía una endoscopia de urgencia para identificar su origen y decidir la mejor opción terapéutica. Al mismo tiempo, se obtenía un estudio completo de coagulación, se registraba si existían o no complicaciones debidas a la hemorragia y si se necesitaba algún tipo de intervención activa.

CRITERIOS DE FINALIZACION DEL ESTUDIO:

Las razones para finalizar el estudio eran las siguientes:

- 1.- La extubación del paciente o la retirada de la ventilación mecánica.
- 2.- La presencia de hemorragia aguda gastrointestinal alta.
- 3.- La tolerancia a la nutrición enteral.
- 4.- La suspensión de la NPT debida a shock, inestabilidad hemodinámica o muerte del paciente.

Finalmente, se controló la evolución clínica de los pacientes hasta su alta de la Unidad o su fallecimiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Se hicieron análisis de los tests de la varianza entre y dentro de los grupos para determinar la significación estadística de los resultados.

Los resultados para cada una de las variables monitorizadas se expresaron como media \pm SD. Finalmente, un valor de $p < .05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

RESULTADOS

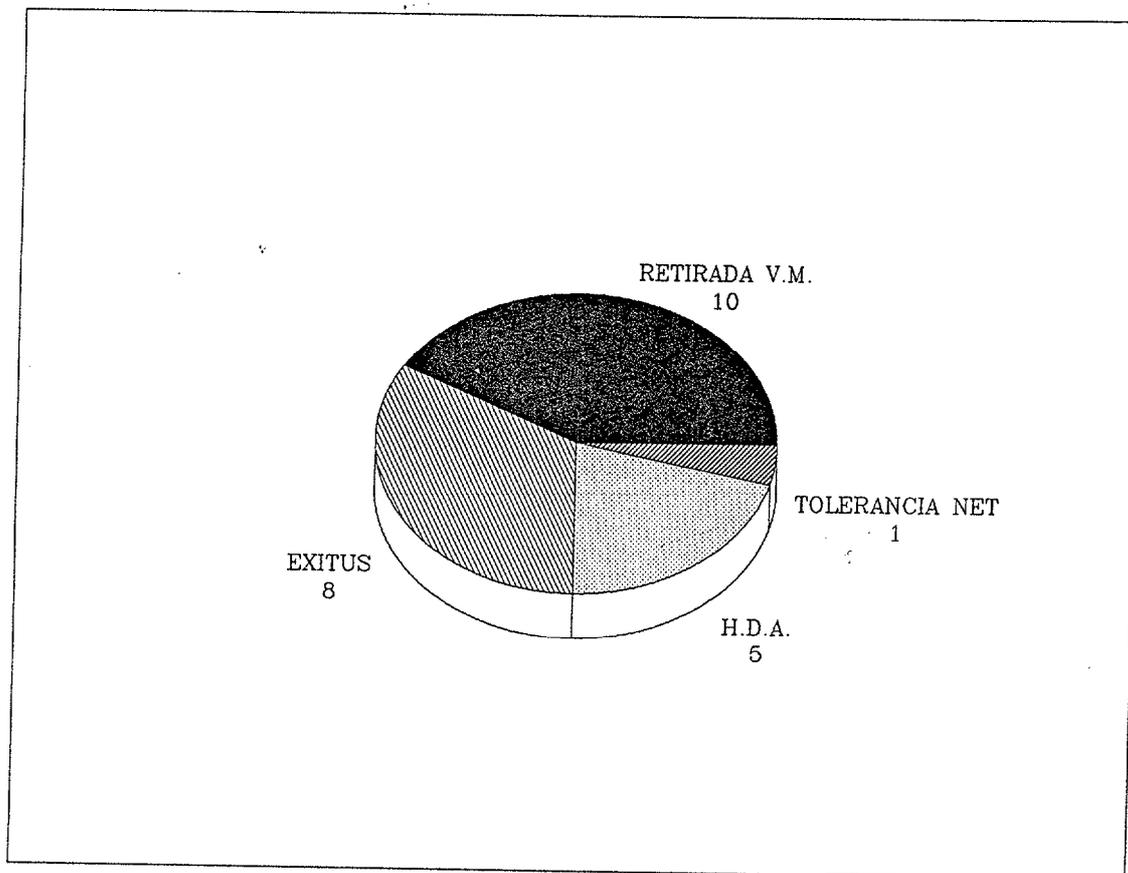
De los 97 pacientes estudiados, se retiraron a 24 del trabajo antes del sexto día, desde su ingreso en la Unidad, debido a:

CAUSAS DE RETIRADA DEL ESTUDIO:

- 1.- Retirada de la ventilación mecánica : 10 pacientes.
- 2.- Muerte: 8 pacientes.
- 3.- Hemorragia aguda gastrointestinal alta : 5 pacientes.
(dos por úlceras gastroduodenales por estrés, dos por úlceras duodenales crónicas y un cáncer de estómago no diagnosticado previamente).
- 4.- Tolerancia precoz a la nutrición enteral: 1 paciente.

Las causas de retirada del estudio se muestran en la Figura .

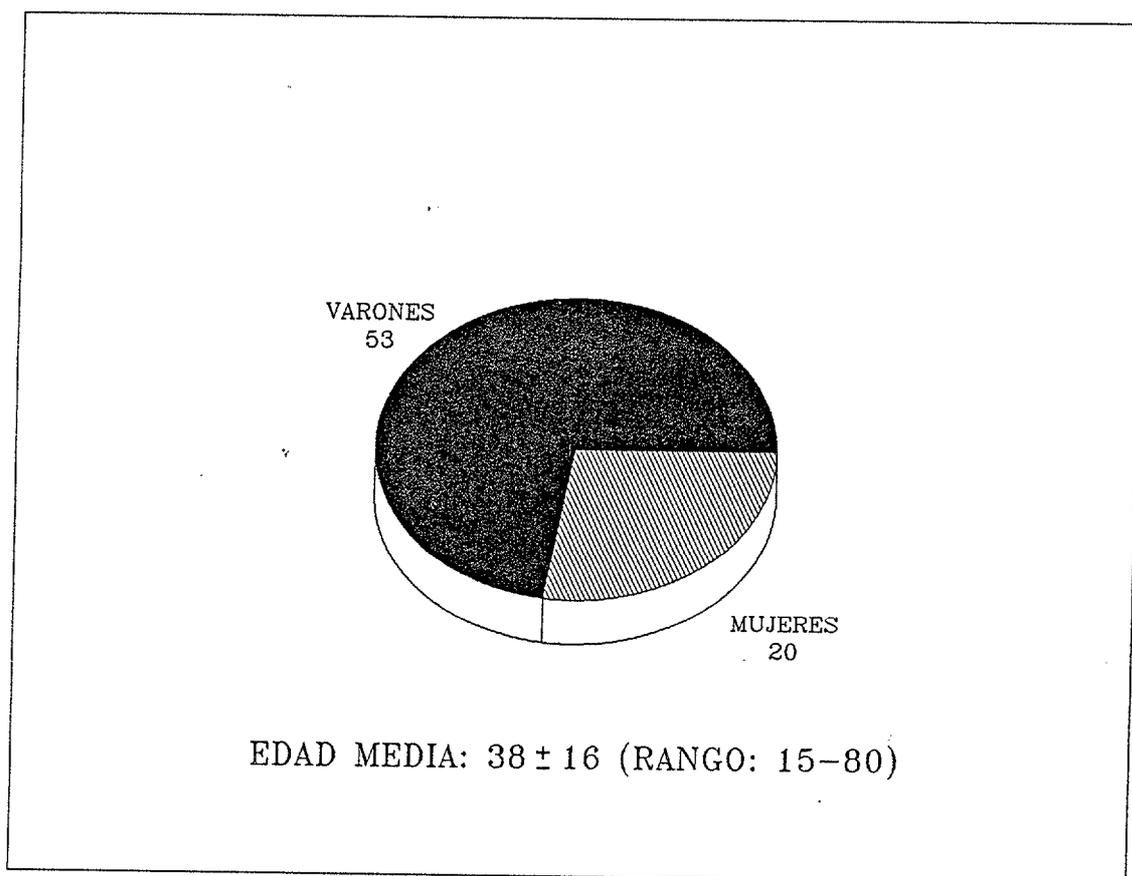
1:



DISTRIBUCION POR SEXOS:

De los 73 pacientes investigados, 53 eran hombres y 20 eran mujeres (edad media 38 ± 16 años; rango, de 15 a 80 años).

La distribución por sexos y la edad media de los pacientes se muestra en la Figura 2:

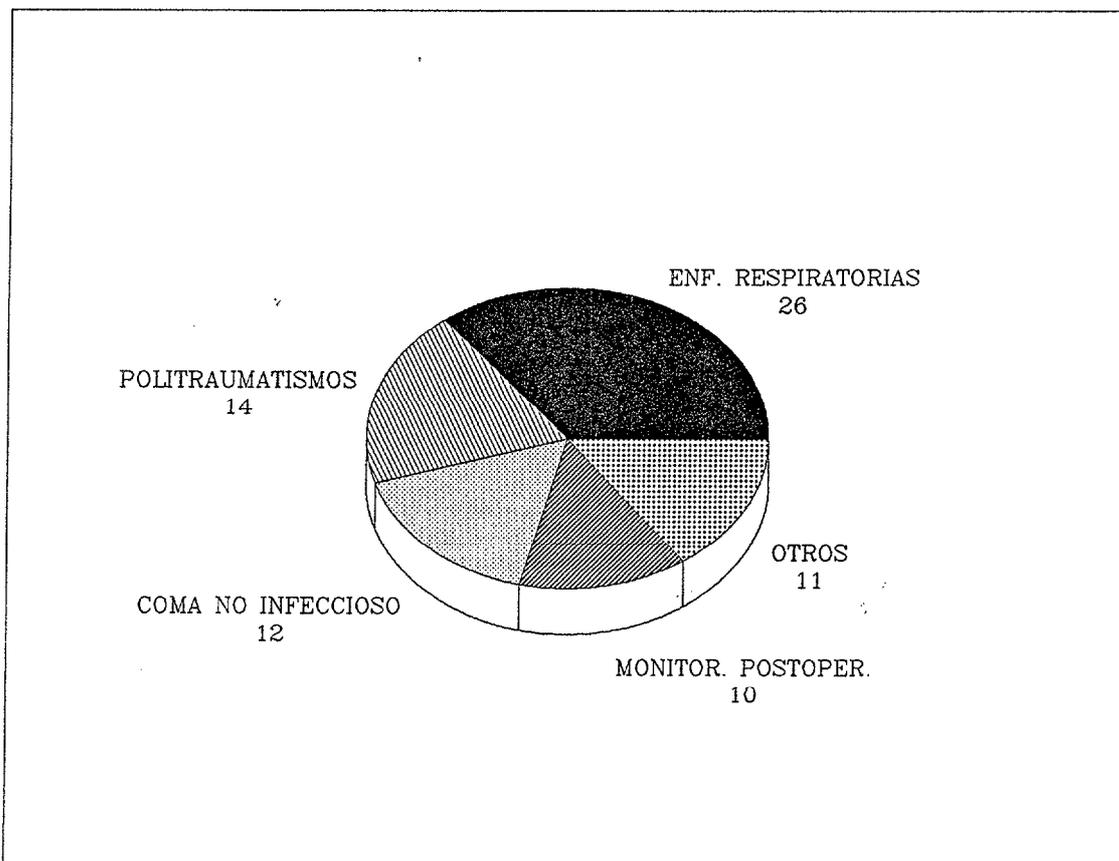


MOTIVOS DE INGRESO EN CUIDADOS INTENSIVOS:

Los motivos de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos eran:

- 1.- Enfermedades respiratorias: 26 pacientes.
- 2.- Politraumatismos: 14 pacientes.
- 3.- Coma no infeccioso: 12 pacientes.
- 4.- Monitorización postoperatoria: 10 pacientes.
- 5.- Otros trastornos diversos: 11 pacientes.

La distribución de los motivos de ingreso en UCI se muestra en la Figura 3:



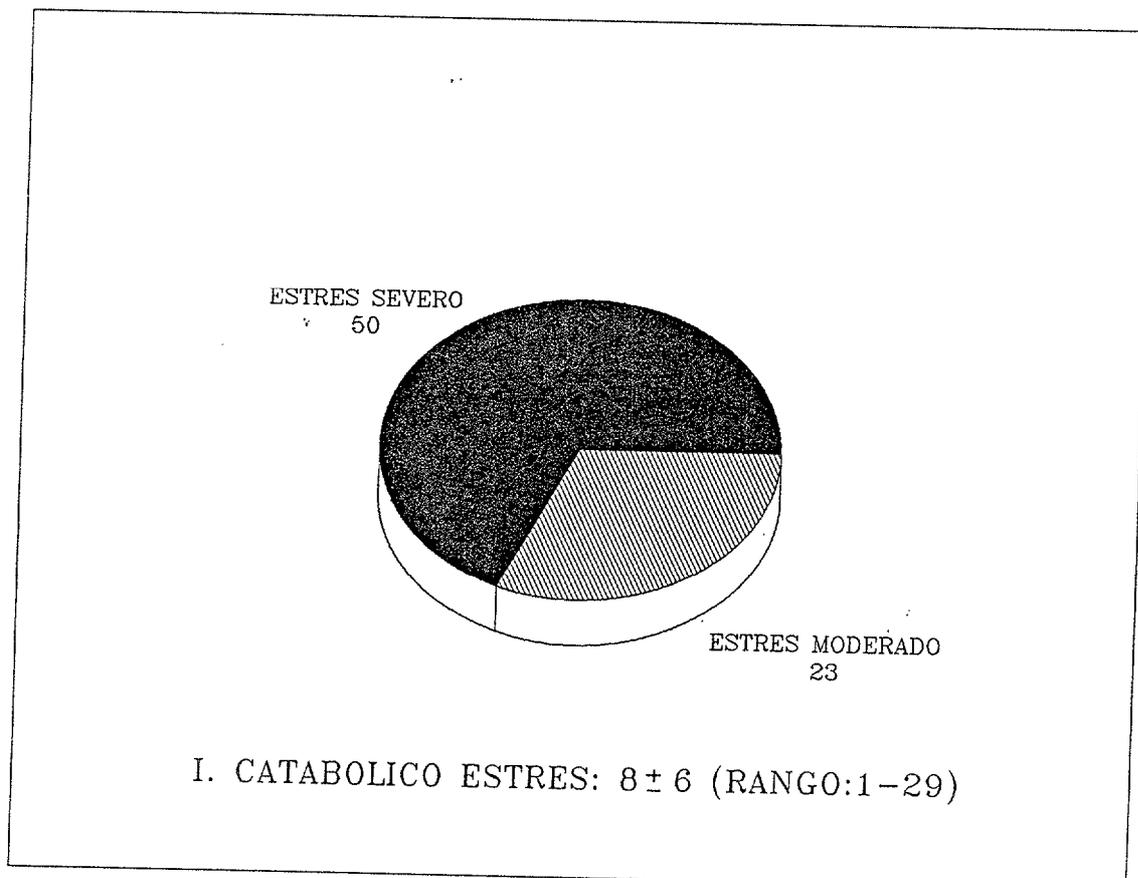
DIAS EN VENTILACION MECANICA Y EN EL ESTUDIO:

La media de días de los pacientes en ventilación mecánica (\pm SD) fue de 19 ± 11 (rango, de 7 a 65) y en el estudio (\pm SD) fue de 14 ± 7 (rango, de 6 a 46).

DISTRIBUCION SEGUN EL GRADO DE ESTRÉS METABOLICO:

Veintitrés casos tuvieron estrés moderado y 50 lo tuvieron severo. La media del índice catabólico de estrés (\pm SD) fue de 8 ± 6 (rango, de 1 a 29).

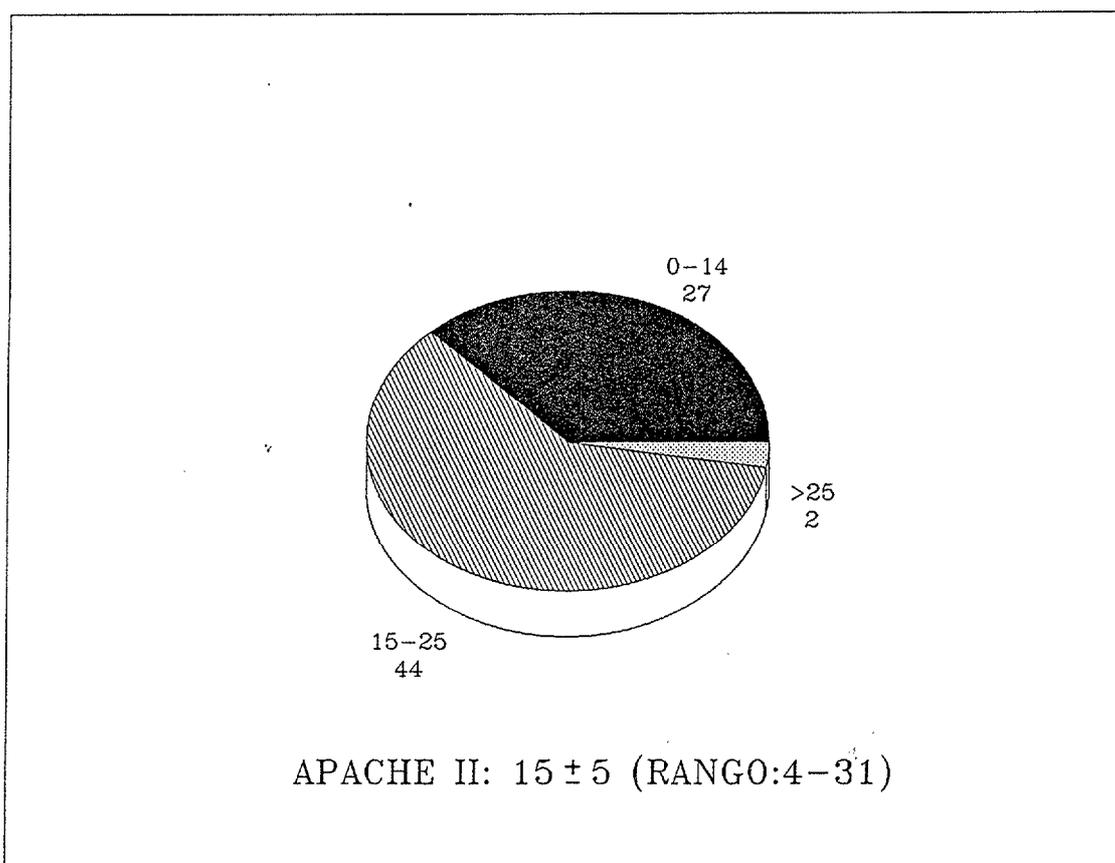
La distribución según el grado de estrés metabólico se muestra en la Figura 4:



DISTRIBUCION SEGUN EL APACHE II:

Veintisiete pacientes tuvieron una puntuación de Apache II de 0 a 14, 44 de 15 a 25, y dos individuos tuvieron una puntuación mayor de 25. La media de puntuación de Apache II (\pm SD) fue de 15 ± 5 (rango, de 4 a 31).

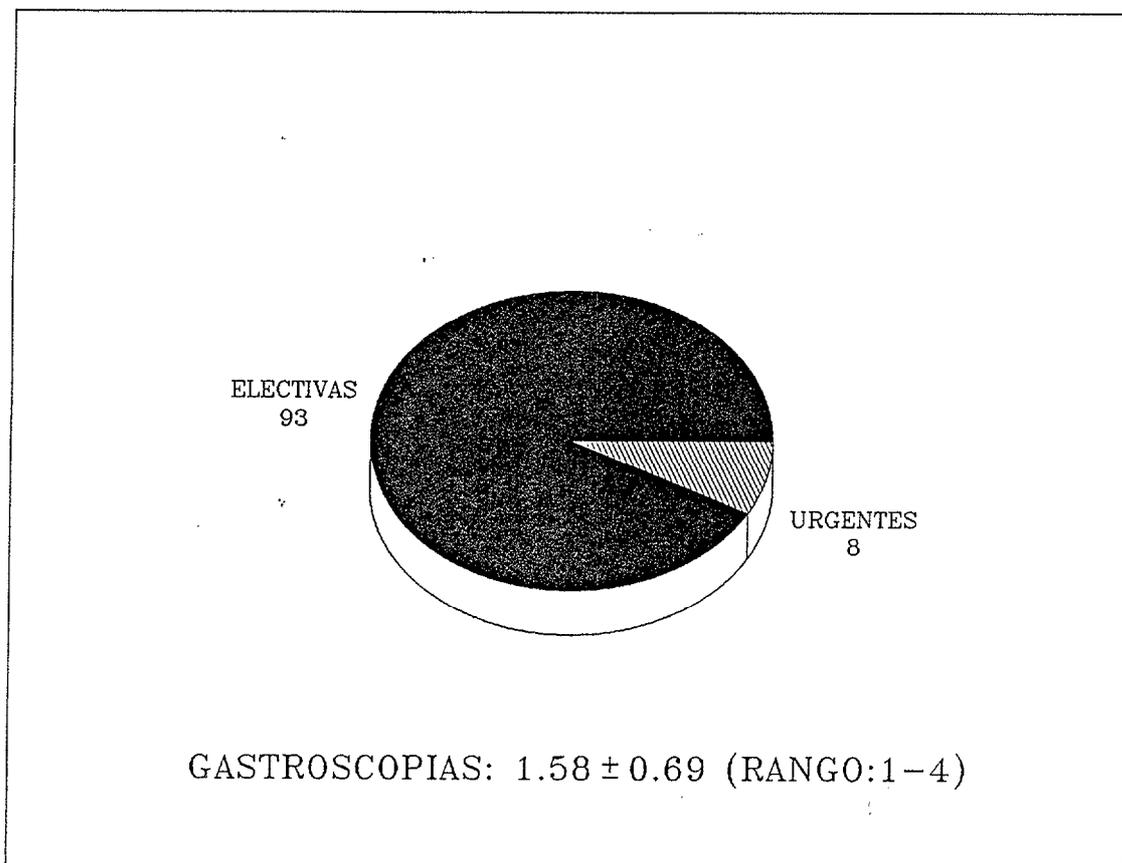
La distribución según el Apache II se muestra en la Figura 5:



GASTROSCOPIAS:

Se hicieron un total de 101 exámenes endoscópicos en 64 pacientes. La media de gastroscopias realizadas fue de 1.58 ± 0.69 (rango, de 1 a 4). De ellas, 93 fueron electivas y 8 urgentes.

La distribución de las mismas se muestra en la Figura 6:



En los restantes 9 pacientes no fue posible hacer el estudio endoscópico por diversas razones. De ellos, 3 pertenecían al grupo que fue tratado exclusivamente con nutrición parenteral, 2 al de nutrición parenteral con sucralfato y 4 al de nutrición parenteral con ranitidina.

La distribución de los 64 pacientes estudiados con gastroscopia según la severidad del aspecto endoscópico de las lesiones fue la siguiente:

* categoría 1:

Mucosa gastroduodenal normal o sólo eritema: 45 pacientes.

* categoría 2:

Erosiones no hemorrágicas o cambios petequiales o ambas: 9 pacientes.

* categoría 3:

Úlceras gastroduodenales por estrés sin sangrado: 6 pacientes.

* categoría 4:

Úlceras gastroduodenales por estrés con signos endoscópicos de sangrado: 4 pacientes.

La distribución de éstos 64 pacientes se muestra en la tabla X.

Como se demuestra en la tabla X, los pacientes clasificados en la categoría 1 fueron significativamente más numerosos que los de las restantes categorías.

TABLA X. DISTRIBUCION DE LOS 64 PACIENTES ESTUDIADOS CON GASTROSCOPIA SEGUN LA SEVERIDAD DEL ASPECTO ENDOSCOPICO DE LAS LESIONES.

<u>Categoría</u>	<u>Número de pacientes</u>	<u>valor-p</u>
1	45	< .001
2	9	
3	6	
4	4	

La distribución de los 101 exámenes gastroscópicos realizados en cada uno de los tres grupos de tratamiento, según la severidad del aspecto endoscópico de las lesiones, se muestra en la tabla XI.

Asimismo se concluye de la tabla XI que las gastroscopias clasificadas en la categoría 1 eran significativamente más numerosas que las clasificadas en las restantes categorías en cada uno de los grupos de tratamiento.

TABLA XI. DISTRIBUCION DE LOS 101 EXAMENES GASTROSCOPICOS EN LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO SEGUN LA SEVERIDAD DEL ASPECTO ENDOSCOPICO DE LAS LESIONES.

<u>Grupo</u>	<u>Categoría</u>				<u>Número de gastroscopias</u>	<u>valor-p</u>
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>		
NPT	34	3	4	1	42	<.001
NPT+S	26	3	2	1	32	<.001
NPT+R	17	4	4	2	27	<.001
-----	---	---	---	---	-----	
TOTAL	77	10	10	4	101	

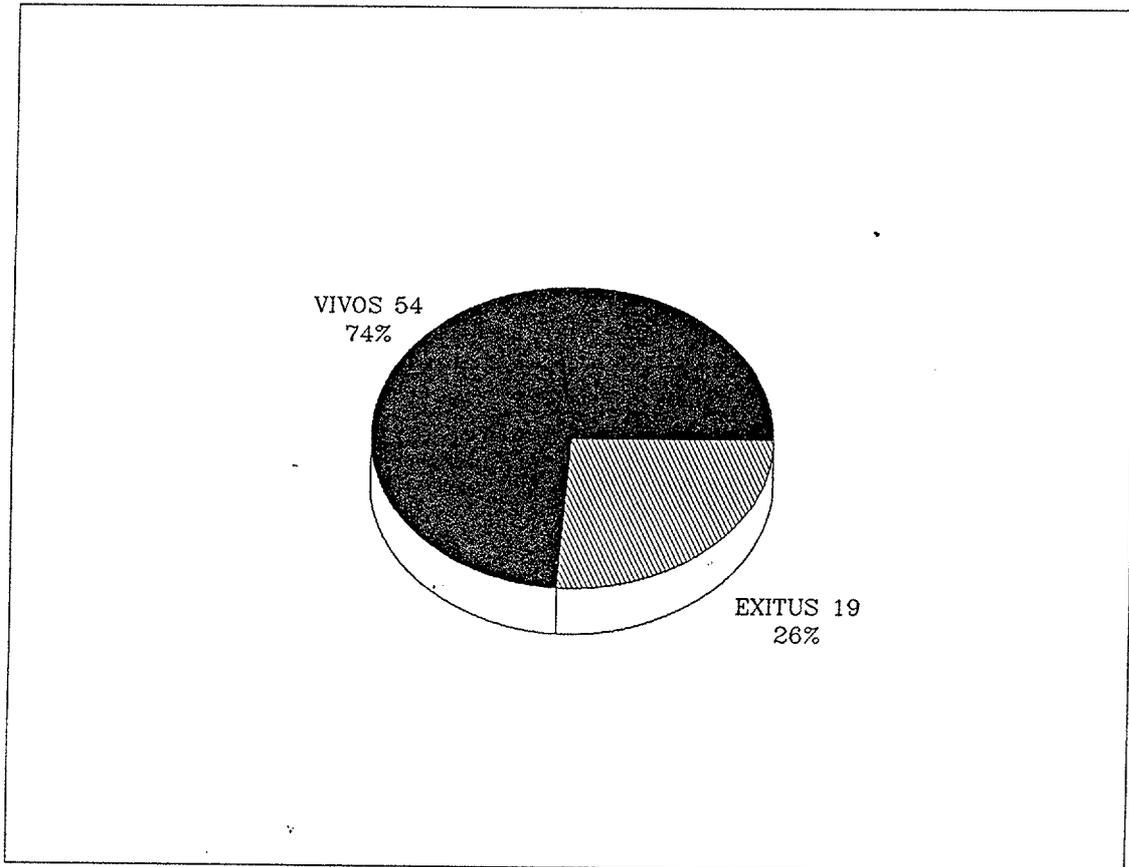
NPT = Nutrición parenteral total

NPT+S = Nutrición parenteral total más sucralfato

NPT+R = Nutrición parenteral total más ranitidina.

MORTALIDAD:

El número total de muertes fue de 19 (26%). La distribución de la mortalidad global se muestra en la Figura 7:



Asimismo la distribución según la edad, sexo, índice catabólico de estrés y Apache II se muestra en la tabla XII.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número global de exitus según el sexo; índice catabólico de estrés, ya fuera este moderado o severo; ni tampoco entre los subgrupos del Apache II, en los tres grupos de tratamiento investigados.

TABLA XII. DISTRIBUCION DE LA MORTALIDAD GLOBAL SEGUN LA EDAD, SEXO INDICE CATABOLICO DE ESTRES Y APACHE II.

1.- Según la edad:

<u>Grupo de edad</u>	<u>Número de pacientes</u>	<u>Número de exitus</u>
De 15-20 años	8	2
De 21-30 años	21	5
De 31-40 años	13	3
De 41-50 años	14	2
De 51-60 años	10	2
De 61-65 años	2	1
> de 65 años	5	4

2.- Según el sexo:

<u>Sexo</u>	<u>Número de pacientes</u>	<u>Número de exitus</u>	<u>valor-p</u>
Hombres	53	13	NS
Mujeres	20	6	NS

3.- Según el índice catabólico de estrés:

<u>Grado de estrés</u>	<u>Número de pacientes</u>	<u>Número de exitus</u>	<u>valor-p</u>
Moderado	23	7	NS
Severo	50	12	NS

4.- Según el Apache II:

<u>Puntuación</u>	<u>Número de pacientes</u>	<u>Número de exitus</u>	<u>valor-p</u>
De 0-14	27	4	NS
De 15-25	44	14	NS
> 25	2	1	NS

CARACTERISTICAS CLINICAS, SEVERIDAD DEL ESTRÉS, INDICE DE ESTRÉS, APACHE II Y MORTALIDAD DE LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS:

Treinta pacientes recibieron nutrición parenteral total sólo, 24 nutrición parenteral total y sucralfato, y 19 pacientes nutrición parenteral con ranitidina.

En la tabla XIII se muestra el sexo, la edad, los días en ventilación mecánica y en el protocolo, la severidad y el índice de estrés, el Apache II de cada subgrupo de pacientes, la puntuación media del mismo, y la incidencia de mortalidad de los tres grupos estudiados.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad; los días en ventilación mecánica y en el protocolo; la severidad y el índice de estrés; el Apache II de cada subgrupo de pacientes y la puntuación media del mismo; y la incidencia de mortalidad de los tres grupos de pacientes investigados.

TABLA XIII. CARACTERISTICAS CLINICAS, SEVERIDAD DEL ESTRÉS, INDICE DE ESTRES, PUNTUACIONES DEL APACHE II E INCIDENCIA DE MORTALIDAD EN LOS TRES GRUPOS ESTUDIADOS.

	NPT (n=30)	NPT + sucralfato (n=24)	NPT + ranitidina (n=19)	valor-p
Hombres/Mujeres	19/11	20/4	14/5	
Edad, años(rango)	39±14 ^a (66-17)	37±18 ^a (15-80)	39±17 ^a (18-77)	NS
Días en ventilación mecánica (rango)	19±9 ^a (7-50)	21±17 ^a (7-65)	16±7 ^a (8-36)	NS
Días en protocolo(rango)	16±8 ^a (6-46)	14±7 ^a (6-32)	14±7 ^a (6-34)	NS
Estrés moderado(exitus)	9 (2)	6 (2)	8 (3)	NS
Estrés severo(exitus)	21 (5)	18 (3)	11 (4)	NS
Indice de estrés	9±7 ^a	9±6 ^a	7±6 ^a	NS
Apache II (exitus):				
0-14	10 (1)	11 (1)	6 (2)	NS
15-25	20 (6)	12 (3)	12 (5)	NS
>25	0 (0)	1 (1)	1 (0)	
Puntuación	16±5 ^a	15±6 ^a	16±6 ^a	NS
Mortalidad	7	5	7	NS

NPT=Nutrición parenteral total

NS= No significativo

^aMedia±SD

ENDOSCOPIAS, INCIDENCIA DE LAS LESIONES GASTRODUODENALES INDUCIDAS POR EL ESTRÉS Y DE SUS COMPLICACIONES:

La tabla XIV muestra el número de endoscopias realizadas y los hallazgos demuestran que 19 (29.6%), entre los 64 pacientes a los que se les hizo exámenes gastroscópicos, tenían evidencia de daño en la mucosa gastroduodenal. O sea, pertenecientes a las categorías 2, 3 ó 4. Y 10 (15.6%) entre estos 64 tenían úlceras gastroduodenales propiamente dichas inducidas por el estrés.

La tabla XIV también presenta la incidencia de sangrado, las complicaciones hemodinámicas y la mortalidad debida a la hemorragia.

Cuatro pacientes (6.2%) sangraron por ulcus de estrés: uno en el grupo de la nutrición parenteral sólo, otro en el de la nutrición parenteral con sucralfato y otros dos en el de la nutrición parenteral con ranitidina.

Sólo dos (3.1%) enfermos tuvieron repercusión hemodinámica debida a la hemorragia: el del grupo exclusivamente con nutrición parenteral y el de la nutrición parenteral con sucralfato.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de erosiones y/o petequias (categoría 2), ni en la de úlceras sin sangrado (categoría 3) ni en la de úlceras con hemorragia (categoría 4) entre los tres grupos de pacientes estudiados.

Tampoco hubo ningún caso de fallecimiento secundario al sangrado por úlceras de estrés.

TABLA XIV. PACIENTES, ENDOSCOPIAS, INCIDENCIA DE LESIONES GASTRODUODENALES INDUCIDAS POR EL ESTRÉS Y SUS COMPLICACIONES EN LA MUESTRA ESTUDIADA.

	NPT (n=30)	NPT + sucralfato (n=24)	NPT + ranitidina (n=19)	valor-p
Endoscopias:				
-No.pacientes explorados	27	22	15	
-electivas	39	30	24	
-urgentes	3	2	3	
No.pacientes con lesiones GD:				
-normal(cat.1)	20	17	8	
-erosi3nes y/o petequias (cat.2)	3	3	3	NS
-úlceras de estrés GD sin sangrado(cat.3)	3	1	2	<.08
-úlceras de estrés con sangrado(cat.4)	1	1	2	<.12
Complicaciones:				
-Inestabilidad hemodinámica	1	1	0	
-Mortalidad debida al sangrado	0	0	0	

NPT=Nutrici3n parenteral total

GD=Gastroduodenal

NS= No significativo

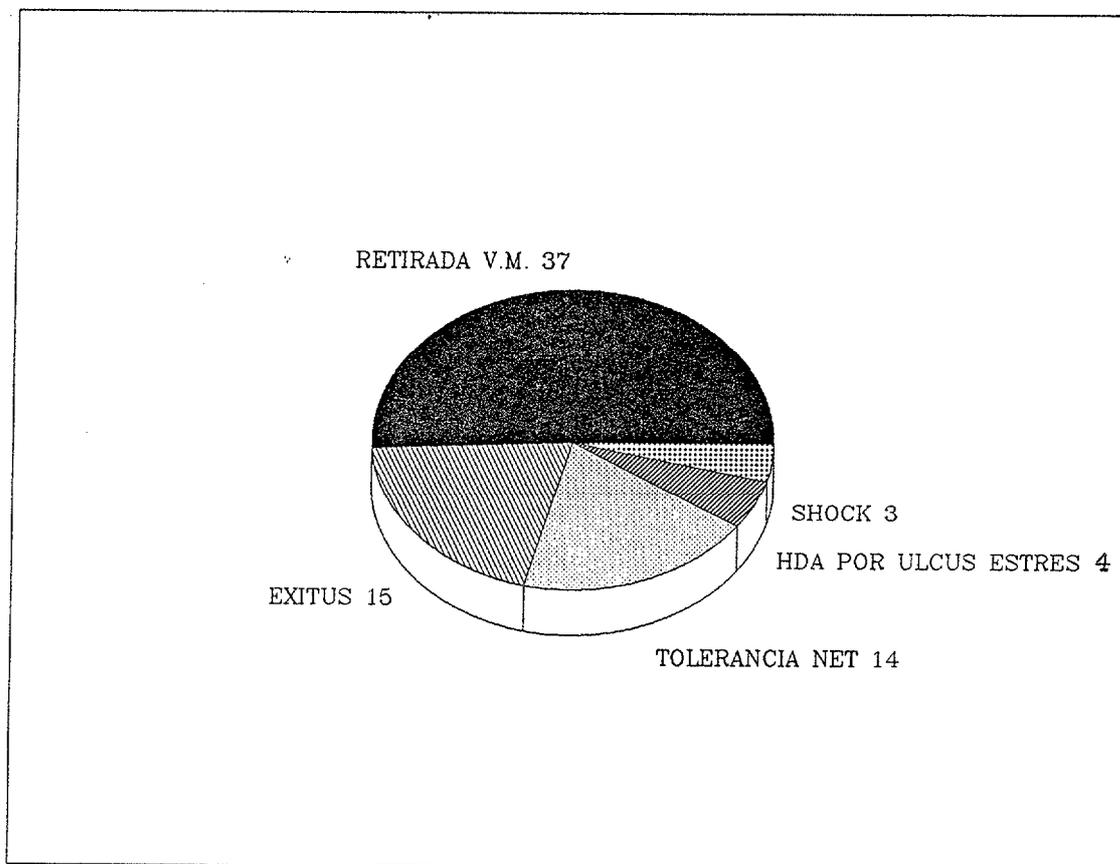
Finalmente, todos los estudios de coagulación obtenidos de los pacientes que tuvieron un episodio hemorrágico fueron normales.

RAZONES DE FINALIZACION DEL ESTUDIO:

Las razones para concluir el estudio fueron las siguientes:

- 1.- Retirada de la ventilación mecánica: 37 pacientes.
- 2.- Fallecimiento: 15 pacientes.
- 3.- Tolerancia a la nutrición enteral: 14 pacientes.
- 4.- Hemorragia aguda por úlceras de estrés del tracto gastrointestinal alto: 4 pacientes.
- 5.- Shock o inestabilidad hemodinámica: 3 pacientes.

Las razones para la finalización del estudio se muestran en la Figura 8:



DISCUSION

DISCUSION

Los pacientes críticos, en general con una enfermedad multisistémica y que presentan situaciones clínicas tales como shock, trauma o fallo respiratorio agudo, son más susceptibles a tener lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés. Estas lesiones se manifiestan comúnmente como episodios de hemorragia gastrointestinal alta.¹⁹⁷ Aunque la incidencia de sangrado por ellas ha disminuído en los últimos años, este síndrome aún no ha desaparecido. Más aún, parece haber habido un cambio desde los años setenta en que el sangrado por estrés era una complicación seria y el sangrado masivo e incluso la muerte eran frecuentes, a los años ochenta donde la incidencia parece ser menos común y el sangrado raramente contribuye a la morbilidad o a la mortalidad.⁶² La razón última de este cambio se cree que sea el aumento en la sofisticación en las Unidades de Cuidados Intensivos con mejoras muy significativas en la ventilación mecánica, soporte nutritivo precoz y un tratamiento del shock muy rápido y agresivo.⁵⁴ Todo ello disminuiría la incidencia tanto del fallo multiorgánico como de las lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés.

La prevención del sangrado por las lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés, suele recomendarse en los pacientes críticos. Pero, asimismo, se cuestionó muy pronto la noción de que todo paciente severamente enfermo tuviera el riesgo potencial de desarrollar una hemorragia por estrés y, la afirmación, de que la terapéutica profiláctica utilizada de forma universal en todos los pacientes críticos era obligatoria.^{10,54} Además, han habido numerosos estudios que han intentado tanto identificar a los factores de riesgo más importantes involucrados en el desarrollo de hemorragia por

lesiones inducidas por el estrés como de definir cuales son los pacientes que deberían de ser tratados preventivamente.^{10,14,33,42,49,132} Se han descrito muchos factores de riesgo, que recordemos son los siguientes: Trauma severo; lesión craneal severa; quemaduras que afecten al 25% o más de la superficie corporal total; procedimientos quirúrgicos mayores; sepsis; shock de cualquier etiología; fallo respiratorio, en especial si requiere ventilación mecánica prolongada; trastornos de coagulación; fallo hepático; fallo renal agudo; y varios factores de riesgo (dos o más de los anteriormente mencionados). Entre todos éstos, la necesidad de ventilación mecánica prolongada ha demostrado ser particularmente importante en predecir el riesgo de hemorragia significativa por estrés.¹⁰

Se han utilizado o se está investigando numerosos agentes para el tratamiento profiláctico de la prevención del sangrado por estrés, que mencionaremos nuevamente: antiácidos, antagonistas de los receptores histamínicos H_2 (cimetidina y ranitidina), sucralfato, nutrición enteral, antimuscarínicos (pirenzepina), prostaglandinas, inhibidores de la bomba de protones H^+,K^+ -ATP asa (omeprazol), fármacos citoprotectores, glucagón, alopurinol, factores de crecimiento epidérmico, somatostatina y ácido tranexámico. De entre todos ellos los más utilizados son los antiácidos, bloqueantes H_2 , sucralfato, pirenzepina y la nutrición enteral.^{12,14,37,46,48,56,120} Sin embargo, la ruta enteral puede ser inadecuada, como terapéutica nutritiva de primera línea, para conseguir un soporte nutritivo correcto de muchos pacientes críticos, ya que un número importante de ellos van a presentar disfunción gastrointestinal, definida por Chang et al.¹⁹⁸, como el fallo para tolerar la nutrición enteral.

Estos autores también comprobaron una mayor mortalidad , más del doble, entre los pacientes que presentaban disfunción gastrointestinal respecto a los que no la tenían, e hicieron hincapié en que el shock, la isquemia y la hipoxemia, además de producir o contribuir al fallo de los diferentes órganos, también da lugar a cambios en el tracto gastrointestinal. Asimismo señalaron que estas variaciones solamente se van a manifestar clínicamente como un fracaso de estos pacientes para tolerar la nutrición enteral.

Por otra parte, ciertos tipos de profilaxis, en concreto los antiácidos, los bloqueantes H₂ y la nutrición enteral, aumentan el riesgo de colonización en los pacientes críticos, y tal vez, el de infecciones nosocomiales, siendo particularmente importante el de neumonías nosocomiales debido a su elevada mortalidad.^{49,129,157,199,200} Por todo ello, la necesidad de tratamiento profiláctico para cada paciente específico, y la relación riesgo-beneficio del tratamiento escogido, tiene que ser evaluada cuidadosamente.⁶²

La nutrición parenteral aunque en modelos experimentales de estrés se ha demostrado que disminuye o suprime de forma significativa el desarrollo de daño en la mucosa gastroduodenal^{127,153,154}, no ha sido nunca utilizada clínicamente en este contexto.

Por todas estas razones, nosotros estudiamos prospectivamente a 73 pacientes severamente enfermos (media de puntuación del Apache II: 15 ± 5 ; media del índice catabólico de estrés: 8 ± 6 ; incidencia de mortalidad: 26%), con ventilación mecánica prolongada (media de días de los pacientes en ventilación mecánica: 19 ± 11), con función hepática y renal normal y siendo tratados con nutrición parenteral total.

La mortalidad no fue significativamente mayor si los pacientes presentaron un índice de estrés diferente, ya fuera este moderado o severo. Asimismo, tampoco fue significativamente mayor cuanto más elevada era la puntuación del Apache II en la que se encontraban divididos los pacientes.

Hicimos 101 estudios endoscópicos en 64 pacientes. La gran mayoría de las exploraciones fueron electivas y la mayoría de los hallazgos pertenecieron a la categoría 1, o sea, mucosa gastroduodenal normal. Asimismo, encontramos un 29.6% (19 enfermos) de incidencia de daño a la mucosa gastroduodenal entre estos 64 pacientes, que era mucho menor que el 74% (29 enfermos) de los 39 pacientes investigados en un estudio previo⁴⁰ y similar al 26% inicial (10 enfermos) de 38 pacientes exclusivamente neuroquirúrgicos de otro estudio más reciente¹⁶, pero que presentó una incidencia de lesiones del 66% al quinto día en el grupo de control y del 74% en los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico.

Nuestra incidencia de úlceras gastroduodenales inducidas por el estrés fue del 15.6% y por tanto menor que el 36% comunicado por Peura et al.⁴⁰ y mayor del 5% comunicado por Reusser et al.¹⁶ en pacientes exclusivamente neuroquirúrgicos, como ya hemos mencionado.

La incidencia de hemorragia por estrés fue del 6.2% y sólo dos pacientes (3.1%) tuvieron una hemorragia clínicamente importante con inestabilidad hemodinámica. Estas dos últimas cifras son como máximo similares³⁹, pero en general menores^{10,40}, e incluso marcadamente menores⁶¹, que el rango de las publicadas previamente en pacientes que recibieron alguna forma de tratamiento profiláctico. Así, Shuman et al.³⁹, comunicaron en su revisión una incidencia de sangrado clínicamente importante del 3.3% en los pacientes que recibieron

tratamiento profiláctico con antiácidos y del 2.7% en los que recibieron ranitidina. Schuster et al.¹⁰, del 6% en pacientes tratados con antiácidos o cimetidina, y Peura et al.⁴⁰ comunicaron un 38% de incidencia de hemorragia por estrés en los que recibieron profilaxis (cimetidina) y no consta el número de sangrados clínicamente relevantes. Finalmente, Karlstadt et al.⁶¹ publicaron una incidencia del 14% de hemorragia por estrés en los pacientes a los que se les administró profilaxis con cimetidina y tampoco consta el número de los sangrados clínicamente importantes.

Nosotros creemos que las discrepancias entre nuestro estudio y las investigaciones mencionadas anteriormente, en cuanto a la incidencia de las lesiones gastroduodenales inducidas por el estrés y sus complicaciones, se pueden explicar por las diferencias en las poblaciones estudiadas, el uso o no de exámenes endoscópicos para evaluar las lesiones y el tiempo que ha transcurrido desde que muchos de estos estudios se llevaron a cabo.

Los pacientes, como hemos reseñado previamente, fueron randomizados a recibir tratamiento con nutrición parenteral total sólo, nutrición parenteral total con sucralfato y nutrición parenteral total con ranitidina y nuestros resultados demuestran que no hay una diferencia estadísticamente significativa tanto en la incidencia de las lesiones inducidas por el estrés como en la incidencia de hemorragias por estrés entre los tres grupos de pacientes estudiados. Finalmente, no hubo ningún caso de muerte debido a hemorragia por estrés.

En resumen, hemos estudiado a un grupo de pacientes críticamente enfermos en ventilación mecánica prolongada, en estrés metabólico, con función hepática y renal normal y recibiendo nutrición parenteral total. Aunque la incidencia de lesiones gastroduodenales inducidas

por el estrés fue notoria en su conjunto, la de sangrado fue baja, más baja aún la del sangrado que presentó inestabilidad hemodinámica y no hubo mortalidad debido a hemorragia por estrés. Debido a estos hallazgos, nosotros concluimos que la profilaxis adicional, a la nutrición parenteral total, en la forma de sucralfato o ranitidina no ofrece mayor ventaja en este grupo de pacientes críticos en ventilación mecánica prolongada y no es necesaria. Además, debería ser suficiente en ellos la monitorización clínica por si durante el ingreso en al Unidad de Cuidados Intensivos presentaran evidencia de hemorragia gastrointestinal alta y, si ésto fuera así, ésta prácticamente siempre puede ser tratada médicamente.

Hacen falta más estudios para evaluar el valor de la profilaxis de la hemorragia gastrointestinal alta en otros grupos de alto riesgo de sangrado en pacientes críticamente enfermos y las consecuencias del tratamiento preventivo escogido sobre la incidencia y el desarrollo de las infecciones nosocomiales y, en especial, de las neumonías nosocomiales en estos enfermos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- Este estudio nos ha permitido conocer la incidencia global (29.6%) y a su vez en los tres grupos de tratamiento de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés, que presentaron los pacientes críticos estudiados. La incidencia de úlceras de estrés, propiamente dichas, fue del 15.6%.

- 2.- Asimismo nos ha hecho posible evaluar la incidencia global (6.2%) y en los tres grupos de tratamiento de hemorragia gastrointestinal alta por úlceras de estrés.

- 3.- También nos ha posibilitado saber la incidencia global (3.1%) y en los tres grupos de tratamiento de hemorragia gastrointestinal alta clínicamente importante (que se acompañaba de inestabilidad hemodinámica), debida exclusivamente a sangrado gastrointestinal por úlceras de estrés. Además de ello, estos episodios hemorrágicos se pudieron tratar con medios exclusivamente médicos (sin necesidad de cirugía) y no hubo ningún caso de mortalidad secundaria a los episodios de sangrado por ulcus de estrés.

- 4.- Hemos definido a un grupo muy importante y que además, probablemente, es el más común o de los más comunes entre los pacientes críticos, que no van a necesitar profilaxis adicional a la nutrición parenteral total, en la forma de sucralfato o ranitidina, para la prevención del sangrado de las lesiones gastroduodenales asociadas al estrés.

5.- A partir de la conclusión anterior se establece una nueva línea de trabajo: Habría que definir de que manera los resultados de nuestro estudio van a repercutir en la incidencia de infecciones nosocomiales y, de modo particular, en la de neumonías nosocomiales. En especial, en aquellos pacientes críticos similares a los nuestros que hasta ahora recibían profilaxis adicional a la nutrición parenteral, con agentes (antiácidos, bloqueantes H₂ y nutrición enteral) que parecen aumentar la frecuencia de las mismas.

6.- También queda por definir el valor profiláctico de la nutrición parenteral total en la prevención del sangrado por ulcus de estrés en otros grupos de pacientes críticos, distintos al estudiado, con alto riesgo de sangrado por estas lesiones.

7.- Creemos que es necesario, por tanto, proponer la inclusión de la nutrición parenteral en la lista de agentes profilácticos utilizados para la prevención del sangrado por ulcus de estrés.

8.- Ya, por último, desearíamos asimismo manifestar la introducción de la malnutrición en la lista existente de factores de riesgo para el desarrollo de lesiones gastroduodenales asociadas al estrés y del sangrado secundario a ellas.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Zuckerman GR, Shuman R. Therapeutic goals and treatment options for prevention of stress ulcer syndrome. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:29-35.
- 2.- Lucas C, Sugawa C, Riddle J, Rector F. Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. *Arch Surg* 1971;102:266-73.
- 3.- Wilcox CM, Spenny JG. Stress ulcer prophylaxis in medical patients: Who, what, and how much? *Am J Gastroenterol* 1988;83:1199-211.
- 4.- Menguy R. The prophylaxis of stress ulceration. *N Engl J Med* 1980;302:461-2.
- 5.- Lanza F, Peace K, Gustitus L, Rack MF, Dickson B. A blinded endoscopic comparative study of misoprostol versus sucralfate and placebo in the prevention of aspirin-induced gastric and duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1988;83:143-6.
- 6.- Peura DA. Stress-related mucosal damage: An overview. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:3-7
- 7.- Miller TA. Mechanisms of stress-related mucosal damage. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:8-14.
- 8.- Nakagawa K, Okada A, Kawashima Y. Acute gastric mucosal lesions-A new experimental model and effect of parenteral nutrition. *JPEN* 1985;9:571-82.
- 9.- Thompson WL, Cloud M. Prevention of stress associated gastric mucosal erosions. En: Vincent JL, ed. *Update in intensive care and emergency medicine* 10. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1990:689-95.
- 10.- Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, McGue MK, Zuckerman GR. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984;76:623-

- 30.
- 11.- Fogelman MJ, Garvey JM. Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease. Analysis and review of eighty-eight cases. *Am J Surg* 1966;112:651-6.
- 12.-Khan F, Parekh A, Patel S, Chitkara R, Rehman M, Goyal R. Results of gastric neutralization with hourly antacids and cimetidine in 320 intubated patients with respiratory failure. *Chest* 1981;79:409-12.
- 13.- Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, Silen W. Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 1969;117:523-30.
- 14.- Tryba M. Prevention of stress bleeding with ranitidine or pirenzepine and the risk of pneumonia. *J Clin Anesth* 1988;1:12-20.
- 15.- Beil AR, Mannix H Jr, Beal JM. Massive upper gastrointestinal hemorrhage after operation. *Am J Surg* 1964;108:324-30.
- 16.- Reusser P, Gyr K, Scheidegger D, Buchmann B, Buser M, Zimmerli W. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill neurosurgical patients: Current incidence and effect of acid-reducing prophylaxis. *Crit Care Med* 1990;18:270-4.
- 17.- Silen W. Pathogenetic factors in erosive gastritis. *Am J Med* 1985;79 Suppl 2C:45-8.
- 18.- Moody FG, Larsen KR. Acute erosions and stress ulcer. En: *Bockus'gastroenterology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985:1004-12.
- 19.- Silen W, Merhav A, Simson JNL. The pathophysiology of stress ulcer disease. *World J Surg* 1981;5:165-74.
- 20.- Cheung LY. Pathophysiology of stress-induced mucosal erosions: an update. *Surg Gastroenterol* 1982;1:235-42.
- 21.- Stannard VA, Hutchinson A, Morris DL, Byrne A. Gastric exocrine

- "failure" in critically ill patients: incidence and associated features. *Br Med J* 1988;296:155-6.
- 22.- Richtie WP Jr. Role of bile acid reflux in acute hemorrhagic gastritis. *World J Surg* 1981;5:189-98.
- 23.- Miller TA. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *Am J Physiol* 1983;245:G601-23.
- 24.- Silen W, Forte JG. Effects of bile salts on amphibian gastric mucosa. *Am J Physiol* 1975;228:637-44.
- 25.- Kuo YJ, Shanbour LL. Inhibition of ion transport by bile salts in canine gastric mucosa. *Am J Physiol* 1976;231:1433-7.
- 26.- Yabana T, Yachi A. Stress-induced vascular damage and ulcer. *Dig Dis Sci* 1988;33:751-61.
- 27.- Menguy R. Role of gastric mucosal energy metabolism in the etiology of stress ulceration. *World J Surg* 1981;5:175-80.
- 28.- Smith SM, Kvietys PR. Gastric ulcers: Role of oxygen radicals. *Crit Care Med* 1988;16:892-8.
- 29.- Allen A, Garner A. Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. *Gut* 1980;21:249-262.
- 30.- Takeuchi K, Johnson LR. Pentagastrin protects against stress ulceration in rats. *Gastroenterology* 1979;76:327-34.
- 31.- Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding. A controlled randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978;298:1041-5.
- 32.- Priebe HJ, Skillman JJ, Bushnell LS, Long PC, Silen W. Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding. A randomized trial in 75 critically ill patients. *N Engl J Med* 1980;302:426-30.

- 33.- Pingleton SK. Role of enteral feeding in stress-ulcer protection. En: Roche AF, ed. The gastrointestinal response to injury, starvation, and enteral nutrition. Columbus, Ohio: Ross Laboratories, 1988:55-8.
- 34.- Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA Jr. Acute gastroduodenal disease after thermal injury: An endoscopic evaluation of incidence and natural history. N Engl J Med 1974;291:925-9.
- 35.- Kamada T, Fusamoto H, Kawano S, et al. Acute gastroduodenal lesions in head injury. Am J Gastroenterol 1977;68:249-52.
- 36.- Harris (Pingleton)SK, Bowen RC, Ruth WE. Gastrointestinal hemorrhage in patients in a respiratory intensive care unit. Chest 1977;72:301-4.
- 37.- Rehman MA, Khan FA, Banks S, Misra P, Mausner D. Multiple gastric stress ulcers in critically-ill patients: An endoscopic evaluation [abstract]. Crit Care Med 1980;8:255.
- 38.- Zinner MJ, Zuidema GD, Smith PL, Mignosa M. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. Surg Gynecol Obstet 1981;153:214-20.
- 39.- Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: A reappraisal. Ann Intern Med 1987;106:562-7.
- 40.- Peura DA, Jonhson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. Ann Intern Med 1985;103:173-7.
- 41.- Poleski MH, Spanier AH. Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. Am J Gastroenterol 1986;81:107-11.
- 42.- Zandstra DF, Stoutenbeek CP, Oudemans-van Straaten HM. Pathogenesis of stress ulcer bleeding in the critically ill. En: van Saene HKF, Stoutenbeek CP, Lawin P, McA.Ledingham I, eds. Infection control by selective decontamination. Update in intensive care and

- emergency medicine 7. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:166-72.
- 43.- Layne EA, Mellow MH, Lipman TO. Insensitivity of guaiac slide tests for detection of blood in gastric juice. *Ann Inter Med* 1981;94:774-6.
- 44.- Derrida S, Nury B, Slama R, et al. Occult gastrointestinal bleeding in high-risk intensive care unit patients receiving antacid prophylaxis: frequency and significance. *Crit Care Med* 1989;17:122-5.
- 45.- Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G, Rothman E. Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* 1983;85:613-20.
- 46.- Morris DL, MarKham SJ, Beechey A, et al. Ranitidine-bolus or infusion prophylaxis for stress ulcer. *Crit Care Med* 1988;16:229-32.
- 47.- Critchlow JF. Comparative efficacy of parenteral histamine (H₂)-antagonists in acid suppression for the prevention of stress ulceration. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:23-8.
- 48.- Borrero E, Margolis IB, Bank S, Shulman N, Chardavoyne R. Antacid versus sucralfate in preventing acute gastrointestinal bleeding: a randomized trial in 100 critically ill patients. *Am J Surg* 1984;148:809-12.
- 49.- Tryba M. Risk of acute stress bleeding and nosocomial pneumonia in ventilated intensive care unit patients: sucralfate versus antacids. *Am J Med* 1987;83 Suppl 3B:117-24.
- 50.- Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. *N Engl J Med* 1987;317:1376-82.
- 51.- Marrone GC, Silen W. Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions. *Clin Gastroenterol* 1984;13:635-50.
- 52.- Basso N, Bagarani M, Materia A, Fiorani S, Lunardi P, Speranza V.

Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients: controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981;141:339-41.

53.- Feldman M, Burton ME. Histamine₂-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (second of two parts). *N Engl J Med* 1990;323:1749-55.

54.- Pinilla J, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Laverty W. Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients?. *Crit Care Med* 1985;13:646-50.

55.- Groll A, Simon JB, Wigle RD, Taguchi K, Todd RJ, Depew WT. Cimetidine prophylaxis for gastrointestinal bleeding in an intensive care unit. *Gut* 1986;27:135-40.

56.- Borrero E, Bank S, Margolis I, Schulman ND, Chardavoine R. Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 1985;79 Suppl 2C:62-4.

57.- Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, Meyer AA. Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987;83 Suppl 3B:110-6.

58.- Noseworthy TW, Shustack A, Johnston RG, Anderson BJ, Konopad E, Grace M. A randomized clinical trial comparing ranitidine and antacids in critically ill patients. *Crit Care Med* 1987;15:817-9.

59.- Wolfe MM. Considerations for selection of parenteral histamine (H₂)-receptor antagonists. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:82-8.

60.- Peura DA, Freston JW. Evolving perspectives on parenteral H₂-receptor antagonist therapy. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:1-2.

61.- Karlstadt R, Herson J, Palmer R, Frank W, Young M. Cimetidine reduces upper GI bleeding and nosocomial pneumonia in intensive care

- unit patients [abstract]. Am J Gastroenterol 1989;84:1162.
- 62.- Niederman MS, Craven DE, Fein AM, Schultz DE. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. Chest 1990;97:170-81.
- 63.- Lacroix J, Infante-Rivard C, Jenicek M, Gauthier M. Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: A meta-analysis. Crit Care Med 1989;17:862-9.
- 64.- Macdougall BRD, Bailey RJ, Williams R. H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal hemorrhage in fulminant failure: two controlled trials. Lancet 1977;I:617-9.
- 65.- Brown R, Klar J, Teres D, Lemeshow S, Sands M. Prospective study of clinical bleeding in intensive care unit patients. Crit Care Med 1988;16:1171-6.
- 66.- Priebe HJ, Skillman JJ. Methods of prophylaxis in stress ulcer disease. World J Surg 1981;5:223-33.
- 67.- Laggner AN, Lenz K, Base W, Druml W, Schneeweiss B, Grimm G. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in long-term ventilated patients. Am J Med 1989;86 Suppl 6A:81-4.
- 68.- McElwee HP, Sirinek KR, Levine BA. Cimetidine affords protection equal to antacids in prevention of stress ulceration following thermal injury. Surgery 1979;86:620-6.
- 69.- Halloran LG, Zfass AM, Gayle WE, Wheeler CB, Miller JD. Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: a controlled trial of cimetidine prophylaxis. Am J Surg 1980;139:44-8.
- 70.- Martin LF, Staloch DK, Simonowitz DA, Dellinger EP, Max MH. Failure of cimetidine prophylaxis in the critically ill. Arch Surg 1979;114:492-6.
- 71.- McAlhany JC, Czaja AJ, Pruitt B. Antacid control of complications from acute gastroduodenal disease after burns. J Trauma 1976;16:645-8.
- 72.- Rigaud D, Chastre J, Accary JP, Bonfils S, Gibert C, Hance AJ.

Intragastric pH profile during acute respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Effect of ranitidine and enteral feeding. *Chest* 1986;90:58-63.

73.- Meiners D, Clift S, Kaminski D. Evaluation of various techniques to monitor intragastric pH. *Arch Surg* 1982;117:288-91.

74.- Caballero GA, Ausman RK, Quebbeman EJ, Schulte WJ, Lin L. Gastric secretion pH measurement: What you see is not what you get!. *Crit Care Med* 1990;18:396-9.

75.- Dobkin ED, Valcour A, McCloskey CR, et al. Does pH paper accurately reflect gastric pH?. *Crit Care Med* 1990;18:985-8.

76.- Reines HD. Gastric pH measurements. *Crit Care Med* 1990;18:1047.

77.- Lanza FL, Sibley CM. Role of antacids in the management of disorders of the upper gastrointestinal tract. Review of clinical experience 1975-1985. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1223-41.

78.- Friedman CJ, Oblinger MJ, Suratt PM, et al. Prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1982;10:316-9.

79.- Bowen JC. Surgical therapy in stress ulcerations. *Scand J Gastroenterol* 1985;19 Suppl:97-9.

80.- Jones RH, Rudge CJ, Bewick M, Parsons V, Weston MJ. Cimetidine: Prophylaxis against upper gastrointestinal haemorrhage after renal transplantation. *Br Med J* 1978;1:398-400.

81.- Weigelt JA, Aurbakken CM, Gewertz BL, Snyder WH III. Cimetidine vs antacid in prophylaxis for stress ulceration. *Arch Surg* 1981;116:597-601.

82.- Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al. Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980;192:169-74.

83.- Luk GD, Summer WR, Messersmith JF, et al. Cimetidine and antacid

- in prophylaxis of acute gastrointestinal bleeding. A randomized, double-blind, controlled study. *Abstr. Gastroenterology* 1982;82:1121.
- 84.- Gurman G, Samri M, Sarov B, Bearman JE, Heilig I. Frecuencia de las hemorragias gastrointestinales en la población de una UCI general: estudio retrospectivo. *Intens Care Med* 1989;16:44-8.
- 85.- Cannon LA, Heiselman D, Gardner W, Jones J. Prophylaxis of upper gastrointestinal tract bleeding in mechanically ventilated patients. A randomized study comparing the efficacy of sucralfate, cimetidine, and antacids. *Arch Intern Med* 1987;147:2101-6.
- 86.- Borrero E, Ciervo J, Chang JB. Antacid vs sucralfate in preventing acute gastrointestinal tract bleeding in abdominal aortic surgery. *Arch Surg* 1986;121:810-2.
- 87.- Skillman JJ, Lisbon A, Long PC, Silen W. 15 (R)-15-methyl prostaglandin E₂ does not prevent gastrointestinal bleeding in seriously ill patients. *Am J Surg* 1984;147:451-5.
- 88.- Peura DA, Freston JW. Evolving perspectives on parenteral H₂-receptor antagonist therapy. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:1-2.
- 89.- Ostro MJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of parenteral histamine (H₂)-receptor antagonists. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:15-22.
- 90.- Peterson WL, Richardson CT. Intravenous cimetidine or two regimens of ranitidine to reduce fasting gastric acidity. *Ann Intern Med* 1986;104:505-7.
- 91.- Rovers JP, Souney PF. A critical review of continuous infusion H₂ receptor therapy. *Crit Care Med* 1989;17:814-21.
- 92.- Ostro MJ, Russell JA, Soldin SJ, Mahon WA, Jeejeebhoy KN. Control of gastric pH with cimetidine: boluses versus primed infusions. *Gastroenterology* 1985;89:532-7.
- 93.- Kingsley AN. Prophylaxis for acute stress ulcers: antacids or cimetidine. *Am Surg* 1985;51:545-47.

- 94.- Albin M, Friedlos J, Hillman K. Continuous intragastric pH measurement in the critically ill and treatment with parenteral ranitidine. *Intensive Care Med* 1985;11:295-9.
- 95.- Reines HD. Do we need stress ulcer prophylaxis?. *Crit Care Med* 1990;18:344.
- 96.- Reid SR, Bayliff CF. The comparative efficacy of cimetidine and ranitidine in controlling gastric pH in critically ill patients. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:287-93.
- 97.- Ballesteros MA, Hogan DL, Koss MA, Isenberg JI. Bolus or intravenous infusion of ranitidine: effects on gastric pH and acid secretion. *Ann Intern Med* 1990;112:334-9.
- 98.- van den Berg B, van Blankenstein M. Prevention of stress-induced gastrointestinal bleeding by cimetidine in patients on assisted ventilation. *Digestion* 1985;31:1-8.
- 99.- More DG, Raper RF, Munro IA, Watson CJ, Boutagy JS, Shenfield GM. Randomized, prospective trial of cimetidine and ranitidine for control of intragastric pH in the critically ill. *Surgery* 1985;97:215-23.
- 100.- More DG, Raper RF, Watson CJ, Shenfield GM. Combination therapy with ranitidine and pirenzepine for control of intragastric pH in the critically ill. *Crit Care Med* 1985;13:651-5.
- 101.- Peterson WL, Richardson CT. Sustained fasting achlorhydria: a comparison of medical regimens. *Gastroenterology* 1985;88:666-9.
- 102.- Bistran BR. A simple technique to estimate severity of stress. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:675-8.
- 103.- Iapichino G, Radrizzani D, Solca M, Bonetti G, Leoni L, Ferro A. Influence of total parenteral nutrition on protein metabolism following acute injury: Assessment by urinary 3-methylhistidine excretion and nitrogen balance. *JPEN* 1985;9:42-6.
- 104.- Konturek SJ, Radecki T, Brzozowski T, et al. Gastric

- cytoprotection by prostaglandins, ranitidine, and probantine in rats. Scand J Gastroenterol 1981;16:7-12.
- 105.- Rachmilewitz D, Ligumski M, Fich A, Goldin E, Eliakim A, Karmeli F. Role of endogenous gastric prostanoids in the pathogenesis and therapy of duodenal ulcer. Gastroenterology 1986;90:963-9.
- 106.- Shorrock CJ, Rees WDW. Effect of sucralfate on human gastric bicarbonate secretion and local prostaglandin E₂ metabolism. Am J Med 1989;86 Suppl 6A:2-4.
- 107.- Hollander D. Introduction. Am J Med 1989;86(suppl 6A):1.
- 108.- Szabo S, Hollander D. Pathways of gastrointestinal protection and repair: Mechanisms of action of sucralfate. Am J Med 1989;86 Suppl 6A:23-31.
- 109.- Tasman-Jones C, Morrison G, Thomsen L, Vanderwee M. Sucralfate interactions with gastric mucus. Am J Med 1989;86 Suppl 6A:5-9.
- 110.- Danesh BJZ, Duncan A, Russell RI. Is an acid pH medium required for the protective effect of sucralfate against mucosal injury?. Am J Med 1987;83 Suppl 3B:11-3.
- 111.- Crampton JR, Gibbons LC, Rees W. Effects of sucralfate on gastroduodenal bicarbonate secretion and prostaglandin E₂ metabolism. Am J Med 1987;83 Suppl 3B:14-8.
- 112.- Morris GP, Keenan CM, MacNaughton WK, Wallace JL, Williamson TE. Protection of rat gastric mucosa by sucralfate. Am J Med 1989;86 Suppl 6A:10-6.
- 113.- Hollander D, Tarnawski A, Krause WJ, Gergely H. Protective effect of sucralfate against alcohol-induced gastric mucosal injury in the rat. Macroscopic, histologic, ultrastructural and functional time sequence analysis. Gastroenterology 1985;88:366-74.
- 114.- Tryba M, Mantey-Stiers F. Antibacterial activity of sucralfate in human gastric juice. Am J Med 1987;83 Suppl 3B:125-7.

- 115.- Lacroix J, Infante-Rivard C, Gauthier M, et al. Upper gastrointestinal tract bleeding in a pediatric intensive care unit: prophylactic trial with cimetidine. *Pediatrics* 1986;108:1015-18.
- 116.- Tryba M, Zevounou F, Torok M, Zenz M. Prevention of acute stress bleeding with sucralfate, antacids, or cimetidine: a controlled study with pirenzepine as a basic medication. *Am J Med* 1985;79 Suppl 2C:55-61.
- 117.- Solem LD, Strate RG, Fischer RP. Antacid therapy and nutritional supplementation in the prevention of Curling's ulcer. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:367-70.
- 118.- Choctaw WT, Fujita C, Zawacki BE. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in burn patients: A role for "elemental" diet. *Arch Surg* 1980;115:1073-76.
- 119.- Habib GL, Igartua L, Llata SG. Early feeding by small boluses in neurologic intensive care patients to prevent bleeding from stress ulcers. *Crit Care Med* 1980;8:258.
- 120.- Pingleton SK, Hadzima SK. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1983;11:13-6.
- 121.- Valentine RJ, Turner WW Jr, Borman KR, Weigelt JA. Does nasoenteral feeding afford adequate gastroduodenal stress prophylaxis?. *Crit Care Med* 1986;14:599-601.
- 122.- Ephgrave KS, Horton JW. Gastric mucosal protection during confinement stress: The role of intragastric glucose. *Curr Surg* 1985;42:375-8.
- 123.- Ephgrave K, Horton JW, Burns DK. Hyperosmolar glucose prevents stress ulceration in the rat restraint model despite inhibition of endogenous prostaglandins. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:9-16.
- 124.- Lally KP, Andrassy RJ, Foster JE, Wilz WR, Hosbein DP, Torma MJ.

Evaluation of various nutritional supplements in the prevention of stress-induced gastric ulcers in the rat. Surg Gynecol Obstet 1984;158:124-8.

125.- Menguy R, Masters YF. Gastric mucosal energy metabolism and "stress ulceration". Ann Surg 1974;180:538-48.

126.- Ephgrave KS, Kleiman-Wexler RL, Adair CG. Enteral nutrients prevent stress ulceration and increase intragastric volume. Crit Care Med 1990;18:621-4.

127.- Oram-Smith JC, Rosato EF. The effects of semistarvation and parenteral nutrition on the gastric mucosa of rats. Surgery 1976;97:306-9.

128.- Rosato EF, Smale BF. Invited commentary. World J Surg 1981;5:179-80.

129.- Pingleton SK. Gastric bleeding and/or (?) enteral feeding. Chest 1986;90:2-3.

130.- Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: multiple sources of tracheal colonization include the stomach. Am J Med 1986;80:827-32.

131.- Feldman M, Burton ME. Histamine₂-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (first of two parts). N Engl J Med 1990;323:1672-80.

132.- Tryba M, Huchzermeyer H, Torok M, et al. Single-drug and combined medication with cimetidine, antacids, and pirenzepine in the prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding. Hepatogastroenterology 1983;30:154-7.

133.- More DG, Boutagy J, Shenfield GM. pH testing paper for measurement of intragastric acidity: An assessment. Anaesth Intensive Care 1983;11:147-50.

134.- Miller TA, Jacobson ED. Gastrointestinal cytoprotection by

prostaglandins. Gut 1979;20:75-87.

135.- Clift S, Meiners D, Kaminski DL. Effect of topical 16,16-dimethyl prostaglandin E₂ on intragastric pH in acutely ill patients. J Surg Res 1982;32:382-9.

136.- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. Gastroenterology 1979;77:761-7.

137.- Sontag SJ. Prostaglandins and acid peptic disease. Am J Gastroenterol 1986;81:1021-8.

138.- Groeger JS, Dazza SJ, Carlon GC, Turnbull AD, Pierri MK, Howland WS. Prostaglandin therapy in a case of refractory stress ulcer bleeding. Crit Care Med 1982;10:486-7.

139.- Weiss JB, Peskin GW, Isenberg JI. Treatment of hemorrhagic gastritis with 15(R)-15-methyl prostaglandin E₂: report of a case. Gastroenterology 1982;82:558-60.

140.- Knodell RG, Garjian PL, Schreiber JB. Newer agents available for treatment of stress-related upper gastrointestinal tract mucosa. Am J Med 1987;83 Suppl 6A:36-40.

141.- van Essen HA, van Blankenstein M, Wilson JHP, van den Berg B, Bruining HA. Intragastric prostaglandin E₂ and the prevention of gastrointestinal hemorrhage in ICU patients. Crit Care Med 1985;13:957-60.

142.- Fellenius E, Elander B, Wallmark B, Helander HF, Berglindh T. Inhibition of acid secretion in isolated gastric glands by substituted benzimidazoles. Am J Physiol 1982;243:G505-10.

143.- Walt RP, Reynolds JR, Langman MJS, et al. Intravenous omeprazole rapidly raises intragastric pH. Gut 1985;26:902-6.

144.- Prichard PJ, Yeomans ND, Mihaly GW, et al. Omeprazole: a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. Gastroenterology 1985;88:64-9.

- 145.- Kollberg B, Isenberg JI, Johansson C. Oral omeprazole protects gastric mucosa against ethanol [abstract]. *Gastroenterology* 1983;84:1212.
- 146.- Guth PH, Meeroff JG, Paulsen G, Isenberg JI. Prevention by glucagon of experimental stress induced hemorrhagic gastritis. *Gastroenterology* 1975;69:1048-50.
- 147.- Konturek SJ, Radecki T, Brzozowski T, et al. Gastric cytoprotection by epidermal growth factor. Role of endogenous prostaglandins and DNA synthesis. *Gastroenterology* 1981;81:438-43.
- 148.- Coraggio F, Scarpato P, Spina M, Lombardi S. Somatostatin and ranitidine in the control of iatrogenic haemorrhage of the upper gastrointestinal tract. *Br Med J* 1984;289:224.
- 149.- Magnusson I, Ihre T, Johansson C, Seligson U, Torngren S, Uvnas-Moberg K. Randomized double-blind trial of somatostatin in the treatment of massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1985;26:221-6.
- 150.- Somerville KW, Davies JG, Hawkey CJ, Henry DA, Hine KR, Langman MJS. Somatostatin in treatment of haematemesis and melaena. *Lancet* 1985;I:130-2.
- 151.- Biggs JC, Hugh TB, Dodds AJ. Tranexamic acid and upper gastrointestinal haemorrhage-a double-blind trial. *Gut* 1976;17:729-34.
- 152.- Barer D, Ogilvie A, Henry D, et al. Cimetidine and tranexamic acid in the treatment of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *N Engl J Med* 1983;308:1571-5.
- 153.- Gertner MH, Mullen JL, Hobbs CL, Rosato EF. Effects of nutrition on gastric secretion and mucosal ulceration in primates. *Surg Forum* 1978;29:416-9.
- 154.- Hobbs CL, Mullen JL, Buzby GP, Morrison B, Rosato EF. The effects of nutrition on aspirin-induced mucosal ulceration in primates. *Surgery*

1979;86:49-55.

155.- Tryba M. Side effects of stress bleeding prophylaxis. *Am J Med* 1989;86 Suppl 6A:85-93.

156.- Donowitz LG, Page MC, Mileur BL, Guenther SH. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986;7:23-6.

157.- Atherton ST, White DJ. Stomach as a source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. *Lancet* 1978;II:968-9.

158.- Du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-White J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. *Lancet* 1982;I:242-5.

159.- Hillman KM, Riordan T, O'Farrell SM, Tabaqchali S. Colonization of the gastric contents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1982;10:444-7.

160.- Kahn RJ, Serruys-Schoutens E, Brimiouille S, Vincent JL. Influence of antacid treatment on the tracheal flora in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1982;10:229.

161.- Manzano JL, Ruiz Santana S, Solé J, López G. Guías para la prevención de la neumonía nosocomial. *Med Clin (Barc)* 1989;93:747-51.

162.- Ibañez J, Peñafiel A, Raurich JM, Marse P, Paternostro JC, Mata F. Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents during nasogastric feeding, the effect of posture [abstract]. *Intensive Care Med* 1988;14 Suppl 2:296.

163.- Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978;64:564-8.

164.- Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL. Aspiration pneumonia: incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 1976;131:701-3.

165.- Ruiz-Santana S, García-Jimenez A, Esteban A, et al. ICU

- pneumonias: a multi-institutional study. Crit Care Med 1987;15:930-2.
- 166.- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. Am Rev Respir Dis 1988;138:110-6.
- 167.- Alverdy JC, Aoys E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. Surgery 1988;104:185-90.
- 168.- Deitch EA, Bridges W, Baker J, et al. Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. Surgery 1988;104:191-8.
- 169.- Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of Candida albicans. Lancet 1969;I:598-9.
- 170.- Wells CL, Rotstein OD, Pruett TL, et al. Intestinal bacteria translocate into experimental intra-abdominal abscesses. Arch Surg 1986;121:102-7.
- 171.- Alexander JW. Nutrition and translocation. JPEN 1990;14(5 Suppl):170-4S.
- 172.- Schentag JJ, Cerra FB, Calleri G, DeGlopper E, Rose JQ, Bernhard H. Pharmacokinetic and clinical studies in patients with cimetidine-associated mental confusion. Lancet 1979;I:177-81.
- 173.- Cerra FB, Schentag JJ, Mcmillen M, Karwande SV, Fitzgerald GC, Leising M. Mental status, the intensive care unit, and cimetidine. Ann Surg 1982;196:565-70.
- 174.- Kimelblatt BJ, Cerra FB, Calleri G, Berg MJ, McMillen MA, Schentag JJ. Dose and serum concentration relationships in cimetidine-associated mental confusion. Gastroenterology 1980;78:791-5.
- 175.- Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Cimetidine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic

ulcer disease. *Drugs* 1978;15:93-131.

176.- Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ranitidine: a review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1982;24:267-303.

177.- Grant SM, Langtry HD, Brogden RN. Ranitidine: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989;37:801-70.

178.- Lewis JH. Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1987;82:987-1003.

179.- Black M. Hepatotoxic and hepatoprotective potential of histamine (H₂)-receptor antagonists. *Am J Med* 1987;83 Suppl 6A:68-75.

180.- Ruiz-Santana S, Echenique M, Esteban de la Torre A. Nutrición enteral en el paciente crítico. En: Tratamiento del paciente crítico. Avances. Esteban de la Torre A, Net Castel A, Tomasa Torrallardona A, eds. Barcelona: Editorial Científico-Médica, 1987:257-81.

181.- Bernard M, Forlaw L. Complications and their prevention. En: Enteral and tube feedings. Volume 1 of Clinical Nutrition. Rombaeu JL, Caldwell MD, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986:542-69.

182.- Bonet Sarís A, León Gil C. Complicaciones de la nutrición parenteral. En: Tratamiento del paciente crítico. Avances. Esteban de la Torre A, Net Castel A, Tomasa Torrallardona A, eds. Barcelona: Editorial Científico-Médica, 1987:317-33.

183.- Ang SD, Daly JM. Potential complications and monitoring of patients receiving total parenteral nutrition. En: Parenteral nutrition. Volume 2 of Clinical Nutrition. Rombeau JL, Caldwell MD, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986:331-43.

184.- Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with

- acute and chronic non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1989;321:1494-500.
- 185.- David E, Kelly KA. Acute postoperative peptic ulceration. Surg Clin North Am 1969;49:1111-21.
- 186.- David E, McIlrath DC, Higgins JA. Clinical experience with acute peptic gastrointestinal ulcers. Mayo Clin Proc 1971;46:15-24.
- 187.- Mc Guigan JE. Peptic ulcer and gastritis. En: Harrison's principles of internal medicine-12 th ed. Wilson JD, et al., eds. New York: Mc Graw-Hill, Inc., 1991:1229-48.
- 188.- Barlett RH, Morris AH, Fairley HB, Hirsch R, O'Connor N, Pontoppidan H. A prospective study of acute hypoxic respiratory failure. Chest 1986;89:684-9.
- 189.- Flaherty J, Kabins SA, Weinstein RA. New approaches to the prevention of infection in intensive care unit patients. En: van Saene HKF, StoutenbeeK CP, Lawin P, Mc A. Ledingham I, eds. Infection control by selective decontamination. Update in intensive care and emergency medicine 7. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989:184-90.
- 190.- Kong KM, Sato LA. Rationale for disparate cimetidine dosage regimens: Continuous infusion and once-daily dosing. Clin Pharm 1987;6:102-6.
- 191.- Greenburg AG, Saik R, Bell RH, Collins GM. Changing patterns of gastrointestinal bleeding. Arch Surg 1985;120:341-4.
- 192.- A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for use of total parenteral nutrition in the hospitalized patient. JPEN 1986;10:441-5.
- 193.- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.
- 194.- Brown JJ, Sullivan G. Effect on ICU mortality of a full-time critical care specialist. Chest 1989;96:127-9.

- 195.- Kolpek JH, Ott LG, Record KE, et al. Comparison of urinary urea nitrogen excretion and measured energy expenditure in spinal cord injury and nonsteroid-treated severe head trauma patients. JPEN 1989;13:277-80.
- 196.- Van Way III CW. Prevention of suction-induced gastric mucosal damage in dogs. Crit Care Med 1987;15:774-7.
- 197.- Pingleton SK. Recognition and management of upper gastrointestinal hemorrhage. Am J Med 1987;83 Suppl 6A:41-5.
- 198.- Chang RWS, Jacobs S, Lee B. Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients. Crit Care Med 1987;15:909-14.
- 199.- Kerver AJH, Rommes JH, Mevissen-Verhage EAE, et al. Prevention of colonization and infection in the critically ill patients: A prospective randomized study. Crit Care Med 1988;16:1087-93.
- 200.- Jacobs S, Chang RWS, Lee B, Bartlett FW. Continuous enteral feeding: A major cause of pneumonia among ventilated intensive care unit patients. JPEN 1990;14:353-6.