

Profilaxis farmacológica de úlcera gástrica por estrés en Terapia intensiva Pediátrica

Bruno Fiorella fifibruno@gmail.com

Cinqui Gianina Carla, gianninacinqui@gmail.com

Althabe María, María.althabe@gmail.com

Fain Javier, javierandresfain@gmail.com

Kijko Ivana, ivanakijko@gmail.com

Penayo Analía, analiapienayo87@gmail.com

Truszkowski Martin, martintrusz@gmail.com

Zuazaga Marcela, marcelazuazaga@gmail.com

Resumen

Introducción: La incidencia de úlceras por estrés en pacientes en Unidades de cuidados intensivos (UCI) es aproximadamente del 5 al 25%, y el sangrado gastrointestinal clínicamente significativo ocurre en solo 1-6%. El uso de antiácidos de manera profiláctica puede reducir la incidencia de sangrado gástrico en pacientes críticos. Sin embargo, la terapia de supresión ácida (TSA) no es necesaria para todos los pacientes en la UCI, y a menudo se prescribe de manera inapropiada.

Objetivo: Identificar los pacientes críticos que requieren profilaxis de úlceras por estrés, seleccionar la medicación adecuada y minimizar el uso de profilaxis innecesaria. **Algoritmo de profilaxis:** Indicaciones absolutas : ARM por más de 48 horas; coagulopatía, o TP o aPTT $\geq$ 20% del control, TP o aPTT $\geq$ 2 veces del valor control, RIN $\geq$ 1.5 o indicación de anticoagulación; antecedentes de úlcera gastrointestinal o sangrado dentro del año anterior a la admisión a UCI y pacientes postquirúrgicos de cirugía cardíaca (RACH $\geq$ 2 con tiempo de circulación extracorpórea prolongada, prolongado clampeo aórtico y/o tórax abierto, inestabilidad hemodinámica, falla renal aguda). Indicaciones relativas: se indicará el uso de profilaxis si reúne 2 factores riesgo o más: - Falla orgánica; PIM3 $\geq$ 10; Shock con riesgo de vida; tiempo quirúrgico $\geq$ 3 hs; politrauma; quemaduras ($\geq$ 20% de la superficie corporal); pacientes trasplantados; pacientes con lesiones de la médula espinal; neurocirugía y/o uso de AINES.

Conclusiones Se identificaron qué clase de pacientes que están internados en terapia intensiva pediátrica deben recibir profilaxis de úlcera por estrés y el tiempo de uso. Los fármacos de elección son los IBPs o la famotidina. De esta manera se espera reducir el mal uso de estos fármacos.

Palabras claves: úlcera gástrica, profilaxis, pediatría

Summary

Introduction: The incidence of stress ulcers in intensive care unit (ICU) patients is approximately 5% to 25%, and clinically significant gastrointestinal bleeding occurs in only 1% to 6%. The prophylactic use of antacids can reduce the incidence of gastric bleeding in critically ill patients. However, acid suppression therapy (AST) is not necessary for all ICU patients and is often inappropriately prescribed.

Objective: To identify critically ill patients requiring stress ulcer prophylaxis, select appropriate medication, and minimize unnecessary prophylaxis. **Prophylaxis algorithm:** Absolute indications: MAP for more than 48 hours; coagulopathy, or PT or aPTT >20% of control, PT or aPTT >2 times control, INR >1.5, or indication for anticoagulation; History of gastrointestinal ulcer or bleeding within the year prior to ICU admission and post-cardiac surgery patients (RACH $\geq$ 2 with prolonged extracorporeal circulation time, prolonged aortic and/or open chest cross-clamping, hemodynamic instability, acute renal failure). **Relative indications:** Prophylaxis will be indicated if the patient meets two or more risk factors: - Organ failure; PIM3 >10; life-threatening shock; surgical time >3 hours; multiple trauma; burns (>20% of body surface area); transplant patients; patients with spinal cord injuries; neurosurgery and/or use of NSAIDs.

Conclusions: The class of patients admitted to pediatric intensive care should receive stress ulcer prophylaxis and the duration of use were identified. The drugs of choice are PPIs or famotidine. This is expected to reduce the misuse of these drugs.

Key words: gastric ulcer, prophylaxis, pediatrics

Definiciones

Úlcera por estrés: Lesiones comúnmente superficiales que afectan principalmente la pared de la mucosa gástrica y aparecen en horas a días en pacientes críticos , luego de situaciones de estrés ¹.

Sangrado gástrico evidente: Evidencia clínica de sangrado gástrico en forma de hematemesis, débito de la sonda nasogástrica amarronado o sanguinolento (similar a borra de café), melena o hematoquecia ^{2,3}.

Sangrado gástrico con “relevancia clínica”: Sangrado gástrico asociado a shock, descompensación hemodinámica o que requiera transfusión o cirugía ¹.

Introducción

El estrés puede generar daño difuso sobre la mucosa gástrica y sangrado gastrointestinal alto. Las lesiones pueden ser de múltiples tipos e incluyen erosión superficial, inflamación severa, ulceraciones y perforaciones gástricas 4,5,6.

Las lesiones inducidas por estrés son de causa multifactorial y surgen a partir de un desbalance entre mecanismos protectores y lesivos de la mucosa. Las teorías incluyen sobre-secreción ácida, reducción del flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación con inadecuada oxigenación de la mucosa, sub-producción de moco gástrico y bicarbonato, e infección por *Helicobacter pylori*. Se ha visto que la isquemia y el ácido gástrico cumplen un papel fundamental en el desarrollo de úlceras por estrés y sangrado gastrointestinal, un pH gástrico por debajo de 2.5 es uno de los factores de riesgo para su desarrollo^{1,4,7,8}.

La incidencia de úlceras por estrés en pacientes en Unidades de cuidados intensivos (UCI) es aproximadamente del 5 al 25%, siendo estos datos muy dispares en la bibliografía consultada. Sin embargo, se ha demostrado que el sangrado gastrointestinal clínicamente significativo ocurre en solo 1-6% de estos pacientes, aunque las definiciones de este tipo de sangrado varían ampliamente entre los estudios. Dentro de aquellos pacientes que tienen sangrado gastrointestinal clínicamente significativo, aproximadamente la mitad lo desarrollan dentro de las primeras 24- 48 horas de su estadía en la UCI pero el tiempo desde el inicio del evento hasta el diagnóstico suele ser mayor (10-14 días)¹. Este tipo de sangrado se ha asociado a mayores tiempos de estadía en UCI, peores resultados clínicos y mayor mortalidad ⁹; se ha visto que la mortalidad es mayor en pacientes críticamente enfermos con sangrado gastrointestinal activo (48.5%) comparado contra un 9,1% en no sangrantes por lo cual es importante su prevención⁴.

El uso de antiácidos de manera profiláctica y la alimentación enteral temprana pueden reducir la incidencia de sangrado gástrico en pacientes críticos⁴. Cuando el pH gástrico se eleva por encima de 3.5-4.0 la frecuencia de úlceras por estrés y de hemorragia digestiva alta disminuye. Varios metaanálisis demuestran que el uso de antagonistas H2 (anti H2) o inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce significativamente la incidencia de úlceras por estrés en pacientes críticos adultos 5,9,10. Sin embargo, la terapia de supresión ácida (TSA) no es necesaria para todos los pacientes en la UCI, y a menudo se prescribe de manera inapropiada. La TSA no debe ser utilizada de forma rutinaria en pacientes críticos, salvo en aquellos que estén expuestos a factores de riesgo, ya que no se ha comprobado el beneficio clínico asociado a su uso y puede incrementar el riesgo de efectos adversos tales como neumonía asociada al ventilador (NAV) o infección por *Clostridium difficile*

^{10,11}. Se informó un aumento de incidencia de fractura de cadera, columna o muñeca relacionadas con osteoporosis con la terapia con IBP.⁵

Objetivo

Identificar los pacientes críticos que requieren profilaxis de úlceras por estrés, seleccionar la medicación adecuada y minimizar el uso de profilaxis innecesaria.

Algoritmo de profilaxis para úlceras por estrés en UCIP

En pacientes críticos, la presencia de factores de riesgo para sangrado gastrointestinal clínicamente significativo determinarán la necesidad de profilaxis de úlceras por estrés¹.

Los factores de riesgo con indicación absoluta de profilaxis de úlcera por estrés son falla respiratoria (asistencia respiratoria mecánica -ARM- por más de 48hs) y coagulopatía. En los pacientes sin estos factores de riesgo la incidencia de sangrado gastrointestinal clínicamente significativo es del 0.1% incrementándose a 3.9% en aquellos que solo cumplen uno de los criterios absolutos. A su vez hay otros factores que incrementan la probabilidad de tener sangrado gastrointestinal por estrés. La acumulación de factores de riesgo incrementa las probabilidades de sangrado⁸.

Indicaciones absolutas ^{1,6,10,12}

1. ARM por más de 48 horas.
2. Coagulopatía (plaquetas <50.000/uL o TP (tiempo de protrombina) o aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activado) > 20% del control, TP o aPTT >2 veces del valor control, RIN>1.5) o indicación de anticoagulación.
3. Antecedentes de úlcera gastrointestinal o sangrado dentro del año anterior a la admisión a UCI.
4. Pacientes postquirúrgicos de cirugía cardíaca (RACH (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery) $\geq$ 2 con tiempo de circulación extracorpórea prolongada, prolongado clampeo aórtico y/o tórax abierto, inestabilidad hemodinámica, falla renal aguda).*

Indicaciones relativas. Se indicará el uso de profilaxis si reúne 2 factores riesgo o más ^{1,6,10,11,12,13,14}:

5. Falla orgánica:
 - a. Falla respiratoria.
 - b. Falla renal (aumento del valor de la creatinina sérica más de 2 veces para el límite de la edad, o aumento al doble de la creatinina basal).

- c. Falla neurológica (traumatismo encéfalo craneano (TEC) grave o Glasgow <11).
 - d. Falla hepática .
 - e. Posquirúrgico de hepatectomía parcial.*
6. PIM3 (índice pediátrico de mortalidad) >10.
 7. Shock con riesgo de vida.
 8. Tiempo quirúrgico > 3 hs*
 9. Politrauma.
 10. Quemaduras (>20% de la superficie corporal).
 11. Pacientes trasplantados en UCI (post trasplante inmediato y crónicos).
 12. Pacientes con lesiones de la médula espinal.
 13. Neurocirugía.*
 14. Uso de AINES.

*Se considera el tiempo de estrés postquirúrgico (POP), hasta 48 hs luego de la cirugía.

Se recomienda

1. Discontinuar la terapia en pacientes que no presenten dos o más factores de riesgo.
2. No indicar profilaxis en pacientes que utilizan corticoides a altas dosis por cortos períodos de tiempo.
3. Considerar suspender la protección gástrica en pacientes en ARM que estén recibiendo nutrición enteral y no presenten otros factores de riesgo.

Dosis de medicamentos utilizados: **Omeprazol (or,ev)**: Dosis: Pediatría: 0,5-2 mg/kg/día c/24 hs. Dosis máxima: 20 mg/día. Adultos: 20 mg cada 24 hs. No necesita ajuste en falla renal.

Famotidina (or): Dosis: Pediatría: 0,5 mg/kg/dosis c/12 hs. Dosis máxima: 20 mg c/12hs. Adultos: 20 mg cada 12 hs. Ajustar dosis en falla renal.

Recomendamos administrar la protección gástrica por vía oral, una vez tolerada la alimentación enteral.

Para dieta cetogénica utilizar omeprazol mups, debido a que no aporta hidratos de carbono. Indicar ranitidina endovenosa **SOLO** para pacientes que tienen contraindicado omeprazol, debido a la alerta internacional de retiro del mercado de la misma.

Indicaciones absolutas

1. ARM por más de 48 h.
2. Coagulopatía (plaquetas < 50000/uL ó TP ó aPTT) > 20%
3. Antecedentes de úlcera gastrointestinal o sangrado dentro del año anterior a la admisión a UCI.
4. Pacientes post-qx de cirugía cardíaca RACH >2 con tiempo de circulación extracorpórea prolongada, prolongado clampeo aórtico y/o tórax abierto, inestabilidad hemodinámica, falla renal aguda

Figura 1: Indicaciones absolutas de profilaxis de úlcera por estrés en UCIP

Indicaciones relativas

Indicar si reúnen 2 factores de riesgo o más

1. Falla orgánica:
 - a. Falla respiratoria.
 - b. Falla renal (aumento del valor de la creatinina sérica más de 2 veces para el límite de la edad, o aumento al doble de la creatinina basal).
 - c. Falla neurológica (TEC grave o Glasgow <11).
 - d. Falla hepática.
 - e. Posquirúrgico de hepatectomía parcial.*
2. PIM3 >10.
3. Shock con riesgo de vida.
4. Tiempo quirúrgico > 3 hs*
5. Politrauma.
6. Quemaduras (>20% de la superficie corporal).
7. Pacientes trasplantados en UCI (post trasplante inmediato y crónicos).
8. Pacientes con lesiones de la médula espinal.
9. Neurocirugía.*
10. Uso de AINES.

*Considerar el tiempo de estrés POP hasta 48 hs luego de la cirugía.

Figura 2: Indicaciones relativas de profilaxis de úlcera por estrés en UCIP

Recomendaciones generales

1. Discontinuar la terapia en pacientes que no presenten dos o más factores de riesgo.
2. No indicar profilaxis en pacientes que utilizan corticoides a altas dosis por cortos períodos de tiempo.
3. Considerar suspender la protección gástrica en pacientes en ARM que estén recibiendo nutrición enteral y no presenten otros factores de riesgo.
4. Administrar la protección gástrica por vía oral, una vez tolerada la alimentación enteral.
5. Para dieta cetogénica utilizar omeprazol mups, debido a que no aporta hidratos de carbono.
6. Indicar ranitidina endovenosa SOLO para pacientes que tienen contraindicado omeprazol.

Figura 3: Recomendaciones generales

Fármacos utilizados para la profilaxis

Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son más potentes que otros medicamentos en incrementar el pH gástrico y mantenerlo por encima de 5 debido a su mecanismo de acción y porque además poseen un efecto más duradero por ejercer un efecto permanente sobre las células parietales sin mostrar tolerancia anti-secretora ácida^{2,4,9}.

Los IBP son compuestos básicos con un pKa alrededor de 4.0 que se activan cuando el pH del medio está por debajo de su pKa. Después de la administración oral, los IBP se absorben como profármacos en el intestino delgado y entran en las células parietales gástricas desde donde alcanzan los canalículos extracelulares. En este sitio, debido al medio ácido, se transforman en la forma activa que se une selectiva e irreversiblemente al intercambiador de hidrógeno/potasio ATPasa ($H^+/K^+ATPasa$). La formación de puentes disulfuro entre el IBP y los residuos de cistina de la subunidad alfa de la ATPasa producen una inhibición de la secreción ácida basal y generada por estímulos de hasta 36 hs. Esta inhibición es dosis dependiente, se ha visto que los IBP pueden inhibir las células parietales con una dosis en bolo intravenoso. Sin embargo, la duración de la inhibición de la secreción ácida depende del área bajo la curva de la droga (concentración plasmática - tiempo dependiente)^{13,15}. No se ha evidenciado tolerancia con el uso de los IBP probablemente porque bloquean la etapa final de la secreción ácida. Sin embargo, existen trabajos en donde se evidencia que el uso de IBP (a corto y largo plazo) puede generar un efecto rebote provocando hipersecreción ácida, acidez y dispepsia luego de la supresión del tratamiento.²⁰

Se recomienda el uso de IBP por sobre el resto de la medicación anti ulcerosa mencionada (antiH2, sucralfato) debido al efecto más potente sobre la inhibición de la secreción ácida, poca tolerancia y baja incidencia de efectos adversos. Utilizar la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo posible. Re evaluar su uso en el caso de que se presenten interacciones de relevancia clínica con otros fármacos y tener en cuenta el efecto rebote luego de su supresión.

Antagonistas H2

Su mecanismo de acción se basa en la unión del fármaco al receptor de histamina en la célula parietal, generando un bloqueo competitivo y reversible del mismo. De esta manera inhibe la secreción de ácido gástrico basal y generada por estímulos; reduce la concentración de hidrogeniones y el volumen gástrico.¹⁸ Un riesgo relacionado al uso de antiH2 es el desarrollo de tolerancia, se ha descrito que la misma puede generarse luego de tan solo 7 días de tratamiento, con una eficacia reducida contra la secreción de ácido nocturna y producida por estímulos. No se ha establecido la relevancia clínica de la tolerancia pero la misma puede contribuir a la mala respuesta clínica antiH2 en algunos pacientes con enfermedad ulcerosa. La

supresión del tratamiento con antagonistas H2 también se asocia a hipersecreción ácida rebote, que puede ocurrir después del cese de uno a nueve meses de terapia con antiH2. Se han observado aumentos en la secreción ácida nocturna y en la respuesta secretora ácida a una comida. La magnitud del rebote parece reflejar el grado y duración de la inhibición secretora.²⁰

Recomendamos el uso de antagonistas H2 para prevención de úlceras por estrés sólo en pacientes que tengan el omeprazol contraindicado ó presenten interacciones de relevancia clínica entre omeprazol y otras drogas. En diciembre de 2020 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ordenó la supresión preventiva del uso y comercialización de todas las especialidades medicinales que contengan ranitidina en formas farmacéuticas orales debido a la detección de una impureza: N-Nitrosodimetilamina (NDMA), en niveles superiores a los establecidos, que posee actividad carcinogénica. Debido a esta alerta y sumado a que agencias reguladoras internacionales como la Española (AEMS) también han quitado del mercado las formas farmacéuticas endovenosas con ranitidina, sugerimos utilizar con precaución dicho principio activo.

Sucralfato

El sucralfato es un polisacárido sulfatado que forma un complejo con hidróxido de aluminio. Previene el daño mucoso agudo inducido químicamente y cura las úlceras crónicas formando un tapiz protector sobre la zona dañada sin alterar la secreción de ácido gástrico y pepsina. Al igual que los antiácidos que contienen aluminio, el sucralfato estimula la angiogénesis y la formación de tejido de granulación; también se une al tejido lesionado, estimulando la liberación de factores de crecimiento y reduciendo la llegada de ácido gástrico y pepsina a la zona lesionada. En relación a sus efectos adversos debe tenerse en cuenta que su uso crónico en pacientes críticos conlleva un riesgo aumentado de toxicidad por acumulación de aluminio. El riesgo se incrementa en pacientes con fallo renal. Los informes de casos sugieren que el sucralfato puede contribuir a la formación de bezoares esofágicos y gastrointestinales, especialmente cuando se administra junto con alimentación enteral en pacientes con trastornos de la motilidad.¹ A su vez, no se recomienda administrar el medicamento por sonda nasogástrica debido al alto riesgo de oclusión de la misma y debe tenerse en cuenta que puede unirse a otras drogas si se administra simultáneamente. No recomendamos el uso de sucralfato para profilaxis de úlcera por estrés en pacientes críticos.

OMEPRAZOL			
PK-PD 5, 13, 15, 18	Dosis profiláctica 1, 13, 16, 18	Administración 5, 15, 16, 19	Eventos adversos 1,5, 15, 18

<u>Biodisponibilidad:</u> 30-40%; mejora con la administración repetida. <u>Unión a proteínas:</u> 95%. <u>Vd:</u> 0.34-0.37 L/kg. <u>Metabolismo:</u> Hepático por CYP450, mayoritariamente por CYP2C9  y en menor grado por CYP3A4, a metabolitos inactivos; efecto de primer paso saturable. <u>Vida media:</u> 0.5-1 hs; enfermedad hepática crónica: 3 hs. <u>Eliminación:</u> 80% de sus metabolitos se excretan por orina. <u>Inicio de acción:</u> 1 hs. <u>Duración de acción:</u> 72 hs, se alcanza el 50% del efecto máximo a las 24 hs y la inhibición secretoria máxima a los 4 días. Al suspender el tto la actividad secretora se	Adultos: 20 mg cada 24 hs. Dosis máxima: 20 mg/día Pediatría: 0,5-2 mg/kg/día c/24 hs. Dosis máxima: 20 mg/día <u>Falla renal:</u> No necesita ajuste. <u>Falla hepática:</u> Considerar ajuste de dosis debido a incremento en la biodisponibilidad.	<u>Vía Oral:</u> Administrar por la mañana, 30 - 60 min antes de las comidas. La velocidad de absorción es menor con las comidas, pero no modifica la biodisponibilidad. <u>Sonda Nasogástrica:</u> Suspender la nutrición enteral 1h antes y reiniciarla 1h después de la administración. Presentaciones: - Cápsulas de 10 y 20 mg: Debe deglutirse entera, no masticar, ni triturar. La cápsula puede abrirse y los microgránulos gastrorresistentes deben tragarse enteros, mezclados con un líquido ligeramente ácido, puré de manzana o yogurt. -Comprimidos gastrorresistentes 20 mg (mups): No masticar ni triturar. Disolver en agua, agitar y administrar. (reservados para pacientes con dieta cetogénica). -Suspensión oral 2 mg/mL: Preparar con agua potable según indicaciones del fabricante y almacenar en heladera durante un máximo de 28 días. (presentación sugerida para administrar por sng). <u>Endovenosa:</u> <u>EV bolo:</u> Reconstituir el FA con 10 mL del solvente provisto por el fabricante (concentración: 4 mg/mL) y administrar la dosis en 2-5 min. Velocidad máxima: 4 mL/min (16 mg/min). Estabilidad reconstituido 4 hs a temperatura ambiente.	<u>Dermatológicos:</u> Rash (2%), eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica. <u>Gastrointestinal:</u> Síndrome de rebote de hipersecreción ácida, dolor abdominal (5%), regurgitación ácida (2%), gastritis atrófica, constipación (2%), diarrea (4%), flatulencia (3%), náuseas (4%), vómitos (3%), carcinoide gastroduodenal, gastritis atópica, diarrea por clostridium difficile, pancreatitis, pigmentación lingual. <u>Hepático:</u> Aumento de enzimas hepáticas, falla hepática, necrosis y encefalopatía hepática. <u>Otros:</u> Fiebre (33% en niños de 1 a 2 años), hipomagnesemia, deficiencia de vitamina B12, artralgias, fracturas, anemia hemolítica. <u>Respiratorio:</u> Tos, faringitis, rinitis, infección de vías aéreas superiores (2%). <u>SNC:</u> Mareos (2%), cefalea (7%), astenia (2%), debilidad. <u>Cardiovascular:</u> Fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, hiper/hipotensión.
---	---	---	---

recupera en 3 a 5 días.		EV intermitente: Reconstituir el FA y diluir en 100 mL de DX5% o SF (concentración: 0.4 mg/mL) y administrar la dosis en infusión endovenosa de 20 - 30 min. Estabilidad de 12 hs en SF y 6 hs en DX5% a Tamb.	
FAMOTIDINA			
PK-PD ¹⁸	Dosis profiláctica ¹⁸	Administración ¹⁸	Eventos adversos ^{15,18}
Absorción: Incompleta Biodisponibilidad: 40-45% Unión a proteínas: 15-20% Vd: 0 - 3 meses: 1,4 +/- 0,4 L/Kg a 1,8 +/- 0,3 L/Kg. > 3 meses - 12 años: 2,3 +/- 0,7 L/kg. Niños: 2 +/- 1,5 L/Kg. Adolescentes: 1,5 +/- 0,4 L/Kg. Adultos: 0,94 - 1,33 L/Kg. Metabolismo: 30- 35% hepático; mínimo efecto de primer paso. Vida media: 0 -3 meses: 8,1 +/- 3,5 hs a 10,5 +/- 5,4 hs. 3 - 12 meses: 4,5 +/- 1,1 hs. Niños: 3,3 +/- 2,5 hs	0,5 mg/kg/dosis cada 12 hs. Dosis máxima: 20 mg/dosis. Falla renal: Niños: TFG 30 - 50 mL/min/1.73 m ² : 0,5 mg/kg/dosis cada 24hs. TFG 10 - 29 mL/min/1.73 m ² : 0,25 mg/kg/dosis cada 24hs. TFG < 10 mL/min/1.73 m ² : 0,125 mg/kg/dosis cada 24 hs. HD-DP: 0,125 mg/kg/dosis cada 24 hs. TRRC: 0,5 mg/kg/dosis cada 24hs. Adultos: Disminuir el 50% de la dosis o administrar cada 36-48 hs.	Vía Oral: Administrar con las comidas; agitar la suspensión vigorosamente 10 a 15 segundos antes de administrar. Suspensión: Reconstituir el polvo de la suspensión con suficiente cantidad de agua. Agitar vigorosamente hasta suspender.	Cardiovascular: Arritmia, bloqueo auriculoventricular, bradiarritmia, disminución del gasto cardíaco, palpitaciones prolongación del intervalo QTc Dermatológicas: Acné, alopecia, enrojecimiento, erupción, irritación en el lugar de inyección, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, piel seca, urticaria. Endocrino-Metabólico: Galactorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia. Gastrointestinal: Constipación, diarrea, enterocolitis necrotizante, estreñimiento, malestar abdominal, náusea, pérdida de apetito, trastorno del gusto, vómitos, xerostomía. Hematológicos: Agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia. Hepáticos: Aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis, hepatomegalia, síndrome de ictericia colestásica. Inmunológicos: Anafilaxia, angioedema, hipersensibilidad.

Adolescentes: 2,3 +/- 0,4 hs. Adultos: 2,5 +/- 0,4 hs, aumenta en falla renal, si ClCr <10 mL/min, vida media > 20 hs. Anuria: 24hs Eliminación: 65- 70% sin cambios por orina. Clearance: 0 - 3 meses: 0,13 a 0,21 +/- 0,06 L/hs/Kg. > 3 meses - 12 meses: 0,49 +/- 0,17 L/hs/Kg. 1 - 11 años: 0,54 +/- 0,34 L/hs/Kg. Adolescentes: 0,48 +/- 0,14 L/hs/Kg Adultos: 0,39 +/- 0,14 L/hs/Kg. Inicio de acción: 1 hs. Efecto máximo: 1 - 4 hs. Duración de acción: 10 - 12 hs.			Musculoesqueléticos: Artralgia, calambre, dolor musculoesquelético, rabdmiolisis. Neurológicos: Confusión, convulsiones, dolor de cabeza, mareo, pérdida de equilibrio, parestesia. Oculares: Hiperemia conjuntival, trastornos oculares. Psiquiátricos: Agitación, alucinaciones, ansiedad, delirio, depresión. Reproductivos: Disfunción eréctil, libido reducida. Respiratorios: Broncoespasmo, neumonía de la comunidad y hospitalaria.
---	--	--	---

✳ Los pacientes pueden dividirse en tres grupos según el polimorfismo CYP2C19: metabolizadores extensos homocigotos, metabolizadores extensos heterocigotos y metabolizadores pobres. Los metabolizadores extensos tienen un AUC más bajo que los metabolizadores lentos y por lo tanto requieren dosis más altas de omeprazol para lograr una adecuada supresión de la secreción ácida. Además, hay una mayor tasa de no respondedores entre metabolizadores extensos ¹³.

Administración vía oral

Recomendamos administrar la protección gástrica por vía oral, una vez tolerada la alimentación enteral.

Una consideración a tener en cuenta a la hora de la administración oral de antiácidos en pacientes críticos es su potencial malabsorción. Como estos fármacos deben ser absorbidos para ejercer efecto farmacológico los pacientes deben contar con un tracto gastrointestinal (TGI) funcionando (buena tolerancia a la nutrición enteral sin náuseas, vómitos, distensión abdominal o diarrea)¹. En general, se cree que la tolerancia a la nutrición enteral transmite el regreso de la función absorptiva del tracto GI¹⁷.

Aunque no han sido bien estudiadas puede haber potenciales interacciones entre la alimentación enteral y la medicación administrada vía oral o por SNG que pueden resultar en disminución de la absorción de la medicación y/o taponamiento de la sonda. Cuando la alimentación enteral es intermitente se recomienda administrar los protectores gástricos alejados de la misma (en diferentes momentos), y si se utiliza una alimentación enteral continua es aconsejable suspender temporariamente la nutrición para administrar la medicación y lavar la sonda con agua antes y después de la administración de la misma¹.

Interacciones

Clasificación de las interacciones¹⁵:

1. **CONTRAINDICADO (C)**: Los fármacos están contraindicados para su uso simultáneo.
2. **IMPORTANTE (I)**: La interacción puede causar la muerte y/o requerir intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves.
3. **MODERADA (M)**: La interacción puede agravar la condición del paciente y/o requerir una alteración de la terapia.
4. **LIMITADA (L)**: La interacción puede tener efectos clínicos limitados. Los síntomas pueden incluir un aumento de la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos pero, en general, no requerirán una alteración importante de la terapia.

OMEPRAZOL Es sustrato menor de CYP2A6, 2C9 y 2D6 y mayor de 2C19, 3A4. Es inhibidor débil de CYP1A2, 2D6, 3A4 y moderado de 2C9 y 2C19. Es inductor débil de CYP1A2 ¹⁷		
Fármaco	Efecto	Conducta clínica
Atazanavir ^{15,16}	Reduce los niveles plasmáticos de atazanavir.	Evitar el uso de omeprazol.
Clopidogrel ^{15,16,17}	Disminuye los niveles plasmáticos del metabolito activo, disminuyen los efectos antiagregantes del clopidogrel.	Evitar el uso de omeprazol.

Escitalopram ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de escitalopram.	Considerar usar dosis menores de escitalopram.
Ketoconazol ^{15,16}	Disminuye los niveles plasmáticos de ketoconazol.	Si su uso simultáneo está justificado administrar el ketoconazol con una bebida ácida (cola/jugo de naranja).
Metotrexato ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de metotrexato ya que disminuye su eliminación. Incrementa su toxicidad.	Evitar el uso de omeprazol.
Micofenolato mofetilo (MMF) ^{15,17}	Disminuye los niveles plasmáticos de micofenolato (ácido micofenólico) afectando la disolución y absorción de MMF.	Monitorizar niveles de ac. micofenólico, pueden ser necesarias dosis mayores de MMF para alcanzar su efecto inmunosupresor. La efectividad del micofenolato sódico (comprimidos con cubierta entérica) no se ve afectada por la administración concomitante de omeprazol.
Ritonavir ¹⁵	Disminuye los niveles plasmáticos de omeprazol.	Usar dosis más altas de omeprazol en pacientes sintomáticos (dosis máxima: 40 mg/día).
Saquinavir ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de saquinavir.	Evitar el uso de omeprazol.
Tacrolimus ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de tacrolimus.	Evitar su uso concomitante. Si es necesario, monitorizar los niveles de tacrolimus.
Voriconazol ^{15,17}	Aumenta los niveles plasmáticos de voriconazol/omeprazol.	Monitorizar los niveles de voriconazol. Evitar su uso concomitante ó administrar la mitad de la dosis diaria de omeprazol en pacientes que reciben dosis de 40 mg ó más e inician tratamiento con voriconazol. Monitorizar la aparición de efectos adversos de omeprazol.
Carbamazepina ¹⁵	Aumenta los niveles plasmáticos de carbamazepina.	Monitorizar la aparición de efectos adversos de carbamazepina. Puede ser necesario reducir su dosis.
Ciclosporina ^{15,17}	Aumenta los niveles plasmáticos de ciclosporina.	Monitorizar los niveles de ciclosporina.

Diazepam ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de diazepam y prolonga sus efectos, disminuyendo su metabolismo y eliminación.	Considerar utilizar dosis más bajas o cambiar a una benzodiacepina que se elimine por glucuronidación hepática (lorazepam).
Digoxina ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de digoxina ya que incrementa su absorción.	Monitorizar los niveles de digoxina y aparición de efectos adversos, particularmente en pacientes que inician o suspenden tratamiento con omeprazol.
Fenitoína ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de fenitoína.	Monitorizar los niveles de fenitoína y la aparición de efectos adversos.
Fluconazol ¹⁵	Aumenta los niveles plasmáticos de omeprazol.	Precaución en pacientes que reciben altas dosis de omeprazol.
Hierro ¹⁵	Disminuye los niveles plasmáticos del hierro por disminuir su absorción gastrointestinal.	Considerar la administración de hierro EV.
Itraconazol ^{15,16}	Disminuye los niveles plasmáticos de itraconazol.	Administrar el itraconazol junto con una bebida ácida (cola/jugo de naranja) 1 hs antes o 2 hs después de los antiácidos.
Levotiroxina ¹⁵	Disminuye los niveles plasmáticos de levotiroxina por disminuir su absorción.	Administrar la levotiroxina 4 hs antes o después del omeprazol.
Posaconazol ^{15,16}	Disminuye los niveles plasmáticos de posaconazol.	Evitar el uso de omeprazol.
Propranolol ¹⁵	Aumenta los niveles plasmáticos de propranolol.	Monitorizar la aparición de efectos adversos de propranolol.
Raltegravir ^{15,16}	Aumenta los niveles plasmáticos de raltegravir.	Evitar el uso de omeprazol.
Warfarina ¹⁵	Elevación del RIN y mayor efecto anticoagulante.	Medir TP y RIN cuando se agrega omeprazol al tratamiento, se suspende o se modifica la dosis.
Claritromicina ¹⁶	Aumentan los niveles plasmáticos de ambas drogas	
FAMOTIDINA		
Fármaco	Efecto	Conducta clínica

Saquinavir ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Tioridazina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y de arritmias ventriculares.	Evitar el uso concomitante.
Amiodarona ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y torsadas de puntas.	Evitar el uso concomitante. Debido a la vida media prolongada de la amiodarona esta interacción es probable luego de discontinuarla.
Aripiprazol ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y torsadas de puntas.	Evitar el uso concomitante.
Atazanavir ¹⁵	Disminuye los niveles de atazanavir.	Evitar el uso concomitante.
Claritromicina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc	Evitar el uso concomitante.
Cloroquina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, arritmias ventriculares y torsadas de puntas. El riesgo aumenta con altas dosis de cloroquina.	Evitar el uso concomitante.
Clozapina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, torsadas de puntas, arritmias ventriculares, paro cardíaco y muerte súbita.	Evitar el uso concomitante. Controlar electrolitos. Discontinuar clozapina si el intervalo QTc es mayor a 500 mseg.
Domperidona ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, arritmias ventriculares y muerte súbita, en particular con dosis de domperidona mayores a 30 mg/día.	Evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar esta combinación, iniciar domperidona a la menor dosis posible. Discontinuar la domperidona si el paciente presenta mareos, palpitaciones, síncope o convulsiones.
Efavirenz ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Escitalopram ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Hidroxocloroquina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Ivabradina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.

Fluconazol ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Fluoxetina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante, o realizar ECG al inicio o durante el tratamiento
Foscarnet ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante. Si la coadministración es necesaria, realizar ECG y medir electrolitos periódicamente.
Hidroxicina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Ketoconazol ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc. Disminuye la eficacia del ketoconazol por disminución de la absorción gástrica.	Evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar esta combinación, administrar ketoconazol con bebidas ácidas (por ej bebidas colas dietéticas) y realizar monitoreo del ECG.
Levofloxacin ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, torsadas de puntas, arritmias ventriculares.	Evitar el uso concomitante.
Metadona ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante. Si se administra hacer monitoreo intensivo del ECG.
Metronidazol ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Mirtazapina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, torsadas de puntas, arritmias ventriculares y muerte súbita.	Evitar el uso concomitante.
Moxifloxacin ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y torsadas de puntas.	Evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar, no superar la dosis ni la velocidad de infusión recomendada de la moxifloxacin.
Octreótido ¹⁵	Disminuye la efectividad del octreotide por elevación del pH gástrico.	Aumentar dosis de octreótido.
Ondansetron ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Posaconazol ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.

Quetiapina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc.	Evitar el uso concomitante.
Sertralina ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y arritmias ventriculares.	Evitar el uso concomitante.
Tacrolimus ¹⁵	Mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc y torsadas de puntas.	Evitar el uso concomitante. Si no se puede evitar, dosar tacrolimus, realizar ECG y monitorizar valores de electrolitos (magnesio, potasio y calcio).
Ciclosporina ¹⁵	Disminuye los niveles de ciclosporina.	Monitorizar los valores de ciclosporina.
Itraconazol ¹⁵	Disminuye las concentraciones plasmáticas de itraconazol, debido a que disminuye su absorción por aumento de pH.	Administrar el itraconazol con bebidas ácidas.

Conclusiones

Se identificaron qué clase de pacientes que están internados en terapia intensiva pediátrica deben recibir profilaxis de úlcera por estrés y el tiempo de uso. Los fármacos de elección son los IBPs o la famotidina. De esta manera se espera reducir el mal uso de estos fármacos.

Bibliografía

1. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis Am J Health-Syst Pharm. 1999; 56:347-79.
2. Mehrdad Solouki et al. Comparison between the Preventive Effects of Ranitidine and Omeprazole on Upper Gastrointestinal Bleeding among ICU Patients. Tanaffos (2009); 8(4): 37-42.
3. Susan M. Grant, Heather D. Langtry and Rex N. Brogden. Ranitidine. An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Peptic Ulcer Disease and Other Allied Diseases. Drugs (1989)37:801-870 0012-6667/89/0006-0801
4. Ibrahim E, Koptan G. The Effectiveness of Standard Single Dose Omeprazole vs. High Dose Continuous Infusion in High-risk Critically Ill Patients. J Anesth Clin Res 2018, 9:4. DOI: 10.4172/2155-6148.1000819.
5. Ogasawara et al . Impact of the stress ulcer prophylactic protocol on reducing the unnecessary administration of stress ulcer medications and gastrointestinal bleeding: a single center, retrospective pre-post study. Journal of Intensive Care (2020) 8:10.
6. R Behrens et al, Frequency of stress lesions of the upper gastrointestinal tract in paediatric patients after cardiac surgery: effects of prophylaxis.Br Heart 1994;72:186-189.

7. Ahmed F. Hawwa, Jeffrey S. Millership, Mike D. Shields, Paul M. Westwood, Shirish Yakkundi, Anthony J. Nunn, Henry L. Halliday, Paul S. Collier, Gillian Thurley, James C. McElnay. Prophylactic ranitidine treatment in critically ill children – a population pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacology* 75:5/1265–1276. DOI:10.1111/j.1365-2125.2012.04473.x
8. Donald R. Duerksen. Stress-related mucosal disease in critically ill patients. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Vol. 17, No. 3, pp. 327–344, 2003.
9. Alshamsi et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care* (2016) 20:120.
10. Araujo TE, Vieira SM, Carvalho PR. Stress ulcer prophylaxis in pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):525-530. doi:10.2223/JPED.2046
11. Weiss, Scott L et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine*: February 2020 - Volume 21 - Issue 2 - p e52-e106.
12. Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit – Adult/Pediatric/Neonatal – Inpatient Clinical Practice Guideline. UW Health. University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority. 2017
13. Maria Jose Solana, Jesús López-Herce. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in critically ill paediatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Springer Verlag, 2009, 66 (4), pp.323-330.10.1007/s00228-009-0774-9 . hal-00550734
14. Hossein Khalili et al. Descriptive Analysis of a Clinical Pharmacy Intervention to Improve the Appropriate Use of Stress Ulcer Prophylaxis in a Hospital Infectious Disease Ward. *JMCP* March 2010 Vol. 16, No. 2.
15. Micromedex 2.0 (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com>. Fecha de consulta 31/05/2020.
16. British National Formulary (BNF) 65 March 2013 - September 2013. British medical association. Royal Pharmaceutical Society.
17. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. *Crit Care Clin* 22 (2006) 255– 271
18. Carol K. Taketomo, Jane H. Hodding, Donna M. Kraus. Manual de prescripción pediátrica y neonatal 22a edición. Lexicomp 2015..
19. KLOMEPRAX. Omeprazol polvo para solución inyectable IV e infusión. KLONAL. Información del producto. Fecha de la última revisión 12/2014.
20. Uptodate. Physiology of gastric acid secretion. Literature review current through: Mar 2022.

21. Disposición 9209/2020 ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS TECNOLOGÍA MÉDICA. Boletín oficial. 24/12/2020. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239187/20201224>
22. Actualización sobre la suspensión de los medicamentos con ranitidina y cese de su formulación magistral. AEMPS ICM (CONT) 01/2022 febrero 2022.

