



ORIGINAL

Profilaxis de las úlceras de estrés en niños críticos: necesidad de replantear su uso rutinario



Sohair Sayed Abu El-Ella, Muhammad Said El-Mekawy* y Ali Mohamed Selim

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Menofia, Shibin el-Kom, Egipto

Recibido el 19 de octubre de 2020; aceptado el 11 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 6 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Ensayo clínico controlado aleatorio; Úlcera de estrés; Omeprazol; Pediátrico; Inhibidores de la bomba de protones; Neumonía asociada a ventilación; Bacteriemia; Hemorragia digestiva

Resumen

Introducción: La profilaxis de las úlceras por estrés (PUE) se utiliza comúnmente en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (PICU). Sin embargo, no hay pruebas sólidas que apoyen esta práctica y se necesitan urgentemente ensayos clínicos controlados aleatorios (ECCA) pediátricos. Nuestro objetivo fue evaluar el valor de la PUE con omeprazol en pacientes críticos pediátricos.

Pacientes y métodos: Ensayo controlado aleatorizado abierto, con inclusión de 144 niños ingresados en la UCI con una puntuación en la escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA) inferior a 16. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir omeprazol para el PUE o a no recibir profilaxis. La variable de resultado principal fue el desarrollo de hemorragia digestiva alta o infecciones nosocomiales.

Resultados: La frecuencia de hemorragia gastrointestinal fue del 27,1%, aunque solo desarrollaron hemorragia clínicamente significativa el 5,6% de los pacientes. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de hemorragia entre los grupos de profilaxis y de control (27,8 vs. 26,4%; $p = 0,85$). Tampoco surgieron diferencias significativas en la incidencia de la neumonía asociada al ventilador (NAV) entre ambos grupos (9,6 vs. 8,3%; $p = 0,77$). La incidencia de bacteriemia asociada a catéter venoso central (BACVC) fue mayor en el grupo de profilaxis en comparación con el grupo de control (30,6 vs. 12,5%; $p = 0,014$). Ningún paciente desarrolló diarrea por *Clostridium difficile*. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad, la duración de la estancia en la UCIP o la duración de la ventilación mecánica. La ventilación mecánica fue un predictor independiente de hemorragia (OR 6,4; IC 95%: 2,73-14,9).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mohamed.elmakawi@med.menofia.edu.eg (M. Said El-Mekawy).

Conclusión: En pacientes ingresados en la UCIP con disfunción orgánica de leve a moderada, el uso de omeprazol parece ineficaz para la prevención del sangrado gastrointestinal a la vez que aumenta el riesgo de BACVC. Se recomienda restringir el PUE a niños sometidos a ventilación mecánica.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

KEYWORDS

Randomized controlled trial; Stress ulcer; Omeprazole; Paediatric; Proton pump inhibitor; Ventilator-associated pneumonia; Bloodstream infection; Gastrointestinal bleeding

Stress ulcer prophylaxis for critically ill children: Routine use needs to be re-examined

Abstract

Introduction: Stress ulcer prophylaxis (SUP) is commonly used in Paediatric Intensive Care Units (PICUs). However, strong evidence for this practice is lacking and there is a dire need for paediatric randomized controlled trials (RCTs). Our aim was to assess the usefulness of SUP with omeprazole in critically ill children.

Patients and methods: We conducted a randomized, controlled open-label trial, including 144 children admitted into a PICU with a paediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) score of less than 16. We randomly allocated patients to SUP with omeprazole or no SUP. The primary outcome was development of upper gastrointestinal bleeding or nosocomial infection. **Results:** The incidence of gastrointestinal bleeding was 27.1%, but clinically significant bleeding developed in only 5.6% of patients. We did not find a significant difference in the incidence of bleeding between the prophylaxis and control groups (27.8 vs. 26.4%; $p = 0.85$). We also did not find a significant difference between the group in the incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) (9.6 vs. 8.3%; $p = 0.77$). The incidence of central line-associated bloodstream infection (CLABSI) was higher in the prophylaxis group compared to the control group (30.6% vs. 12.5%; $p = 0.014$). None of the patients developed *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. We did not find significant differences in mortality, length of PICU stay or duration of mechanical ventilation. Mechanical ventilation was an independent predictor of bleeding (OR 6.4; 95% CI, 2.73-14.9).

Conclusion: In PICU patients with mild to moderate organ dysfunction, omeprazole does not seem to be useful for prevention of gastrointestinal bleeding while at the same time increasing the risk of CLABSI. Thus, we recommend restricting SUP to mechanically ventilated children.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La hemorragia digestiva alta es común en niños críticamente enfermos, con una incidencia aproximada del 10% que aumenta hasta aproximadamente el 51% con el uso de ventilación mecánica. Los factores de riesgo incluyen la coagulopatía, el fallo orgánico, la insuficiencia respiratoria, presiones altas de ventilación y una puntuación alta en la escala del riesgo de mortalidad pediátrico (*Pediatric Risk of Mortality*, PRISM) de 10 o más puntos^{1,2}. Algunas de estos eventos son clínicamente significativos, causando shock o requiriendo transfusiones de sangre.

Aunque aún no se conoce bien, se cree que la fisiopatología de las úlceras de estrés difiere de la de las úlceras pépticas, con intervención de factores tales como las lesiones mucosas isquémicas y por reperfusión. Los fármacos supresores de ácido tienen el potencial de prevenir las úlceras de estrés, y se ha demostrado el efecto protector de un pH intragástrico superior a cuatro³. En consecuencia, la profilaxis de las úlceras de estrés (PUE) ha ganado popularidad en las unidades de cuidados intensivos de adultos y pediátricas, y su indicación más frecuente

es la ventilación mecánica. No obstante, el uso rutinario de PUE en todos los pacientes críticos está también muy extendido^{4,5}.

Para la PUE se vienen utilizando distintos fármacos, incluyendo inhibidores de la bomba de protones (IBP), antagonistas del receptor H2 (anti-H2) y el sucralfato, de los que los primeros han mostrado la mayor eficacia en adultos⁶. El omeprazol es el IBP utilizado más comúnmente para la PUE, aunque esta no es una de las indicaciones autorizadas para este fármaco.

La PUE no está exenta de riesgos: el aumento del pH gástrico conseguido por los IBP o los anti-H2 puede favorecer la colonización del estómago por patógenos. A continuación, la regurgitación o colonización retrógrada de la faringe y la tráquea pueden aumentar el riesgo de neumonía asociada a la ventilación (NAV)^{7,8}. También se ha especulado que la pérdida del efecto bacteriostático del jugo gástrico combinada con el frecuente uso de antibióticos en pacientes críticos podría incrementar el riesgo de diarrea asociada a *Clostridium difficile*⁹.

La literatura previa sobre la PUE en niños críticamente enfermos es escasa, con pocos datos obtenidos mediante

ensayos clínicos controlados aleatorios (ECCA). Por ello, el objetivo de nuestro ensayo se centró en evaluar la seguridad y eficacia de la PUE con omeprazol, el fármaco empleado con mayor frecuencia para la PUE en niños críticamente enfermos.

Pacientes y métodos

Ensayo controlado aleatorizado abierto realizado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario de Menafia entre enero de 2019 y septiembre de 2020. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de Menafia, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de los participantes.

Todos los niños críticamente enfermos ingresados en la UCIP se consideraron elegibles para el estudio. Los criterios de exclusión incluyeron la edad inferior a un mes o superior a 16 años, la presencia de hemorragia digestiva alta en el momento del ingreso en la UCIP, la presencia de trastornos hemorrágicos de base (como la hemofilia o la púrpura) y la administración de PUE previa al ingreso en la UCIP. También se excluyó a pacientes con puntuaciones en la escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA) ≥ 16 , por existir datos que demuestran su asociación con un riesgo mayor de sangrado gastrointestinal, por lo que todos ellos recibieron PUE.

Al ingreso, se asignó aleatoriamente a cada paciente al grupo de profilaxis o de control. Se empleó un método de aleatorización en bloques para conseguir una asignación homogénea de participantes en los dos grupos del estudio a través del sitio web <https://www.graphpad.com/quickcalcs/randMenu/>.

Calculamos que una muestra de 72 pacientes por grupo ofrecería un poder estadístico del 84%, con una probabilidad de error tipo I (nivel alfa) de 0,05 y una proporción esperada de sangrado gastrointestinal de 1/2,5.

Los pacientes en el grupo de profilaxis recibieron omeprazol en las primeras cuatro horas de ingreso en la UCIP a una dosis de 1 mg/kg/día por vía intravenosa. Los pacientes en el grupo de control no recibieron ningún tipo de PUE. Los participantes no fueron cegados al tratamiento asignado.

En pacientes del grupo de control que desarrollaron hemorragia digestiva durante la estancia en la UCIP, se administró omeprazol para su tratamiento. En los pacientes del grupo de profilaxis que desarrollaron hemorragia digestiva durante la PUE, se aumentó la dosis de omeprazol a 3,5 mg/kg/día.

El tratamiento con omeprazol se interrumpió una vez los pacientes mejoraron, considerándose mejoría el no necesitar soporte vasoactivo, la retirada de ventilación mecánica con cambio a soporte respiratorio de menor nivel y la progresión de la nutrición enteral a dos tercios del aporte energético total.

Los pacientes fueron sometidos a una evaluación detallada, y el diagnóstico de sepsis se basó en los criterios publicados en el consenso de la Conferencia Internacional de Sepsis Pediátrica¹⁰. La gravedad al ingreso en la UCIP se evaluó mediante la escala pSOFA (puntuación posible, 0-24)¹¹ a las 24 horas de estancia. El seguimiento de cada paciente

finalizó al alta de la UCIP, y la variable principal de estudio fue el desarrollo de hemorragia digestiva alta durante la PUE o de infecciones tales como neumonía nosocomial (NN), NAV, bacteriemia asociada a catéter venoso central (BACVC) infección por *C. difficile* con diarrea. Las variables secundarias fueron la mortalidad en la UCIP, la estancia en la UCIP y la duración de la ventilación mecánica.

Se definió hemorragia digestiva alta manifiesta como la presencia de hematemesis, melenas o restos de sangre en aspirados nasogástricos («posos de café»). La hemorragia digestiva se consideró clínicamente significativa en caso de causar shock o empeorarlo o de requerir transfusión urgente de concentrado de hemáties.

La NAV se definió según los criterios establecidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹² como neumonía desarrollada más de dos días tras la iniciación de la ventilación mecánica invasiva, con el ventilador conectado en la fecha del evento o el día previo. Las neumonías desarrolladas al menos dos días después del ingreso hospitalario en ausencia de intubación endotraqueal se consideraron casos de neumonía nosocomial (NN).

Se definió BACVC como la presencia de bacteriemia primaria en pacientes portadores de catéter central en algún momento del período de 48 horas precedente al desarrollo de la infección y sin relación aparente con otro foco infeccioso en contacto con el torrente sanguíneo¹³. La diarrea asociada a *C. difficile* se diagnosticó mediante la detección de toxina de *C. difficile* en heces.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas, que no seguían una distribución normal, se expresan como mediana y rango intercuartílico. La asociación entre variables cualitativas se evaluó por medio de la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó la U de Mann-Whitney para comparar dos variables cuantitativas sin distribución normal. Las variables en las que se objetivaron diferencias significativas entre los pacientes que desarrollaron sangrado y los que no lo desarrollaron se evaluaron con más detalle mediante regresión logística univariante. Se realizó ajuste por variables de confusión mediante modelos de regresión logística multivariante. La significación estadística se definió como un *p*-valor $< 0,05$ a dos colas. En análisis estadístico se realizó con el software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 23 (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

Resultados

Características de la muestra

Se incluyó a 144 pacientes: 72 asignados a PUE con omeprazol (grupo de profilaxis) y 72 a no recibir PUE (grupo de control).

La asignación de los pacientes a ambos grupos se realizó con apareamiento (tabla 1). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la frecuencia de enfermedades crónicas complejas, sepsis, coagulopatía, ventilación mecánica invasiva o administración de esteroides. Tampoco hubo diferencias significativas en las

Tabla 1 Características demográficas, clínicas y analíticas de la población de estudio

Variable	Grupo de profilaxis (n = 72)	Grupo de control (n = 72)	Muestra total (N = 144)	p-valor
Edad, meses	24 (7-106,5)	24 (6-72)	24 (6-84)	0,87
Varón	34 (47,2%)	40 (55,6%)	74 (51,4%)	0,4
Peso, kg	11,5 (7,1-21,1)	10,9 (6-20,8)	11 (7-20,4)	0,57
Malnutrición	20 (27,8%)	25 (34,7%)	45 (31,3%)	0,37
Categoría al ingreso				
Sepsis	16 (22,2%)	14 (19,4%)	30 (20,8%)	
SRIS no infeccioso	17 (23,6%)	12 (16,7%)	29 (20,1%)	0,46
Sin SRIS	39 (54,2%)	46 (63,9%)	85 (59%)	
Enfermedad crónica compleja^a	28 (38,9%)	33 (45,8%)	61 (42,4%)	0,39
Razón principal de ingreso en UCIP				
Respiratoria	24 (33,3%)	25 (34,7%)	49 (34%)	
Neurológica	24 (33,3%)	20 (27,8%)	44 (30,6%)	0,84
Cardíaca	8 (11,1%)	12 (16,7%)	20 (13,9%)	
Metabólica	5 (6,9%)	5 (6,9%)	10 (6,9%)	
Renal	2 (2,8%)	1 (1,4%)	3 (2,1%)	
Gastrointestinal	2 (2,8%)	1 (1,4%)	3 (2,1%)	
Infecciosa	3 (4,2%)	4 (5,6%)	7 (4,9%)	
Otras ^b	4 (5,6%)	4 (5,6%)	8 (5,6%)	
Administración de esteroides^c	5 (6,9%)	3 (4,2%)	8 (5,6%)	0,72
pSOFA	4 (2-5)	4 (2-5)	4 (2-5)	0,94
VM invasiva	28 (38,9%)	23 (31,9%)	51 (35,4%)	0,38
Coagulopatía	13 (18,1%)	10 (13,9%)	23 (16%)	0,49
Duración de PUE, días	6 (4-10,8)	NA	NA	NA
PCR, mg/dl	5 (4-24,8)	12 (5-48)	7,2 (4-44,5)	0,14
Hemoglobina, g/dL	10,4 (9,3-11,9)	10,6 (9,3-11,7)	10 (9,3-11,9)	0,79
Leucocitos, 1000/ μ L	10,85 (8,03-16,11)	10,55 (5,5-14,78)	10,65 (7,22-15,3)	0,28
Plaquetas, 1000/ μ L	268 (191,8-374,3)	321,5 (191,5-451)	298 (191,5-398,8)	0,19
Creatinina, mg/dL	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,7)	0,4 (0,3-0,62)	0,65
ALT, U/l	23 (15,5-41,5)	27 (17-49,5)	25 (16,8-45,3)	0,52
Albumina, g/dL	3,7 (2,9-4)	3,8 (3,3-4)	3,7 (3,1-4,2)	0,46

ALT, alanina aminotransferasa; NA, no aplica; PCR, proteína C reactiva; pSOFA, escala *Sequential Organ Failure Assessment* pediátrica; PUE, profilaxis de úlceras de estrés; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos; VM, ventilación mecánica.

Datos expresados como mediana (rango intercuartílico) o frecuencia absoluta (porcentaje).

^a Incluye cáncer, cardiomiopatías, parálisis cerebral, epilepsia, fibrosis quística, inmunodeficiencias y otras.

^b Incluye traumatismo, envenenamiento, alergias y enfermedades quirúrgicas, del tejido conectivo y vasculares.

^c Excluye la administración de dexametasona durante 24 horas para prevenir el estridor postextubación.

puntuaciones en la escala pSOFA. La mayoría de los pacientes ingresaron por enfermedades respiratorias o neurológicas. Solo dos ingresaron por enfermedades quirúrgicas (uno por grupo). La muestra no incluyó ningún paciente con COVID-19, ya que su tratamiento no está permitido en nuestro hospital. La duración media de la PUE fue de seis días.

Un total de ocho pacientes en la muestra recibieron esteroides, de los que tres fueron controles.

Eficacia de la profilaxis de las úlceras de estrés

La incidencia de hemorragia digestiva alta manifiesta fue del 27,1%, aunque solo el 5,6% de los pacientes desarrollaron sangrado clínicamente significativo. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de sangrado gastrointestinal o la necesidad de transfusiones de sangre entre los grupos de profilaxis y de control (tabla 2).

Seguridad de la profilaxis de las úlceras de estrés

Como muestra la tabla 2, no hubo diferencias significativas en la incidencia de NAV o NN entre los grupos de profilaxis y de control. Ninguno de los pacientes transferidos a la UCIP desde la planta de pediatría desarrolló NN en las primeras 48 horas de estancia en la UCIP.

La incidencia de BACVC fue significativamente mayor en el grupo de profilaxis. Ninguno de los pacientes tuvo diarrea asociada a *C. difficile*.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad, estancia en la UCIP (en supervivientes), estancia hospitalaria o duración de la ventilación mecánica entre los grupos de profilaxis y de control.

Tabla 2 Eficacia y seguridad de la profilaxis de úlceras de estrés

Variable	Grupo de profilaxis (n = 72)	Grupo de control (n = 72)	Muestra total (N = 144)	p-valor
Sangrado GI	20 (27,8%)	19 (26,4%)	39 (27,1%)	0,85
<i>Sangrado GI</i>				
Clínicamente significativo	5 (6,9%)	3 (2,8%)	8 (5,6%)	0,54
Clínicamente no significativo	15 (20,8%)	16 (22,2%)	31 (21,5%)	
Sin sangrado	52 (72,2%)	53 (73,6%)	105 (72,9%)	
NN	8 (11,1%)	8 (11,1%)	16 (11,1%)	1
NAV	7 (9,6%)	6 (8,3%)	13 (9%)	0,77
BACVC	22 (30,6%)	9 (12,5%)	31 (21,5%)	0,014*
<i>Diarrea asociada a C. difficile</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
SDRA	4 (5,6%)	1 (1,4%)	5 (3,5%)	0,37
<i>Transfusión de sangre</i>	25 (34,7%)	21 (29,2%)	46 (31,9%)	0,47
<i>Duración de ventilación mecánica, días</i>	0 (0-3)	0 (0-3)	3 (0-3)	0,64
<i>Mortalidad en UCIP</i>	9 (12,5%)	10 (13,9%)	19 (13,2%)	0,81
<i>Estancia en UCIP, días</i>	6 (4-13)	6 (4-10)	6 (4-13)	0,61
<i>Estancia hospitalaria, días</i>	9 (6-15)	8 (6-14)	9 (6-14,8)	0,39

BACVC, bacteriemia asociada a catéter venoso central; GI, gastrointestinal; NAV, neumonía asociada a la ventilación mecánica; NN, neumonía nosocomial; SDRA, síndrome de distrés respiratorio agudo.

Datos expresados como mediana (rango intercuartílico) o frecuencia absoluta (porcentaje).

* Estadísticamente significativo.

Tabla 3 Características de los pacientes con y sin sangrado gastrointestinal

Variable	Con sangrado GI (n = 39)	Sin sangrado GI (n = 105)	p-valor
Edad, meses	18 (9-102)	24 (5,3-84)	0,84
Varón	19 (48,7%)	55 (52,4%)	0,70
Peso, kg	10,5 (6,5-20,5)	11 (7-21,1)	0,76
<i>Categoría al ingreso</i>			
Sepsis	17 (43,6%)	68 (64,8%)	0,041*
SRIS no infeccioso	9 (23,1%)	20 (19%)	
Sin SRIS	13 (33,3%)	17 (16,2%)	
<i>Razón principal de ingreso en UCIP</i>			
Respiratoria	13 (33,3%)	36 (34,3%)	0,27
Neurológica	11 (28,2%)	33 (31,4%)	
Cardíaca	5 (12,8%)	15 (14,3%)	
Metabólica	3 (7,7%)	7 (6,7%)	
Renal	0 (0%)	3 (2,9%)	
Gastrointestinal	0 (0%)	3 (2,9%)	
Infecciosa	4 (10,3%)	3 (2,9%)	
Otras**	3 (7,7%)	5 (4,8%)	
PUE	20 (51,3%)	52 (49,5%)	0,85
<i>Ventilación mecánica invasiva</i>	27 (69,2%)	24 (22,9%)	< 0,001*
<i>Coagulopatía</i>	8 (20,5%)	15 (14,3%)	0,37
pSOFA	5 (3-6)	4 (2-5)	0,024*

GI, gastrointestinal; pSOFA, escala *Sequential Organ Failure Assessment* pediátrica; PUE, profilaxis de úlceras de estrés; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos.

* Estadísticamente significativo.

** Incluye traumatismo, envenenamiento, alergias y enfermedades quirúrgicas, del tejido conectivo y vasculares.

Factores de riesgo asociados al sangrado gastrointestinal

La puntuación mediana en la escala pSOFA, la incidencia de sepsis y la proporción de pacientes que necesitaron ventilación mecánica fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que desarrollaron hemorragia digestiva

([tabla 3](#)), asociaciones confirmadas en el análisis de regresión univariante. En el análisis multivariante, la ventilación mecánica fue la única variable que se mantuvo como predictor independiente de sangrado ([tabla 4](#)).

Tabla 4 Factores de riesgo de sangrado gastrointestinal

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	p-valor	OR ajustada (IC 95%)	p-valor
SRIS no infeccioso	1,8 (0,70-4,65)	0,22	1,1 (0,38-3,19)	0,86
Sepsis	3,05 (1,25-7,49)	0,015*	1,93 (0,71-5,3)	0,20
pSOFA	1,22 (1,03-1,43)	0,022*	1,15 (0,96-1,39)	0,13
Ventilación mecánica invasiva	7,59 (3,35-17,2)	< 0,001*	6,4 (2,73-14,9)	< 0,001*

IC, intervalo de confianza; OR, *odds ratio*; pSOFA, escala *Sequential Organ Failure Assessment* pediátrica; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

* Estadísticamente significativo.

Discusión

La PUE es una intervención frecuente en niños críticamente enfermos, y su uso varía de manera considerable entre las distintas UCIP, lo que refleja la incertidumbre existente con respecto a sus riesgos y beneficios¹⁴.

El presente es uno de los pocos ECCA pediátricos enfocados en este tema y el único del que tenemos conocimiento que evalúa la utilidad del omeprazol¹⁵.

En nuestro estudio, el uso de omeprazol para la PUE no consiguió reducir la incidencia de sangrado gastrointestinal, mientras que una revisión sistemática que agregó los datos de dos ensayos clínicos pediátricos pequeños encontró que la PUE era significativamente más efectiva en la prevención de hemorragia digestiva que la «falta de tratamiento». Sin embargo, cuando los datos de ambos ensayos se combinaron con los de un tercer ensayo pequeño que comparó el «tratamiento» con el «placebo», los autores no encontraron diferencias significativas¹⁶.

Hay que resaltar que el estudio solo incluyó a niños con disfunción orgánica de leve a moderada (puntuación pSOFA < 16), por lo que es posible que niños con enfermedad más grave puedan beneficiarse de la PUE. Además, la muestra fue heterogénea, y es probable que la utilidad de la PUE varíe entre subgrupos de pacientes, como demuestra un reciente estudio observacional en el que no hubo ningún caso de hemorragia clínicamente significativa en niños ingresados por crisis asmática que recibieron o no recibieron PUE¹⁷.

La NAV es uno de los posibles problemas que pueden llevar a evitar la PUE con base en los hallazgos de estudios observacionales¹⁸. No obstante, en nuestro estudio la PUE no se asoció a un aumento significativo en la incidencia de NAV o NN, en concordancia con un estudio retrospectivo pediátrico que comparó el uso de ranitidina y de sucralfato con la ausencia de profilaxis⁷. En otro ensayo pediátrico, ninguno de los pacientes sometidos a PUE desarrollaron neumonía causada por un organismo aislado previamente del estómago¹⁹. Asimismo, otro ensayo clínico pediátrico no encontró diferencias significativas en la incidencia de NAV en grupos de pacientes que recibieron ranitidina, omeprazol, sucralfato o ninguno de estos fármacos¹⁵.

De modo similar, un metaanálisis de ensayos clínicos en adultos no detectó un aumento en el riesgo de neumonía en enfermos críticos asociado al uso de IBP⁶, aunque un metaanálisis más extenso concluyó que el uso de IBP podría asociarse a un riesgo mayor de neumonía (OR 1,39; IC 95%: 0,98-2,10)²⁰.

Los hallazgos de estos metaanálisis sugieren que la asociación de la PUE con la NAV es débil o nula. Aun así, sigue habiendo dudas importantes y la cuestión solo podrá resolverse con la realización de ECCA pediátricos de mayor tamaño. Es importante tener en cuenta que la PUE no es el único factor implicado en la NAV y que hay factores de más peso entre los que se encuentran la administración previa de antibióticos, los esteroides, la bacteriemia, los síndromes genéticos y la reintubación²¹, por lo que se necesitarían ensayos con muestras grandes para establecer la pequeña contribución de la PUE, suponiendo que exista.

Otro de los posibles problemas asociados al uso de IBP es el riesgo de diarrea asociada a *C. difficile* al que apuntan algunos estudios observacionales previos²². No obstante, ninguno de los pacientes en nuestro ensayo desarrolló diarrea asociada a *C. difficile*, en concordancia con un estudio observacional multicéntrico pediátrico que encontró una incidencia muy baja de diarrea asociada a *C. difficile* (1%) en niños sometidos a ventilación mecánica que recibieron PUE¹⁴. A su vez, un metaanálisis de ensayos clínicos en adultos críticos no encontró asociación entre el uso de IBP o anti-H2 y la infección por *C. difficile*²⁰.

Aunque en nuestro estudio no se objetivó asociación entre el omeprazol y la NAV o la diarrea asociada a *C. difficile*, sí se observó una incidencia significativamente mayor de BACVC en niños que recibieron PUE. Esto es muy importante, pues sugiere que el uso de la PUE en niños críticos sin enfermedad grave es cuestionable desde el punto de vista ético, ya que podría exponerles a formas graves de infección nosocomial asociadas a una morbilidad mayor, sin olvidar el aumento que supone en los costes sanitarios.

La asociación de la bacteriemia con la PUE podría deberse al sobrecrecimiento bacteriano en el estómago y el duodeno favorecido por la supresión del ácido gástrico, seguido de la translocación bacteriana a través de la barrera epitelial intestinal dañada bajo condiciones de isquemia mucosa²³. No obstante, esto no explica el desarrollo de la BACVC en la muestra bajo estudio. Otra posible explicación es que los IBP también tienen efectos antiinflamatorios, incluyendo la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias. Además, los IBP inhiben las bombas de protones en los neutrófilos, y por lo tanto interfieren con la función de estas células. Las repercusiones clínicas de estos efectos antiinflamatorios no están claras. En teoría, podrían facilitar la resolución de las enfermedades ácido-pépticas, pero también predisponer al desarrollo de infecciones, especialmente en pacientes con enfermedad hepática²⁴. Un

estudio multicéntrico de prevalencia puntual en la población general de la UCI encontró que la PUE se asociaba a infecciones adquiridas en la UCI, incluyendo infecciones del torrente sanguíneo y del tracto urinario²⁵. Por otro lado, un estudio multicéntrico retrospectivo reciente no detectó esta asociación²⁶.

Además, los IBP ejercen un efecto antimicrobiano en la flora intestinal mediante el bloqueo de la H⁺-ATPasa en determinadas bacterias y hongos, lo que puede ser ventajoso si destruyen patógenos, pero también perjudicial si destruyen organismos beneficiosos²⁴.

El impacto neto de estos efectos en el riesgo de bacteriemia ha de estudiarse en ensayos pediátricos de mayor envergadura.

Conviene aclarar que el término «BACVC» empleado en el presente estudio difiere del término «bacteriemia relacionada con el catéter», ya que este implica que el catéter es la fuente de la infección del torrente sanguíneo y no se puede excluir la posibilidad de que algunas de las infecciones del torrente sanguíneo tuvieran un origen distinto al catéter, incluyendo el tracto digestivo a causa de la supresión de ácido. En cualquier caso, nuestros datos mostraron que la PUE se asociaba a la bacteriemia y que la NAV y la diarrea asociada a *C. difficile* no son las únicas enfermedades infecciosas que pueden aparecer con la PUE.

Es lógico asumir que la seguridad y la eficacia de la PUE se verán reflejadas en las medidas de resultado generales de la UCIP. En concordancia con los hallazgos de un metaanálisis de ensayos clínicos en adultos, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad o la duración de la estancia en la UCIP, la estancia hospitalaria y la ventilación mecánica entre los grupos de profilaxis y de control²⁰. De manera similar, un ECCA pediátrico no encontró asociación entre los supresores de ácido o el sucralfato y la mortalidad¹⁵.

Hasta que se resuelvan las dudas concernientes a la seguridad de la PUE, sería más prudente considerar estrategias no farmacológicas para prevenir el sangrado secundario a úlceras de estrés, tales como la reanimación precoz de pacientes con shock y la introducción temprana de la nutrición enteral, ambas cuales contribuyen al mantenimiento del flujo sanguíneo esplácnico^{27,28}.

También se ha demostrado que la hemorragia digestiva alta en niños críticamente enfermos, a pesar de ser común, no suele ser clínicamente significativa. Por lo tanto, se ha propuesto restringir la PUE a pacientes con al menos dos factores de riesgo de hemorragia significativa¹. En este sentido, en nuestro estudio se observó una probabilidad mayor de hemorragia digestiva en pacientes con puntuaciones más altas en la escala pSOFA, que requirieron ventilación mecánica o con diagnóstico de sepsis. La escala pSOFA es un instrumento de medida de la disfunción orgánica, un factor asociado a un riesgo mayor de sangrado gastrointestinal en estudios previos^{2,29}, aunque dichos estudios no cuantificaron el nivel de disfunción orgánica mediante la escala pSOFA o instrumentos similares.

No obstante, en el análisis multivariante la ventilación mecánica resultó ser el único predictor independiente de hemorragia, lo que corroboró los hallazgos de un estudio retrospectivo publicado previamente³⁰. Cabe destacar que la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica no difirió de manera significativa entre los grupos

de profilaxis y de control, lo que sugiere que esta variable no afectó a los resultados sobre la seguridad y la eficacia de la PUE obtenidos en el presente ensayo.

Otros estudios observacionales pediátricos han reportado una incidencia mayor de sangrado gastrointestinal asociada a puntuaciones elevadas de la PRISM y la presencia de coagulopatía, insuficiencia respiratoria, neumonía o politrauma^{1,31}.

La idea de que la PUE no está justificada salvo en niños con ciertos factores de riesgo se ve apoyada por los resultados de un metaanálisis de ECCA en adultos críticamente enfermos, que concluyó que la PUE con IBP y anti-H2 probablemente consiga reducciones importantes en la incidencia de hemorragia digestiva en pacientes con riesgo de sangrado, pero no en pacientes con poco riesgo²⁰. En consecuencia, algunos autores han propuesto el desarrollo de guías y programas de formación enfocados al personal de las UCIP como instrumentos valiosos para lograr un uso más racional de los fármacos supresores de ácido³².

La limitación más importante del estudio fue la falta de enmascaramiento, lo que podría haber supuesto un sesgo muestral. En cualquier caso, esta limitación afecta a la amplia mayoría de los ensayos pediátricos de la PUE publicados previamente¹⁶. Además, solo se incluyó a pacientes con disfunción orgánica de leve a moderada, por lo que nuestros resultados no pueden generalizarse. No obstante, esto no los hace inservibles, ya que los pacientes sin enfermedad grave, a los que sí que se pueden aplicar, constituyen la mayoría de los pacientes en muchas UCIP, de lo que se puede extraer un mensaje claro: debe evitarse el uso rutinario de la PUE en niños sin enfermedad grave.

Otra de las limitaciones es que no se comparó el omeprazol con otros fármacos utilizados para la PUE. Por añadidura, la muestra fue heterogénea y demasiado pequeña para evaluar de manera fiable el uso de omeprazol en distintos subgrupos de pacientes. Aun así, esta heterogeneidad refleja la realidad de los ingresos en la mayoría de las UCIP en la práctica real. Por último, no se evaluó la influencia de ciertos factores, como por ejemplo la nutrición enteral, en los resultados del estudio.

Conclusión

En niños con disfunción orgánica de leve a moderada al ingreso en la UCIP, la PUE con omeprazol no resultó efectiva para prevenir la hemorragia digestiva alta. Además, su uso se asoció al desarrollo de bacteriemia. Nuestros hallazgos presentan un argumento contundente en contra de la práctica de administrar IBP de rutina a todos los niños críticamente enfermos, muy extendida en la actualidad. Lo prudente sería restringir la prescripción de PUE a los pacientes que requirieran ventilación mecánica. También es evidente que se necesitan ECCA de mayor tamaño para evaluar con más rigor la utilidad de la PUE en niños críticamente enfermos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, Farrell CA, Proulx F, Lacroix J. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics*. 1998;102:933–8.
- Deerojanawong J, Peongsujarit D, Vivatvakin B, Prapphal N. Incidence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated children. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:91–5.
- Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med*. 2002;30:S351–5.
- Araujo TE, Vieira SMG, Carvalho PRA. Stress ulcer prophylaxis in pediatric intensive care units. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:525–30.
- Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59:576–85.
- Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, Almenawer SA, Alqahtani Z, Perri D, 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. *Crit Care*. 2016;20:120.
- Lopriore E, Markhorst DG, Gemke RBB. Ventilator-associated pneumonia and upper airway colonisation with Gram negative bacilli: the role of stress ulcer prophylaxis in children. *Intensive Care Med*. 2002;28:763–7.
- Garvey BM, McCambley JA, Tuxen DV. Effects of gastric alkalization on bacterial colonization in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1989;17:211–6.
- Azab M, Doo L, Doo DH, Elmofti Y, Ahmed M, Cadavona JJ, et al. Comparison of the hospital-acquired clostridium difficile infection risk of using proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for prophylaxis and treatment of stress ulcers: a systematic review and meta-analysis. *Gut Liver*. 2017;11:781–8.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2–8.
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171:e172352.
- National Healthcare Safety Network (NHSN) Center for disease control (CDC) (2020). Pneumonia (Ventilator-associated [NAV] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>.
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39:S1–34.
- Duffett M, Chan A, Closs J, McGloin R, McKelvie G, Pong S, et al. Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Children: A Multicenter Observational Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21:e107–13.
- Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care*. 2002;17:240–5.
- Revez L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, Yara L, Mosquera PA. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:124–32.
- Sochet AA, Son S, Ryan KS, Roddy M, Barrie E, Wilsey M, et al. Stress ulcer prophylaxis in children with status asthmaticus receiving systemic corticosteroids: a descriptive study assessing frequency of clinically important bleeding. *J Asthma*. 2020;57:858–65.
- Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009;301:2120–8.
- Behrens R, Hofbeck M, Singer H, Scharf J, Rupprecht T. Frequency of stress lesions of the upper gastrointestinal tract in paediatric patients after cardiac surgery: effects of prophylaxis. *Br Heart J*. 1994;72:186–9.
- Wang Y, Ye Z, Ge L, Siemieniuk RAC, Wang X, Wang Y, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:6744.
- Liu B, Li SQ, Zhang SM, Xu P, Zhang X, Zhang YH, et al. Risk factors of ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2013;5:525–31.
- MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med*. 2014;174:564–74.
- Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:444–51.
- Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009;54:2312–7.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995;274:639–44.
- Cohen ME, Hathway JM, Salmasian H, Liu J, Terry M, Abrams JA, et al. Prophylaxis for Stress Ulcers With Proton Pump Inhibitors Is Not Associated With Increased Risk of Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1030–6.
- Inoue S, Lukes S, Alexander JW, Trocki O, Silberstein EB. Increased gut blood flow with early enteral feeding in burned guinea pigs. *J Burn Care Rehabil*. 1989;10:300.
- Zandstra DF, Stoutenbeek CP. The virtual absence of stress-ulceration related bleeding in ICU patients receiving prolonged mechanical ventilation without any prophylaxis. A prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 1994;20:335–40.
- Sahin S, Ayar G, Yazici MU, Koksall T, Akman AO, Gunduz RC, et al. Stress induced gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit: which risk factors should necessitate prophylaxis? *Minerva Pediatr*. 2016;68:19–26.
- Nithiwathanapong C, Reungrongrat S, Ukarapol N. Prevalence and risk factors of stress-induced gastrointestinal bleeding in critically ill children. *World J Gastroenterol*. 2005;11:6839–42.
- Lacroix J, Nadeau D, Laberge S, Gauthier M, Lapierre G, Farrell CA. Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1992;20:35–42.
- Joret-Descoat P, Dauter S, Bellaiche M, Bourdon O, Prot-Labarthe S. Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:181–6.