

2011

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
**PROFILAXIS DE
ÚLCERA POR ESTRÉS**



Hospital Provincial Neuquén
Dr. Eduardo Castro Rendón
Provincia de Neuquén

Equipo Técnico a cargo del desarrollo de la guía:

**Dr. Polverini J. Manuel. Servicio Terapia Intensiva HPN.
Dr. Molini Walter Juan. Coordinador Residencia Clínica Médica.**

Redactor:

Polverini J. Manuel.

Coordinación

**Dr. Molini Walter J. Médico Clínico - Metodología en elaboración de Guías de
Práctica Clínica - Comité de Docencia e Investigación. HPN**

**Servicio de Terapia Intensiva de Adultos
Servicio Clínica Médica.
Hospital Provincial Neuquén**

Índice de contenidos

| | |
|--|---------|
| Introducción..... | Pág. 3 |
| Justificación..... | Pág. 4 |
| Propósito y objetivo general de la guía..... | Pág. 4 |
| Beneficios sanitarios esperados..... | Pág. 5 |
| Metodología..... | Pág. 6 |
| Niveles de evidencia y Grados de recomendación | Pág. 10 |
| Tabla de preguntas clínicas..... | Pág. 11 |
| Tabla de Recomendaciones..... | Pág. 12 |
| Planteo del problema..... | Pág. 15 |
| Desarrollo de preguntas clínicas y resumen de la evidencia.... | Pág. 16 |
| Bibliografía..... | Pág. 24 |

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye al juicio clínico del personal sanitario.

Introducción

La profilaxis de la úlcera por estrés es una práctica universalmente extendida y como medicación ampliamente prescrita en pacientes hospitalizados. Se ha mostrado su eficacia para la prevención de la hemorragia digestiva en pacientes críticos de Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) con factores de riesgo, y su falta de eficacia en ausencia de factores de riesgo, pese a lo cual se prescriben a menudo sin que exista indicación.

Sin embargo, actualmente esta patología es un evento relativamente infrecuente y el riesgo de sangrado clínicamente significativo es bajo.

Dicho tratamiento no está exento de riesgos, tales como la modificación del pH gástrico (favoreciendo la colonización y crecimiento de microorganismos), mayor riesgo de neumonía nosocomial e interacciones medicamentosas, además de tener sus efectos secundarios específicos.

La úlcera por estrés es causa importante de morbilidad en los pacientes hospitalizados por cualquier otra causa; sin embargo, no todos tienen igual riesgo de presentarlo como hecho intercurrente. La profilaxis de dicho sangrado debe hacerse racionalmente y con base en los factores de riesgo de cada caso.

Las úlceras por estrés han sido un problema importante en la evolución de los pacientes hospitalizados. Se atribuyen a isquemia de la mucosa gástrica por hipotensión, a la hipoperfusión tisular generalizada, al trauma por perfusión-reperfusión y a la baja del pH gástrico. También contribuyen de manera definitiva al sangrado antral, la disminución de los factores defensivos (glutación mucoso, lisozima, antioxidantes), la liberación de histamina y el aumento de factores agresivos como la retrodifusión de ácido y la generación de oxirradicales.

Se ubican principalmente en el antro y son lesiones puntiformes eritematosas, petequias difusas y mucosa friable con erosiones y úlceras superficiales. Las úlceras de Curling (en quemaduras extensas) y de Cushing (en trauma encefalocraneano), a diferencia de las demás úlceras por estrés, son más grandes y profundas y tienen mayor tendencia a perforarse.

El desarrollo de esta guía pretende sistematizar la prescripción de fármacos para profilaxis de úlcera por estrés en pacientes hospitalizados a fin de optimizar los recursos con gastos innecesarios y disminuir las complicaciones que se desarrollan a partir de ésta.

Justificación

Prevalencia de la entidad

Las úlceras por estrés como causa de HDA (hemorragia digestiva alta) representan el 7%, de las cuales 4,9% son por hemorragias erosivas por estrés y 2,1% son por úlceras por estrés.

En diferentes estudios se ha comprobado que en el 40% al 70 % de los pacientes se prescribe inhibidores de la bomba de protones (IBP) sin estar indicados y la mayoría seguían tomándolos a los seis meses del alta. También se observó que la causa de tratamiento con dichos fármacos se especificaba únicamente en la mitad de los informes de alta, sólo en un tercio de ellos se indicaba una revisión de la fecha de prescripción, y en una mínima quinta parte, se detallaba la duración del tratamiento.

La alta indicación de medicación en nuestra institución para la profilaxis de úlcera por estrés y la variabilidad existente en la práctica clínica justifica la realización de esta guía.

Propósito y objetivo general de la guía

El propósito de esta guía consiste en sistematizar la práctica médica en lo referente al manejo de profilaxis de úlcera por estrés en pacientes hospitalizados. Su objetivo general es generar recomendaciones basadas en evidencia de alta calidad, orientadas a disminuir la variabilidad en la práctica clínica.

Población de Usuarios

El uso de esta guía está dirigida principalmente a profesionales con actividad asistencial en hospitales de baja (nivel III), mediana (nivel IV, VI) y alta complejidad (nivel VIII) del Sistema de Salud de la Provincia del Neuquén: médicos clínicos, médicos generales, terapeutas, cirujanos, traumatólogos y cardiólogos.

Población Diana

La población diana está constituida por adultos mayores de 14 años, internados en hospitales de baja, mediana y alta complejidad, tanto en sala general como en salas de cuidados críticos.

No son incluidos en esta guía otros grupos de edad y/o pacientes embarazadas.

Beneficios sanitarios esperados

El desarrollo e implementación de guías de práctica clínica tiene como objetivo optimizar el abordaje preventivo de esta patología, así como también el uso de los recursos sanitarios disponibles, disminuyendo la heterogeneidad en la atención sanitaria, mejorando así su calidad.

Actualmente en nuestra institución el costo unitario y promedio anual de uso de fármacos para tratamiento y prevención de enfermedad ulcero péptica en ambulatorio e internación es:

Ranitidina ampollas 36.000/año (\$1.05 x Amp.)

Ranitidina comp 550.000/año (\$ 0.10 x Comp.)

Ranitidina jarabe 360 frascos/año (\$ 11.9 x Fco.)

Beneficios esperados de la implementación de la guía

1. Identificar factores de riesgos para úlcera por estrés.
2. Definir las indicaciones de profilaxis.
3. Definir la efectividad de las diferentes drogas utilizadas para profilaxis.
4. Disminuir el uso innecesario de las diferentes drogas, optimizando así los recursos farmacéuticos disponibles.
5. Disminuir las complicaciones asociadas a la profilaxis de úlcera por estrés.

Metodología

Esta guía se elaboró a través de un proceso de adaptación de guías internacionales de elevada calidad, teniendo en cuenta los estándares metodológicos propuestos por la Colaboración AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe).

Dichos estándares incluyen: la definición del alcance y objetivos de la guía, desarrollo y revisión por un equipo multidisciplinario, identificación sistemática de la evidencia científica, formulación explícita de las recomendaciones, claridad en la presentación de la guía y sus recomendaciones, aplicabilidad en el medio, actualización periódica e independencia editorial.

Búsqueda Sistemática de GPC y Revisiones Sistemáticas (RS)

La búsqueda de GPC se organizó en 3 componentes a) Bases de Datos Genéricas y Metabuscadore; b) Registros o Compiladores; c) Organismos Productores. En todos los casos, se aplicó una estrategia de búsqueda sistemática teniendo en cuenta las características de cada componente. La búsqueda de RS se realizó en las siguientes bases de datos: Medline – Lilacs – Tripdatabase y la Biblioteca de la Colaboración Cochrane, aplicando en cada caso una estrategia de búsqueda específica.

Se elaboró una estrategia de búsqueda sensible, de manera de identificar el mayor número posible de revisiones sobre el tema.

Las GPC y RS fueron identificadas y seleccionadas sobre la base de una serie de criterios de inclusión y exclusión. **Tabla 1**

Búsqueda de la Evidencia: El resultado de la búsqueda bibliográfica fue revisado de manera independiente por coordinadores del programa con el objetivo de identificar los trabajos potencialmente más relevantes para la formulación de una propuesta metodológica para la adaptación de GPC.

Base de datos:

Se realizó una búsqueda en diferentes base de datos con las siguientes estrategias de búsqueda respectivas: pubgle: "*stress ulcers prophylaxis*" en guías de práctica clínica, Medline: (*prophylaxis AND ulcer*), (*ulcer AND prophylaxis AND drugs*) ((Guideline[ptyp] OR Practice+Guideline[ptyp] OR "Guidelines"[MeSH Terms] OR ("health planning guidelines"[MeSH Terms] OR HEALTHPLANNING-GUIDELINES[Text Word]) OR Recommend*[Text Word]) OR Consensus+Development+Conference[Publication Type]), Lilacs: *stress ulcers prophylaxis* CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE" OR "GUIDELINE" OR "PRACTICE GUIDELINE", Tripdatabase: " *stress ulcers AND prophylaxis AND drugs* "

Organismos compiladores:

Se realizó una búsqueda en distintos organismos compiladores de varios países (CMA Infobase, PRODIGY (Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle), Evidence- Based Guidelines, German Guideline Clearinghouse, Guía Salud, Health Services TA Texts, National Library for Health, National Guidelines ClearingHouse, Clinical Guidelines of The Medical Journal of Australia, Primary Care Clinical Practice Guidelines - University of California (San Francisco). La estrategia de búsqueda se realizó por tópicos y utilizando palabras claves: “*stress ulcers prophylaxis*”.

Organismos elaboradores:

Se realizó una búsqueda en distintos organismos elaboradores de guías de distintos países: Hauté Autorité de Santé, Agency for HealthCare Research and Quality (US preventive Task Force), Nacional Health Medical Research Council, New Zealand Guidelines Group, Scotisch Intercollegiate Guidelines Network, Brazilian Medical Association, Agency for Quality in Medicine, Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres, Association of Scientific Medical Societies, Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH), Dutch Institute for Healthcare Improvement, Current Care / Duodecim - Finnish Medical Society, Center for EBM, Univ. of Lisbon School of Medicine, Clinical Epidemiology Centre, University Hospital Lausanne, Clinical Epidemiology Centre, University Hospital Lausanne, Center for International Rehabilitation, National Center for Studies in Family Medicine, Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment, Flemish College of General Practitioners, Estonian Health Insurance Fund, Swiss Medical Association, National Federation of Cancer Centres, Italian Evidence-Based Medicine Group, National Institute for Clinical Excellence, Basque Office for Health Technology Assessment, Norwegian Directorate for Health and Social Affairs, National Board of Health and Welfare – Sosialstyrelsen, European Union of Medical Specialists, WHO - World Health Organisation, American College of Physicians, Canadian Task Force, Asociación Colombiana de Facultades de Medicina, Center for Disease Control, Guidelines Advisory Committee, Institute for Clinical Improvement, Singapore MoH Guidelines, Royal College of Physicians Guidelines, Lab Tests Online - American Association for Clinical Chemistry, Madigan Army Medical Center, Ministry of Health British Columbia. La estrategia de búsqueda se realizó en forma individual y por tópico.

La calidad de las GPC se evaluó por medio del Instrumento **AGREE**, mientras que la de las RS con los criterios de evaluación propuestos por **SIGN (Scottish International Guidelines Network) (Tabla 2)**

Sólo las GPC y RS que cumplieron con mínimos estándares de calidad fueron utilizadas como insumos para el proceso de adaptación.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de GPC

Criterios de Inclusión (todos los criterios debían estar presentes para la inclusión de la GPC).

- a) Documentos que contengan recomendaciones explícitas para la profilaxis de ulcera por estrés.
- b) Documentos que en su título o resumen contengan al menos uno de los siguientes términos: “Guía”, “Guía de Práctica Clínica”, “Recomendaciones”, “Consenso” para los documentos en castellano y “Guideline”, “Clinical Practice Guideline”, “Recommendations”, “Consensus” para los documentos en inglés.
- c) Documentos cuya fecha de elaboración sea igual o mayor al año 2006.

Criterios de Exclusión (sólo uno de estos criterios era considerado razón suficiente para excluir la GPC):

- d) Documentos no disponibles en idioma español, inglés o portugués.
- e) Documentos cuya versión completa no pueda ser recuperada.
- f) Documentos que constituyan revisiones narrativas de la literatura elaborados por uno o más autores, estudios de prevalencia, observacionales o experimentales.

Criterios de inclusión y exclusión de RS

Criterios de Inclusión (todos los criterios debían estar presentes para la inclusión de la RS).

- a. RS que hubieran evaluado ensayos clínicos realizados sobre el evento de interés.
- b. Tipos de participantes: RS que incluyan ensayos clínicos en la población blanco definida en el alcance de la Guía en elaboración.
- c. RS elaboradas en los últimos 10 años.
- d. Tipos de intervenciones: RS que se centren en la evaluación de los tipos de intervención definidos en el alcance de la GPC en elaboración (por ej. profilaxis), abarcando cualquier manifestación clínica asociada, comparada con otra intervención y/o placebo.

Criterios de exclusión (sólo uno de estos criterios era considerado razón suficiente para excluir la RS).

- a. Revisiones realizadas exclusivamente con estudios no aleatorizados.
- b. Revisiones narrativas.
- c. Documentos de consenso.
- d. Revisiones en que la búsqueda bibliográfica sea manifiestamente incompleta o no esté especificada.
- e. Documentos no disponibles en idioma español, inglés, francés, italiano o portugués.

Guías y Revisiones sistemáticas seleccionadas:

-Practice management guidelines for stress ulcers prophylaxis. Oscar D. Guillamondegui, Oliver L. Gunter, Jr., John A. Bonadies, Jay E. Coates, Stanley J. Kurek, Marc A. De Moya, Ronald F. Sing, Alan J. *Eastern Association for the Surgery of Trauma. 2008.*

-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. Pei-Chin Lin, MSCP; Chia-Hsueh Chang, MD, ScD; Ping-I Hsu, MD; Pi-Lai Tseng, MS; Yaw-Bin Huang, PhD. *Crit Med 2010; 38:1197-1205.*

-Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. Paul E. Marik, MD; Tajender Vasu, MD; Aryn Hirani, MD; Monvati Pachinburavan, MD. *Crit Care Med 2010; 38:2222–2228.*

-Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm. 2007 Jul 1;64(13):1396-400.*

Tabla 2- Niveles de evidencia adaptado de SIGN

1 ++ *Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con muy poco riesgo de sesgo*

1 + *Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.*

2 ++ *Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.*

2 + *Estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de pruebas diagnósticas bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.*

3 *Estudios no analíticos, como informe de casos y serie de casos*

4 *Opinión de expertos.*

Grados de Recomendación adaptado de SIGN

A *Al menos 1 metanálisis, revisión sistemáticas o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.*

B *Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.*

C *Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++.*

D *Evidencia de nivel 3 o 4 o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.*

I *Insuficiente evidencia para recomendar a favor o en contra de una intervención.*

V *Consenso del equipo redactor.*

La presente guía se desarrollará a partir del planteo de preguntas clínicas sobre la práctica diaria. A partir de las mismas, se buscó información que las responda contribuyendo así a establecer recomendaciones basadas en la evidencia.

Tabla de preguntas clínicas

1 ¿Qué pacientes en UCI deberían recibir profilaxis?

2 ¿La profilaxis farmacológica disminuye el riesgo de desarrollo de úlcera por estrés?

**3 ¿Cuál es la mejor estrategia para disminuir las úlceras por estrés?
 ¿Alimentación enteral vs tratamiento farmacológico?**

4 ¿Cuál es la droga de elección para la profilaxis de úlcera por estrés?

5 ¿La utilización de drogas (IBP, Bloq H2) para la profilaxis aumenta la morbi-mortalidad?

6 ¿Cuál es la duración de la profilaxis farmacológica?

7 ¿La ranitidina genera tolerancia?

8 ¿Esta indicada la profilaxis farmacológica de úlcera por estrés en pacientes en sala general?

Tabla de Recomendaciones

| Nº | Recomendación | Grado |
|----|--|-------|
| 1 | <p>La profilaxis se recomienda para los pacientes en UCI con factores de riesgo mayores:</p> <p>a-Ventilación mecánica durante más de 48 horas.</p> <p>b-Coagulopatía, definida como un recuento de plaquetas $<50.000/mm^3$, un RIN $> 1,5$ o un KPTT > 2 veces el valor del control.</p> | A |
| | <p>La profilaxis se recomienda para los pacientes en UCI con factores de riesgo menores:</p> <p>a-Lesión cerebral traumática (Glasgow < 8).</p> <p>b-Lesiones por quemadura (SCQ $>35\%$).</p> <p>c-Politrauma grave ISS>15.</p> <p>d-Sepsis severa.</p> <p>e-Falla renal aguda (creatinina $>2.8mg/dl$).</p> <p>f-Antecedentes de úlcera gastrointestinal o sangrado gastrointestinal en el último año.</p> <p>g-Uso de altas dosis de esteroides (> 250 mg hidrocortisona o equivalente por día).</p> | B |
| | <p><i>Pacientes que toleren nutrición enteral no deberían continuar con medicación profiláctica independientemente de los factores de riesgo que presenten.</i></p> | A |

2 Los bloq H2 y los IBP reducen el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes de UCI con factores de riesgo en comparación con el placebo o ninguna profilaxis. **A**

3 La mejor estrategia para reducir la incidencia de úlcera por estrés es la nutrición enteral. **A**

4 a-No se ha encontrado diferencias significativas en cuanto a efectividad y complicaciones con los diferentes fármacos utilizados para la profilaxis de úlcera por estrés. **A**

b-Los antiácidos no deben utilizarse para profilaxis.

c-Pacientes que no pueden recibir nutrición enteral y en los que la profilaxis farmacológica esta indicada, sugerimos, como grupo de trabajo, un bloqueador H2 (ranitidina) por vía intravenosa u oral. en lugar de un IBP, debido a su menor costo y de efectividad similar.

5 El uso de medicamentos (**IBP, Bloq H2**) para profilaxis de úlcera por estrés se asoció con un 30% más de probabilidades de neumonía nosocomial y en aumento de la mortalidad. **B**

6 La profilaxis farmacológica de úlcera por estrés debe suspenderse cuando el paciente tolere nutrición enteral. **A**

7 La ranitidina genera tolerancia a partir de las 48 hs de su inicio. **B**

8 No se recomienda el uso de fármacos para profilaxis de úlcera por estrés en pacientes internados en sala general. **A**

Por consenso de los redactores se extrapolan para los pacientes en sala general algunas de las indicaciones de profilaxis en UCI como:

V

Plaquetopenia <50.000 por mm³,
RIN > 1,5 o un KPTT > 2 veces el valor del control.

Sepsis severa.

Falla renal aguda (creatinina >2.8mg/dl).

Antecedentes de úlcera gastrointestinal o sangrado gastrointestinal en el último año.

Uso de altas dosis de esteroides (> 250 mg hidrocortisona o equivalente por día).

Pacientes que toleren nutrición enteral en sala general no deberían continuar con medicación profiláctica independientemente de los factores de riesgo que presenten. **A**

Planteo del problema

La terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y con antagonistas de los receptores H₂ (Bloq H₂) con el propósito de prevenir la enfermedad mucosa relacionada con el estrés y la hemorragia gastrointestinal, se emplea en pacientes en estado crítico con determinados factores de riesgo.

En años recientes se ha observado un incremento de tal terapéutica supresora de ácido (TSA) en los pacientes de medicina general, hospitalizados, que no están en estado crítico; diversos estudios han demostrado la sobreprescripción de la TSA en tal situación, habiéndose observado que hasta el 71 % de los pacientes hospitalizados recibía alguna forma de TSA, naturalmente, con poca o ninguna evidencia que respalde esa indicación. Posteriormente un número significativo de pacientes es innecesariamente dado de alta con esa medicación, aumentando potencialmente el riesgo de neumonía o de enfermedad asociada al *Clostridium difficile*, además de generar un gasto injustificado.[20]

Estudios recientes han demostrado que incluso en pacientes en estado crítico con factores de riesgo para desarrollar úlcera por estrés la tolerancia a la nutrición enteral demostró ser más efectiva que los fármacos para disminuir o evitar el riesgo de úlcera por estrés en estos pacientes; además de los beneficios demostrados de la alimentación temprana y la falta de efectos adversos de la misma comparada con el empleo de dichos fármacos.

Desarrollo de preguntas clínicas y resumen de la evidencia

1-¿Que pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) deberían recibir profilaxis?

Un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte de 2.252 pacientes de la UCI y un reciente metaanálisis [1,2] 1++ identificó dos factores de riesgo independientes de sangrado gastrointestinal clínicamente significativo (definida como hemorragia digestiva manifiesta que provoca deterioro hemodinámico o que requieren transfusión de sangre) debido a úlcera por estrés [1].

- Ventilación mecánica durante más de 48 horas. OR 15.6
- Coagulopatía. OR 4.3

La incidencia de sangrado gastrointestinal clínicamente importante entre los pacientes con uno o ambos de estos factores de riesgo fue del 3,7 por ciento, en comparación con un 0,1 por ciento entre los pacientes con ninguno de los factores de riesgo.

Si uno o ambos factores de riesgo estaban presentes el Numero necesario a tratar fue de 30 para prevenir un sangrado clínicamente importante comparado con 900 en aquellos con bajo riesgo.

Estudios más pequeños han informado de otros factores de riesgo para la úlcera por estrés, como shock, sepsis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, politraumatismo, quemaduras en más del 35 % del área total de superficie corporal, el trasplante de órganos, traumatismo craneoencefálico, trauma espinal, historia de úlcera péptica e historia de sangrado del tracto gastrointestinal superior.

La terapia con glucocorticoides es comúnmente citado como una indicación para la profilaxis de úlcera por estrés [3]. Sin embargo, la terapia con glucocorticoides por sí sola no ha sido demostrado ser un factor de riesgo concluyente. La terapia con glucocorticoides puede aumentar el riesgo de úlcera por estrés cuando se combina con otros factores de riesgo de ulceración gastrointestinal, tales como los antiinflamatorios no esteroideos o aspirina.

Sin embargo un reciente metaanálisis [4] 1++ para determinar los beneficios y riesgos de la profilaxis de úlcera por estrés y efecto moderador de la nutrición enteral, demostró que en los pacientes, a pesar de presentar factores de riesgo para el desarrollo de úlcera por estrés, que reciben y toleran nutrición enteral, la profilaxis puede no ser necesaria y de hecho, esta terapia puede aumentar el riesgo de neumonía y muerte.

Por lo tanto aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para desarrollo de úlcera por estrés, siendo los más significativos ventilación mecánica y coagulopatía, deberían recibir medicación profiláctica y esta debe suspenderse cuando el paciente tolera la nutrición enteral. [5] 1++

| Nº | Recomendación | Grado |
|----|--|----------|
| 1 | <p>La profilaxis se recomienda para los pacientes en UCI con factores de riesgo mayores:</p> <p>a-Ventilación mecánica durante más de 48 horas.</p> <p>b-Coagulopatía, definida como un recuento de plaquetas <50.000 /mm³, un RIN > 1,5 o KPTT > 2 veces el valor del control.</p> | A |
| | <p>La profilaxis se recomienda para los pacientes en UCI con factores de riesgo menores:</p> <p>a-Lesión cerebral traumática (Glasgow < 8).</p> <p>b-Lesiones por quemadura (SCQ >35%).</p> <p>c-Politrauma grave ISS>15.</p> <p>d-Sepsis severa.</p> <p>e-Falla renal aguda (creatinina >2.8mg/dl).</p> <p>f-Antecedentes de úlcera gastrointestinal o sangrado gastrointestinal en el último año.</p> <p>g-Uso de altas dosis de esteroides (> 250 mg hidrocortisona o equivalente por día).</p> | B |
| | <p><i>Pacientes que toleren nutrición enteral no deberían continuar con medicación profiláctica independientemente de los factores de riesgo que presenten.</i></p> | A |

2-¿La profilaxis farmacológica disminuye el riesgo de desarrollo de úlcera por estrés?

Se ha demostrado que en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de úlcera por estrés el uso de fármacos como, los IBP, los Bloq H2 (**reducen 56% riesgo de hemorragia**) y sucralfato son efectivos para reducir la frecuencia de hemorragia gastrointestinal manifiesta en pacientes de UCI en comparación con placebo o ninguna profilaxis. Reducción del Riesgo relativo del 29-61% [5,6,7]. 1++

| Nº | Recomendación | Grado |
|----|---|-------|
| 2 | Los bloq H2 y los IBP reducen el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes de UCI con factores de riesgo en comparación con el placebo o ninguna profilaxis. | A |

3--¿Cual es la mejor estrategia para disminuir las úlceras por estrés? ¿Alimentación enteral vs tratamiento farmacológico?

La alimentación enteral ha demostrado ser la medida mas eficaz y segura para reducir el desarrollo de ulcera de estrés. Un reciente meta análisis [4] 1++ demostró que los pacientes que recibieron alimentación enteral por sonda, la profilaxis puede no ser necesaria dado que no altera el riesgo de sangrado gastrointestinal (OR 1.26; IC 95% 0.43–3.7).De hecho, en estos pacientes, la profilaxis es probable que aumente el riesgo de complicaciones como neumonía (OR 2.81; IC 95%, 1.20–6.56; p<0.02) y muerte.(OR 1.89; IC 95%, 1.04 –3.44; p<0.04) [4]

| Nº | Recomendación | Grado |
|----|--|-------|
| 3 | La mejor estrategia para reducir la incidencia de ulcera por estrés es la nutrición enteral. | A |

4-¿Cuál es la droga de elección para la profilaxis de úlcera por estrés?

Los factores principales por los que se elige un agente profiláctico son el equilibrio entre la eficacia y los daños potenciales, así como el costo.

La evidencia indica que los agentes profilácticos para reducir la frecuencia de hemorragia digestiva manifiesta en pacientes de UCI con mayor eficacia (bloqueadores H2 y los IBP) podría estar asociada con neumonía nosocomial más frecuente. Por el contrario, un agente profiláctico menos eficaz (sucralfato) puede estar asociado con menos neumonías nosocomiales. Por lo tanto, los médicos deben considerar lo siguiente al elegir un agente profiláctico.

Un análisis encontró que la profilaxis oral con IBP puede ser más rentable que los bloqueadores H2 por vía intravenosa [8]. Esto fue consecuencia del menor costo de medicamentos por vía oral y menos fracasos del tratamiento en el grupo oral. Sin embargo la disponibilidad en nuestro medio de IBP vía oral es reducida, por lo que sugerimos el uso de ranitidina.

Antagonistas de los receptores de histamina-2:

Los bloqueadores H2 son generalmente bien tolerados, pero una serie de efectos secundarios poco comunes han sido reportados. La tolerancia a dichos fármacos ha sido demostrada a partir de las 48 hs de su uso, reduciendo así su efectividad. Varios estudios han evaluado los antagonistas de los receptores de histamina en comparación a los agentes citoprotectores, los inhibidores de la bomba de protones, placebo, y varias rutas y dosis de administración con resultados mixtos.

Inhibidores de la bomba de protones:

Pueden administrarse por vía oral, a través de sonda nasogástrica o por vía intravenosa. La dosis depende del IBP que se utiliza (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol pantoprazol). Los IBP son una clase extremadamente seguro de los medicamentos, a pesar de que algunos riesgos se han descrito.

La tolerancia no se ha demostrado en estos medicamentos, sin embargo, en este momento no hay grandes estudios que prueban la superioridad de los inhibidores de la bomba de protones frente a los antagonistas del receptor de la histamina para la profilaxis de úlcera de estrés [9]. La suspensión de omeprazol ha demostrado ser eficaz por cualquier vía enteral, y es superior al placebo en la prevención del estrés ulceración [6,10] 1+

Sucralfato:

El sucralfato se administra por vía oral o por sonda nasogástrica en dosis de 1 gramo cuatro veces por día. Por lo general, bien tolerado, con excepción de la toxicidad de aluminio.

El sucralfato ha sido el mejor estudiado y el agente más ampliamente utilizado en esta categoría. Su uso no se ha asociado con un incremento de úlceras por estrés.

Numerosos estudios han demostrado que el impacto sobre el pH gástrico es menor que con los antagonistas del receptor de histamina o inhibidores de la bomba de protones con mayor impacto sobre la colonización gástrica. [8,11] 1+.Un estudio mostró un mayor potencial de toxicidad de aluminio con sucralfato en pacientes con insuficiencia renal. [12].

Los antiácidos

El uso de antiácidos se ha asociado con un aumento potencial del riesgo de hemorragia.

Estos agentes también han sido implicados en un aumento de la mortalidad, y actualmente no se recomienda su uso [8,13].

| Nº | Recomendación | Grado |
|----|--|-------|
| 4 | a-No se ha encontrado diferencias significativas en cuanto a efectividad y complicaciones con los diferentes fármacos utilizados para la profilaxis de úlcera por estrés. b-Los antiácidos no deben utilizarse para profilaxis de ulcera de estrés. c-Pacientes que no pueden recibir nutrición enteral y en los que la profilaxis farmacológica esta indicada, sugerimos, como grupo de trabajo, un bloqueador H2 (ranitidina) por vía intravenosa u oral en lugar de un IBP, debido a su menor costo y de efectividad similar. | A |

5-¿La utilización de drogas (IBP, Bloq H2) para la profilaxis aumenta la morbi-mortalidad?

El uso de fármacos para profilaxis de úlcera de estrés (IBP, Bloq H2) esta asociado con un incremento del riesgo de Neumonía recurrente adquirida en la comunidad en pacientes de alto riesgo (>65 años) con un Riesgo absoluto del 7% (15% vs 8% entre no usadores OR 2.1; 95% CI, 1.4-3.0) y numero necesario para dañar de 14.[14] 2++

En un gran estudio de cohorte compuesto por 63 878 pacientes. Los fármacos para profilaxis se indicaron en el 52% de los ingresos y la neumonía adquirida en el hospital se produjo en 2.219 pacientes (3,5%). La incidencia la neumonía adquirida en el hospital fue mayor en el grupo expuesto a la medicación que en los no expuestos (4,9% vs 2,0%; odds ratio [OR] = 2,6; 95% intervalo de confianza [IC]: 2,3-2.8). Mediante modelos de regresión logística multivariable, el OR ajustada de la neumonía adquirida en el hospital en el grupo expuesto a la medicación fue de 1,3 (IC del 95%, 1,1 a 1,4). La asociación fue significativa para los inhibidores de la bomba de protones (OR, 1,3; 95% IC, 1,1 a 1,4), pero no para antagonistas de los receptores histamina 2 (OR, 1,2; 95% CI, 0.98-1.4). [8,14,15] 2++

La terapia con IBP iniciada dentro de los 30 días previos fue asociada con incremento del riesgo para neumonía adquirida en la comunidad. OR 2.05 (95% CI, 1.96 a 2.15; $P < 0.001$). [22] 2++

En el metanálisis recientemente publicado [4] los pacientes que recibían alimentación enteral mas un bloqueante anti H2 la mortalidad hospitalaria fue mayor con un OR 1.89 (IC 95%, 1.04-3.44; p 0.04). 1+

| Nº | Recomendación | Grado |
|----|---|-------|
| 5 | El uso de medicamentos (IBP, Bloq H2) para profilaxis de úlcera por estrés se asoció con un 30% más de probabilidades de neumonía nosocomial y en aumento de la mortalidad. | B |

6-¿Cuál es la duración de la profilaxis farmacológica?

Nuevos estudios demuestran el uso excesivo de fármacos para profilaxis de úlcera por estrés y a menudo se continúa con la misma luego de la resolución de los factores de riesgo de sangrado [5].2+

El ultimo metaanálisis [4] 1++ demostró los beneficios de la alimentación enteral para profilaxis de úlcera por estrés frente a los fármacos supresores de la secreción acida.

Por lo tanto si el paciente presenta factores de riesgo para el desarrollo de úlcera por estrés la misma debería suspenderse una vez que el paciente tolera la nutrición enteral [4] o bien los factores de riesgo se hayan resuelto [8].

| Nº | Recomendación | Grado |
|-----------|---|--------------|
| 6 | La profilaxis farmacológica de úlcera de estrés debe suspenderse cuando el paciente tolere nutrición enteral. | A |

7-¿La ranitidina genera tolerancia?

Varios estudios han demostrado que la ranitidina utilizada en diferentes vías de administración genera tolerancia, por lo que su uso luego de 48 hs reduciría su modo de acción de forma significativa [16,17] 2+

| Nº | Recomendación | Grado |
|-----------|---|--------------|
| 7 | La ranitidina genera tolerancia a partir de las 48 hs de su inicio. | B |

8-¿Esta indicada la profilaxis farmacológica de úlcera por estrés en pacientes en sala general?

Sangrado gastrointestinal es infrecuente en pacientes no críticos, con una incidencia del 0,4%. [21]

Varios ensayos han demostrado el uso inadecuado de fármacos para profilaxis de úlcera por estrés en pacientes no críticos [18,19] 1+. La frecuencia del uso de estos fármacos en pacientes de medicina general reportado en la literatura oscila entre el 26,8% a 71% [8]. La ranitidina u otros antagonistas H2 son los agentes más frecuentemente prescritos en la mayoría de los estudios, lo que representa el 44,4% a 73,9% de los fármacos utilizados.

En un estudio retrospectivo, el uso de clopidogrel o anticoagulación fueron identificados como factor de riesgo para hemorragia gastrointestinal nosocomial OR 5.4; 2.6-11.7, p< 0.0001. El uso de aspirina, antiinflamatorios no esteroides y corticoides no difieren significativamente entre casos y controles.[21] 2+

Basándonos en la literatura actual podemos concluir que no esta indicado el uso de fármacos para profilaxis de úlcera por estrés en pacientes en sala general, reduciendo de este modo el costo y las complicaciones asociadas a la utilización de las mismas [20,21] 2+

| Nº | Recomendación | Grado |
|----|---|-------|
| 8 | No se recomienda el uso de fármacos para profilaxis de úlcera por estrés en pacientes internados en sala general. | A |
| | Por consenso de los redactores se extrapolan para los pacientes en la sala general algunas de las indicaciones de profilaxis en UCI como: | V |
| | Plaquetopenia <50.000 /mm ³ , un RIN > 1,5 o un KPTT > 2 veces el valor del control. | |
| | Sepsis Severa. | |
| | Falla renal aguda (creatinina >2.8mg/dl). | |
| | Antecedentes de úlcera gastrointestinal o sangrado gastrointestinal en el último año. | |
| | Uso de altas dosis de esteroides (> 250 mg hidrocortisona o equivalente por día). | |
| | <i>Pacientes que toleren nutrición enteral en sala general no deberían continuar con medicación profiláctica independientemente de los factores de riesgo que presenten.</i> | A |

Bibliografía

1. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factor for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian critical care trial group. *N Engl J Med.* 1994;330(6):377.
2. Pei-Chin Lin, MSCP; Chia-Hsuin Chang, MD, ScD; Ping-I Hsu, MD; Pi-Lai Tseng, MS; Yaw-Bin Huang, PhD. 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 Med* 2010; 38:1197-1205.
3. Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med.* 2004;32(10):2008.
4. Paul E. Marik, MD; Tajender Vasu, MD; Aryn Hirani, MD; Monvasi Pachinburavan, MD. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228.
5. Christopher P. Farrell, Giancarlo Mercogliano, Catherine L. Kuntz. Overuse of stress ulcer prophylaxis in the critical care setting and beyond. *Journal of Critical Care* (2010) 25, 214–220.
6. Phillips JO, Metzler MH, Palmieri MT, Huckfeldt RE, Dahl NG. A prospective study of simplified omeprazole suspension for the prophylaxis of stress-related mucosal damage. *Crit Care Med.* 1996;24(11):1793.
7. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A. 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.* 1998;338(12):791.
8. Oscar D. Guillamondegui, Oliver L. Gunter, Jr., John A. Bonadies, Jay E. Coates, Stanley J. Kurek, Marc A. De Moya, Ronald F. Sing, Alan J. Practice management guidelines for stress ulcers prophylaxis. *Eastern Association for the Surgery of Trauma.* 2008.
9. Mallow S, Rebuck JA, Osler T, et al. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg* 2004;61:452-458.
10. Phillips JO, Olsen KM, Rebuck JA, et al. A randomized, pharmacokinetic and pharmacodynamic, cross-over study of duodenal or jejunal administration compared to nasogastric administration of omeprazole suspension in patients at risk for stress ulcers. *Am J Gastroenterol* 2001;96:367-372.
11. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51:757-761.
12. Tryba M, Kurz-Muller K, Donner B. Plasma aluminum concentrations in longterm mechanically ventilated patients receiving stress ulcer prophylaxis with sucralfate. *Crit Care Med* 1994;22:1769-1773.

13. Thomason MH, Payseur ES, Hakenewerth AM, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid, and ranitidine. *J Trauma* 1996;41:503-508.
14. Dean T. Eurich, PhD, Cheryl A. Sadowski, PharmD, Scot H. Simpson, PharmD, Thomas J. Marrie, Sumit R. Majumdar, Recurrent Community-acquired Pneumonia in Patients Starting Acid-suppressing Drugs. *The American Journal of Medicine* (2010) 123, 47-53.
15. Shoshana J. Herzig; Michael D. Howell; Long H. Ngo; et al. Acid-Suppressive Medication Use and the Risk for Hospital-Acquired Pneumonia. *JAMA*. 2009;301(20):2120-2128.
16. Leonard Lachman, M.D., and Colin W. Howden, M.D., F.A.C.G. Twenty-Four-Hour Intra-gastric pH: Tolerance Within 5 Days of Continuous Ranitidine Administration. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:57– 61.
17. Ron A. A. Mathôt, PharmD, PhD, and Willem P. Geus, MD, PhD. 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* 1999;66:140-51.
18. Gullotta R, Ferraris L, Cortelezzi C et al. Are we correctly using the inhibitors of gastric acid secretion and cytoprotective drugs? Results of a multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 29:325-9.
19. Parente F, Cucino C, Gallus S et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacother*. 2003; 17:1503-6.
20. Rebekah R. Arthur Grube and D. Byron May. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:1396-400.
21. Mohammed A. Qadeer, Joel E. Richter, Daniel J. Brotman. Hospital-Acquired Gastrointestinal Bleeding Outside the Critical Care Unit. *Journal of Hospital Medicine* 2006;1:13–20.
22. Monika Sarkar, MD; Sean Hennessy, PharmD, PhD; and Yu-Xiao Yang, MD, MSCE. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008;149:391-398.