

PROFILAXIS DE LAS ÚLCERAS DE ESTRÉS EN EL PACIENTE CRÍTICO: RECOMENDACIONES

Dra. Cristina Cruz Camino

Hospital Carlos Andrade Marín - Médica Posgradista de Terapia Intensiva - Universidad San Francisco de Quito B5

Dr. Cristian Cevallos Salas

Hospital Carlos Andrade Marín - Médico Tratante de Cuidados Intensivos

Correspondencia:

Dra. Cristina Cruz.
criscruz916@gmail.com

Fecha de recepción: 18-11-2012

Fecha de aceptación: 26-03-2013

RESUMEN

El síndrome de daño de la mucosa relacionada con el estrés (SDMRE), es el término usado para describir, el fenómeno que causa la lesión a nivel del revestimiento del estómago y duodeno, en condiciones de estrés fisiológico. A través de un análisis observacional se reconoce que el uso de profilaxis es amplio y está presente en todos los pacientes tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos como fuera de ella, por ello nosotros presentamos una revisión, sobre profilaxis de úlceras de estrés y cuáles son los pacientes que se benefician de su uso, en el escenario de los cuidados intensivos, basados en la evidencia actual.

PALABRAS CLAVE: : úlceras de estrés, profilaxis

ABSTRACT

Syndrome mucosal damage related to stress (SDMRE) is the term used to describe the phenomenon that causes damage at the lining of the stomach and duodenum, in conditions of physiological stress. Through an observational analysis recognizes that the use of prophylaxis is broad and is present in all patients in both the ICU and beyond, so we present a review on stress ulcer prophylaxis and what patients who benefit from its use in the intensive care setting, based on current evidence.

INTRODUCCIÓN

El estrés se define como una respuesta a las demandas severas en el cuerpo humano como resultado de la interrupción de la homeostasis a través de estímulos físicos y psicológicos¹. Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que el estrés fisiológico severo puede causar daño de la mucosa gástrica, y esto fue corroborado hace más de 150 años. Curling² describió úlceras duodenales hemorrágicas en pacientes con quemaduras extensas. El SDMRE del tracto gastrointestinal (TGI), fue descrito por primera vez en 1971 por Lucas y cols³, quienes usaron este término para describir la erosión de la mucosa relacionada con el estrés. A partir de aquello, numerosos términos han sido utilizados para describir el daño de la mucosa relacionada con el estrés en los enfermos críticos, dentro de estos se incluye úlceras de estrés, erosiones de estrés, gastritis por estrés, gastritis hemorrágicas, gastritis erosiva y enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés⁴.

La definición de SDMRE abarca 2 tipos de lesiones de la mucosa: 1) lesiones relacionadas con el estrés, daños difusos a nivel de la mucosa superficial y 2) úlceras de estrés discretas, que son lesiones profundas focales que penetran en la submucosa, con mayor frecuencia en el cuerpo y fondo del estómago⁵. Previo al año 1994, no

hubo consenso en la comunidad médica sobre la definición e importancia clínica de la hemorragia secundaria a SDMRE, por ello los criterios utilizados en los ensayos clínicos por los diferentes investigadores sobre la profilaxis variaron ampliamente, mencionamos: aspirado nasogástrico, prueba de guayaco positiva, hematemesis, melena con o sin cambios significativos de la hemoglobina, presión arterial, o la necesidad de transfusión de sangre, por ello en 1994, Cook y cols⁶, publican un estudio prospectivo, multicéntrico con el objetivo de evaluar los factores de riesgo potenciales para desarrollo de úlceras de estrés en pacientes críticos, luego de lo cual se establece las bases de cómo se manifiesta clínicamente el sangrado en pacientes con SDMRE. Sangrados activos se define por este grupo como hematemesis, hematoculia o melena. Sangrado clínicamente importante se define como hemorragia con una de las siguientes características después de 24 horas de iniciado el sangrado (en ausencia de otras causas): descenso espontáneo de más de 20 mmHg en la presión arterial sistólica, un aumento de más de 20 latidos/min en el ritmo cardíaco, una disminución de más de 10 mmHg en la presión sistólica media con el paciente en posición sentado, o una disminución en el nivel de hemoglobina de más de 2g/dL, y posterior a una transfusión la hemoglobina no aumenta

un valor definido por el número de unidades transfundidas menos 2 g/dl.

Epidemiología

La hemorragia digestiva aguda en los pacientes críticos se ha descrito en la literatura médica desde 1800. SDMRE, es conocida por ser una causa importante de morbilidad en los pacientes de terapia intensiva. La morbilidad por SDMRE y hemorragia relacionada con el estrés puede aumentar la duración de estancia en la UCI de 4 a 8 días⁷, la mortalidad varía entre el 50% al 77% y la mortalidad se incrementa hasta 4 veces en los pacientes críticos que desarrollan esta complicación. Aunque los pacientes generalmente mueren a causa de la condición médica subyacente o al fallo multiorgánico que es el realsangrado^{8,9,10,11}, las tasas de mortalidad se han incrementado con el aumento de la incidencia y la gravedad de SDMRE¹².

Los estudios endoscópicos en general, indican que aproximadamente el 75% al 100% de los enfermos críticos tienen lesiones gástricas visibles graves cuando se realiza endoscopia dentro de los primeros días (1-3)^{13,14}. El sangrado clínicamente manifiesto (hematemesis o lavado nasogástrico positivo para sangre de color rojo) ocurre en aproximadamente 5% al 25% de los pacientes críticos que no reciben terapia profiláctica^{15,16,17}. Sin embargo, el sangrado clínicamente evidente no predice la inminente hemorragia clínicamente significativa (definido como sangrado asociado con hipotensión, taquicardia y una disminución de la hemoglobina que requiera transfusión). La incidencia de hemorragia digestiva clínicamente importante se ha estimado en aproximadamente 3% a 4%⁴. En un estudio prospectivo de más de 2000 pacientes, Cook y cols, informó una incidencia de hemorragias clínicamente importantes de 1,5% en los pacientes críticos. La tasa de mortalidad fue de 48,5% en el grupo con sangrado y 9,1% en el grupo sin sangrado ($P < 0,001$)⁶. En resumen, la incidencia de hemorragias digestivas clínicamente importantes es de aproximadamente 1.5 a 4%, con un Riesgo Relativo (RR) de mortalidad de 2 – 4, la duración de la estancia en UTI en pacientes con hemorragias clínicamente significativas se aproxima a 5 - 7 días. Sin embargo, la incidencia de sangrado gastrointestinal clínicamente importante ha disminuido dramáticamente, un efecto que es probablemente resultado de los avances en el seguimiento y el apoyo de los pacientes críticos, incluyendo la optimización de la situación hemodinámica, la mejora de oxigenación de los tejidos, y el tratamiento de la sepsis^{18,19}.

Fisiopatología

La fisiopatología de SDMRE se cree que es multifactorial, ya que se trata de un conjunto complejo de interacciones que provoca una ruptura de la mucosa protectora gástrica, lo que permite que los propios factores fisiológicos produzcan lesiones y ulceración.

Isquemia Reperusión: La lesión de la mucosa gástrica parece estar relacionada con la isquemia local, aunque la progresión de la lesión de la mucosa también está influida de manera importante por el ácido²⁰. En los pacientes críticamente enfermos el desarrollo de las lesiones agudas de la mucosa gástrica se dan por una disminución significativa a nivel del flujo sanguíneo de la mucosa. Este fenómeno isquemia reperusión aumenta las lesiones histológicas en comparación con isquemia sola; en ausencia de ácido, las lesiones gástricas son mínimas, sin embargo, la instilación intragástrica de ácido (0,1 mol/L HCl) aumenta notablemente las lesiones graves. Sobre la base explicada, tenemos que la hipoperfusión esplácnica sumada a la presencia de ácido gástrico conduce a un mayor daño de la mucosa relacionada con el estrés y, la supresión del ácido gástrico reduciría al mínimo este tipo de lesiones²¹. Esto constituye la base para el uso de agentes antisecretores gástricos como agentes profilácticos para las lesiones mucosas relacionadas con el estrés.

Estrés oxidativo: Bajo condiciones de hipoxia-isquemia, las especies reactivas del oxígeno (ROS), tales como aniones superóxido, el peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, se producen de forma rápida y continua. El estrés oxidativo resultante de la hipoxia y la isquemia a nivel de la mucosa gástrica y duodenal han demostrado ser un elemento importante en el desarrollo y progresión de la necrosis epitelial y de la ulceración de la mucosa²². La sobreproducción de ROS resulta en daño oxidativo, como peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas, y daño en el ADN, que puede conducir a la muerte celular. Además, los ROS son conocidos por actuar como segundos mensajeros para activar la transducción de diversos sistemas de señalización, cascadas redox-sensibles, incluyendo las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y factores de transcripción como NF- κ B y AP-1. Estas vías de señalización y factores de transcripción regulan la expresión de numerosos genes pro-inflamatorios y, por lo tanto, dan lugar a la elaboración de productos químicos y mediadores de la inflamación del tejido y finalmente lesión²³. Por ende la traducción clínica de los procesos comentados anteriormente está en investigación, y el manejo que se dispone al momento es restaurar, mantener la circulación sistémica y regional y además oxigenación a los tejidos en los pacientes críticamente enfermos.

Vía de la ciclooxigenasa-2 (COX2): Considerando que la COX-2 no tiene un papel esencial en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica en condiciones basales, la COX-2 es rápidamente inducida en el escenario pro ulcerogénico, y contribuye como un mecanismo de defensa de la mucosa reduciendo al mínimo la lesión²⁴. Tanto la isquemia reperusión como la hipoxia incrementan la expresión del gen COX-2 en las células endoteliales vasculares, independientemente de otros estímulos. Por lo tanto, la expresión de COX-2, supone ser uno de los mecanismos de protección cuando el estómago está expuesto al estrés, y contribuye a la defensa de

la mucosa por minimizar el daño producido. Por lo tanto, es razonable especular que la COX-2 puede prevenir las úlceras de la mucosa gástrica en el estrés leve por un fenómeno de adaptación (cito protección), pero puede no ser capaz de prevenir daño de la mucosa relacionada con el estrés severo debido a la intensidad de la lesión y la activación de los demás mecanismos pro ulcerogénicos. Por lo dicho es comprensible que la exposición a AINEs en el paciente crítico puede tener profundos efectos negativos en el mantenimiento de la COX-2 como mecanismo de defensa.

condiciones de estrés, el ON producido por ONSi, reacciona con O₂, lo que a su vez va a activar los neutrófilos para formar peroxinitritos. Estos compuestos reactivos del ON actúan sobre los tejidos vulnerables, como la mucosa del estómago y el duodeno. Por lo tanto, la dualidad de función del ON, depende tanto de la integridad vascular como metabólica de las mucosas, los tejidos submucosos y la presencia o ausencia de inflamación²⁶. Del mismo modo, los niveles de endotelina-1 en plasma y en la mucosa lesionada de los pacientes críticamente enfermos se han encontrado elevados, lo que sugiere que la ET-1 endógena puede jugar un papel importante en

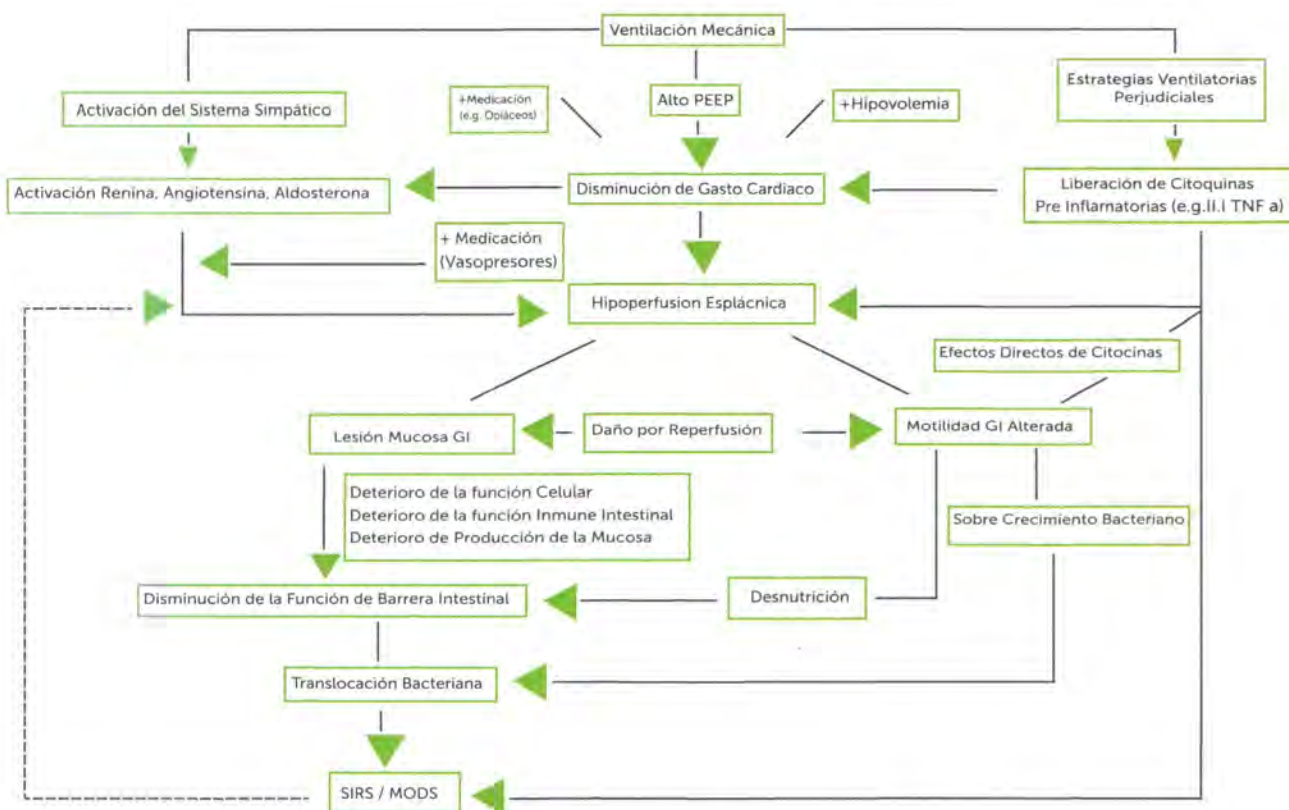


Gráfico 1.- Mecanismo por el cual la ventilación mecánica se asocia con úlceras de estrés.

Óxido nítrico endógeno y endotelina-1: Las alteraciones de la microcirculación gástrica están involucradas en la patogénesis de las úlceras de estrés, sin embargo, causas vaso modificadoras como la inestabilidad vascular no están completamente entendidas. La reducción del óxido nítrico (ON) a nivel la mucosa local, y el aumento de la endotelina-1 (un potente vasoconstrictor) parecen estar asociados con el compromiso del flujo sanguíneo a nivel de la mucosa gástrica, que se observa en el SD-MRE²⁵. La ON sintasa constitutiva actúa para mantener la integridad de la mucosa a través de la modulación de diversas funciones tales como la secreción de moco, la secreción de bicarbonato, y el flujo sanguíneo de la mucosa. Por el contrario, la mucosa inflamada se asocia con la activación de diversas células inflamatorias, así como también con la regulación del óxido nítrico sintasa inducible (ONSi), citocinas y moléculas de adhesión. En

la patogénesis de las úlceras de estrés²⁷.

Flujo Sanguíneo a nivel de la mucosa: Los pacientes críticamente enfermos pueden experimentar una disminución del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, ya sea por hipotensión sistémica o hipoperfusión esplácnica²⁸. Al momento disponemos de estudios en animales, los cuales han demostrado que en ratas, las lesiones gástricas aparecen cuando la presión arterial se reduce en un 33% del valor basal durante el choque hemorrágico. En pacientes críticos normotensos, sépticos en ventilación mecánica, se ha informado que hay una reducción del 50% al 60% en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, esto medido por espectrofotometría²⁹.

En la figura 1 se esquematiza las consecuencias de la ventilación mecánica en pacientes críticamente enfer-

mos. La hipoperfusión esplácica en pacientes con ventilación mecánica es causada por la disminución del gasto cardíaco, liberación de citoquinas pro-inflamatorias y la activación del sistema simpático.

Factores de Riesgo

La frecuencia de hemorragia de la mucosa gástrica clínicamente significativa relacionada con estrés, en los pacientes críticos está asociada con ciertos factores de riesgo. Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico evaluó factores de riesgo potenciales para la úlcera de estrés en pacientes ingresados en UCI⁶. De 2252 pa-

Tabla I. Factores de riesgo que inducen sangrado por úlceras de estrés

Factores de riesgo	OR
Falla respiratoria	15.6
Coagulopatía	4.3
Hipotensión	3.7
Sepsis	2
Fallo hepática	1.6
Fallo renal	1.6
Administración de corticoides	1.5
Transplante de órganos	1.5

cientes, 33 (1,5%) presentaron sangrado clínicamente importante. Dos factores de riesgo independientes para sangrado fueron identificados: insuficiencia respiratoria (odds ratio [OR] = 15,6) y coagulopatía (OR 4,3). De 847 pacientes que tenían uno o dos de estos factores de riesgo, 31 (3,7%) presentaron sangrado clínicamente importante. De 1.405 pacientes sin estos factores de riesgo, 2 (0,1%) presentaron sangrado clínicamente importante.

El análisis por regresión logística, identificó los siguientes factores que se asociaron con un mayor riesgo de sangrado: insuficiencia hepática aguda, duración prolongada de sonda nasogástrica, alcoholismo, insuficiencia renal y un aumento de la concentración sérica de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)³⁰. Los diversos factores de riesgo identificados aparecen en la Tabla 16. Estos estudios sugieren que la terapia de profilaxis para el sangrado puede ser evitada de forma segura en los pacientes críticamente enfermos que no tienen factores de riesgo importantes. La restricción del uso de medicación profiláctica en pacientes que tienen factores de riesgo no ha demostrado que aumenta la morbilidad o la mortalidad en los pacientes críticos y es más, hay que valorar la relación costo efectividad^{31,32}.

Prácticas Actuales de la Terapia Profiláctica para Úlceras de Estrés

Los agentes gástricos antisecretores, han demostrado reducir sustancialmente la incidencia de eventos de

sangrado clínicamente significativo, secundario a úlceras de estrés en los pacientes críticos. En 1999, las guías terapéuticas para la profilaxis de úlcera de estrés, fueron publicadas por la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Varios estudios han identificado que los antagonistas de los receptores de histamina-2 (ARH2) son un tratamiento eficaz para la profilaxis de úlceras de estrés³³. Sin embargo, a pesar de la eficacia probada por los ARH2, se ha ampliado el arsenal de terapias posibles, y dentro de estos se incluyen los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Un estudio en el cual participaron 500 intensivistas publicado en 2004, evaluó la práctica actual en la profilaxis de úlceras de estrés. Los resultados indicaron que el 64% utiliza ARH2 por infusión intermitente y el 23% utiliza IBPs³⁴. Nuestra estimación indica que en nuestro país todavía se sigue manteniendo una superioridad en la utilización de la terapia con ARH2 sobre los IBP.

Los antagonistas del receptor de Histamina2

Una variedad de ARH2 se puede utilizar para la profilaxis de la úlcera de estrés, tanto en la UTI como en los pacientes de hospitalización, pero debemos tener en cuenta que la potencia varía, ejemplos son: la cimetidina es el menos potente, ranitidina y nizatidina son más potentes, y la famotidina es la más potente, sin embargo, la cimetidina es el único ARH2 que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la prevención de hemorragia digestiva alta en el escenario de la UCI²⁹. La cimetidina tiene un perfil de seguridad bien establecido. Las interacciones se producen más frecuentemente con cimetidina que con otros ARH2. Otros efectos secundarios incluyen trombocitopenia³⁵ y efectos neurológicos, especialmente en pacientes ancianos y con insuficiencia hepática o renal. Ranitidina tiene de 5 a 12 veces más potencia antisecretora que cimetidina²⁹. Famotidina es el más potente ARH2 disponible en los Estados Unidos, este es 8 a 10 veces más potente que ranitidina.²⁹ Además el volumen de administración intravenoso de famotidina es menor (10 ml/día) comparado con cimetidina o ranitidina (60 – 80 ml/día), esta característica lo hace particularmente útil en pacientes con insuficiencia cardíaca o en aquellos pacientes que requieren restricción hídrica. En ensayos realizados con famotidina no se observaron interacciones con otros fármacos que se metabolizan con el citocromo P450 como son warfarina, teofilina, fenitoína y diazepam³⁶.

El desarrollo de tolerancia a ARH2 es una preocupación importante y se ha informado que ocurre dentro de las 42 horas tras la administración intravenosa repetida en bolo, y sin lugar a duda se debe tener en cuenta, ya que el factor protector se pierde³⁷.

Inhibidores de la bomba de protones

Los IBPs son los agentes antisecretores más potentes disponibles y actúan de forma irreversible bloqueando la bomba ATPasa Hidrógeno – Potasio (bomba de protones) en las células parietales gástricas. Los ensayos prospectivos aleatorizados han demostrado la eficacia de los IBP en la profilaxis de úlceras de estrés.³⁸

El omeprazol fue el primero IBP aprobado en los Estados Unidos para la administración oral. En los estudios prospectivos, omeprazol administrado por sonda nasogástrica previene el sangrado gastrointestinal clínicamente significativo y mantiene niveles de pH gástrico adecuados.^{39,40, 56,57} En un estudio prospectivo con designación abierta, la administración de omeprazol durante la ventilación mecánica evitó la hemorragia digestiva clínicamente significativa, y mantuvo un pH gástrico en más de 5,5 en 75 pacientes en ventilación mecánica con al menos con un factor de riesgo adicional para lesión de la mucosa relaciona con el estrés.³⁹

Esomeprazol es el isómero S del omeprazol disponible en una formulación oral y parenteral. En contraste con omeprazol, no hay interacciones significativas demostradas en ensayos clínicos entre esomeprazol y fenitoína, warfarina, quinidina, claritromicina o amoxicilina.^{41,57} Lanzoprazol administrado por sonda Naso-gástrica (30 mg/día) ha demostrado ser eficaz en la supresión de la secreción de ácido gástrico en pacientes en estado crítico.^{42,57}

Entre los IBP, el pantoprazol se activa con un pH más bajo, y además tiene mayor estabilidad en condiciones moderadamente ácidas⁴³, esta característica, además de su alta potencia y la disponibilidad de una forma intravenosa, lo hace muy adecuado para la profilaxis de la úlcera de estrés en la UCI.²⁹ Un estudio multicéntrico, aleatorio, con designación abierta, recopiló 200 pacientes de la UCI, el objetivo fue evaluar la eficacia de pantoprazol por vía intravenosa intermitente para el control de la producción de ácido gástrico. Pantoprazol se administró por vía intravenosa (40 mg cada 24 horas, 40 mg cada 12 horas, 80 mg cada 24 horas, 80 mg cada 12 horas, 80 mg cada 8 horas) o cimetidina en perfusión continua (300 mg en bolo, 50 mg / h) en pacientes con riesgo de hemorragia digestiva alta. El punto final primario fue el porcentaje de tiempo en el cual el pH gástrico se mantuvo igual o superior a 4. De todos los tratamientos pantoprazol, 80 mg cada 12 horas y 80 mg cada 8 horas mostró los mayores efectos en porcentaje de tiempo en el cual el pH se mantuvo en 4 o mayor independientemente del día. En el día 2 de tratamiento, tanto en el grupo de 40 mg cada 12 horas y 80 mg cada 12 horas, el porcentaje de tiempo en el cual el pH se mantuvo igual o superior a 4 fueron similares, esto sugiere que los pacientes pueden obtener un control adecuado del pH gástrico con un tratamiento inicial a un régimen de dosificación de 80

mg (80 mg cada 24 horas, cada 12 horas o cada 8 horas) seguido de 40 mg cada 12 horas.^{44,58}

Omeprazol es el único IBP que ha recibido la aprobación de la FDA para la profilaxis de la úlcera de estrés. Un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego demostró la eficacia de omeprazol en la prevención de hemorragia gastrointestinal en pacientes en estado crítico.^{45,57}

Estudios que valoran el pH Intragástrico han demostrado que un pH de más de 4 puede ser adecuado para prevenir la úlcera por estrés, un pH mayor de 6 puede ser necesario para mantener la coagulación en pacientes con úlcera péptica y riesgo de resangrado. Los estudios que comparan la capacidad tanto de los ARH2 y de los IBP para elevar y mantener el pH intragástrico sugieren que, aunque ambos pueden elevar el pH a más de 4, los IBP son mucho más propensos a mantener un pH de más de 6. A diferencia de los ARH2, los IBP pueden elevar y mantener el pH intragástrico en más de 6, y ello tiene relevancia para los pacientes en la UCI en riesgo de recidiva hemorrágica por úlcera péptica después de hemostasis.¹⁷

La primera comparación de un IBP con otro medicamento para la prevención de hemorragias en pacientes críticos fue publicado por Levy y cols.^{38,55} este estudio encontró una tasa significativamente menor hemorragia digestiva inducida por el estrés al utilizar omeprazol en comparación con ranitidina (6% vs 31%). Sin embargo, el número de pacientes en este estudio (n: 567) era demasiado baja para producir resultados concluyentes con poder suficiente. Además, el grupo de ranitidina tenía una tasa más alta de factores de riesgo y la tasa de sangrado en este grupo fue inexplicablemente más alta y mucho mayor que en otros ensayos, por lo tanto, la validez de los resultados es cuestionable.^{46, 57}

Sucralfato

El sucralfato protege la mucosa gástrica y forma una fina capa protectora entre la mucosa y el ácido gástrico.²⁹ Otro mecanismo citoprotector, puede ser la estimulación de las defensas de la mucosa. Se utiliza en la prevención de úlcera de estrés, pero no ha demostrado ser más eficaz que el placebo, los antiácidos y los ARH2 en la reducción de las tasas de hemorragia clínicamente importantes.⁴⁷ El interés en el sucralfato aumentó después de un ensayo clínico, y un meta-análisis que mostraron una tendencia hacia una menor incidencia de la neumonía con sucralfato que con los agentes que suprimen el ácido.⁴⁸⁻⁴⁹ Sin embargo, un gran estudio aleatorizado, que incluyó a 1200 pacientes de UCI, demostró que no hubo diferencia en la incidencia de neumonía nosocomial entre los pacientes que recibieron ranitidina intravenosa (50 mg cada 8 horas) y los que recibieron una suspensión de sucralfato (1 g por sonda nasogástrica cada 6 horas). En el grupo de ranitidina, 114 (19%) de 596 pacientes tuvieron neumonía asociada al ventilador en

comparación con 98 (16%) de 604 pacientes en el grupo de sucralfato. Más importante aún, sangrado gastrointestinal clínicamente importante fue mayor en el grupo de sucralfato que en el grupo ranitidina, un 3,8% y 1,7%, respectivamente ($P = 0,02$).⁵⁰ [32]. Por lo indicado, a la luz de la evidencia no es recomendación utilizar sucralfato para la prevención de úlceras de estrés.

Nutrición enteral

La nutrición enteral precoz ha demostrado ser eficaz en la prevención de la úlcera de estrés en el tracto gastrointestinal superior en pacientes críticos, sobre todo en pacientes con quemaduras⁵¹. La administración intragástrica de la nutrición enteral tiene efectos variables sobre el pH gástrico, dentro de estos la mejor distribución regional del flujo sanguíneo gastrointestinal, que como efecto final puede disminuir el pH intramucoso.⁵² Todos los sustratos (carbohidratos, lípidos, aminoácidos), cuando se administra en el estómago, reducen la aparición de erosiones de la mucosa, pero no evitan por completo su desarrollo. Los pocos datos retrospectivos sugieren que el apoyo de la nutrición enteral puede ser eficaz para prevenir la hemorragia digestiva, pero los resultados de los estudios prospectivos son confusos, pero como consecuencia de un mal diseño experimental.⁵¹ Las recomendaciones definitivas sobre el papel de la nutrición enteral para la profilaxis de la úlcera de estrés no son posibles debido a la falta de estudios prospectivos y aleatorizados. Por lo tanto, el uso de la nutrición enteral como el único agente terapéutico para la profilaxis de la úlcera de estrés debe ser desalentado hasta que los datos definitivos están disponibles. Por lo indicado el inicio y el cese de la profilaxis farmacológica para úlceras de estrés debe ser independiente de la nutrición enteral.

Además se debe tener precaución al elegir las terapias profilácticas farmacológicas que se administran con la nutrición enteral continua.^{53,54}

La alimentación gástrica ha demostrado que reduce la eficacia de sucralfato, mientras que la coadministración de nutrición enteral y ranitidina para la profilaxis de úlceras por estrés se ha asociado con tasas reducidas de sangrado.²⁹

Retiro de la profilaxis

Hay variaciones importantes en lo que se refiere a las prácticas de prescripción para la profilaxis de la úlcera de estrés. Muchos médicos continúan con la profilaxis para úlcera de estrés hasta que los pacientes comienzan una dieta oral o se transfieren fuera de la UCI³⁴. Sin embargo, en una encuesta reciente el 39% de las instituciones informaron que aproximadamente el 50% de los pacientes que recibieron profilaxis de úlcera de estrés en la UCI, continuaron con dicho tratamiento, y en su mayoría por vía intravenosa, después de haber sido dados de alta de la UCI.⁴⁵ La mayoría de los expertos consideran que el riesgo de hemorragia clínicamente importante fuera de la UCI, es demasiado bajo como para justificar el continuar la profilaxis.²⁹ Protocolos o algoritmos de tratamiento para la profilaxis de úlceras de estrés, deben ser considerados para cada institución para guiar a los médicos de cuidados intensivos en el uso de los tratamientos profilácticos.³⁴ La introducción de un algoritmo de tratamiento para la profilaxis de la úlcera de estrés en las UCI, ha demostrado una reducción de prescripciones inadecuadas y, por tanto, una reducción en el costo de los medicamentos.³¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Sebye H. A(1988). Syndrome produced by diverse noxious agents. *J Neuropsychiatry ClinNeurosci*; 10(2):230-231.
2. Curling T. (1992). On acute ulceration of the duodenum in cases of burn. *Medico-Chir Trans*; 25: 260-281.
3. Lucas CE, Sugawa C, Riddle J, et al. (1971). Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. *Arch Surg*; 102:266-273.
4. Choing RS, Talley NJ. (2008). Epidemiology and clinical presentation of stress-related peptic damage and chronic peptic ulcer. *CurrMol Med*; 8:253-257.
5. Lev R, Molot MD, McNamara J, Strempel JF. (1971). "Stress" ulcers following war wounds in Vietnam. A morphologic and histochemical study. *Lab Invest*; 25(6):491-502.
6. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al (1994). Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Canadian*
7. Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*; 330:377-381 Cook DJ, Fuller HD, Griffith LE, Walter SD, et al. (2001). The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care*; 5:368-375.
8. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al. (1984). Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am JMed*; 76:623-630.
9. Spirt MJ, Stanley S. (2006). Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse*; 26:18-29.
10. Metz DC. (2005). Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease. *Curr Med Res Opin*; 21: 11-18.
11. Martindale R. (2005). Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. *Am J HealthSyst*

- Pharm. 2005; 62(10, suppl 2):S11-S17.
12. Lewis JD, Shin EJ, Metz DC. (2000). Characterization of gastrointestinal bleeding in severely ill hospitalized patients. *Crit Care Med.*; 28:46-50.
 13. Peura DA, Johnson LF. (1985). Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med*; 103:173-177.
 14. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA Jr. (1974). Acute gastroduodenal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N Engl J Med* ; 291:925-929.
 15. Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. (1987). Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: a reappraisal. *Ann Intern Med*; 106:562-567.
 16. Mutlu GM, Mutlu EA, (2001). Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*; 119: 1222-1241.
 17. Fennerty MB.(2002). Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med*; 30:S351-355.
 18. Allen ME, Kopp BJ, Erstad BL. (2004). Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period. *Am J Health Syst Pharm*; 61:588-596.
 19. Pimental M, Roberts DE, Bernstein CN, et al.(2009). Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients in an era of prophylaxis. *Am J Gastroenterology* ; 95:2801 - 2806.
 20. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A.(2008). Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*; 135:41-60.
 21. Yasue N, Guth PH.(1988). Role of exogenous acid and retransfusion in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology*; 94:1135 - 1143.
 22. Shian WM, Sasaki I, Kamiyama Y, et al.(2000). The role of lipid peroxidation on gastric mucosal lesions induced by water-immersion-restraint stress in rats. *Surg Today*; 30:49-53.
 23. Droge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*; 82:47-95.
 24. Maricic N, Ehrlich K, Gretzer B, et al.(1999). Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors aggravate ischaemia-reperfusion injury in the rat stomach. *Br J Pharmacol*; 128:1659-1666.
 25. Wada K, Kamisaki Y, Ohkura T, et al.(1998). Direct measurement of nitric oxide release in gastric mucosa during ischemia-reperfusion in rats. *Am J Phys* ; 274:G465-471.
 26. Kobata A, Kotani T, Komatsu Y, et al.(2007). Dual action of nitric oxide in the pathogenesis of ischemia/reperfusion-induced mucosal injury in mouse stomach. *Digestion*; 75:188-97.
 27. Michida T, Kawano S, Masuda E, et al.(1997). Endothelin-1 in the gastric mucosa in stress ulcers of critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1177 - 1181.
 28. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al.(1993). Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA*; 270: 1203 - 1210.
 29. Spirt MJ. (2004). Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther*; 26:197 - 213.
 30. Ellison R, Perez-Perez G, Welsh C, et al.(1996). Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of *Helicobacter pylori*. Federal Hyperimmune Immunoglobulin Therapy Study Group. *Crit Care Med*; 24:1974 - 1981.
 31. Coursol C, Sanzari S(2005). Impact of stress ulcer prophylaxis algorithm study. *Ann Pharmacotherapy*; 39: 810 - 816.
 32. Erstad B, Camargo J, Miller MJ, et al.(1997). Impacting cost and appropriateness of stress ulcer prophylaxis at a university medical center. *Crit Care Med*; 25:1678 - 1684.
 33. ASHP,(1999). Therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. ASHP commission on therapeutics and approved by the ASHP board of directors on 1998. *Am J Health Syst Pharm*; 56:347 - 379.
 34. Lam NP, Le PD, Crawford SY, et al(1999). National survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med*; 27:98 - 103.
 35. Wade E, Rebeck J, Healey M, et al(2002). H2 antagonist-induced thrombocytopenia: is this a real phenomenon? *Intensive Care Med*; 28:459 - 465.
 36. Humphries T, Merritt G. Review article (1999). Drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment Pharmacol Ther*; 3: 18- 26.
 37. Mathot R, Geus W.(1999). Pharmacodynamic modeling of the acid inhibitory effect of ranitidine in patients in an intensive care unit during prolonged dosing: characterization of tolerance. *Clin Pharmacol Ther* ; 66: 140 - 151
 38. Levy M, Seelig C, Robinson N, et al.(1997). Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci*; 42:1255 - 1259.
 39. Phillips J, Metzler M, Palmieri M, et al.(1996). A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. *Crit Care Med*; 24:1793 - 1800.

40. Lasky M, Metzler M, Phillips J. (1998). A prospective study of omeprazole suspension to prevent clinically significant gastrointestinal bleeding from stress ulcers in mechanically ventilated trauma patients. *J Trauma*; 44:527 - 533.
41. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, and et al. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharm*; 40:523 - 537.
42. Tsai WL, Poon SK, Yu HK, et al. (2000). Nasogastric lansoprazole is effective in suppressing gastric acid secretion in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther*; 14:123 - 127.
43. Huber R, Kohl B, Sachs G, et al. (1995). Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*; 9:363 - 378.
44. Somberg L, Morris J, Fantus R, et al. (2008). Intermittent intravenous pantoprazole and continuous cimetidine infusion: effect on gastric pH control in critically ill patients at risk of developing stress-related mucosal disease. *J Trauma*; 64:1202 - 1210.
45. Conrad S, Gabrielli A, Margolis B, et al. (2005). Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med*; 33:760 - 765.
46. Klebl F, Scholmerich J. Therapy insight: Prophylaxis of stress-induced gastro-intestinal bleeding in critically ill patients. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*; 4:562 - 570.
47. Spiess BD. (1994). Hemorrhage, coagulation, and transfusion: a risk-benefit analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 8:19 - 22.
48. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. (1996). Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA*; 275:308 - 314.
49. Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al. (1987). Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med*; 317:1376 - 1382.
50. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. (1998). A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*; 338:791 - 797.
51. MacLaren R, Jarvis C, Fish D. (2001). Use of enteral nutrition for stress ulcer prophylaxis. *Ann Pharmacother*; 35:1614 - 1623.
52. Raff T, Germann G, Hartmann B. (1997). The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns*; 23:313 - 318.
53. Zeitoun A, Zeineddine M, Dimassi H. (2011). Stress ulcer prophylaxis guidelines: Are they being implemented in Lebanese health care centers? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*; 6: 27 - 35.
54. Barletta JF, Erstad BL, Fortune JB. (2002). Stress ulcer prophylaxis in trauma patients. *Crit Care*; 6:526 - 530.
55. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. (2010). Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010 Nov;38(11):2222-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf. Review
56. Chanpura T, Yende S. (2012). Weighing risks and benefits of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care* 2012 Oct 29;16(5):322. [Epub ahead of print]
57. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB (2010). The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4):1197-205. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d69ccf
58. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. (2010). Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care*. 1996 Jan 24-31; 275(4):308-14.