

Utilidad de la profilaxis para hemorragia digestiva. Estudio multicéntrico con 3438 casos

PASCUAL VALDEZ¹, DANIEL ELISABE¹, MARIO MARDYKS¹, ROSA CASTAGNA¹,
ADRIANA POSE¹, EDUARDO CAPARELLI²

¹Hospital "Dalmacio Vélez Sarsfield"; ²Hospital "Eva Perón"

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

Correspondencia:

Pascual Valdez. Mariano Acha 1359. (1430) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
rpascual46@gmail.com

Centros participantes:

Unidades de Terapia Intensiva de los Hospitales: "Dalmacio Vélez Sarsfield", "J. M. Ramos Mejía", "Ignacio Pirovano", "Cosme Argerich" y de Quemados (GCBA); Unidad de Trasplante Hepático del Hospital "Cosme Argerich" (GCBA); Unidad de Terapia Intensiva del Hospital "Eva Perón" (Provincia de Buenos Aires); Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Israelita (Ciudad Autónoma de Buenos Aires); Unidades de Terapia Intensiva de los Sanatorios San Patricio y Antártida (Ciudad Autónoma de Buenos Aires); Unidad de Terapia Intensiva de la Clínica Privada O'Donnell (Provincia de Buenos Aires); Unidad de Terapia Intensiva de la Clínica Pasteur (Neuquén); Unidad de Terapia Intensiva del Sanatorio Reconquista (Reconquista); Unidad de Terapia Intensiva de la Cátedra de Cirugía de la Facultad de Medicina (Reconquista); Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Escuela "San Martín" (Corrientes); Unidad de Terapia Intensiva de la Clínica Privada Regional (Necochea); Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Militar (Córdoba); Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nuestra Señora de las Mercedes (Tucumán).

Centro Coordinador:

Unidad de Terapia Intensiva, Hospital "Dalmacio Vélez Sarsfield"

Palabras clave

- hemorragia digestiva
- factores de riesgo
- profilaxis
- neumonía
- pacientes críticos

Resumen

Objetivos. Establecer la importancia de la profilaxis para prevenir la hemorragia digestiva en pacientes críticos, determinar los predictores del desarrollo de hemorragia digestiva en estos enfermos y cuantificar la neumonía intrahospitalaria.

Materiales y métodos. Diseño prospectivo, observacional, longitudinal. Se estudiaron 3438 pacientes durante dos años. Luego de aplicar los criterios de exclusión y de eliminación, se evaluó a 3213 pacientes. La muestra fue consecutiva, se formaron dos grupos: con profilaxis (sucralfato o ranitidina) y sin profilaxis. Se registraron los siguientes datos: puntaje Apache II, disfunciones, diagnósticos de riesgo, hemorragia digestiva, neumonía intrahospitalaria, mortalidad.

Resultados. Incidencia de hemorragia digestiva: 4,57%; con profilaxis frente a sin profilaxis: 4,64% y 4,50% ($p = 0,91$). Predictores de hemorragia digestiva en análisis multivariado: trauma grave ($p = 0,0004$), insuficiencia respiratoria ($p = 0,0021$), pancreatitis ($p = 0,0202$), insuficiencia renal aguda ($p = 0,0220$) y ayuno ($p < 0,0001$). En pacientes con puntaje Apache II ≥ 15 : trauma grave ($p = 0,0228$) y ayuno ($p = 0,0000$). Incidencia de neumonía intrahospitalaria 10,05%; con profilaxis y sin profilaxis: 11,47% y 8,68% ($p = 0,001$).

Key words

- gastrointestinal bleeding
- risk factors
- prophylaxis
- pneumonia
- critically ill patients

Conclusiones. La profilaxis no redujo la incidencia de hemorragia digestiva; ésta se asoció a trauma grave, insuficiencia respiratoria, pancreatitis, insuficiencia renal aguda y ayuno, y si se toman sólo los pacientes con peor puntaje Apache II, se asoció a trauma grave y ayuno. La neumonía intrahospitalaria fue mayor en el grupo con profilaxis.

Summary

Objectives. Set the importance of prophylaxis for gastrointestinal bleeding in critically ill patients; determine predictors of gastrointestinal bleeding and quantify hospital-acquired pneumonia.

Materials and methods. Prospective, observational and longitudinal design. A total of 3438 patients were studied during two years. After applying exclusion and elimination criteria, 3213 patients were left. It was a consecutive sample, and there were two groups; with prophylaxis (sucralfate or ranitidine) and without prophylaxis. Apache II, organ failures, risk diagnoses, digestive tract bleeding, hospital-acquired pneumonia and mortality were registered.

Results. Gastrointestinal bleeding incidence: 4.57%, with vs. without prophylaxis: 4.64% vs. 4.50% ($p = 0.91$). Gastrointestinal bleeding predictors in the multivariate analysis: serious trauma: ($p = 0.0004$), respiratory failure ($p = 0.0021$), pancreatitis ($p = 0.0202$), acute renal failure ($p = 0.0220$) and fasting ($p < 0.0001$). In Apache II ≥ 15 patients: serious trauma ($p = 0.0228$) and fasting ($p = 0.0000$). Incidence of hospital-acquired pneumonia: 10.05%, with vs. without prophylaxis: 11.47% vs. 8.68% ($p = 0.001$).

Conclusions. Prophylaxis did not reduce gastrointestinal bleeding, it was associated with serious trauma, respiratory failure, pancreatitis, acute renal failure and fasting, and considering only patients with the worst Apache II score, it was associated with serious trauma and fasting. Acquired pneumonia was higher in the prophylaxis group.

Introducción

La hemorragia digestiva alta (HDA) aguda como complicación en pacientes internados en Unidades de Terapia Intensiva (UTI) se relaciona con aumento en la morbimortalidad; por dicho motivo, es común que los pacientes críticos reciban profilaxis con diversas drogas. Una opinión generalizada entre los intensivistas, resultado de observaciones de la práctica diaria, es que la HDA en la UTI ha disminuido en los últimos años. Aquí se plantea una controversia: ¿se debe a la profilaxis habitualmente utilizada (agentes anti- H_2 , antiácidos locales, sucralfato, inhibidores de la bomba de protones) o a mayores cuidados intensivos¹ (mejor conocimiento e implementación de la ventilación mecánica, nutrición, apoyo metabólico, reanimación del shock, corrección de las coagulopatías, eliminación de focos sépticos, limitación de la lesión, optimización de la relación transporte/consumo de O_2 (TO_2/VO_2), mejoría del volumen minuto, control de infecciones intrahospitalarias)? Existe vasta literatura clásica²⁻⁴ acerca de la utilidad de la profilaxis para disminuir el sangrado digestivo. En algunas revisiones, ya se menciona la disminución de la HDA por el mejor ma-

nejo del apoyo de parénquimas^{1,5}. En otro orden, se ha relacionado a la profilaxis con fármacos que elevan el pH gástrico con una mayor incidencia de neumonía intrahospitalaria (NIH)⁶. La NIH tiene una incidencia global en Terapia Intensiva del 5-10% y, en pacientes con ventilación mecánica, aumenta al 20%⁷. La mortalidad global por NIH es del 20-50%, cifra que aumenta al 50-80% en Terapia Intensiva⁸. También se ha cuestionado la relación entre agentes profilácticos y NIH⁵.

Los objetivos del presente trabajo son: establecer la importancia de la profilaxis en la prevención de la HDA globalmente y en cada uno de los diagnósticos de riesgo, en la población global y en los pacientes más graves; determinar los predictores del desarrollo de HDA en los pacientes críticos y cuantificar la NIH.

Materiales y métodos

Desde enero de 1999 hasta diciembre de 2000, se incluyeron en forma consecutiva los pacientes ingresados en las UTI de los centros participantes, en un diseño prospectivo, observacional, longitudinal y analítico. Los criterios de exclusión fueron pacientes con

úlceras gastroduodenales, gastritis o HDA secundaria a dichas patologías en los últimos 12 meses y HDA como causa de ingreso. Se consideró criterio de eliminación si los pacientes durante la internación sufrían diversos cuadros (no HDA) que obligaron a iniciar tratamiento con las drogas en cuestión. Se dividió a los pacientes en dos grupos: con profilaxis (CP) y sin profilaxis (SP). La profilaxis consistió en sucralfato o ranitidina, con la droga de uso habitual en cada centro. Las dosis fueron las siguientes:

- Sucralfato 5 ml o 1 comprimido cada 6 horas
- Ranitidina 100 mg en bolo lento al ingreso y, luego, 200 mg en 24 horas (50 mg cada 6 horas) u oral: 150 mg cada 12 horas.

La profilaxis se administró desde el ingreso hasta el alta de la UTI.

Asignación: El estudio fue observacional, cada centro siguió sus criterios de administrar o no profilaxis y, en aquel caso, se indicó la droga de uso habitual en dicha institución, con el requisito de estandarizar las dosis. El estudio contó con la aprobación del Comité de Docencia de cada centro.

Registro de datos: Se registraron los siguientes datos: sexo, edad, presencia de criterios de exclusión y de eliminación, días de estadía, tipo de patología al ingreso (clínica, cardiológica o quirúrgica), administración o no de profilaxis y tipo de esquema utilizado, puntaje APACHE II al ingreso, disfunciones orgánicas (DO) diarias, presencia o no de alimentación (días de ayuno), desarrollo o no de NIH, condición de egreso, causa de muerte, desarrollo o no de HDA en UTI, y en caso afirmativo, momento de aparición, DO previas y posteriores, vía de alimentación, gravedad, duración, diagnóstico endoscópico, resangrado. Al ingresar y durante la evolución, se registraron 21 patologías o situaciones consideradas a priori como de mayor riesgo de HDA: traumatismo de cráneo, trauma grave*, quemadura >30%, trasplante, hipertensión portal, posoperatorio de cirugía mayor, coagulopatía adquirida, insuficiencia respiratoria en ventilación mecánica (VM), insuficiencia respiratoria sin VM, ventilación por causa no respiratoria, hepatopatía aguda, sepsis, insuficiencia renal crónica, uso continuado de drogas (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes o corticoides), pancreatitis, shock, accidente cerebrovascular, posoperatorio de neurocirugía o hemorragia subaracnoidea, insuficiencia renal aguda, posoperatorio de cirugía cardiovascular, ayuno ≥ 3 días.

Puntajes: Se emplearon el puntaje APACHE II como indicador de gravedad al ingresar en la UTI y las

DO⁹ diarias como indicadores de gravedad durante la evolución. Los criterios de DO fueron los siguientes:

Cardiovascular: Lesión coronaria de menos de 72 horas, necesidad de inotrópicos, presión arterial media <80 mm Hg, frecuencia >130/min o <54/min sin drogas, arritmias graves o de difícil control.

Respiratoria: a/A <0,6 sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica, taquipnea >30 sin acidosis metabólica, uso de músculos accesorios, VM por neumopatía de base.

Hepática: Bilirrubina total >2, transaminasas duplicadas.

Neurológica: Desorientación o excitación en ausencia de drogas, puntaje Glasgow <10 sin drogas.

Renal: Creatinina >2 sin insuficiencia renal crónica, duplicación de creatinina durante la estadía, necesidad de diálisis, acidosis metabólica <7,30.

Digestiva: HDA, pancreatitis durante la lesión, colecistitis alitiásica durante la lesión, trombosis mesentérica durante la lesión, íleo de 2 días (4 en posoperatorio), diarrea (más de 3 deposiciones/día) sin diarrea crónica, laxantes o alimentación enteral.

Metabólica: Ayuno >3 días, hiperglucemia de difícil manejo (que requiere más de 30 unidades de insulina corriente/día).

Hematológica: Hematócrito <30% sin anemia crónica, leucocitosis >30.000/mm³, leucopenia <3000/mm³ (sin drogas), plaquetopenia <80.000/mm³ (sin drogas), sangrado generalizado (sin drogas), Quick <30% (sin drogas), KPTT >50" (sin drogas).

Definiciones

HDA: Hematemesis, melena o débito hemático por sonda nasogástrica.

HDA severa: Sangrado más compromiso hemodinámico o necesidad de transfusión.

NIH: Infiltrado radiológico nuevo o aumento del anterior durante la internación; más 2 de los 4 siguientes: aparición o aumento de las secreciones bronquiales purulentas, aparición o agravamiento de la hipoxemia, temperatura axilar >38°C y leucocitosis >12.000/mm³.

Análisis estadístico

Como estadística descriptiva, se utilizaron la media, el error estándar, los porcentajes y los intervalos de confianza del 95%. Para estadística inferencial: chi cuadrado (X^2), chi cuadrado para tendencias cuantitativas (linealidad y pendiente), test de Fisher, riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95%, curvas ROC, regresión logística bivariada y multivariada, test de Hosmer-Lemeshow para regresión múltiple. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$, excepto para el test de Hosmer-Lemeshow, y para el análisis de linealidad en las tendencias cuantitativas, que se consideró significativo un valor $p \geq 0,05$.

* Aquél que pone en riesgo la vida y requiere intervenciones inmediatas para acceder a la vía aérea, estabilizar la columna, mejorar la dinámica respiratoria o la hipoxemia (médica o quirúrgicamente), controlar la volemia, o que requiere neurocirugía, cirugía abdominopelviana o de miembros de urgencia, o tiene un Trauma Score Revisado <12.

Los análisis se realizaron con los programas estadísticos Statistix for Windows 2.0 y Epi-Info 6.04.

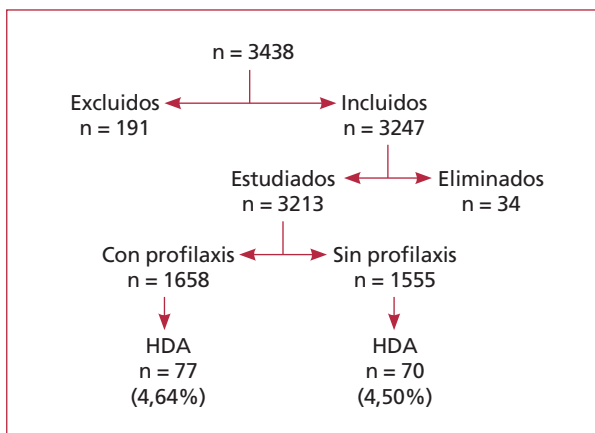
Resultados

La muestra incluyó 3438 casos. En la Tabla 1, se detallan las características generales de la población. Al aplicar los criterios de exclusión y de eliminación, quedan 3213 pacientes; el 51,60% de ellos recibió profilaxis (Tabla 2). En la Tabla 3, se comparan las características de los grupos SP y CP, diferenciando, a su vez, ranitidina de sucralfato. La media del puntaje Apache en los grupos CP y SP fue similar; se observaron diferencias significativas para menor edad y mayor estadía en el grupo CP.

TABLA 1
Población estudiada

n = 3438	
Sexo	M = 1882 (54,74%) F = 1556 (45,25%)
Media de la edad ± EE	= 57,89 ± 0,54 años
Media de la estadía ± EE	= 5,48 ± 0,48 días
Pacientes cardiológicos	= 632 (18,38%)
clínicos	= 1524 (44,33%)
quirúrgicos	= 1282 (37,29%)
Egreso	vivos = 2738 (79,63%) fallecidos = 700 (20,36%)

TABLA 2
Incidencia de hemorragia digestiva alta (HDA) y relación con la profilaxis



Ciento cuarenta y siete pacientes tuvieron sangrado; en 15 casos (10,20%), fue severo.

Se estudió la incidencia de HDA (global 4,57%) con relación a la presencia o no de profilaxis, que fue de 4,64% y 4,50%, respectivamente (p = 0,91; RR 1,02; IC95% no significativo). Realizando comparaciones internas, ranitidina frente a sucralfato muestra ventajas a favor de ranitidina; ranitidina frente a SP, no hay diferencias y SP con sucralfato, hay diferencias a favor de SP (Tabla 4).

La incidencia de HDA según el puntaje Apache II fue del 2,52% en niveles I-II y del 11,74% en niveles III-IV (p <0,001). Al estudiar la incidencia de HDA según el tipo de DO, se halló que está más asociada a la falla metabólica (19,49%) y menos a la cardiovascular (7,03%) (Figura 1). Cuando se evaluó la frecuencia de HDA con relación al número de diagnósticos de riesgo (DR), ésta osciló entre 0,39% para 0 DR, 2,92% para 1 DR y 13,01% para 4 o más DR (Figura 2), con diferencias significativas para el test X² para tendencias cuantitativas (p linealidad = 0,058, p pendiente <0,001).

En la Tabla 5, se establecen las comparaciones para cada uno de los 21 DR respecto al impacto de la profilaxis para prevenir la HDA; los resultados fueron no significativos para todos los análisis.

El sangrado fue severo en 15 de los 147 casos de HDA (10,20%); en ese grupo, la mortalidad fue del 64,62% y el shock hipovolémico por la HDA como causa de muerte fue del 4,21%. La sepsis, la insuficiencia respiratoria y las DO múltiples provocaron el 85% de las muertes en este grupo.

De los 15 pacientes con sangrado severo, 8 pertenecían al grupo CP y 7 al grupo SP (valor p X² = 0,70).

Al analizar la relación HDA/mortalidad, esta última tiene un RR de 7,25 (IC95%: 5,23; 10,05) cuando hay HDA (64,63% y 18,00%), con un valor p <0,001 para X² (Figura 3). La mortalidad aumentó conforme se incrementó el puntaje APACHE II y también el número de DO.

Se analizó por regresión logística la presencia de HDA como variable dependiente, y los 21 DR como variables predictoras en los modelos bivariado y multivariado (éste último tanto en la población global como en pacientes con puntaje Apache II ≥15); y se halló que el trauma grave y el ayuno eran predictores de sangrado en el grupo de pacientes más graves (Tabla 6).

Al hacer la curva ROC para hemorragia digestiva según el puntaje Apache II, se halló como mejor punto de corte el valor 15 para Apache II, y se estudió a ese grupo (puntaje Apache II ≥15). La media del puntaje Apache en los grupos CP y SP, respectivamente, fue 20,18 ± 0,78 y 19,83 ± 0,65 (p NS). La incidencia de HDA fue del 8,89% y 7,26%, respectivamente (p NS). En el análisis con pacientes que sufrieron más de dos DO, tampoco se encontraron diferencias en los grupos CP y SP (Tabla 4).

Al analizar la población con HDA, cuya incidencia fue del 4,57%, se detectó una media de aparición a los 5,48 días, edad 64,95 años, el 74,14% estaba en ayuno.

■ Utilidad de la profilaxis para hemorragia digestiva. Estudio multicéntrico con 3438 casos

TABLA 3
Características de la población global y con profilaxis o sin ella

	Total	Sin profilaxis (SP)	Con profilaxis (CP) S y R	SP frente a CP	Sucralfato (S)	Ranitidina (R)
n	3213	1555	1658		716	942
Apache II al ingresar	11,15 ± 0,13	11,35 ± 0,18	10,95 ± 0,18	0,12 (Test t)	10,81 ± 0,28	11,06 ± 0,24
Sexo	Masculino 1758 (54,71%)	Masculino 852 (54,79%)	Masculino 906 (54,64%)	0,93 (X ²)	Masculino 410 (57,26%)	Masculino 496 (52,65%)
Edad (años ± EE)	57,42 ± 0,34	59,34 ± 0,48	55,63 ± 0,48	<0,0001 (Test t)	56,00 ± 0,71	55,35 ± 0,64
Disfunción orgánica durante la estadía	1,45 ± 0,03	1,38 ± 0,04	1,51 ± 0,04	0,06 (Mann-Whitney)	1,43 ± 0,06	1,57 ± 0,05
Mortalidad	647 (20,13%)	305 (19,61%)	342 (20,62%)	0,47 (X ²)	142 (19,83%)	200 (21,23%)
Estadía (días ± EE)	5,53 ± 0,11	5,14 ± 0,13	5,91 ± 0,17	0,02 (Mann-Whitney)	5,61 ± 0,24	6,14 ± 0,25
Pacientes clínicos	1361	679	682		23	389
Pacientes quirúrgicos	1244	542	702		284	418
Pacientes cardiológicos	608	334	274		139	135
Traumatismo de cráneo (exclusivo)	134	56	78		41	37
Trauma grave	126	46	80		47	33
Quemadura >30%	61	4	57		1	56
Trasplante	27	1	26		0	26
Hipertensión portal	15	6	9		3	6
Posoperatorio de cirugía mayor	951	431	520		215	305
Coagulopatía adquirida	46	12	34		11	23
Insuficiencia respiratoria en VM	223	100	123		42	81
Insuficiencia respiratoria sin VM	735	372	363		164	199
VM por causa no respiratoria	147	52	95		25	70
Hepatopatía aguda	75	40	35		10	25
Sepsis	406	164	242		106	136
Insuficiencia renal crónica	88	47	41		11	30
Uso de AINE, anticoagulantes o corticoides	84	40	44		21	23
Pancreatitis	45	19	26		8	18
Shock	217	100	117		32	85
Accidente cerebrovascular	243	112	131		38	93
Hemorragia subaracnoidea/ posoperatorio neuroquirúrgico	205	84	121		46	75
Insuficiencia renal aguda	283	133	150		50	100
Posoperatorio cardiovascular	34	10	24		7	17
Ayuno >3 días	538	242	296		111	185

EE: error estándar; VM: ventilación mecánica; AINE: antiinflamatorios no esteroides.

TABLA 4
Prevalencia de sangrado según conducta en el grupo total y en los pacientes más graves

	% HDA e IC95%	Comparaciones
CP frente a SP (para n = 3213)	4,64% frente a 4,50% (3,68; 5,77%) (3,52; 5,65%)	p 0,91 (X ²) RR 1,02 IC95% 0,87; 1,19
R frente a S (para n = 3213)	6,70% frente a 3,51% (4,93; 8,87%) (2,41; 4,92%)	p 0,008 (X ²) RR 1,38 (de HDA por S respecto de R) IC95% 1,13; 1,68
SP frente a R (para n = 3213)	4,50% frente a 3,51% (3,52; 5,65%) (2,41; 4,92%)	p 0,21 (X ²) RR 1,11 IC95% 0,97; 1,27
SP frente a S (para n = 3213)	3,34% frente a 6,00% (2,50; 4,36%) (4,38; 8,00%)	p 0,0032 (X ²) RR 1,46 (de HDA por S respecto a SP) IC95% 1,16; 1,80
CP frente a SP Puntaje Apache II ≥15 (para n = 874)	8,89% frente a 7,26% (6,45; 11,87%) (4,95; 10,20%)	p 0,41 (X ²) RR 1,21 IC95% 0,77; 1,90
CP frente a SP Pacientes con más de 2 disfunciones (para n = 714)	15,62% frente a 13,13% (12,14; 19,65%) (10,12; 17,81%)	p 0,51 (X ²) RR 1,13 IC95% 0,70; 1,62

HDA: hemorragia digestiva alta; IC95%: intervalo de confianza del 95%; CP: con profilaxis; SP: sin profilaxis; RR: riesgo relativo; R: ranitidina; S: sucralfato.

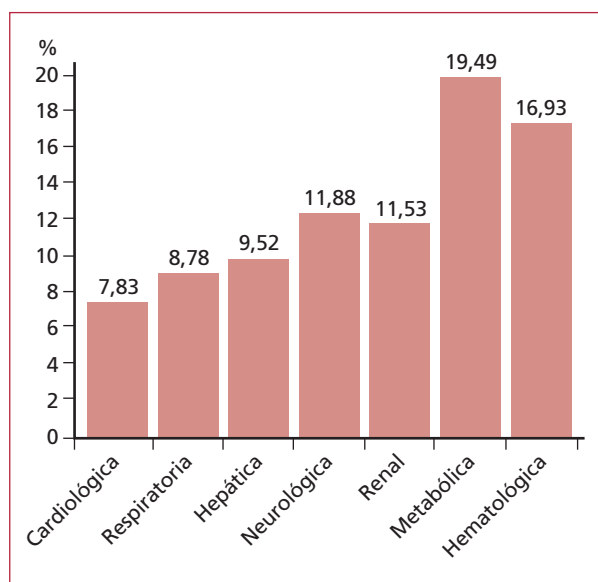


Figura 1. Incidencia de hemorragia digestiva alta según el tipo de disfunción orgánica.

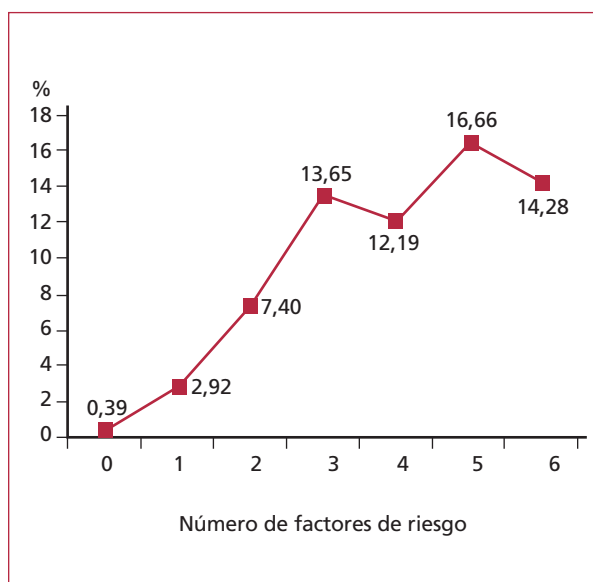


Figura 2. Incidencia de hemorragia digestiva alta según el número de factores de riesgo.

El 50% de los alimentados lo hacía por vía gástrica. El 52,38% recibía profilaxis. La duración del sangrado fue <24 horas en el 58,50% y <48 horas en el 86,39%. El índice de resangrado fue del 6,12%. En el 82,31%, no se realizó endoscopia y en aquellos sometidos a este procedimiento, la causa más común fue gastritis erosiva (10,88%) seguida de úlcera duodenal (2,72%),

várices esofágicas (2,04%), úlcera gástrica (1,36%) y úlcera esofágica (0,68%).

El 10,05% (323 pacientes) presentó NIH, que fue mayor en el grupo CP: 11,34% (IC95%: 9,85; 12,96%) frente a 8,68% (IC95%: 7,32; 10,19%); valor p X² = 0,014; RR: 1,14 (IC95%: 1,04; 1,26) (Figura 4); al comparar la incidencia de NIH en los grupos ranitidina

TABLA 5
Prevalencia de sangrado en las distintas situaciones, según la conducta

	Con HDA SP	Con HDA CP	Sin HDA SP	Sin HDA CP	p	RR – IC95%
Clínico	25	39	654	643	0,07**	0,77 (0,57; 1,06)
Quirúrgico	25	26	517	676	0,42**	1,13 (0,85; 1,51)
Cardiológico	2	3	332	271	0,50*	0,73 (0,25; 2,13)
Trauma de cráneo (exclusivo)	5	4	51	74	0,49*	1,36 (0,73; 2,53)
Trauma grave	3	9	43	71	0,57**	0,66 (0,4; 1,82)
Quemadura >30%	0	2	4	55	1,00*	0,00 (0,00; 0,00)
Trasplante	0	2	1	24	1,00*	0,00 (0,00; 0,00)
Hipertensión portal	0	1	6	8	1,00*	0,00 (0,00; 0,00)
Posoperatorio de cirugía mayor	30	24	401	496	0,15**	1,24 (0,97; 1,59)
Coagulopatía adquirida	1	3	11	31	1,00*	0,95 (0,16; 5,61)
Insuficiencia respiratoria en VM	10	13	90	110	0,93**	0,97 (0,59; 1,58)
Insuficiencia respiratoria sin VM	28	34	344	329	0,44**	0,88 (0,67; 1,17)
VM por causa no respiratoria	5	5	47	90	0,32*	1,46 (0,75; 2,82)
Hepatopatía aguda	5	3	35	32	0,71*	1,20 (0,67; 2,14)
Sepsis	24	28	140	214	0,45**	1,17 (0,85; 1,61)
Insuficiencia renal crónica	0	2	47	39	0,21*	0,00 (0,00; 0,00)
Uso de AINE, anticoagulantes o corticoides	0	3	40	41	0,24*	0,00 (0,00; 0,00)
Pancreatitis	2	6	17	20	0,43*	0,54 (0,16; 1,90)
Shock	6	11	94	106	0,49**	0,75 (0,39; 1,45)
Accidente cerebrovascular	5	11	107	120	0,33**	0,66 (0,32; 1,39)
Hemorragia subaracnoidea/posoperatorio neuroquirúrgico	4	4	80	117	0,71*	1,23 (0,60; 2,51)
Insuficiencia renal aguda	19	22	114	128	0,93**	0,98 (0,69; 1,40)
Posoperatorio cardiovascular	1	0	9	24	0,29*	3,67 (2,10; 6,40)
Ayuno >3 días	53	56	178	251	0,21**	1,17 (0,94; 1,47)

HDA: hemorragia digestiva alta; CP: con profilaxis; SP: sin profilaxis; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; VM: ventilación mecánica; AINE: antiinflamatorios no esteroides.

* Test de Fisher

**Test de X²

y sucralfato, ésta fue más alta con sucralfato: 14,24% (IC95%: 11,76;17,02%) y 10,04% (IC95%: 8,11;12,25), valor p X² = 0,001, RR: 1,30 (IC95%: 1,12; 1,50). El 23,37% de los pacientes con NIH falleció.

Discusión

En este estudio, la prevalencia de HDA fue del 4,57%; en la literatura, los resultados son variables, con cifras del 2%¹⁰, 4,64%¹¹, 10%¹², 20%¹³ y 40%¹⁴. La mayor incidencia se registró en pacientes clínicos y quirúrgicos, y fue muy baja en enfermos cardiológicos.

La relación entre el puntaje APACHE II y la HDA ya ha sido estudiada por otros autores¹⁵.

El análisis bivariado arrojó resultados significativos para varias entidades como predictoras de HDA y, con la regresión logística múltiple, el mejor modelo mostró como variables predictoras al trauma grave, la insuficiencia respiratoria sin VM, la pancreatitis, la insuficiencia renal aguda y el ayuno. Cuando se tomaron los pacientes que tenían un puntaje ≥ 15 , se halló que las variables predictoras eran el ayuno y el trauma grave.

No se encontraron diferencias de incidencia de HDA entre pacientes CP y SP, ni en el análisis biva-

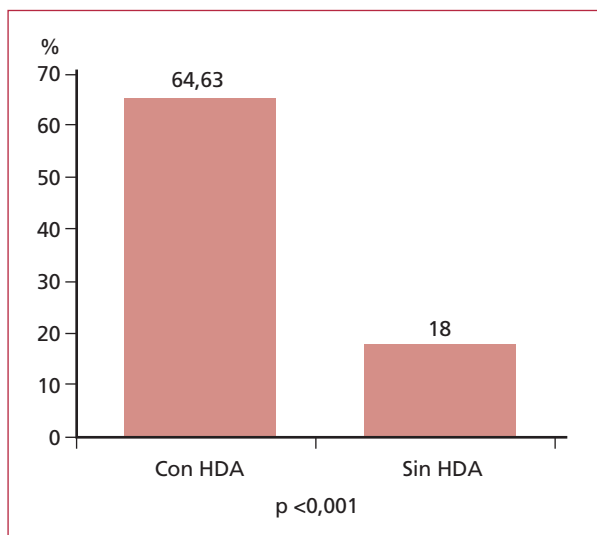


Figura 3. Mortalidad según la presencia de hemorragia digestiva alta.

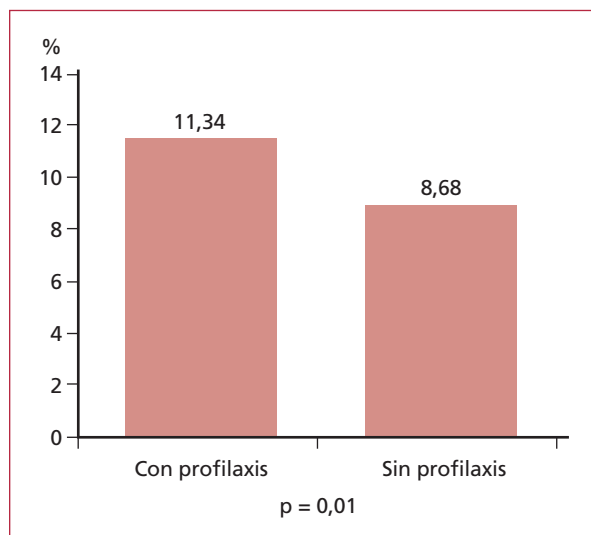


Figura 4. Incidencia de neumonía según la profilaxis.

riado de cada DR ni en el multivariado, ya sea con toda la población o solo en pacientes con puntaje Apache II ≥ 15 . Sí se detectó más sangrado en enfermos más graves (medida por el puntaje Apache II o DO) y con más DR. También hubo una menor incidencia de sangrado por ranitidina que por sucralfato, con diferencias significativas, sin diferencias de gravedad (medidas por el puntaje Apache II) en ambos grupos.

Publicaciones del comienzo de esta década cuestionan la utilidad de la profilaxis para prevenir el sangrado digestivo¹⁶⁻¹⁸. En una revisión con 2252 pacientes, Cook¹¹ ya había señalado que la mayor incidencia de sangrado “severo” se había registrado en pacientes con VM y con coagulopatías, pero no halló una menor incidencia de HDA en pacientes que recibían profilaxis; aun, en su estudio, los pacientes con profilaxis tuvieron mayor incidencia de HDA (3,4 y 0,6%, $p < 0,001$). En otro estudio¹⁰, la mayor incidencia se detectó en pacientes traumatizados, con pancreatitis y en VM, no hubo diferencias en cuanto al uso o no de profilaxis.

Algunos trabajos mencionan que los agentes anti- H_2 y los antiácidos locales disminuyen la HDA al compararlos con placebo²⁻⁴, en tanto que otros concluyen que ningún agente anti- H_2 o antiácido local previene el desarrollo de ulceraciones¹⁹. Otros trabajos remarcan que no se demostró la utilidad de los agentes anti- H_2 para prevenir la HDA^{20,21}. Un estudio de 798 pacientes en un Servicio de Medicina Interna, con dos grupos: ranitidina y sin profilaxis (410 frente a 388 pacientes), no mostró diferencias con respecto a la prevención de síntomas de gastritis. Un sólo paciente tuvo sangrado (recibía profilaxis)²².

Tryba²³ llevó a cabo un metaanálisis comparando: 10 estudios de sucralfato frente a antiácidos locales y 8 estudios con sucralfato frente a agentes anti- H_2 . La incidencia de HDA fue del 3,8% para sucralfato, 3,9% para antiácidos y 8,8% para agentes anti- H_2 , entonces, concluyó que los antiácidos y el sucralfato son más eficaces que los fármacos anti- H_2 . A su vez, el sucralfato parece más eficaz que el placebo para la prevención^{24,25}.

En un estudio²⁶, Cook comparó ranitidina y sucralfato en 1200 pacientes, y halló una incidencia de HDA del 1,7% y 3,8%, respectivamente ($p = 0,02$). No se detectaron diferencias entre ambas drogas con respecto a la incidencia de neumonía, la estadía y la mortalidad. Estos resultados contrastan con los obtenidos por el mismo grupo en un metaanálisis²⁷, donde no se hallaron diferencias entre ambas drogas con respecto a la incidencia de HDA.

Desde hace ya bastante tiempo, se plantea que la patogenia de la HDA en pacientes críticos no tiene su origen en la “hiperclorhidria de estrés”, sino en la alteración de múltiples factores que incluyen: adecuada disponibilidad y consumo de oxígeno, buena circulación mucosa, homeostasis celular. La lesión sistémica, independientemente de su origen, puede afectar este equilibrio y así se desencadena la ulceración aguda, con sangrado o sin él, y entonces este último es una expresión más del síndrome de DO. Con esta base fisiopatológica, no tendría sentido la profilaxis con drogas que modifican el pH gástrico, ni con agentes citoprotectores; aun cuando el sangrado se pueda llegar a prevenir, ningún trabajo avala la disminución

TABLA 6
Regresión logística con 21 diagnósticos de riesgo como variables predictoras y HDA como variable respuesta

Variables predictoras	Análisis bivariado			Análisis multivariado			Análisis multivariado en pacientes con puntaje Apache II ≥ 15		
	P (Wald)	OR	IC95%	P (Wald)	OR	IC95%	P (Wald)	OR	IC95%
Trauma de cráneo	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Trauma grave	0,01	2,2	1,24; 3,89	0,0012	3,65	1,67; 8,01	0,0228	3,58	1,19; 10,75
Quemadura >30%	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Trasplante	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Hipertensión portal	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Posoperatorio de cirugía mayor	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Insuficiencia respiratoria (VM)	0,001	2,2	1,61; 3,97	NS	---	---	NS	---	---
Insuficiencia respiratoria (sin VM)	0,001	1,82	1,57; 2,35	0,0031	1,97	1,26; 3,08	NS	---	---
VM por causa no respiratoria	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Hepatopatía aguda	0,02	2,49	1,22; 5,09	NS	---	---	NS	---	---
Sepsis	0,001	3,06	2,44; 3,89	NS	---	---	NS	---	---
Insuficiencia renal crónica	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
AINE, anticoagulantes, corticoides	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Pancreatitis	0,001	4,51	2,14; 9,51	0,0236	3,41	1,16; 9,84	NS	---	---
Shock	0,02	1,77	1,11; 2,83	NS	---	---	NS	---	---
Accidente cerebrovascular	NS	---	---	0,0326	2,13	1,06; 4,28	NS	---	---
Posoperatorio neuroquirúrgico / hemorragia subaracnoidea	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Insuficiencia renal aguda	0,001	3,53	2,65; 4,71	0,0450	1,69	1,01; 2,82	NS	---	---
Posoperatorio cardiovascular	NS	---	---	NS	---	---	NS	---	---
Ayuno > 3 días	0,001	5,26	4,62; 5,99	0,0000	13,06	8,11; 21,04	0,0000	6,53	3,53; 12,08

OR: odds ratio; VM: ventilación mecánica; AINE: antiinflamatorios no esteroides.

de la morbimortalidad por HDA como epifenómeno en pacientes críticos⁵.

En un estudio con 1060 pacientes críticos¹³, se observó una mayor incidencia de HDA en enfermos con puntaje APACHE II ≥ 20 , sépticos, sin nutrición enteral y con pH intracelular $< 7,40$.

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)²⁸, argumentando que los inhibidores de los receptores H₂ resultan más eficaces que el sucralfato, y constituyen los agentes preferidos, y que los inhi-

bidores de la bomba de protones no se han evaluado comparándolos con antagonistas de los receptores H₂. Dellinger argumenta 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 sangrado²⁹; otro estudio comparando sucralfato y antiácidos, sin diferencias de sangrado y menos efectos adversos con sucralfato³⁰; otro que demuestra que la ranitidina reduce el sangrado con respecto al sucralfato²⁶ y una

comparación entre cimetidina y antiácidos³¹ 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. Muchos estudios han demostrado que no hay diferencias en el sangrado CP y SP. Pero en cuanto a 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 solo uno de los cuatro compara ranitidina con sucralfato, con ventajas para ranitidina. Pero creemos que la falta de evidencia de reducción del 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). Aun en una publicación más reciente³² de la CSS, se sigue postulando a la ranitidina como recomendación 1A, pero los estudios en los que se basa no avalan tal recomendación; 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 ranitidina y sucralfato no previenen la HDA³³; en otro, se estudió la mortalidad en VM del grupo con agentes anti-H₂ (16,6%) y la mortalidad en el grupo placebo (16,9%), y el autor menciona que no hay estudios que demuestren beneficios y que debe sopesarse el riesgo de neumonía³⁴; en otro estudio para demostrar la no inferioridad del omeprazol en suspensión frente a cimetidina endovenosa en 359 pacientes en VM, se detectó hemorragia en el 4,5% y el 6,8% de los casos, respectivamente (p NS)³⁵. Sobre la base de estos hallazgos, sugerimos revisar el uso de ranitidina como Recomendación A en la sepsis severa.

Entre los estudios que van en contra de la argumentación del uso de agentes anti-H₂ como profilaxis, además de los mencionados anteriormente, se consideran los siguientes hallazgos.

El 71% de los pacientes internados recibe profilaxis con agentes anti-H₂ y un alto porcentaje debe seguir tomándolos después del alta. Se ha identificado al tratamiento anticoagulante como factor de riesgo de sangrado, pero la profilaxis con agentes anti-H₂ no ha demostrado reducir dicho riesgo³⁶.

La ranitidina es ineficaz para prevenir el sangrado digestivo en pacientes críticos³⁷.

La ranitidina y el sucralfato no parecen prevenir el sangrado digestivo en pacientes críticos, ni reducir la mortalidad al mes³³.

Un estudio en 3473 pacientes mostró que la profilaxis no influye en el sangrado clínicamente significativo de los pacientes críticos³⁸.

Un metaanálisis de cinco estudios y 398 casos no reveló diferencias significativas de sangrado entre ranitidina y placebo³⁷.

Un estudio con profilaxis (omeprazol, famotidina, sucralfato y placebo) en 287 pacientes en VM o con coagulopatía mostró la falta de justificación de la profilaxis³⁹.

En un estudio de análisis de decisión usando probabilidades estimadas, comparando agentes anti-H₂ con placebo, no hubo diferencias de beneficios en la supervivencia³⁴.

En el presente estudio, la profilaxis se asoció a mayor incidencia de NIH y llamativamente la incidencia de NIH fue superior en el grupo sucralfato que en el grupo ranitidina. Se asume que se han usado criterios "blandos" para el diagnóstico de NIH en este estudio; no obstante, los resultados se asemejan a los de la literatura.

En ocho estudios de incidencia de NIH, se correlacionó con la profilaxis de la HDA y se halló una incidencia del 18% con sucralfato, del 29% con antiácidos y del 34% con fármacos anti-H₂; se detectó una menor incidencia de NIH global y en el paciente ventilado con sucralfato^{23,40}. Otros autores también han observado una mayor incidencia de NIH con ranitidina que con sucralfato^{41,42}.

En este estudio, la HDA se asoció a una mayor mortalidad respecto a la población general, pero al analizar las causas, se detecta que la HDA fue la causa por shock hipovolémico en el 4,21% de los casos, por lo cual se puede concluir que la HDA como epifenómeno se presenta en pacientes críticos con baja prevalencia y se asocia a alta mortalidad, pero no per se, sino por la patología de base y su repercusión sistémica. Aun al comparar la HDA como causa directa de muerte (por shock hipovolémico) con la mortalidad por NIH (que se asocia a profilaxis), se encuentran diferencias a favor de la NIH, por lo cual puede plantearse que la profilaxis es más riesgosa que beneficiosa.

En pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la nutrición enteral en las primeras 24-72 horas posteriores a la lesión se ha asociado con reducción de las complicaciones, de la estadía hospitalaria y de las infecciones intrahospitalarias, sobre todo, en pacientes con cirugía mayor, trauma grave y sepsis⁴³. En pacientes con trauma grave, la nutrición enteral es eficaz para disminuir las complicaciones sépticas, las DO y la NIH⁴⁴⁻⁴⁶. Se puede inferir que la mejor profilaxis de la HDA consiste en:

- Alimentación oral (en su defecto enteral, y mejor gástrica) precoz.
- Limitar rápidamente la lesión, mejorando la disponibilidad de oxígeno.
- Eliminar los focos sépticos.
- Corregir las disfunciones parenquimatosas.

Las conclusiones del presente estudio son:

- 1) La profilaxis no redujo la incidencia de HDA, ni en el grupo total, ni en los pacientes más graves (peor puntaje Apache II y mayor número de DO), ni en cada uno de los DR.
- 2) La HDA se asoció a trauma grave, insuficiencia respiratoria (sin VM), pancreatitis, insuficiencia renal aguda y ayuno, y tomando solo a los pacientes con peor puntaje Apache II, se asoció a trauma grave y ayuno.
- 3) La prevalencia de HDA fue del 4,75%, y aumentó a medida que lo hacían el puntaje Apache II, las DO y los DR, ésta se asoció a mayor mortalidad, pero no per se. La mortalidad por shock hipovolémico fue baja.
- 4) La NIH fue mayor en el grupo CP y la mortalidad por NIH fue superior a la mortalidad de la HDA por shock.

Participantes del trabajo

Entre paréntesis figura el número de casos recolectados por Centro.

Hospital “Dalmacio Vélez Sarsfield” (699): Daniel Elisabe, Pascual Valdez, Leonardo Vasta, Rosa Castagna, Gustavo Márquez, Miguel Santoro, Hugo Zelechower, Julio Arenzo, Alejandro Rodríguez, Lilianna Heinz, Andrés Poveda, Tatiana Izrastzoff, Carlos Rebolledo, Rafael Thomen, Enrique M. Mardyks, Lidia Costas, Adriana Pose.

Clínica Privada O’Donnell (542): Pascual Valdez, Daniel Elisabe, Claudia Fukuda, Alicia Bachur, Diego Mrad, Pedro Trigo, Carlos Sosa, Lilia Llanos González, Daniel Curcio, Carlos Rojas, Catriel Abad, Andrés Poveda, David Budia, Marcos Renicoff, Daniel Bérnago.

Hospital Castex (378): Eduardo Caparelli, Juan Tortonese, Cristina Santos, Graciela Stolkartz.

Hospital Israelita (340): Alejandro Rodríguez, Daniel Chiacchiara, Liliana Vetere.

Sanatorio Antártida (315): Mónica di Lorenzo, Juan Masolino.

Hospital “J. M. Ramos Mejía” (248): Viviana Cabezas, Gustavo Scarpa, Marta de Almeyda.

Clínica Pasteur (215): Sandra Suárez, Gustavo Zabert, Víctor Pelaez, Gustavo Calvo, Marcelo Guanigiroli, Juan Acuña, Juan Urdapilleta, Isabel Ruiz, Ricardo Moreno, Marcelo Chambo, Fernando Morell.

Hospital Militar (211): Roberto Bastianelli.

Clínica Privada Regional (130): José Do Pico.

Hospital Escuela San Martín (111): Silvio Lázzeri, Fabián Plano.

Sanatorio San Patricio (57): Alejandro Rodríguez, Guillermo Doglio, Carlos Mateu Castro.

Hospital de Quemados (55): Irma Ciordia, Juan Pugliese, Marcelo Fernández.

Hospital “Cosme Argerich” (UTI) (35): Graciela Cueto, Dionisio Reyes, Margarita Torres.

Hospital “Ignacio Pirovano” (32): Mercedes Rolando, Susana González.

Instituto Nuestra Señora de las Mercedes (30): José Riarte.

Hospital “Cosme Argerich” (Trasplante Hepático) (23): Pedro Trigo, Horacio Azíz.

Sanatorio Reconquista (17): Francisco Martino.

Coordinación y análisis estadístico: Pascual Valdez.

Bibliografía

1. Goldin G, Peura D. Stress-related mucosal damage. What to do or not to do. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996; 6: 505-526.
2. Priebe HJ, Skillman JJ, Bushnell LS, Long PC, Silen W. Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 1980; 302: 426-430.
3. Khan F, Parekh A, Patel S, Chitkara R, Rehman M, Goyal R. Results of gastric neutralization with hourly antacids and cimetidine in 320 intubated patients with respiratory failure. *Chest* 1981; 79: 409-412.
4. Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR. Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding. *Ann Intern Med* 1987; 106: 562-567.
5. Valdez P. Controversias en la profilaxis de la HDAA en pacientes críticos. *Medicina Intensiva* 1995; 12: 130-137.
6. Donowitz LG, Page MC, Mileur BL. Alteration of normal gastric flora in critical care patients receiving antacid and cimetidine therapy. *Infect Control* 1986; 7: 23-26.
7. Meduri G. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis North Am* 1993; 7: 295-329.
8. Quiroz R. Infección respiratoria. En: *Terapia Intensiva*. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, 2a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1995, p. 62-79.
9. Elisabe D, Rodríguez A, Valdez P, Vasta L, Castagna R, Alfie C, et al. Desarrollo de fracasos orgánicos en UTI. Estudio prospectivo en 133 pacientes críticos. *Medicina Intensiva* 1993; 10: 38-52.
10. Fukuda C, Valdez P, Trigo P, Curcio D. Profilaxis de la hemorragia digestiva y evolución vital. Libro de resúmenes, Tercer Congreso Municipal de Medicina Interna, Buenos Aires, 1995, p. 55.
11. 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.
12. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, McGue MK, Zuckerman GR. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76: 623-630.
13. Pusajó J, Doglio G, Rodríguez A, Vetere L, Egorro A, Hernández S. Factores asociados con el desarrollo de hemorragia digestiva alta aguda en pacientes críticos. *Prensa Médica Argentina* 1994.
14. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978; 298: 1041-1045.
15. Schein M, Gecelter G. APACHE II score in massive upper gastrointestinal hemorrhage from peptic ulcer: Prognostic value and potential clinical applications. *Br J Surg* 1989; 76: 733-736.

16. Schuster D. Stress ulcer prophylaxis: in whom? With what? *Crit Care Med* 1993; 21: 4-6.
17. Tryba M. Stress ulcer prophylaxis - quo vadis? *Intensive Care Med* 1994; 20: 311-313.
18. Navab F, Steingrub J. Stress ulcer: is routine prophylaxis necessary? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 708-712.
19. Poleski MH, Spanier AH. Cimetidine versus antacid in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 107-111.
20. Pinilla JC, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Laverty WH. Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? *Crit Care Med* 1985; 13: 646-650.
21. Reusser P, Gyr K, Scheidegger D, Buchmann B, Buser M, Zimmerli W. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically neurosurgical patients: current incidence and effect of acid reducing prophylaxis. *Crit Care Med* 1990; 18: 270-273.
22. Lasala F. Utilidad de la prevención de la úlcera de estrés con ranitidina en un Servicio de Medicina Interna. Libro de Resúmenes, 8vo Congreso Internacional de Medicina Interna, 1994, p. 177.
23. Tryba M. Sucralfate versus antacid or H2 antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* 1991; 19: 942-949.
24. Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Crit Care Med* 1994; 22: 1949-1954.
25. Labattut A, Santolalla P, De Andres A. Efficacy of sucralfate in the prevention of upper gastrointestinal stress bleeding in intensive care patients: comparison vs a control group. *Clin Intensive Care* 1992; 3(Suppl.): S19-S25.
26. 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.
27. 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.
28. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
29. 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.
30. 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.
31. Stothert 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Quartin A, Hata JS, Frank WO, Bagin RG, Rock JA, Hepburn B, Laine L. 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.
36. Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1396-1400.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA, Garvin GM, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. *N Engl J Med* 1987; 317: 1376-1382.
41. Pickworth K, Falcone R, Hoogebom I, Santanello S. Incidence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sucralfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1992; 20(Suppl.): S95. [resumen]
42. Eddleston JM, Vohra A, Scott P, Tooth JA, Pearson RC, McCloy RF, et al. A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate or ranitidine-treated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 1491-1496.
43. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied Nutrition in ICU Patients. A Consensus Statement of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1997; 111: 769-778.
44. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172-183.
45. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poiret HA, et al. Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity following blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992; 215: 503-513.
46. Moore FA, Moore EE, Jones TN, McCroskey BL, Peterson VM. TPN versus TPN following major abdominal trauma-reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989; 29: 916-923.