

Artículos originales

Omeprazol en la profilaxis temprana de sangrado digestivo alto en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santo Tomás.

[Omeprazole in the early prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in the Intensive Care Unit of the Santo Tomás Hospital]

Jhoel Amores, Ana Belén Araúz

Hospital Santo Tomás, Panamá, Rep. de Panamá.

Palabras Claves

omeprazol, profilaxis, sangrado digestivo alto.

Keywords:

omeprazole, prophylaxis, upper gastrointestinal bleeding, omeprazol, prophylaxis, upper gastrointestinal bleeding.

Correspondencia

Jhoel Amores
jhoel_30@hotmail.com

Recibido

12 de julio de 2022

Aceptado

22 de julio de 2022

Publicado

30 de agosto de 2022

Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito y fue eximido de la obtención de consentimiento informado. Este trabajo fue avalado por el Comité institucional de ética institucional: Hospital Del Niño Dr. José Renán Esquivel.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

Resumen

Introducción: La profilaxis de sangrado digestivo alto con omeprazol es una práctica frecuente en pacientes admitidos a la UCI. Actualmente se investigan complicaciones infecciosas relacionadas con esta terapia. **Objetivo:** determinar la frecuencia con que se utiliza la profilaxis temprana con omeprazol en pacientes admitidos a la UCI y describir sus resultados clínicos. El objetivo secundario fue determinar los factores de riesgo asociados a úlceras de estrés más frecuentes. **Método:** se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo en una muestra de pacientes admitidos a la UCI del Hospital Santo Tomás en el año 2019. **Resultados:** Se incluyeron 114 pacientes, con mediana de edad de 40 años (IQR, 28-58), predominio del sexo masculino (60.53%) y una mediana de tiempo en UCI de 12 días (IQR, 6-24). 111 pacientes (97.37%) recibieron profilaxis temprana con omeprazol. En el grupo que recibió profilaxis temprana, se presentó sangrado digestivo alto en 2.70% de los casos; 40 pacientes (36.04%) presentaron neumonía nosocomial y 1 paciente (0.90) presentó infección por *Clostridium difficile*. En la muestra estudiada, 110 pacientes (96.49%) utilizaron ventilación mecánica; 85 pacientes (74.56%) presentaron shock y 44 pacientes (38.60%) desarrollaron lesión renal aguda. **Conclusiones:** La profilaxis temprana con omeprazol es una práctica habitual en pacientes admitidos a UCI. El sangrado digestivo alto se presentó con poca frecuencia. Un tercio de los pacientes que recibió este tratamiento presentó neumonía nosocomial, siendo la infección por *Clostridium difficile* una rara complicación. El uso de ventilación mecánica y el shock fueron los factores de riesgo de úlceras de estrés más frecuentes.

Abstract

Introduction: Upper gastrointestinal bleeding prophylaxis with omeprazole is a frequent practice in patients admitted to the ICU. Infectious complications related to this therapy are currently being investigated. **Objective:** to determine the frequency with which early omeprazole prophylaxis is used in patients admitted to the ICU and to describe its clinical outcomes. The secondary objective was to determine the risk factors associated with the most frequent stress ulcers. **Methods:** a retrospective, descriptive study was conducted in a sample of patients admitted to the ICU of Hospital Santo Tomás in 2019. **Results:** 114 patients were included, with a median age of 40 years (IQR, 28-58), male predominance (60.53%) and a median time in ICU of 12 days (IQR, 6-24). 111 patients (97.37%) received early prophylaxis with omeprazole. In the group that received early prophylaxis, upper gastrointestinal bleeding occurred in 2.70% of cases; 40 patients (36.04%) presented nosocomial pneumonia and 1 patient (0.90) presented *Clostridium difficile* infection. In the sample studied, 110 patients (96.49%) used mechanical ventilation; 85 patients (74.56%) presented shock and 44 patients (38.60%) developed acute kidney injury. **Conclusions:** Early prophylaxis with omeprazole is a common practice in patients admitted to ICU. Upper gastrointestinal bleeding occurred infrequently. One third of the patients who received this treatment presented nosocomial pneumonia, being *Clostridium difficile* infection a rare complication. The use of mechanical ventilation and shock were the most frequent risk factors for stress ulcers.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad mucosa relacionada a estrés (SRMD) es una condición aguda, que produce gastritis erosiva en diferentes grados de afectación y pueden llegar hasta la úlcera de estrés constituida [1,2]. Los pacientes en condición crítica admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) pueden sufrir daño mucoso digestivo relacionado a estrés debido a diversos factores como: hipovolemia, hipotensión, incremento de los niveles de catecolaminas y vasoconstricción. Estos factores producen hipoperfusión esplácnica y mucosa, cuya consecuencia directa es la isquemia local [3]. Las úlceras de estrés son daños a la mucosa superficial del estómago o el intestino que generalmente ocurren en pacientes con condición crítica. Dependiendo de la severidad del daño, las áreas afectadas pueden empezar a sangrar en diferentes grados [4]. El sangrado digestivo alto es un contribuyente importante a la severidad y mortalidad de los pacientes ingresados en la UCI. Se ha reportado que ocurre daño mucoso en 75 a 100% en las primeras 24 horas de admisión de los pacientes a la UCI [5]. La incidencia de sangrado digestivo relacionado a estrés en la UCI se ha estimado entre 0.6%-6.0% [6]. Dentro de las condiciones de riesgo para desarrollar sangrado gastrointestinal en UCI están: ventilación mecánica, coagulopatías, falla hepática y lesión renal [7]. Los inhibidores de la bomba de protones (PPIs) son los supresores de ácidos gástricos usados de forma más frecuente en la profilaxis de sangrado digestivo en pacientes críticamente enfermos [7]. Algunos estudios muestran un incremento del riesgo de neumonía nosocomial e infección por *Clostridium difficile* en pacientes que reciben PPIs en la UCI [8]. Sin embargo revisiones sistemáticas y estudios aleatorios recientes no sustentan esta asociación [4,7,9,10]. Al igual que en otros lugares del mundo, en el Hospital Santo Tomás, la profilaxis de úlceras de estrés y de su resultado clínico más importante, el sangrado digestivo alto, se realiza con un inhibidor de bomba de protones, el omeprazol. Este estudio tiene como objetivo primario determinar la frecuencia con que se utiliza la profilaxis temprana con omeprazol en pacientes admitidos a la UCI y describir sus resultados clínicos (sangrado digestivo alto y complicaciones infecciosas). El objetivo secundario fue determinar los factores de riesgo asociados a úlceras de estrés más frecuentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue realizado con pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Santo Tomás provenientes de salas quirúrgicas y clínicas, en el período comprendido del 01 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2019. Se utilizó la fórmula de Kelsey para cálculo de muestra en cohortes, con una muestra mínima estimada de 114 pacientes. Durante el año 2019 ingresaron 446 pacientes a la UCI del Hospital Santo Tomás.

Se revisaron 137 expedientes clínicos, a los que se les aplicó criterios de inclusión y exclusión, finalmente registrando 114 pacientes en el estudio. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo.

Definición de profilaxis temprana de sangrado digestivo alto con omeprazol: Inicio de la prevención del daño mucoso digestivo que ocurre en las primeras 24 horas desde el establecimiento del estado crítico del paciente. En el caso del omeprazol la dosis se estableció en 40 mg o más cada día, vía intravenosa.

Definición de sangrado digestivo alto: presentar uno o más de los siguientes signos o síntomas: hematemesis, vómitos en borra de café, melena, hematoquecia con sospecha clínica de origen digestivo alto, aspirado nasogástrico sanguinolento.

Características clínicas relacionadas con mayor riesgo de sangrado digestivo en pacientes admitidos a la UCI: uso de ventilación mecánica, shock, lesión renal aguda, falla hepática aguda, coagulopatía, uso de anticoagulantes.

Criterios de inclusión: pacientes con edad cronológica a partir de los 15 años cumplidos en adelante, ingreso a UCI con condición crítica, completar al menos 72 horas de estancia en UCI.

Condición crítica del enfermo definida por alguna de las siguientes condiciones: requerimiento de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, uso de vasopresores (shock).

Criterios de exclusión: haber presentado sangrado digestivo alto documentado por endoscopia antes de su admisión a UCI.

Análisis estadístico

Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva. El programa utilizado para el registro y procesamiento de los datos fue Epiinfo versión 7.2.3.1. Como índices de tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas se empleó el promedio y la desviación estándar (DS) ante la presencia de normalidad y la mediana y el rango intercuartil (IQR) cuando no se comprobó normalidad en la distribución de los datos. Para las variables categóricas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

RESULTADOS

Uso de profilaxis temprana con omeprazol en la UCI 114 pacientes admitidos a UCI fueron incluidos en el estudio (Ver tabla 1), la mediana de edad fue 40 años (IQR, 28-58 años); 69 pacientes (60.53%) pertenecían al sexo

masculino; la mediana de tiempo de estancia en UCI fue 12 días (IQR, 6-24 días). 111 pacientes (97.37%) recibieron profilaxis temprana de sangrado digestivo alto con omeprazol.

Sangrado digestivo alto y complicaciones infecciosas en pacientes que recibieron profilaxis temprana

Con respecto al grupo de pacientes que recibieron profilaxis temprana (Ver tabla 2), la mediana de edad fue 39 años (IQR, 28-58 años); la mediana de tiempo de estancia en UCI fue 12 días (IQR, 6-24 días); 69 pacientes (62.16%) pertenecían al sexo masculino; 3 pacientes (2.70%) presentaron sangrado digestivo alto; la mediana de tiempo desde establecida la condición crítica del paciente hasta el día del sangrado fue 9 días (IQR, 6-16). La neumonía nosocomial se presentó en 40 pacientes (36.04%) y la infección por Clostridium difficile se presentó en 1 paciente (0.90%).

Factores de riesgo asociados a úlceras de estrés (Ver tabla 3)

En la muestra estudiada, 110 pacientes (96.49%) pacientes utilizaron ventilación mecánica; 44 pacientes (38.60%) presentaron lesión renal aguda; 7 pacientes (6.14%) presentaron falla hepática aguda; 8 pacientes (7.02%) recibieron tratamiento anticoagulante; 85 pacientes (74.56%) recibieron tratamiento por shock; 35 pacientes (30.70%) desarrollaron algún tipo de coagulopatía.

Tabla 1. Uso de profilaxis temprana con omeprazol en la UCI del Hospital Santo Tomás en el año 2019.

Variable de interés	Num. (%)
Edad, mediana en años (IQR)	40 (28-58)
Sexo masculino, No. (%)	69 (60.53)
Tiempo en UCI, mediana en días (IQR)	12 (6-24)
Profilaxis temprana con omeprazol, No. (%)	111 (97.37)
Sangrado digestivo alto, No. (%)	3 (2.63)

IQR= rango intercuartil; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; No. = número de pacientes; %= porcentaje. N= 114

Tabla 2. Sangrado digestivo alto y complicaciones infecciosas en pacientes que recibieron profilaxis temprana con omeprazol en la UCI.

Variable de interés	Num. (%)
Edad, mediana en años (IQR)	39 (28-58)
Tiempo en UCI, mediana en días (IQR)	12 (6-24)
Sexo masculino, No. (%)	69 (62.16)
Sangrado digestivo alto, No. (%)	3 (2.70)
Día de sangrado digestivo, mediana (IQR)	9 (6-16)
Neumonía nosocomial, No. (%)	40 (36.04)
Infección por C. difficile, No. (%)	1 (0.90)

IQR= rango intercuartil; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos; No. = número de pacientes; %= porcentaje. N= 111

Tabla 3. Factores de riesgo relacionados con úlceras de estrés en pacientes admitidos a UCI.

Factores de riesgo	Resultado N=114 pacientes
Uso de ventilación mecánica No. (%)	110 (96.49)
Shock, No. (%)	85 (74.56)
Lesión renal aguda, No. (%)	44 (38.60)
Falla hepática aguda, No. (%)	7 (6.14)
Tratamiento anticoagulante, No. (%)	8 (7.02)
Coagulopatía, No. (%)	35 (30.70)

IQR= rango intercuartil; No. = número de pacientes; %= porcentaje; UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

DISCUSIÓN

En la muestra estudiada, 111 pacientes (97.37%) recibieron omeprazol como profilaxis temprana de sangrado digestivo alto por enfermedad mucosa digestiva por estrés. Frandah et al [11] realizaron un estudio retrospectivo en pacientes admitidos a la UCI, donde reportan que 80.1% de los pacientes recibieron profilaxis de enfermedad mucosa relacionada a estrés, siendo los inhibidores de bomba de protones los fármacos más utilizados con este propósito. En un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Barletta et al [12] se evaluaron 584 pacientes admitidos a UCI en 27 hospitales, de los cuales 490 (84%) recibieron terapia supresiva de ácidos digestivos, siendo los inhibidores de bomba de protones los más usados (70%). La profilaxis de úlceras de estrés en la UCI del Hospital Santo Tomás se emplea con mayor frecuencia que en las series reportadas. En nuestro estudio se presentó sangrado digestivo alto en 3 pacientes (2.70%).

Todos los pacientes que presentaron sangrado digestivo alto habían recibido profilaxis temprana con omeprazol. Un estudio prospectivo multicéntrico realizado por Krag et al [13] en pacientes críticamente enfermos, incluyó 1034 pacientes. 73% de los pacientes recibieron al menos una dosis de fármacos supresores de ácidos gástricos durante su estancia en UCI, 55% de los pacientes recibieron inhibidor de bomba de protones.

Este estudio mostró que 49 pacientes (4.7%, 3.4-6.0) presentaron al menos un episodio de sangrado digestivo durante su estancia en UCI, de los cuales 27 pacientes (2.6%, 95 CI 1.6-3.6) desarrollaron sangrado digestivo clínicamente importante (inestabilidad hemodinámica, requerimiento de vasopresores, requerimiento de transfusión). Todos los pacientes que presentaron sangrado digestivo clínicamente importante habían recibido terapia con supresores de ácidos gástricos. En un estudio realizado por Lou et al [14] para evaluar la eficacia del inhibidor de bomba de protones esomeprazol en la prevención de sangrado digestivo alto en 311 pacientes ingresados en la UCI, 10.9% de los pacientes en el brazo que recibió esomeprazol desarrollo signos de sangrado

digestivo alto. Un metanálisis realizado por Alhazzani et al [10] en 2013 con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de los inhibidores de bomba de protones (PPI) vs. antagonistas de histamina 2 (H2RA) para la prevención de sangrado digestivo alto en la UCI, mostró que entre los 1077 pacientes que recibieron inhibidores de bomba de protones, 41 pacientes (3.8%) presentaron signos de sangrado digestivo alto.

La frecuencia de sangrado digestivo alto en nuestro estudio fue más baja que en los resultados publicados previamente. En los pacientes de nuestro estudio que presentaron sangrado digestivo alto la mediana de tiempo desde el día en que se presentó la condición crítica del paciente hasta el día del sangrado fue 9 días (IQR, 6-16). En el estudio de Krag et al [13] la mediana de tiempo desde la admisión a UCI hasta el día del sangrado fue 3 días (IQR, 2-6 días).

Entre los 111 pacientes que recibieron profilaxis temprana en nuestro estudio, 40 pacientes (36.04%) desarrollaron neumonía nosocomial. En el estudio de Alhazzani et al [10] el estudio de subgrupo mostró que 66 pacientes (10.5%) entre aquellos que recibieron inhibidor de bomba de protones desarrolló neumonía nosocomial. En un estudio de cohorte retrospectivo realizado por MacLaren et al [8] en pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, 38.6% de aquellos que utilizaron profilaxis con inhibidor de bomba de protones desarrollaron neumonía nosocomial, lo cual representa una frecuencia bastante parecida a la que se describió en nuestra muestra. En cuanto a la infección por *Clostridium difficile*, solo 1 paciente (0.90%) presentó esta complicación en nuestra investigación. En el estudio de McLaren et al [8] esta complicación infecciosa se presentó en 835 pacientes (3.8%) que recibieron inhibidor de bomba de protones, lo cual representa una frecuencia superior a la mostrada por nuestro estudio.

En el estudio multicéntrico realizado por Krag et al [13] en 2015, al momento de la admisión a UCI, 52.6% de los casos requirieron ventilación y 45.4% de los pacientes recibieron soporte circulatorio. En el estudio de Krag et al [7] realizado en 2018, 79% de los pacientes utilizaron ventilación mecánica invasiva y 67% de los pacientes requirieron soporte con vasopresores o inotrópicos. La frecuencia de uso de ventilación mecánica y de pacientes con shock fue más alta en nuestra muestra, aunque debemos tomar en cuenta que incluimos pacientes que utilizaron ventilación mecánica no invasiva y que registramos estos eventos en cualquier momento de su estado crítico y estancia en UCI, no solo en la admisión a esta unidad.

En nuestro estudio 44 pacientes (38.60%) desarrollaron lesión renal aguda, 7 pacientes (6.14%) presentaron falla hepática aguda, 8 pacientes (7.02%) utilizaron tratamiento anticoagulante durante su hospitalización y 35 pacientes (30.70%) desarrollaron algún tipo de coagulopatía. Un estudio multicéntrico realizado por Hoste et al [15] mostró que 57.3% de los pacientes (95% CI 55.0-

59.6) presentaba lesión renal aguda al día 1 de su estancia en UCI y 3.9% de los pacientes presentaban falla hepática. En la investigación de Krag et al [13] en 2015, la frecuencia de coagulopatía al momento de la admisión a UCI fue de 12.4%, mientras que en el estudio de este mismo autor del 2018 [7], 19.8% de los pacientes presentaron historia de coagulopatía y 7.8% de los pacientes habían recibido tratamiento anticoagulante durante la hospitalización antes del ingreso a UCI. Comparado con la literatura revisada, en nuestro estudio la frecuencia de lesión renal aguda fue más baja, el porcentaje de pacientes con falla hepática aguda y coagulopatías fue superior, mientras que el uso de anticoagulantes durante la hospitalización tuvo una frecuencia similar.

CONCLUSIONES

Luego de instaurada la condición crítica del paciente, la profilaxis de sangrado digestivo alto con omeprazol en las primeras 24 horas fue indicada a casi la totalidad de los pacientes. El sangrado digestivo alto en los pacientes que recibieron profilaxis temprana se presentó con muy poca frecuencia. La neumonía nosocomial se desarrolló en un tercio de los pacientes que recibieron profilaxis temprana, sin embargo la infección por *Clostridium difficile* fue una complicación rara. El uso de ventilación mecánica y el shock fueron los factores de riesgo asociados a úlceras de estrés más frecuentes. Se deben realizar estudios prospectivos analíticos que comparen los resultados clínicos entre pacientes que reciben profilaxis de sangrado digestivo alto con inhibidores de bomba de protones y aquellos que no la reciben.

Limitaciones

Debido al diseño retrospectivo y observacional del estudio no se realizó ningún tipo de control o intervención en los factores de riesgo y condiciones de gravedad que pueden influir en la frecuencia de sangrado digestivo alto en la UCI.

La frecuencia de sangrado digestivo alto y complicaciones infecciosas puede estar afectada por factores confusores los cuales no fueron analizados debido al diseño descriptivo del estudio, por lo que no se pueden establecer asociaciones entre variables.

No se estableció una diferencia entre el número de complicaciones y condiciones clínicas que se presentaban en la admisión a UCI y el número de aquellas que se desarrollaron posterior al ingreso a esta unidad.

No se clasificaron los pacientes que usaron ventilación mecánica según la modalidad (invasiva, no invasiva), lo cual limita la interpretación de los resultados en una muestra en la que casi todos los pacientes requirieron algún tipo de soporte mecánico ventilatorio.

No se describió la frecuencia de muertes en pacientes que fueron admitidos a la UCI.

REFERENCIAS

- [1] Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2005;20(1):35-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.10.003>
- [2] Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther.* 2004;26(2):197-213. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(04\)90019-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(04)90019-7)
- [3] García-Rayado G, Lanás A. Upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: proton-pump inhibitors, histamine-2 receptor antagonists or placebo? Many questions remain unanswered. *Curr Med Res Opin.* 2018 Nov;34(11):1881-1883. doi: 10.1080/03007995.2018.1510830. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30095019. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1510830>
- [4] Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 4;6(6):CD008687. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008687.pub2>
- [5] Mohebbi L, Hesch K. Stress Ulcer Prophylaxis in the Intensive Care Unit. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2009;22(4):373-376. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2009.11928562>
- [6] 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 May;59(5):576-85. doi: 10.1111/aas.12508. PMID: 25880349. DOI: <https://doi.org/10.1111/aas.12508>
- [7] Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Sheepfold JC, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2199-2208. doi: 10.1056/NEJMoa1714919. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30354950. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714919>
- [8] 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- 574. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14673>
- [9] Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Møller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2014 Jan; 40(1):11-22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3125-3>
- [10] Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013 Mar;41(3):693-705. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182758734. PMID: 23318494. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182758734>
- [11] Frandah W, Colmer-Hamood J, Nugent K, Raj R. Patterns of use of prophylaxis for stress-related mucosal disease in patients admitted to the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2014 Mar-Apr;29(2):96-103. doi: 10.1177/0885066612453542. Epub 2012 Jul 10. PMID: 22786980. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066612453542>
- [12] Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, Lat I, Erstad BL; American Canadian consortium for Intensive care Drug utilization (ACID) Investigators. Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. *J Crit Care.* 2014 Dec;29(6):955-60. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.06.025. Epub 2014 Jun 30. PMID: 25081626. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.025>
- [13] Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015 May;41(5):833-45. doi: 10.1007/s00134-015-3725-1. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25860444. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3725-1>
- [14] Lou W, Xia Y, Xiang P, Zhang L, Yu X, Lim S, et al. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill Chinese patients: a randomized, double-blind study evaluating esomeprazole and cimetidine. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug;34(8):1449-1455. doi: 10.1080/03007995.2018.1464132. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29638148. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1464132>
- [15] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26162677. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>