

¿Hay argumentos sólidos en la Campaña de Sobrevida a la Sepsis para emitir como Recomendación 1A a la ranitidina en la prevención de la hemorragia digestiva en la sepsis?

PASCUAL VALDEZ

Terapia Intensiva

Hospital "Dalmacio Vélez Sarsfield". Calderón de la Barca 1550.
(1407) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
rpascual46@gmail.com

En la Campaña de Sobrevida a la Sepsis (CSS), los autores recomiendan que se debe administrar profilaxis de úlceras por estrés con ranitidina a todos los pacientes con sepsis severa (Recomendación Grado A)¹, argumentando que los inhibidores de los receptores H₂ resultan más eficaces que el sucralfato, y constituyen los agentes preferidos, y que no se han comparado los inhibidores de la bomba de protones con antagonistas de los receptores H₂. Dellinger sostiene que, si bien los estudios no se han realizado en pacientes con sepsis severa, los estudios en pacientes críticos incluyen un número significativo de enfermos sépticos. Para justificar sus afirmaciones, menciona cuatro estudios: una comparación de sucralfato y antiácidos, que no halló diferencias significativas en la aparición de sangrado²; otro estudio que comparó sucralfato y antiácidos, sin diferencias de sangrado y con menos efectos adversos provocados por el sucralfato³; otro que demuestra que la ranitidina reduce el sangrado con respecto al sucralfato⁴, y una comparación entre cimetidina y antiácidos⁵ con mayor eficacia de los antiácidos locales (tanto para lograr mayor pH gástrico como para reducir la incidencia de hemorragia).

Los estudios que toma Dellinger para justificar la profilaxis con ranitidina se basan en comparar una droga con otra, pero no una droga contra placebo. En una gran cantidad de estudios, se ha demostrado que no hay diferencias de sangrado con profilaxis y sin ella. Pero, en relación con la elección del fármaco en los estudios mencionados, dos de ellos comparan sucralfato con antiácidos locales (sin diferencias), otro

compara cimetidina y antiácidos (con ventaja para los antiácidos locales) y sólo uno de los cuatro compara ranitidina con sucralfato, con ventajas para ranitidina. Pero la ausencia de evidencia de reducción de sangrado (y de sangrado severo) con ranitidina frente a placebo es un argumento en contra de la recomendación A enumerada en la CSS (profilaxis con ranitidina).

En el trabajo de Cook⁴, vale destacar que dichos resultados contrastan con los obtenidos por el mismo grupo en un metaanálisis, donde no se hallaron diferencias entre ambas drogas en la incidencia de hemorragia digestiva alta⁶.

Y, a su vez, un metaanálisis que publicó el mismo grupo en 1994 con 2252 pacientes⁷ mostró que los pacientes con profilaxis tuvieron mayor incidencia de hemorragia digestiva alta que aquellos sin profilaxis (3,4 frente al 0,6%, p <0,001).

Aun en una publicación más reciente⁸ de la CSS, se sigue postulando a la ranitidina como recomendación 1A y a los inhibidores de la bomba de protones como 1B, pero los estudios en los que se basa no avalan tales recomendaciones; de los mencionados por Dellinger, se citan los tres más recientes: una comparación de pacientes con ranitidina (n = 45) frente a sucralfato (n = 49) y placebo (n = 47) sangraron 5, 12 y 13, respectivamente, (p NS), y el autor concluye que la ranitidina y el sucralfato no previenen la hemorragia digestiva alta⁹; en otro, se estudió la mortalidad en ventilación mecánica del grupo que recibía profilaxis con anti-H₂ (16,6%) y la mortalidad en el grupo placebo (16,9%), y el autor menciona que no hay ensayos

que demuestren beneficios y que debe sopesarse el riesgo de neumonía¹⁰, otro estudio para demostrar la no inferioridad del omeprazol en suspensión frente a cimetidina endovenosa en 359 pacientes con ventilación mecánica reveló que el 4,5% y el 6,8%, respectivamente, tenía hemorragia (p NS)¹¹.

Entre los estudios realizados en la última década que van en contra de la argumentación del uso de anti-H₂ como profilaxis, además de los mencionados anteriormente, se consideran los hallazgos de los estudios que se mencionan a continuación.

Se ha identificado que el tratamiento anticoagulante es un factor de riesgo de sangrado, pero la profilaxis con anti-H₂ no ha demostrado reducir dicho riesgo¹².

La ranitidina es ineficaz para prevenir el sangrado digestivo en pacientes críticos¹³. La ranitidina y el sucralfato no parecen prevenir el sangrado digestivo en pacientes críticos, ni reducir la mortalidad al mes⁹. Un estudio en 3473 pacientes reveló que la profilaxis no influye en el sangrado clínicamente significativo, en los pacientes críticos¹⁴. Un metaanálisis de cinco estudios y 398 casos no mostró diferencias significativas de sangrado entre ranitidina y placebo¹³.

Un estudio con profilaxis (omeprazol, famotidina, sucralfato y placebo) en 287 pacientes en ventilación mecánica o con coagulopatía mostró la falta de justificación de la profilaxis¹⁵. En un estudio de análisis de decisión usando probabilidades estimadas, comparando agentes anti-H₂ con placebo, no hubo diferencias de beneficios en la sobrevida¹⁰.

En un trabajo multicéntrico coordinado por el autor¹⁶, con 3438 pacientes divididos en dos grupos (con profilaxis y sin ella) de similar puntaje Apache II, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de sangrado (4,64% frente al 4,50%, p NS). Si se restringen los casos a los pacientes con sepsis, el 12,81% de 406 pacientes con sepsis tuvo sangrado (11,57% frente al 14,63%, p NS).

Por todo lo expuesto al autor considera que no existen argumentos sólidos para continuar con el uso de este tipo de protección gástrica, y que deberían revisarse dichas recomendaciones.

Bibliografía

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Gea-Banacloche J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
- Borrero E, Bank S, Margolis I, Schulman ND, Chardavoyne R. Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 1985; 79: 62-64.
- Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, Meyer AA. Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med*. 1987; 83: 110-116.
- 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. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-797.
- Stohtert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, Farley M, Edwards WA, Blair AD, et al. Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192: 169-174.
- Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308-314.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 377-381.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
- Misra UK, Kalita J, Pandey S, Mandal SK, Srivastava M. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. *J Neurological Sciences* 2005; 239: 5-10.
- Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1151-1158.
- 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: 760-765.
- Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1396-1400.
- Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 1103-1106.
- 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: 1306-1313.
- Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, Ochmann J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 757-761.
- Elisabe D, Rodríguez A, Mardyks M, Vasta L, Valdez P. Prevención de la hemorragia digestiva en Terapia Intensiva. Efectos adversos de la protección convencional. Estudio Multicéntrico. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62 (Supl. 1): 26 [Resumen].