

Artículo de Revisión

Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H₂ de histamina como profilaxis en úlceras por estrés: ¿una práctica justificada?

Use of proton pump inhibitors and Histamine-2 receptor antagonists in stress ulcers: a justified practice?

Uso de inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores H₂ de histamina como profilaxia em úlceras por estresse: uma prática justificada?

Ninfa Marlén **Chaves T.**,¹
Diego A. **Nivia F.**²

RESUMEN

La introducción de los moduladores de acidez gástrica como profilaxis contra las úlceras por estrés en pacientes críticos se ha ido convirtiendo en una práctica de rutina tanto en la unidad de cuidados intensivos como fuera de esta; sin embargo, el desconocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, las indicaciones de uso de moduladores de pH como profilácticos, los riesgos asociados a la prescripción indiscriminada y de las guías disponibles sobre esta práctica han llevado a un uso descontrolado de medicamentos como omeprazol y ranitidina, lo cual aumenta los costos para los hospitales y predispone a los pacientes a presentar enfermedades como neumonía. Con el objetivo de revisar los factores de riesgo asociados a esta patología, la eficacia de esta medida, sus indicaciones y posibles complicaciones tanto dentro como fuera de las unidades de cuidados intensivos, se realizó una revisión de la literatura. Esta incluyó artículos disponibles en diferentes bases de datos que hicieran referencia al manejo profiláctico de úlceras por estrés desde 1980 hasta 2014. Se encontró que, según la literatura actual, el uso de la profilaxis contra úlceras por estrés es una práctica muy debatida en el caso de los pacientes críticos y, lo que es más importante, en los no críticos aún no existen recomendaciones de uso o factores de riesgo establecidos. Por esta razón, la extrapolación de esta conducta a pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos es injustificada hasta el momento.

Palabras clave: omeprazol, ranitidina, inhibidores de bomba de protones, antagonistas de los receptores histamínicos H₂, úlcera.

Recibido: 2015-03-01; aprobado: 2015-09-29

1. Médico, magíster en Ciencias - Farmacología. Docente, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: ninfa.chaves@unimilitar.edu.co
2. Estudiante de noveno semestre, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

ABSTRACT

The introduction of acid gastric modulators in critical patients as prophylaxis against stress ulcers has increasingly become a routine practice both in the intensive care unit and outside of it. However, lack of knowledge about topics including the physiopathology of the disease, directions for use of pH modulators as a prophylactic, the associated risk of over-prescription, and guidelines available about this practice has led to an overuse of drugs like omeprazole and ranitidine, making hospitalization more expensive and predisposing patients to diseases like pneumonia. The objective of this article is to review the risk factors associated with this pathology, the efficacy of this action, and the complications and indications inside and outside of intensive care units using all available data through 2014. In the end we conclude that at this time and with the new evidence, the use of prophylaxis against stress ulcers in critical patients is a widely debated practice and more importantly there are no recommendations for its use or established risk factors in the non-critical population, leading us to conclude that extrapolation to patients outside of intensive care is not justified up to date.

Key words: omeprazole, ranitidine, proton pump inhibitors, histamine h2 antagonists, ulcer.

RESUMO

A introdução dos moduladores de acidez gástrica como profilaxia contra as úlceras por estresse em pacientes críticos converteu-se em prática de rotina tanto na unidade de cuidados intensivos como fora desta. No entanto, o desconhecimento da fisiopatologia da doença, as indicações de uso de moduladores de pH como profiláticos, os riscos associados à prescrição indiscriminada e as orientações disponíveis sobre esta prática levaram a um uso descontrolado de medicamentos como omeprazol e ranitidina, aumentando o custo para os hospitais e predispondo os pacientes a doenças como pneumonia. Com o objetivo de revisar os fatores de risco associados a esta patologia, a eficácia desta medida, suas indicações e possíveis complicações tanto dentro como fora das unidades de cuidado intensivo, foi realizada uma revisão da literatura. Esta incluiu artigos disponíveis em diferentes bancos de dados que se referiram ao manuseio profilático de úlceras por estresse, desde 1980 até 2014. Descobriu-se que, segundo a literatura atual, o uso de profilaxia contra úlceras por estresse é uma prática muito debatida no caso dos pacientes críticos e, o que é mais importante, para os não críticos ainda não existem recomendações de uso ou fatores de risco estabelecidos. Por este motivo, a extrapolação desta conduta com pacientes fora da unidade de cuidados intensivos é injustificada até o momento.

Palavras-chave: omeprazol, ranitidina, inibidores de bomba de prótons, antagonistas dos receptores histamínicos H2, úlcera.

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción al mercado en los años de 1990, han aumentado el uso y la prescripción de los inhibidores de la bomba de protones debido a su alta eficacia en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y han remplazando a los antagonistas H2 en este papel; en el 2009 este tipo de inhibidores se convirtieron en el tercer medicamento más vendido en Estados Unidos con más de 119 millones de prescripciones anuales (1-5). Intrahospitalariamente se ha evidenciado un sobreuso entre 30 y 60% de los pacientes (6-9); en Colombia en un estudio con pacientes no hospitalizados se encontró que el 2,7% de las prescripciones correspondían a inhibidores de la bomba de protones, entre los cuales el omeprazol fue el más prescrito (97,8%) e intrahospitalariamente se identificó un uso injustificado de protectores de la mucosa gástrica de hasta 62% con omeprazol y 65,9% con ranitidina (10-12).

Hasta el momento, la prescripción excesiva de protectores gástricos en pacientes hospitalizados se sustenta en el riesgo de que desarrollen la enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés, la cual puede generar úlceras y hemorragia de vías digestivas altas. Si bien la entidad está descrita en pacientes críticamente enfermos, no hay suficientes estudios que corroboren este riesgo en pacientes no críticos, y la administración de fármacos antiulcerosos en estos pacientes se hace por el temor a la presentación de esta patología (13, 14).

Las dos indicaciones de terapia profiláctica contra las úlceras por estrés son la presencia de ventilación mecánica y de coagulopatía. Aunque los distintos servicios de cuidado intensivo en el mundo han creado sus propias guías de servicio, no existe hasta el momento una que se considere

el estándar. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue revisar la literatura publicada entre 1980 y 2014 sobre los factores de riesgo para la aparición de enfermedad de la mucosa relacionada con el estrés, la eficacia de la profilaxis con inhibidores de la acidez gástrica, sus indicaciones y posibles complicaciones tanto dentro como fuera de las unidades de cuidados intensivos.

METODOLOGÍA

Se realizó búsqueda de artículos publicados en bases de datos de Pubmed, OVID, Elsevier, Scielo y Springer con los siguientes descriptores “stress ulcer prophylaxis”, “omeprazole vs. ranitidine”, “use of PPI in non critical patients” y “stress ulcer physiopathology”; se seleccionaron todos los artículos disponibles desde 1980 hasta diciembre de 2014 incluyendo revisiones, metaanálisis y artículos originales sobre protección gástrica en el manejo de las úlceras por estrés en paciente adulto hospitalizado en UCI y en hospitalización general; se excluyeron artículos de pacientes pediátricos, estudios con resultados no concluyentes, aquellos que no compararan inhibidores de la bomba de protones o antiH2; los desenlaces de los artículos debían comprender mortalidad, morbilidad y riesgo de sangrado. Al final se encontraron 94 artículos de los cuales 57 cumplían los criterios de inclusión.

RESULTADOS

Enfermedad de la mucosa gástrica relacionada con el estrés

La enfermedad de la mucosa gástrica relacionada con el estrés es un término amplio usado para describir las patologías atribuidas a la lesión aguda, erosiva e inflamatoria del tracto gastrointestinal alto en pacientes críticos, que se presenta en las partes productoras de ácido (corpus y fundus). Entre 74 y 100% de los pacientes críticos ya evidencian esta enfermedad a las 24 horas; sin embargo, pueden pasar varias semanas antes de que se produzca úlcera y posterior sangrado. Su incidencia pasó de 25% en la década de 1970 a oscilar entre 1 y 4% en las últimas dos décadas; esta disminución se atribuye a las mejoras en la reanimación

y el manejo de pacientes en unidades de cuidados intensivos (15-20).

Si bien no se ha definido del todo la fisiopatología de esta enfermedad, su componente principal es la hipoperfusión esplácnica; sin embargo, para progresar a una lesión más importante se requiere de un medio ácido asociado (véase Figura 1). Otros agentes implicados son la liberación de catecolaminas y la posterior reperfusión con liberación de radicales libres y niveles aumentados de óxido nítrico (17, 21).

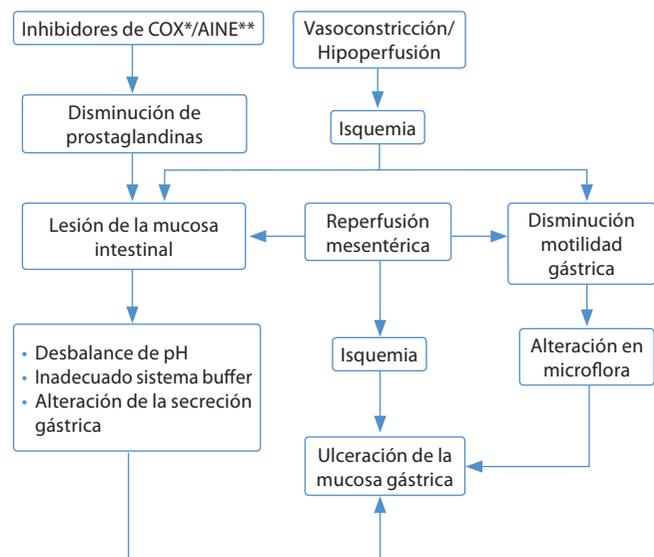


Figura 1. Fisiopatología de úlceras por estrés (17)

* Ciclo-oxigenasa

** Antiinflamatorios no esteroideos

Desde que se describió la génesis de esta enfermedad, una de las primeras medidas adoptadas para contrarrestarla ha sido administrar moduladores de pH gástrico. En un comienzo se realizaba principalmente con antagonistas de receptores H2, aunque se usaban otros como el sucralfato y análogos de prostaglandinas (22). Con el transcurso del tiempo, esta práctica se fue volviendo rutinaria y desmedida, razón por la cual desde hace veinte años se está trabajando en criterios que ayuden a identificar con mayor objetividad a los pacientes que realmente necesitan esta profilaxis. Un ejemplo es el trabajo de Cook y colaboradores, quienes siguieron alrededor de 2.252 pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos

(UCI) y observaron que quienes tenían mayor riesgo de presentar sangrado gastrointestinal, con una incidencia de 3,7%, eran los pacientes con falla respiratoria (requerimiento de ventilación mecánica >48 horas), y que su incidencia aumentaba si a esto se asociaba coagulopatía (plaquetas <50000 o INR 1>1,5). En contraste, el sangrado gastrointestinal solo ocurría en un 0,1% de los casos si los dos factores estaban ausentes, lo cual permite considerar que pacientes sin estos factores se encuentran en un bajo riesgo de sangrado gastrointestinal. Por tanto, en los pacientes con ventilación mecánica y coagulopatía está indicada la profilaxis (14, 18).

En la actualidad los inhibidores de la bomba de protones han reemplazado progresivamente a los demás moduladores de pH gástrico mencionados, como se evidenció en un estudio de farmacoepidemiología de 2014 en Canadá y Estados Unidos. Este mostró que los medicamentos de preferencia fueron los inhibidores de la bomba de protones con 70%, siendo el más usado el pantoprazol (38%), y los bloqueantes de receptores de histamina H2 con 30%, con la famotidina como mayor exponente (66%). En Colombia, los dos más usados en 2004 eran el omeprazol (27,2%) y la ranitidina (65,9%) (11, 23-24).

Profilaxis contra úlcera por estrés en pacientes en cuidados intensivos

Desde 1980 se introdujo la modificación del pH gástrico como profilaxis contra el sangrado gástrico en pacientes críticos, lo cual disminuyó la incidencia de esta entidad y se convirtió en una práctica rutinaria en las unidades de cuidados intensivos; posteriormente se realizaron múltiples estudios para tratar de establecer qué pacientes se benefician más de esta medida. Se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, entre los cuales se encuentran la ventilación mecánica y la coagulopatía, seguidos por la presencia de hipotensión, falla hepática, falla renal aguda, sepsis, trasplante de órgano, quemadura (mayor a 35% de área corporal total), cirugía mayor (duración >4 horas), colocación de tubo nasogástrico prolongado, así como uso de corticoides (250 mg/día de hidrocortisona o equivalentes) y de terapia combinada con aspirina y clopidogrel (19, 25-30).

No fue sino hasta 1999 cuando, con el fin de disminuir costos, la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) publicó una guía con indicaciones de profilaxis contra úlceras por estrés (véase Tabla 1).

Población:	
Pacientes quirúrgicos o en tratamiento médico no críticos	No se recomienda profilaxis
Usar profilaxis en pacientes críticamente enfermos con uno de los siguientes:	
Coagulopatía (plaquetas <50000 mm3 INR* >1,5)	
Ventilación mecánica >48 horas	
Historia de ulceración o hemorragia gastrointestinal dentro del 1 año de admisión	
Glasgow <10	
Herida térmica >35% del área de superficie corporal	
Hepatectomía parcial	
Puntuación de trauma >16	
Trasplante hepático o renal	
Herida del cordón espinal	
Falla hepática	
Usar profilaxis si el paciente presenta dos o más de los siguientes:	
Sepsis	
Estancia en UCI** mayor a 1 semana	
Sangrado oculto que dura al menos 6 días	
Dosis altas de corticoides (>250 mg/d de hidrocortisona o equivalente a este)	

Tabla 1. Recomendaciones para profilaxis de úlceras por estrés de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) (31)

* International normalized ratio

** Unidad de cuidados intensivos

A la fecha esta es la guía más difundida y usada como punto de referencia para que cada hospital desarrolle sus propios documentos para sus unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, la guía de la ASHP se basa en estudios con inhibidores de receptor de histamina H2 y sulcrafato que, en ese tiempo, eran los medicamentos más usados para hacer frente a las úlceras por estrés. En el nuevo milenio, debido a su comercialización, los inhibidores de la bomba de protones han ido desplazando a las otras terapias moduladoras de pH gástrico por la eficacia mostrada frente a patologías como el

reflujo gastroesofágico y úlcera péptica. Los inhibidores se han convertido, junto a los antagonistas de receptor de histamina H2, en los medicamentos de estudio de distintos metaanálisis e investigaciones en este campo. Por ello, en la actualidad la guía de la ASHP es casi obsoleta debido a su antigüedad frente a la evidencia más reciente y a los nuevos manejos en pacientes críticos (31).

Inhibidores del receptor de histamina H2

Su mecanismo de acción se basa en la unión al receptor de histamina en la célula parietal para inhibir la secreción de ácido gástrico; reduce la concentración de hidrogeniones y el volumen gástrico. La ranitidina tiene 15 veces mayor efecto supresor que la cimetidina, una vida media de hasta tres horas y sus efectos adversos más importantes son letargo, confusión y somnolencia, que se puede ver especialmente en pacientes con daño renal. Por otra parte, existe riesgo de taquiflaxia con el uso intravenoso de estos medicamentos desde las primeras 42 horas de uso (29, 32).

Inhibidores de la bomba de protones

Son medicamentos que bloquean la secreción de ácido al unirse irreversiblemente al residuo de cisteína de la bomba H⁺/K⁺ ATPasa que se encuentra en la cara luminal de la célula parietal. Al ser un profármaco que requiere un medio ácido para activarse, su efecto se ve comprometido si se usa de manera concomitante con otros agentes anti-secretores, como los antagonistas del receptor H2 de histamina. Dentro de los más usados en nuestro país se encuentra el omeprazol; su vida media es de una hora, comienza a actuar dentro de las primeras tres horas y su efecto dura hasta cuatro días. Como efectos adversos importantes, se ha relacionado con el síndrome de rebote de hipersecreción ácida, deficiencia de vitamina B12, fracturas por fragilidad ósea, poliposis gástrica y a corto plazo con neumonía (2, 3, 26, 33, 34).

Inhibidores de la bomba de protones frente a inhibidores de receptor de histamina tipo 2 en la profilaxis de úlceras por estrés

En un estudio con 70 pacientes, Levy y colaboradores encontraron sangrado gástrico importante

en 6% de los pacientes tratados con omeprazol y en 31% con ingesta de ranitidina ($P=0,013$) (35). Hata y colegas realizaron un estudio prospectivo con 210 pacientes; según los resultados, se presentaron complicaciones de sangrado gástrico en el 5,7% de los pacientes tratados con ranitidina y no se reportaron complicaciones hemorrágicas en los que recibieron rabeprazol. (36). El estudio de Brophy y su equipo identificó sangrado el primer día del estudio en 9% de los pacientes tratados con famotidina frente a 5% de quienes recibían lansoprazol (37). Conrad y colaboradores encontraron sangrado gastrointestinal importante en 4,5% del grupo tratado con omeprazol y en 6,8% del tratado con cimetidina (38). Con estas cifras es posible suponer que hay superioridad de los inhibidores de la bomba de protones frente a los antagonistas de receptor H2 de histamina en la prevención del sangrado gástrico por úlceras por estrés (39, 40).

Riesgos asociados a la profilaxis de úlcera por estrés

Debido al amplio uso de supresores de la acidez gástrica tanto intra como extrahospitalariamente, las potenciales complicaciones asociadas a este manejo han sido objeto de estudio. Entre ellas figuran mala absorción, neoplasia intestinal y, uno de los de mayor preocupación, aumento en el riesgo de adquirir neumonía. Para este último existen diferentes razones biológicas posibles: la primera, al inhibir la secreción ácida gástrica, es posible el sobrecrecimiento de bacterias y colonización de las vías digestivas altas y la subsecuente translocación al pulmón por aspiración; la segunda, la bomba hidrógeno-potasio-adenosina trifosfato ubicada en el tracto respiratorio provoca un efecto similar al visto en las vías digestivas altas y facilita la colonización bacteriana (2-4, 41).

Bateman y colaboradores realizaron un estudio de cohorte con 21.214 pacientes que serían llevados a cirugía de revascularización coronaria; 46,3% usó inhibidores de la bomba de protones y el restante 56,7% inhibidores del receptor de histamina. De acuerdo con los resultados, 5% de los pacientes del primer grupo y 4,3% del segundo presentaron neumonía (42). Miano y equipo desarrollaron un estudio retrospectivo con 887 pacientes; 377 reci-

bieron pantoprazol y 457 ranitidina; se presentó neumonía en 9,3% y 1,5% de los casos, respectivamente (43). En un estudio de casos y controles, Gulmez y colegas identificaron un riesgo asociado del uso de inhibidores de la bomba de protones con la aparición de neumonía adquirida en comunidad, especialmente en quienes habían comenzado a consumirlos recientemente (OR, 5,0; 95% intervalo de confianza 2,1-11,7) (44).

Debido a las inconsistencias reportadas en algunos estudios respecto a la asociación entre el uso de moduladores del pH gástrico y la aparición de neumonía, Eom y colaboradores realizaron un metaanálisis que reunió 31 estudios. Este grupo de investigadores encontraron que el riesgo de neumonía se incrementa tanto en pacientes con inhibidores de la bomba de protones (OR 1,27, 95% intervalo de confianza (1,11-1,46) como con antagonistas de receptor de histamina 2 (OR ajustado 1,22, 95% IC 1,09-1,36) (41).

Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes hospitalizados no críticos sin requerimiento de UCI

Si bien el uso de la profilaxis contra úlcera por estrés tiene amplia evidencia y estudios en pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI), no ocurre lo mismo con pacientes que no la requieren; sin embargo, se ha extrapolado desde hace mucho tiempo esta práctica a otros escenarios y muchas veces en pacientes sin factores de riesgo para presentar úlceras por estrés. Se ha sugerido que este proceder generalmente está asociado a miedo a repercusiones legales y sangrado intestinal (45).

Riesgo de hemorragia en pacientes no críticos

Debido a que la úlcera gástrica por estrés se considera una entidad netamente de pacientes en estado crítico, existen pocos estudios que evalúen su incidencia en entornos diferentes a las UCI. Por esta razón, Herzig y colaboradores en 2011 condujeron un estudio con el fin de hallar la incidencia de sangrado gastrointestinal nosocomial con una cohorte final de 78.394 pacientes; encontraron una incidencia de 0,29%, lo cual indica que la hemo-

rragia de vías digestivas altas es una entidad rara en pacientes no críticos (46).

En 2006 Qaader y su equipo desarrollaron un estudio retrospectivo de casos y controles con 17.707 pacientes para identificar factores de riesgo de sangrado intestinal en pacientes hospitalizados. De acuerdo con los resultados, 73 (0,41%) presentaron sangrado gastrointestinal importante durante la hospitalización o a las cuatro semanas de egreso. En cuanto a los factores de riesgo, hallaron que la terapia supresora de ácido gástrico previa a la hospitalización era el mayor determinante de sangrado gastrointestinal importante (OR=2,1; 95% CI 1,1-7,0); otro factor de riesgo era el uso de anticoagulación a dosis completa o el uso de clopidogrel; sin embargo, al ajustar la dosis plena, solo el uso de inhibidores de la bomba de protones previo a la hospitalización seguía siendo un factor determinante (47).

Eficacia de profilaxis en pacientes no críticos

Grau y colegas realizaron en 1993 un estudio aleatorizado controlado para comparar cimetidina y sucralfato en la prevención de sangrado gastrointestinal; a 74 pacientes se les suministró cimetidina y a 70 sucralfato; se evidenció hemorragia en dos pacientes de cada grupo (2,7% y 2,8%, respectivamente); sin embargo, este estudio no comparó el riesgo contra el placebo, por tanto, no permite identificar la incidencia (48). Amaral y colegas desarrollaron una investigación retrospectiva en 2010 con 535 pacientes del servicio de medicina interna de un hospital en Portugal. Dividieron la población en tres grupos: 140 con omeprazol intravenoso, 193 con omeprazol oral, 202 sin terapia profiláctica. Según los resultados, solo un paciente (0,2%) presentó sangrado intestinal significativo (49).

El estudio de Herzig y equipo evaluó la incidencia y mostró una relación del 0,63 (95% CI 0,42-0,93) de sangrado gastrointestinal nosocomial del grupo expuesto a terapia supresora frente al grupo sin esta, lo cual significa que sí tiene efecto protector frente al sangrado gastrointestinal, sin embargo, el número de pacientes que requieren profilaxis para prevenir un episodio de sangrado es de 770, por lo cual no se justifica su uso (46). Según el estudio de

Qaader y colaboradores con 17.707 pacientes, de los 73 pacientes que presentaron sangrado gastrointestinal solamente el 56,6%, o sea el 0,2% del total de población, se podría haber beneficiado de la terapia supresora de ácido gástrico. Sin embargo, no evaluaron la eficacia de dicha terapia (47).

Uso inapropiado de profilaxis en pacientes no críticos

Heidelbaugh y su equipo en 2006 evaluaron a 1.769 pacientes a quienes se les administraba profilaxis contra úlcera por estrés con los criterios de la ASHP. De acuerdo con los resultados, 22,1% de estos pacientes recibía terapia sin indicación adecuada (50). Avendaño y colaboradores, en un estudio realizado con 798 pacientes en México, encontraron 62% de uso inadecuado de profilaxis frente a úlceras por estrés (51). Hwang y colegas evaluaron un total de 545 pacientes en una cohorte retrospectiva. A diferencia de los anteriores estudios, ellos sometieron al grupo a tres criterios diferentes: los indicados por la ASHP (Tabla 1), los establecidos por Cook, y otros autores que solo incluyeron ventilación mecánica y coagulopatía. En todos los estudios se evidenció uso inapropiado de la terapia, que osciló entre 32,1% y 54,9% de los casos dependiendo de qué criterios se usaran (18, 52). Este tema ha sido ampliamente evaluado; sin embargo, cada estudio emplea una definición de “apropiado” diferente: algunos siguen los criterios dados por la ASHP y otros los descritos por Cook y otros autores, por lo cual no se puede dar un consenso total en cuanto a la prescripción inadecuada de esta terapia. Lo evidente es que el uso inadecuado de estos medicamentos genera sobrecostos que pueden llegar a ascender hasta los 100.000 dólares anuales tan solo en la población fuera de los servicios de cuidado crítico (49).

DISCUSIÓN

La evidencia disponible sobre la terapia profiláctica con supresores de la acidez gástrica en pacientes críticos y no críticos ha sido cuestionada debido a datos limitados y fallos metodológicos en los diversos estudios, inclusive las indicaciones de uso de profilaxis en pacientes con patologías específicas se están reevaluando. Tal es el caso de los pacientes

en estado de sepsis con los cuales no hay suficientes estudios para recomendar profilaxis frente a la úlcera por estrés (53, 54). En un intento de establecer su verdadera utilidad, Krag y colaboradores realizaron una revisión sistemática en la que encontraron que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre el placebo y la profilaxis en cuanto a mortalidad por sangrado gastrointestinal y aparición de neumonía. No obstante, en sus conclusiones muestran que la falta de calidad y cantidad de estudios no permiten evidenciar un verdadero beneficio o daño de la terapia profiláctica contra las úlceras por estrés (55). Otra revisión sistemática realizada por este grupo para elucidar el nivel de evidencia y el beneficio de la profilaxis contra las úlceras por estrés seleccionó 57 artículos y lo sometió a un análisis secuencial de los ensayos; sin embargo, no logró resultados concluyentes debido nuevamente a la discrepancia entre definiciones, y la necesidad de más datos acerca de la incidencia y mortalidad de esta entidad (56).

El uso indiscriminado de la profilaxis contra la enfermedad de la mucosa gástrica relacionada con el estrés y úlceras por estrés es una práctica muy común tanto en nuestro medio como a nivel internacional. Esta práctica se presenta no solamente dentro de las unidades de cuidados intensivos sino también en pacientes no críticos debido a la extrapolación que se hace de los resultados en pacientes críticos. Muchas veces este comportamiento está asociado a miedo a sangrado intestinal y repercusiones legales, sin dar mayor relevancia a la probabilidad que tienen los inhibidores de la bomba de protones y los inhibidores del receptor H2 de histamina de generar reacciones adversas, interacciones y problemas relacionados con su uso en pacientes donde su indicación no es clara (6, 8-9, 12, 40).

Teniendo en cuenta que en realidad son muy pocos los pacientes no críticos que presentan factores de riesgo para desarrollar úlceras por estrés, la indicación para inicio de la profilaxis debe ser muy bien justificada con el fin de disminuir la exposición de los pacientes a los efectos secundarios del uso crónico de moduladores de la secreción gástrica, como lo son las fracturas, niveles bajos de vitamina B12, entre otros micronutrientes, y agudamente la

aparición de neumonía e infecciones por *Clostridium difficile*, si bien este último no tiene resultados concluyentes en los metaanálisis.

En cuanto al costo-efectividad, ya sea de los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas de receptores H2 de histamina, es posible suponer que los primeros son más costo-efectivos, lo cual se ve reflejado en los distintos metaanálisis realizados a la fecha. Sin embargo, hay que resaltar la falta de una definición clara de sangrado significativo dentro de algunos estudios, la sobreestimación de los inhibidores de la bomba de protones debido al diseño subóptimo de los ensayos y la falta de ciego. La gran disminución de la incidencia de esta entidad en las UCI y la heterogeneidad de los estudios, según reportan los mismos investigadores, no permiten que haya un consenso acerca de si uno es superior al otro (28, 37, 39). Por esta razón es necesario mejorar la educación en el personal de salud frente esta práctica y dar a conocer las guías de la ASHP de 1999 pues a la fecha es la única guía sobre profilaxis contra úlceras por estrés disponible, con el fin de evitar exponer a los pacientes a riesgos innecesarios y realizar una práctica más costo-efectiva; al menos hasta que se realicen estudios prospectivos más grandes y se realice un nuevo consenso respecto a esta medida que a la fecha sigue siendo muy debatida por no decir no justificada (49).

También se requiere individualizar a cada paciente considerando las diferentes variables que pueden influenciar el desarrollo de úlceras y sangrado por úlceras por estrés, ya que como se ha afirmado con antelación en otras revisiones sobre este tema, la hospitalización en cuidados intensivos por sí sola no es una indicación de profilaxis contra úlceras por estrés (57). Es importante resaltar que los resultados aquí discutidos en su mayoría están basados en metaanálisis y revisiones de la literatura, porque los estudios clínicos controlados sobre el tema son escasos y los desenlaces tenidos en cuenta son muy varios, lo cual dificulta llegar a conclusiones sobre este tema, ya que la mayoría de estos trabajos no han sido diseñados para el estudio de la terapia profiláctica con antiácidos; por el contrario, los datos sobre este tema son hallazgos secundarios. Por lo tanto, se hace necesario realizar estudios clínicos controlados que evalúen la eficacia y segu-

ridad de la profilaxis contra úlceras por estrés, tanto en pacientes críticos como no críticos.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados de este trabajo, la profilaxis con supresores de la acidez gástrica en pacientes críticos y no críticos no se justifica de forma rutinaria debido a la baja incidencia actual de esta patología en pacientes críticos: el ingreso a la unidad de cuidados intensivos por sí sola no constituye una indicación de profilaxis. Por lo tanto, siempre se debe individualizar el caso y analizar si el paciente tiene criterios de riesgo para sangrado gastrointestinal que puedan justificar la inclusión de la terapia profiláctica con antiácidos. En lo referente a pacientes no internados en UCI, no existen hasta ahora estudios con una población significativa que evalúe la presencia de úlceras por estrés y por ende que permita dar una recomendación sobre usar los inhibidores de la acidez gástrica, además como se evidenció en el artículo de Qaader y colaboradores, el costo-beneficio de la profilaxis frente a úlceras por estrés no justifica su uso en pacientes no críticos y si se consideran las recomendaciones de la ASHP en esta población ni siquiera estaría indicada la prescripción de la profilaxis (47).

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJ, Barkun AN, Chiba N, Thomson AB, Smyth S et ál. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care--the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(10): 1189-202.
2. Tauseef A, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009; 122(10): 896-903.
3. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin b12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010; 12(6): 448-57.
4. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 931-50.

5. Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton pump inhibitor use in hospitalized patients: is overutilization becoming a problem? *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2012; 5: 65-76.
6. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*. 2007; 83: 66-68.
7. Mendoza AH, Mar N, Cohen J, Graham R. Overuse, costs and complications associated with the use of proton pump inhibitors among hospitalized patients. *Gastroenterology*. 2011; 140: S-560.
8. Sheikh-Taha M, Alaeddine S, Nassif J. Use of acid suppressive therapy in hospitalized non-critically ill patients. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012; 3(6): 93-96.
9. Pasina L, Nobili M, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A et ál. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *EJIM*. 2011; 22: 205-210.
10. Machado-Alba J, Fernández A, Castrillón JD, Campo CF, Echeverri LF, Gaviria A et ál. Prescribing patterns and economic costs of proton pump inhibitors in Colombia. *Colombia Médica*. 2013; 44(1).
11. Camacho R, Rodríguez A. Uso de los inhibidores de la bomba de protones intravenosos en el Hospital Universitario de San Ignacio (HUSI). *Univ. Méd* 2013; 54(2): 157-64.
12. Bernal L, López JJ. Propuesta de una guía de práctica clínica para la utilización profiláctica de antiulcerosos en el servicio de medicina interna en un hospital de tercer nivel en Bogotá. *Rev. Col. Cienc. Quim. Farm*. 2005; 34(1): 24-34.
13. Sánchez JA, Irineo AB, Bernal G, Peraza F. Indicaciones inadecuadas en el consumo crónico de inhibidores de bomba de protones en un hospital de México. Estudio transversal. *Rev Esp Enferm DIG*. 2013; 105(3): 131-37.
14. Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences. *Pharmaco Economics*. 2014; 32: 5-13.
15. Plummer MP, Reintam A, Deane AM. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Critical Care*. 2014; 18(2): 473-85.
16. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*. 2005; 20: 35-45.
17. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI Complications in patients receiving mechanical ventilation. *CHEST*. 2001; 119: 1222-41.
18. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R et ál. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994; 330: 377-81.
19. Cook DJ, Guyatt GH, Marshall J, Leasa D, Fuller HD, Hall R et ál. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1998; 338: 791-97.
20. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 1306-13.
21. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008; 135: 41-60.
22. Flannery J, Tucker DA. Pharmacologic prophylaxis and treatment of stress ulcers in critically ill patients. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2002; 14(1): 39-51.
23. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. 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; 38(4): 1197-205.
24. Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL, American-Canadian consortium for Intensive care Drug utilization (ACID) Investigators. Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. *J Crit Care*. 2014; 29(6): 955-60.
25. Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis. *AACN Adv Crit Care*. 2007; 18(2): 119-26.
26. Herzig SJ, Rothberg M B, Feinbloom DB, Howell M D, Ho Kalon KL, Ngo Long H, and Marcantonio ER. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med*. 2012; 28(5): 683-90.
27. Quenot JP, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Current Opinion in Critical Care*. 2009; 15: 139-43.
28. Beejay U, Wolfe MM. Acute gastrointestinal bleeding in the intensive care unit. The gastroenterologist's perspective. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000; 29 (2): 309-36.
29. Kuang-Wei H, Jiing-Chyuan L, Hsin-Bang L, Chin-Chou H, Ming-Chih H, Tseng-Shing C et ál. Risk factors for

- upper gastrointestinal bleeding in coronary artery disease patients receiving both aspirin and clopidogrel. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2013; 76: 9-14.
30. Spirt MJ, Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther*. 2004; 26(2): 197-213.
31. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56(4): 347-79.
32. Brett S. Science review: the use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Critical Care*. 2005; 9(1): 45-50.
33. Wallace JL, Sharkey KA. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. En: Brunton LB, Lazo JS, Parker KL eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12a. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 1310-12.
34. McQuaid KR. Fármacos utilizados en el tratamiento de las enfermedades gastrointestinales. En: Katzung BG, Masters SB y Trevor AJ eds. *Farmacología básica y clínica*. 12a ed. México: McGraw-Hill; 2013. p. 1085-87.
35. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci*. 1997; 42(6): 1255-59.
36. Hata M, Shiono M, Sekino H, Furukawa H, Sezai A, Iida M, et al. Prospective randomized trial for optimal prophylactic treatment of the upper gastrointestinal complications after open heart surgery. *Circ J*. 2005; 69(3): 331-34.
37. Brophy GM, Brackbill ML, Bidwell KL, Brophy DF. Prospective, randomized comparison of lansoprazole suspension, and intermittent intravenous famotidine on gastric pH and acid production in critically ill neurosurgical patients. *Neurocrit Care*. 2010; 13(2): 176-81.
38. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO et al. 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*. 2005; 33 (4): 760-65.
39. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013; 41(3): 693-705.
40. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumrulers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai*. 2009; 92(5): 632-37.
41. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011; 183(3): 310-19.
42. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, Schneeweiss S, Gagne JJ, Polinski JM, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ*. 2013; 347: f5416.
43. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs. ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest*. 2009; 136(2): 440-47.
44. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007. 167(9): 950-55.
45. Hussain S, Stefan M, Visintainer P, Rothberg M. Why do physicians prescribe stress ulcer prophylaxis to general medicine patients? *South Med J*. 2010; 103 (11): 1103-10.
46. Herzig SJ, Rothberg MB, Feinbloom DB, Howell MD, Ho KK, Ngo LH et al. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *Journal of General Internal Medicine*. 2013; 28(5): 683-90.
47. Qadeer MA, Richter JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med*. 2006; 1(1): 13-20.
48. Grau JM, Casademont J, Fernández-Solá J, Cardellach F, Urbano-Márquez A. Prophylaxis of gastrointestinal tract bleeding in patients admitted to a general hospital ward. Comparative study of sucralfate and cimetidine. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28(3): 244-48.
49. Amaral MC, Favas C, Alves JD, Riso N, Riscado MV. Stress-related mucosal disease: incidence of bleeding and the role of omeprazole in its prophylaxis. *Eur J Intern Med*. 2010. 21(5): 386-88.
50. Heidelberg JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(10): 2200-05.
51. Avendaño JM, Jaramillo HJ Rodríguez M. Inhibidores de la secreción ácida gástrica para profilaxis de úlceras

- por estrés, indicaciones apropiadas e inapropiadas y su impacto económico en un hospital de segundo nivel en Mexicali. *Med Int Mex.* 2010; 26(5): 431-36.
52. Hwang KO, Kolarov S, Cheng L, Griffith RA. Stress ulcer prophylaxis for non-critically ill patients on a teaching service. *J Eval Clin Pract.* 2007; 13(5): 716-21.
53. Rubulotta F, Gullo A, Iscra F. Recommendations for ulcer prophylaxis in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock: a dog chasing its tail? *Intensive Care Med.* 2007; 33(4): 718-20.
54. Farrell CP, Mercogliano G, Kuntz CL. Overuse of stress ulcer prophylaxis in the critical care setting and beyond. *J Crit Care.* 2010; 25(2): 214-20.
55. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2014; 40(1): 11-22
56. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57(7): 835-47.
57. Avendaño-Reyes JM, Jaramillo-Ramírez H. Profilaxis para sangrado por úlceras de estrés en la unidad de cuidados intensivos. *Revista de Gastroenterología de México.* 2014; 79(1): 50-55.