

Profilaxis de sangrado gastrointestinal en paciente crítico

Gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients

Prevenção de hemorragias gastrointestinais em pacientes críticos

Julio César García C.¹
Lizeth Katherine Barrera C.²

RESUMEN

Las úlceras gástricas que se presentan en pacientes críticos generan un daño exponencial y constante en la mucosa gástrica, que aumenta la incidencia de hemorragias gastrointestinales clínicamente significativas, lo cual prolonga los periodos de estancia hospitalaria en una unidad de cuidado intensivo (UCI) e incrementa el riesgo de muerte. Para prevenir este tipo de complicaciones, se pueden utilizar varias opciones farmacológicas; sin embargo, no existe un consenso que permita establecer cuál de todas las opciones existentes es la mejor decisión terapéutica para estos pacientes, razón por la cual es pertinente realizar una revisión narrativa de la literatura que contribuya a la toma de decisiones por parte de los médicos tratantes.

Palabras clave: prevención y control, hemorragia gastrointestinal, enfermedad crítica.

ABSTRACT

Gastric ulcers that occur in critically ill patients may produce an exponential and constant damage to the gastric mucosa, by increasing the incidence of clinically significant gastrointestinal bleeding, which prolongs the periods of hospitalization in intensive care units (ICU) and increases the risk of death. There are many pharmacological options to avoid such complications; but there is no consensus in order to establish which of the options is the best choice of treatment for these patients, which is why it is appropriate to conduct a narrative review of the literature that contributes to decision-making by attending physicians.

Key words: prevention and control, gastrointestinal hemorrhage, critical illness.

RESUMO

Úlceras gástricas que ocorrem em pacientes criticamente doentes geram danos constantes e exponenciais na mucosa gástrica, aumentando a incidência de sangramento gastrointestinal clinicamente significativo, o que prolonga os períodos de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e aumenta o risco de morte. Para evitar tais complicações pode ser usado várias opções farmacológicas, mas não há consenso, a fim de estabelecer qual das opções é a melhor de tratamento para estes pacientes, razão pela qual é oportuno realizar uma revisão narrativa da literatura, que contribui para a tomada de decisões pelos médicos.

Palavras-chave: prevenção e controle, sangramento gastrointestinal, doença crítica.

Recibido: 2012-09-4; aprobado: 2013-07-4

1. Médico especialista en Medicina Interna y Farmacología Clínica. Director del grupo de investigación Evidencia Terapéutica, Clínica Universidad de La Sabana. Chía, Colombia. Correo electrónico: juliogc@clinicaunisabana.edu.co
2. Médico con Énfasis en Salud Pública, Universidad de La Sabana. Médico del Servicio Social Obligatorio, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

INTRODUCCIÓN

Se estima que cerca de 4,4 millones de pacientes ingresan cada año a las unidades de cuidados intensivos en todo el mundo y que cerca del 12% fallecen (1) debido a la patología de base o a complicaciones que se presentan durante su hospitalización. Una de las más frecuentes son las hemorragias gastrointestinales por úlceras gástricas relacionadas con situaciones de estrés (2-4) que representan daño en la mucosa en la mayoría de pacientes gravemente enfermos. La incidencia de este tipo de hemorragias se encuentra entre el 1,5 y el 4% (1, 5-6) y se considera un evento serio asociado a morbilidad y mortalidad significativas; esta última estimada entre el 37 y el 77% aproximadamente (7).

En Colombia, un estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital San Ignacio de Bogotá permitió conocer que la incidencia acumulada de sangrado gastrointestinal es del 3,44% (8). Estos pacientes, en quienes se produjo hemorragia gastrointestinal, tuvieron un mayor riesgo de muerte y periodos de estancia hospitalaria prolongada en la UCI. Sin embargo, la profilaxis gástrica no está exenta de riesgos, ya que se asocia con aumento de la colonización del tracto gastrointestinal superior con organismos potencialmente patógenos, lo cual aumenta el riesgo de neumonía adquirida en el hospital (9). Por este motivo, es pertinente realizar una revisión narrativa de la literatura para establecer qué medidas farmacológicas existen y cuáles son las más apropiadas para prevenir el sangrado gastrointestinal. Esto con el fin de contribuir a la toma de decisiones por parte de los médicos tratantes y así evitar el aumento de la morbimortalidad relacionada con dichos eventos.

OBJETIVO

Realizar una revisión narrativa de la literatura sobre medidas preventivas y profilácticas de úlceras de estrés para evitar sangrado gastrointestinal en pacientes críticamente enfermos.

METODOLOGÍA

La metodología empleada se basó en una revisión narrativa de la literatura desde el año 1990 hasta

2012 usando bases de datos electrónicas como MEDLINE y EMBASE. Se emplearon términos de búsqueda sobre profilaxis gástrica, prevención de sangrado gastrointestinal y pacientes con enfermedad crítica. Se excluyeron artículos que mencionaran también pacientes pediátricos en cuidado intensivo y pacientes no críticos. Para clasificar los niveles de evidencia y los grados de recomendación derivados de la revisión se siguieron los criterios descritos en la Tabla 1.

Niveles de evidencia	
A	Evidencia demostrada por metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados válidos
B	Ensayos clínicos aleatorizados con pobre validez, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, series de casos o reportes de caso
C	Opinión de expertos
Grados de recomendación	
I	Los estudios demuestran claramente el beneficio de utilizar la terapia analizada.
Ila	Los estudios demuestran controversia en el beneficio de usar la terapia, pero la mayoría de estudios concluyen que puede utilizarse.
Ilb	Los estudios no demuestran de manera contundente el beneficio de utilizar la terapia; debe evaluarse el riesgo beneficio.
III	Los estudios demuestran claramente que la terapia no debe utilizarse.

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

CONSIDERACIONES

Definición de úlcera de estrés

La úlcera de estrés también se conocen como gastritis hemorrágica, ulceración por estrés, erosiones por estrés, gastritis por estrés, daño de la mucosa de manera difusa o gastritis erosiva; cualquiera de estos términos implica un estrés fisiológico que causa anomalías en la mucosa gastrointestinal que puede originar algún evento hemorrágico de esta (10, 11). Varios estudios indican que el 75% de los pacientes en una UCI presentan anomalías en la mucosa gástrica a las pocas horas de su admisión y un 35% de las muestras de los test

de jugo gástrico que se hacen a estos pacientes son positivos para sangrado (12, 13).

Fisiopatología del sangrado digestivo

La secuencia de eventos que llevan a la aparición de la hemorragia digestiva relacionada con úlceras de estrés en pacientes críticamente enfermos implica la hipoperfusión del tracto gastrointestinal, lo cual induce la reducción de la síntesis de la capa de moco protector, asociado a la presencia de toxinas y reflujo de sales biliares que no se eliminan con rapidez debido a la disminución de la motilidad gastrointestinal (6, 10, 14).

La hipoperfusión y la isquemia local debidas a la disminución progresiva del flujo sanguíneo hacia la mucosa gástrica y duodenal a medida que la tensión arterial sistémica disminuye son deletéreos. Cabe mencionar que las lesiones de la mucosa gástrica realmente significativas ocurren cuando el flujo sanguíneo disminuye a menos del 40% de los valores basales. Además, se ha observado que la reperfusión también incrementa el daño del tejido de la mucosa gástrica porque contribuye al aumento de la respuesta inflamatoria local (1, 6).

El estrés oxidativo también desempeña un papel importante ya que es resultado de la hipoxia y la isquemia de la mucosa gastrointestinal que genera especies reactivas del oxígeno como los aniones superóxido, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo, los cuales son producidos rápida y continuamente y favorecen la muerte celular (6, 15). Otro mecanismo relacionado con las úlceras de estrés son los trastornos de la microcirculación gástrica, asociados con disminución de la síntesis de vasodilatadores, en este caso el óxido nítrico, y con aumento de vasoconstrictores como la endotelina 1 (6).

Factores de riesgo para sangrado digestivo

Los factores de riesgo más relevantes para sangrado gastrointestinal en pacientes críticamente enfermos son la ventilación mecánica durante más de 48 horas y la presencia de coagulopatía (5, 7). Otros factores de riesgo incluyen hipotensión, insuficiencia renal, respiratoria o hepática, sepsis, trauma (en especial de cabeza o lesión de la médula espinal), quemaduras

(>35% de la superficie corporal), antecedente de sangrado gastrointestinal, abuso de alcohol y presencia de *Helicobacter pylori* (6, 10-11, 16-19).

Opciones farmacológicas para la profilaxis de sangrado por úlceras de estrés

La prevención de sangrado relacionado con úlceras de estrés es la estrategia más efectiva para los pacientes con alto riesgo de sangrado en la UCI, lo cual incluye prevenir la isquemia gástrica o la lesión ácida (1). Un metaanálisis realizado por Cook y colaboradores (20) reportó la disminución de la incidencia de sangrado usando alternativas profilácticas tales como antiácidos, antagonistas de los receptores de histamina 2 y sucralfato. A pesar de esto, no existe un consenso que permita establecer la mejor decisión terapéutica para estos pacientes. A continuación se exponen las opciones farmacológicas con más evidencia hasta el momento.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Estos medicamentos pertenecen a la familia de transportadores de iones usando la reacción de fosforilación-defosforilación del trifosfato de adenosina (ATP) (21). Esto implica que actúan bloqueando de manera irreversible la bomba de H⁺/K⁺ ATPasa de la membrana de las células parietales, de tal manera que inhiben la secreción de ácido gástrico (16). Su metabolismo es hepático a través del citocromo P450, particularmente por CYP2C19 y CYP3A4 (22-25). Estos fármacos pueden elevar el pH a 6, alcanzan su máxima actividad 2 días después de haber iniciado su uso (16) y su efecto puede durar de 24 a 48 horas o más hasta que se sintetizan nuevas bombas de protones (22). Así mismo, la administración endovenosa (EV) logra una supresión gástrica más rápida que la administración oral (21, 26).

Con respecto a los efectos adversos, los más comunes son náuseas, dolor abdominal, constipación, flatulencia y cefalea (27). Recientemente los IBP se han asociado con un aumento en la incidencia de la diarrea por *Clostridium difficile* (28) (nivel de evidencia B). Por otra parte, interactúan con medicamentos como warfarina, diazepam, ciclosporina y teofilina, entre otros, debido a su metabolismo hepático (22-25) (nivel de evidencia B).

Se ha evidenciado que el uso de IBP reduce la incidencia de sangrado relacionado con úlceras de estrés en comparación con los antagonistas del receptor de histamina 2 (ARH2) en los pacientes críticamente enfermos sin afectar la tasa de incidencia de neumonía nosocomial y mortalidad (33-35) (nivel de evidencia A, grado de recomendación I). Así mismo, el omeprazol es tan eficaz como los ARH2 en la prevención de las hemorragias de estrés cuando se administra EV o con bicarbonato. De acuerdo con los estudios realizados en el pasado, se han usado variedad de dosis de omeprazol, entre ellas de 10 a 80 mg EV en dosis única o de 40 mg EV en dosis única (29). Se ha notificado un uso seguro y efectivo en profilaxis (30-32).

Los IBP se pueden administrar a través de una sonda nasogástrica hasta el estómago o el yeyuno en pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral (12) (nivel de evidencia B) y en general son bien tolerados con una baja incidencia de efectos adversos.

Sucralfato

Este medicamento consta de un núcleo de moléculas de sacarosa rodeadas de sales de sulfato de hidróxido de aluminio. Tiene varios mecanismos de protección gástrica que incluyen la formación de una barrera protectora sobre la superficie de la mucosa gástrica, la estimulación tanto de la secreción de moco y bicarbonato como del factor de crecimiento epidérmico y la mejoría del flujo sanguíneo de la mucosa y de la liberación de prostaglandinas (16, 36-37). No se absorbe sistémicamente, lo cual puede interferir con esta fase del metabolismo de otros medicamentos como la ciprofloxacina, teofilina, levotiroxina y digoxina (16, 38-39). Para minimizar esta interacción es recomendable administrarlos 2 horas antes del sucralfato (16).

Entre los eventos adversos que produce este medicamento se encuentra la constipación y la toxicidad por aluminio en pacientes con falla renal crónica y en aquellos en estado crítico que requieren hemofiltración venosa continua (39, 40). La dosis recomendada para profilaxis es de 1 gramo por sonda nasogástrica cada 6 horas (10).

Algunos estudios sugieren que el sucralfato puede ofrecer una ventaja sobre los ARH2 y posiblemente sobre los IBP para la profilaxis de la úlcera de estrés, porque se asocia con una menor incidencia de la neumonía nosocomial; sin embargo, no es superior respecto a la incidencia de sangrado gastrointestinal (16, 20) (nivel de evidencia B).

Antagonistas del receptor de histamina 2

Estos fueron los primeros medicamentos efectivos usados en la terapia de la enfermedad ácido péptica. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la producción de ácido gástrico por la unión competitiva reversible con los receptores H2 de histamina en la membrana basolateral de las células parietales (22, 24). Son menos potentes que los inhibidores de la bomba de protones, pero suprimen la secreción de ácido gástrico en un 70% a las 24 horas. Inhiben predominantemente la secreción ácida basal, lo que explica su eficacia en la supresión de la secreción ácida nocturna (22). Debido a que el factor determinante más importante de la cicatrización de la úlcera duodenal es el nivel de acidez nocturna, la dosificación vespertina de antagonistas del receptor H2 es la terapia adecuada en la mayoría de los casos. Tienen metabolismo hepático por medio del citocromo P450 y por lo tanto disminuyen la eliminación de varios fármacos; por ejemplo, warfarina, ketoconazol, teofilina y fenitoína (27) (nivel de evidencia B). Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea, fatiga y mialgias (22-23). En pacientes de edad avanzada se ha observado toxicidad del sistema nervioso central (confusión, delirio, alucinaciones, trastornos del habla y cefalea), principalmente después de administración endovenosa (41) (nivel de evidencia B). La toxicidad hematológica (trombocitopenia) se atribuye en particular al uso de cimetidina.

La ranitidina es uno de los ARH2 más estudiados. Se sabe que tiene excreción renal y que se genera tolerancia al medicamento después de 72 horas de su administración (16, 29) (nivel de evidencia B). La dosis recomendada para profilaxis es de 50 mg EV cada 8 horas (10).

Otros aspectos que se deben tener en cuenta en caso de utilizar los ARH2 es que su administración

por sonda oral o nasogástrica es eficaz en la reducción de la incidencia del sangrado gastrointestinal por úlceras por estrés (17, 41) (nivel de evidencia B) y que por lo general presentan un perfil bueno de tolerancia.

Nutrición enteral

Varios artículos han señalado la nutrición enteral como una alternativa para la profilaxis de la úlcera de estrés (42, 16-17, 43) (nivel de evidencia B), asociada a la optimización de la ingesta calórica, el mantenimiento del balance de nitrógeno, la estimulación de la motilidad y tránsito intestinal, la mejoría de la inmunidad de la mucosa y a un mejor control de los valores de glucosa en sangre (42); sin embargo, otros estudios refieren que el uso concomitante de nutrición enteral y profilaxis gástrica puede aumentar el riesgo de neumonía y muerte (44) (nivel de evidencia A, grado de recomendación I).

Riesgo de neumonía durante la profilaxis

Como puede observarse, hay varias opciones farmacológicas que pueden usarse en la profilaxis de sangrado gastrointestinal; sin embargo, existe el riesgo de que se presenten eventos adversos como neumonía nosocomial y diarrea por *Clostridium difficile* (21). Según el estudio de Hanisch y colaboradores, el uso de ranitidina no eleva el riesgo de neumonía (45), pero autores como Yildizdas y colaboradores refieren que no hay ninguna diferencia en la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes tratados con ranitidina, omeprazol o sucralfato (46).

Costos de la profilaxis

Para realizar un balance del costo de la profilaxis de sangrado gastrointestinal deben tenerse en cuenta varios factores, entre los cuales está el riesgo de sangrado del paciente, las patologías de base, los costos de administración, la estancia hospitalaria y la presencia de eventos adversos. Algunas instituciones de salud han desarrollado guías de profilaxis de sangrado por úlceras de estrés como un esfuerzo para mejorar la calidad y los costos del cuidado de los pacientes. Dos instituciones en Detroit (Estados Unidos) desa-

rollaron estudios para evaluar el impacto en el costo de los medicamentos y la frecuencia de sangrado gastrointestinal. El primero concluyó que realizar profilaxis de sangrado gastrointestinal en pacientes con verdaderos factores de riesgo establecidos sí reduce el costo de los fármacos (47). El segundo estudio evidenció disminución en costos de estancia hospitalaria. Ambos mostraron que cuando ocurre sangrado intestinal, efectivamente hay mayor número de días de estancia hospitalaria y el consecuente incremento en los costos en varios aspectos (48, 49).

Por otra parte, en un análisis de costo/efectividad hecho por el grupo de Barkun, se evidencia que la profilaxis realizada con inhibidores de la bomba de protones es una estrategia profiláctica eficiente en pacientes de alto riesgo de desarrollar sangrado por úlceras de estrés comparado con el uso de ARH2 (50).

CONCLUSIONES

La implementación de estrategias para prevenir y disminuir la incidencia de hemorragia gastrointestinal secundaria a úlceras por estrés en pacientes críticamente enfermos representa un reto para el personal de salud al momento de decidir alguna conducta. Sin embargo, basados en la literatura, se recomienda un balance entre el uso de nutrición enteral y opciones farmacológicas que incluyen los inhibidores de bomba de protones, antagonistas de la histamina y sustancias protectoras como el sucralfato.

Es evidente que los pacientes con alto riesgo de complicaciones relacionadas con el sangrado por úlceras de estrés tienen más probabilidad de beneficiarse de la profilaxis (16) (nivel de evidencia B), pero como esta no disminuye la tasa de mortalidad, los médicos deben sopesar los beneficios, costos y posibles efectos adversos cuando se contempla la duración de la terapia. Muchos médicos suspenden la profilaxis en los pacientes cuando comienzan una dieta oral o cuando egresan de la unidad de cuidados intensivos (39, 51) (nivel de evidencia B). Además, cada estrategia debe suponer la individualización de cada paciente dependiendo de sus comorbilidades y factores de riesgo para disminuir

la incidencia de eventos adversos a los medicamentos que puedan influir negativamente en su salud, mediante valoración diaria y teniendo en cuenta que tan pronto su condición clínica mejore, debe considerarse la suspensión de la profilaxis (39, 51) (nivel de evidencia B).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2005; 20(1): 35-45.
2. Solouki M, Marashian SM, Kouchak M, Mokhtari M, Nasiri E. Comparison between the preventive effects of ranitidine and omeprazole on upper gastrointestinal bleeding among ICU patients. *Tanaffos.* 2009; 8(4): 37-42.
3. Phillips JO, Olsen KM, Rebeck JA, Rangnekar NJ, Miedema BW, Metzler MH. 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(2): 367-72.
4. 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.
5. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994; 330(6): 377-81.
6. Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009; 38(2): 245-65.
7. Klebl FH, Schölmerich J. Therapy insight: prophylaxis of stress-induced gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology.* 2007; 4(10): 562-70.
8. Delgadillo V, Londoño D, Alvarado J. Incidencia de sangrado digestivo en la UCI del Hospital Universitario San Ignacio. *Acta Médica Colombiana.* 2009; 34(2).
9. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009; 301(20): 2120-8.
10. Duerksen DR. Stress-related mucosal disease in critically ill patients. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology.* 2003; 17(3): 327-44.
11. Pilkington KB, Wagstaff MJD, Greenwood JE. Prevention of gastrointestinal bleeding due to stress ulceration: A review of current literature. *Anaesth Intensive Care.* 2012; 40(2): 253-9.
12. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: Risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther.* 2004; 26(2): 197-213.
13. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2001; 119(4): 1222-41.
14. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: Rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med.* 2002; 30 Suppl 6: S351-5.
15. Metz DC. Preventing the gastrointestinal consequences of stress-related mucosal disease. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(1): 11-8.
16. Quenot J-, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care.* 2009; 15(2): 139-43.
17. Vincent-Smith L, Sinclair D. Acute gastrointestinal haemorrhage. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2006; 7(4): 124-7.
18. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci.* 1997; 42(6): 1255-9.
19. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(3): 318-24.
20. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1998; 338(12): 791-7.
21. Bardou M, Martin J, Barkun A. Intravenous proton pump inhibitors: an evidence-based review of their use in gastrointestinal disorders. *Drugs.* 2009; 69(4): 435-48.
22. Wallace J, Sharkey K. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers and gastroesophageal reflux disease. In: Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics.* 12th ed. San Diego: McGraw-Hill Companies; 2011. p. 1309-22.
23. Katzung B, Masters S, Trevor A. Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases. In: *Basic and clinical pharmacology.* 11th ed. United States: McGraw-Hill Companies; 2010. p. 1008-24.

24. Berardi R, Fugit R. Peptic ulcer disease. In: Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach. 8th ed. United States: McGraw-Hill Companies; 2011. p. 717-34.
25. Espugles, JV. Flórez, J. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva. En: Farmacología humana. 3ª ed. Barcelona: Editorial Masson; 1997. p. 757-84.
26. Pisegna JR. Pharmacology of acid suppression in the hospital setting: Focus on proton pump inhibition. *Crit Care Med.* 2002; 30 Suppl 6: S356-61.
27. Armstrong TA, Coursin DB, Devlin J, Duke JS, Fish D, Gonzalez ER, et al. ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 1999; 56(4): 347-79.
28. Dial S, Alrasadi K, Manoukin C, Huang A, Menzies D. Risk of clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: Cohort and case-control studies. *CMAJ.* 2004; 171(1): 33-8.
29. Spirt MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse.* 2006; 26(1):18-28.
30. Phillips JO, Metzter MH, Huckfeldt RE, Olsen K. A multicenter, prospective, randomized clinical trial of continuous infusion I.V. ranitidine vs. omeprazole suspension in the prophylaxis of stress ulcers. *Crit Care Med.* 1998; 26:101A.
31. Jung R, MacLaren R. Proton-pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(12): 1929-37.
32. Gratrix AP, Enright SM, O'Beirne HA. A survey of stress ulcer prophylaxis in intensive care units in the UK [15]. *Anaesthesia.* 2007; 62(4): 421-2.
33. Barkun AN, Bardou M, Pham CQD, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(4): 507-20.
34. Martin J, Connelly S, Tsui E, Shortridge L, Bainbridge D, Cheng D. Proton pump inhibitors versus H₂-Receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated intensive care patients: A meta-Analysis. *Gastroenterolog.* 2009. 136 (5 Suppl 1): A-636.
35. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumrulers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 2009; 92(5): 632-7.
36. Pitimana-aree S, Forrest D, Brown G, Anis A, Wang X-, Dodek P. Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decreases cost of care. *Intensive Care Med.* 1998; 24(3): 217-23.
37. Geus WP. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scandinavian Journal of Gastroenterology, Supplement.* 2000; 35(232): 10-20.
38. Welage LS. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2005; 62 Suppl. 2: S4-S10.
39. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2003; 6: 135-45.
40. Mulla H, Peek G, Upton D, Lin E, Loubani M. Plasma aluminum levels during sucralfate prophylaxis for stress ulceration in critically ill patients on continuous venovenous hemofiltration: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2001; 29(2): 267-71.
41. Harty RF, Ancha HB. Stress ulcer bleeding. Current treatment options in gastroenterology 2006; 9(2): 157-66.
42. Fennessy GJ, Warrillow SJ. Gastrointestinal problems in intensive care. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2012; 13(4): 152-7.
43. Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns.* 1997; 23(4): 313-8.
44. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010; 38(11): 2222-8.
45. Hanisch EW, Encke A, Naujoks F, Windolf J. A randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. *Am J Surg.* 1998; 176(5): 453-7.
46. Yildizdas D, Yapicioglu H, Levent Yilmaz H. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care.* 2002; 17(4): 240-5.
47. Devlin JW, Claire KS, Dulchavsky SA, Tyburski JG. Impact of trauma stress ulcer prophylaxis guidelines on drug cost and frequency of major gastrointestinal bleeding. *Pharmacotherapy.* 1999; 19(4 1): 452-60.
48. Erstad BL, Camamo JM, Miller MJ, Webber AM, Fortune J. Impacting cost and appropriateness of stress ulcer

prophylaxis at a university medical center. *Crit Care Med.* 1997; 25(10): 1678-84.

49. Mostafa G, Sing RF, Matthews BD, Pratt BL, Norton HJ, Heniford BT. The economic benefit of practice guidelines for stress ulcer prophylaxis. *Am Surg.* 2002; 68(2): 146-50.
50. Barkun AN, Adam V, Martel M, Marc B. Cost-effectiveness analysis: Stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value in Health.* 2013; 16(1): 14-22.
51. Daley RJ, Rebeck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: Current trends in critical care. *Crit Care Med.* 2004; 32(10): 2008-13.