



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 12-2022

SUCRALFATO

1 g/5 mL Suspensión

PREVENCIÓN DE ULCERA PÉPTICA EN EL PACIENTE CRÍTICO

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos
Esenciales - PNUME)

Lima, Marzo de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU**
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - **EURM***



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernández

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión para la prevención de ulcera péptica en el paciente crítico. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 12-2022. Lima, Perú. Marzo de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

www.minsa.gob.pe

**TABLA DE CONTENIDO**

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
a. PREGUNTA CLÍNICA	3
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	5
a. Epidemiología	5
b. Características generales	5
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	6
VII. TRATAMIENTO	7
a. SUMARIOS	7
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS	9
VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	10
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS	11
IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD	18
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS	18
b. LEXICOMP	20
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO	20
a. CONSUMO	20
XI. ESTATUS REGULATORIO	21
a. AGENCIAS REGULADORAS	21
b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS	21
c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES	21
XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS	21
XIII. CONCLUSIONES	22

**I. ANTECEDENTES**

Solicitud presentada por el Hospital María Auxiliadora en relación a la inclusión del medicamento SUCRALFATO 1 g/5 mL Suspensión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para la prevención de ulcera péptica en el paciente crítico

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión oral
Institución que lo solicita:	Hospital María Auxiliadora
Indicación específica:	Prevención de ulcera péptica en el paciente crítico
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Sucralfato
Formulación propuesta para revisión:	Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión
Verificación de Registro Sanitario¹:	20 registros sanitarios
Alternativas de PNUME²:	Hidróxido de aluminio + Hidróxido de magnesio Ranitidina Omeprazol

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿El sucralfato será más efectivo y seguro que los otros antiulcerosos en la prevención de ulcera péptica en paciente crítico?

P	Prevención de ulcera péptica en paciente crítico
I	Sucralfato
C	Hidróxido de aluminio + Hidróxido de magnesio Ranitidina Omeprazol
O	Mortalidad, Hemorragia digestiva, Neumonía, Eventos adversos graves

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2022

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso marzo 2022.



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta marzo 2022.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta clínica se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PubMed	(((prophylaxis) OR (preventing)) AND ("upper gastrointestinal bleeding")) OR ("Stress Ulcer Prophylaxis") AND (sucralfate) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Humans	De los 253 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis: Revisiones sistemáticas y metaánalisis en red: Wang Y et al (2020) Toews I et al (2018) Alhazzani W et al (2018) Alquaraini M et al (2017) Huang I et al (2010) Marik P. et al (2010) Messori A. et al (2000) Cook D. et al (1996) Cook D. et al (1991)

³Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. Epidemiología

La prevalencia e incidencia de úlcera por estrés en paciente críticos son las siguientes⁴:

Prevalencia de hemorragia gastrointestinal manifiesta (definida como hematemesis, melena o aspirado nasogástrico con sangre)

- 5%-25% informado en pacientes críticos sin profilaxis
- 3,8% de 1077 pacientes con profilaxis con inhibidores de la bomba de protones
- 15,7% de 643 pacientes con profilaxis con antagonistas del receptor de histamina-2.

Prevalencia informada de sangrado gastrointestinal clínicamente importante (definido como sangrado manifiesto con compromiso hemodinámico o necesidad de transfusión de sangre)

- 0,6%-6% en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con úlcera de estrés con o sin profilaxis
- media del 6% (0,1%-39%) en pacientes críticos con úlcera de estrés que no reciben profilaxis
- ha variado con el tiempo, probablemente debido a las mejoras en la atención general y al aumento del uso de la profilaxis adecuada
 - 2%-6% en pacientes sin profilaxis evaluados en estudios publicados antes de 1999
 - 0,1%-4% en pacientes con o sin profilaxis evaluados en estudios publicados después del 2001

b. Características generales

Las úlceras por estrés se ven como un daño superficial en el revestimiento mucoso del estómago o los intestinos que puede ocurrir como resultado de un shock, sepsis o traumatismo. Dependiendo de la gravedad del daño, las áreas afectadas pueden doler y comenzar a sangrar en diversos grados. El sangrado GI superior debido a las úlceras por estrés es un factor importante que contribuye a la mayor gravedad de la enfermedad y la muerte entre las personas ingresadas en las UCI. Sin embargo, los estándares de atención han mejorado y la incidencia de hemorragia digestiva alta en las UCI ha disminuido. Por lo tanto, no todos los pacientes críticos necesitan un tratamiento preventivo.⁵

El sangrado gastrointestinal superior debido a úlceras por estrés contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad en personas ingresadas en unidades de cuidados intensivos (UCI). La ulceración por estrés se refiere a la lesión de la mucosa gastrointestinal relacionada con el estrés de estar gravemente enfermo. Los pacientes de la UCI con hemorragia importante como resultado de una úlcera por estrés pueden tener tasas de mortalidad cercanas al 48,5% al 65%. Sin embargo, la incidencia de hemorragia

⁴ Acute Gastritis Prophylaxis in Critically Ill Patients. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2022]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁵ Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, Meerpohl JJ. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 4;6(6):CD008687. doi: 10.1002/14651858.CD008687.pub2. PMID: 29862492; PMCID: PMC6513395



gastrointestinal inducida por estrés en las UCI ha disminuido y no todos los pacientes en estado crítico necesitan profilaxis. La profilaxis de las úlceras por estrés puede dar lugar a eventos adversos como la neumonía asociada a la ventilación mecánica; por lo tanto, es necesario evaluar estrategias que disminuyan de manera segura la incidencia de hemorragia gastrointestinal⁶. Las opciones que incluyen como opciones para de profilaxis a los antagonistas de los receptores de histamina-2 (H₂), el sucralfato, los inhibidores de la bomba de protones.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

El sucralfato, un disacárido sulfatado aniónico, es un inhibidor de la pepsina y un agente antiulceroso que se une a la superficie de las úlceras, formando una barrera protectora.⁷

FARMACOCINÉTICA:

El sucralfato se absorbe mínimamente del tracto gastrointestinal. Las pequeñas cantidades que se absorben se excretan principalmente en la orina. La absorción del aluminio del sucralfato puede aumentar en pacientes en diálisis o con disfunción renal⁸.

Dado que el sucralfato ejerce sus efectos terapéuticos directamente en el sitio de la úlcera, la duración de la acción depende del tiempo que el fármaco esté en contacto con este sitio. La adhesividad viscosa del fármaco, la reacción lenta con el ácido y la gran afinidad por la mucosa dañada contribuyen a su acción prolongada. Se ha demostrado que se une al sitio de la úlcera hasta 6 horas después de la administración oral, y el 30% de la dosis se retiene en el tracto GI durante al menos 3 horas. No se ha determinado la distribución de sucralfato en los tejidos y fluidos del cuerpo humano después de la absorción sistémica⁹.

MECANISMOS DE ACCIÓN:⁸

Grupo farmacoterapéutico: tracto alimentario y metabolismo

Código ATC: A02B X02

La acción de sucralfato no es sistémica ya que la droga se absorbe mínimamente en el tracto gastrointestinal. El sucralfato ejerce un efecto citoprotector general al prevenir la lesión de la mucosa gastrointestinal.

Los estudios en humanos y modelos animales muestran que el sucralfato forma un complejo con el exudado proteináceo en el sitio de la úlcera. Esta propiedad permite al sucralfato formar una barrera protectora sobre la lesión de la úlcera que brinda protección sostenida contra la penetración y acción del ácido gástrico, la pepsina y la bilis. Los estudios demuestran que el sucralfato protege la mucosa del estómago contra diversos irritantes como el alcohol, el ácido acetilsalicílico y el sodio taurocolato. El sucralfato también inhibe directamente la actividad de la pepsina y absorbe las sales biliares. Tiene débil actividad antiácida. No altera el tiempo de vaciamiento gástrico, ni la función normal digestiva.

⁶ Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, Meerpohl JJ. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 4;6(6):CD008687. doi: 10.1002/14651858.CD008687.pub2. PMID: 29862492; PMCID: PMC6513395.

⁷ Lexicomp® Online. Sucralfate (AHFS DI (Adult and Pediatric)). Disponible en: <https://online.lexi.com>

⁸ Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. United Kingdom (MHRA). Sucralfate (ANTEPSIN®) [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1493356898628.pdf>

⁹ Lexicomp® Online. Sucralfate (AHFS DI (Adult and Pediatric)). Disponible en: <https://online.lexi.com>



VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED¹⁰

Dynamed, en la profilaxis de gastritis aguda en paciente crítico, señala:

- La mayoría de las organizaciones de elaboración de directrices recomiendan los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H₂) o los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (Recomendación fuerte).
- La evidencia de la eficacia comparativa de los IBP versus los antagonistas de los receptores H₂ para reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal es contradictoria .
- El sucralfato puede estar asociado con tasas similares de sangrado del tracto gastrointestinal en comparación con los antagonistas de los receptores H₂, pero los datos de respaldo son inconsistentes.
- El sucralfato puede no reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente importante en adultos gravemente enfermos **Nivel DynaMed2**
- El sucralfato puede reducir el sangrado gastrointestinal, pero no la mortalidad en la UCI en pacientes críticos
- El sucralfato parece tener reducciones similares en el sangrado gastrointestinal como los antagonistas de los receptores H₂ y podría reducir el riesgo de neumonía basándose en una revisión sistemática del 2010, en el cual señala que sucralfato disminuye el riesgo de neumonía asociada al ventilador y colonización gástrica en pacientes con ventilación mecánica, pero tiene un efecto similar sobre la mortalidad en la UCI y el sangrado gastrointestinal manifiesto que los antagonistas del receptor de histamina-2 **Nivel DynaMed1**
- El sucralfato se asoció con una tasa similar de hemorragia gastrointestinal clínicamente importante en comparación con los antiácidos o los antagonistas de los receptores H₂ en pacientes en estado crítico, pero puede disminuir la mortalidad en comparación con los antiácidos **Nivel DynaMed2**
- El sucralfato puede reducir las tasas de nueva erosión o ulceración gástrica en pacientes con ventilación mecánica **Nivel DynaMed2**
- Las complicaciones debidas al uso a corto plazo de antagonistas de los receptores H₂, sucralfato y antiácidos son poco frecuentes y afectan a < 1% de los pacientes; informaron que el uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones aumenta el riesgo de fracturas óseas. Han informado estreñimiento y toxicidad por aluminio en pacientes en estado crítico que toman sucralfato en hemofiltración venovenosa continua
- Las opciones para la profilaxis incluyen:
 - Los antagonistas de los receptores H₂ pueden reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal en la mayoría de los pacientes, pero el efecto sobre la mortalidad es inconsistente.
 - El sucralfato parece tener reducciones similares en el sangrado gastrointestinal como los antagonistas de los receptores H₂ y podría reducir el riesgo de neumonía
 - los inhibidores de la bomba de protones pueden reducir el sangrado gastrointestinal en comparación con los antagonistas de los receptores H₂ en pacientes críticos

¹⁰Acute Gastritis Prophylaxis in Critically Ill Patients. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: marzo 2022]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



UPTODATE¹¹

UpToDate, en el la profilaxis de la úlcera por estrés (SUP), recomienda:

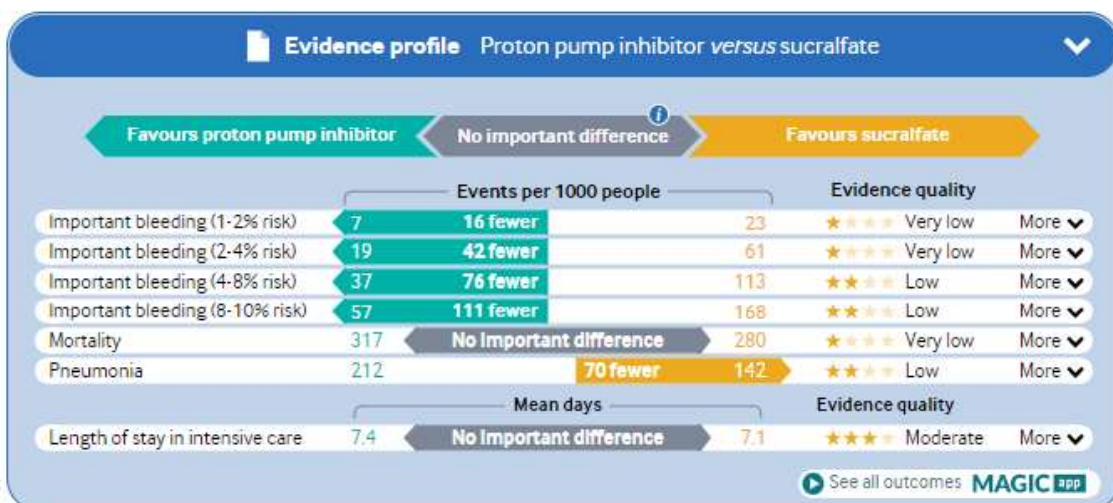
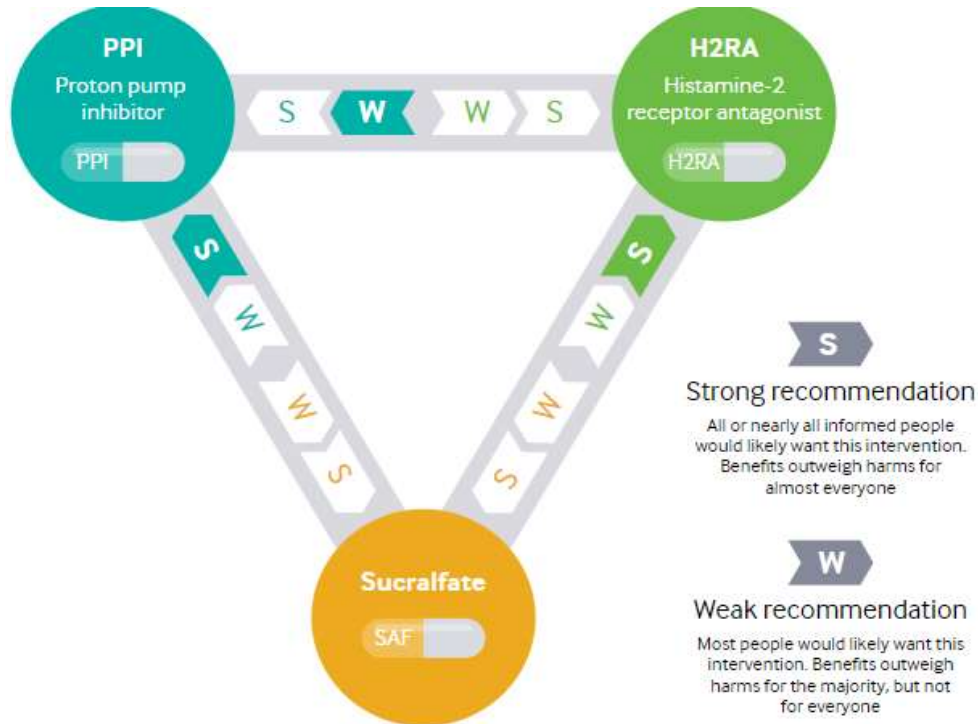
- Se desconoce el agente SUP óptimo y existe una variación sustancial en la práctica sobre la selección del agente en pacientes en estado crítico. Sugieren lo siguiente:
 - Para los pacientes en estado crítico que pueden recibir medicamentos enterales y en los que está indicado SUP, se prefiere un inhibidor de la bomba de protones (IBP) oral en lugar de un agente profiláctico alternativo (p. ej., antagonista del receptor de histamina-2 [bloqueador H2], sucralfato o antiácidos).
 - Para los pacientes en estado crítico que no pueden recibir medicamentos enterales, se puede administrar un bloqueador H2 intravenoso (IV) o IBP IV.
- En casos raros en los que no se pueden administrar inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂, el sucralfato es una alternativa oral adecuada. Rara vez se usan antiácidos o prostanoides.
- La evidencia sobre eficacia versus daño potencial indica que, aunque los agentes profilácticos, en particular los bloqueadores H₂ y los IBP, reducen efectivamente la tasa de hemorragia gastrointestinal en pacientes en estado crítico, también pueden estar asociados con una mayor tasa de infecciones nosocomiales. Sin embargo, los datos que respaldan un riesgo adverso infeccioso asociado con los supresores de ácido son contradictorios y muchos de los estudios tenían varios defectos. Por lo tanto, indican que los beneficios de SUP en pacientes en estado crítico que tienen un alto riesgo de hemorragia superan el riesgo potencial de efectos adversos.
- En la eficacia, la mayoría de los ensayos clínicos en pacientes sin profilaxis han demostrado que, en comparación con el placebo o los IBP, los bloqueadores H₂, el sucralfato y los antiácidos reducen la frecuencia de hemorragia GI manifiesta en pacientes en estado crítico, pero no parecen tener un beneficio en la mortalidad. En general, la evidencia favorece a los IBP en base a meta-análisis que informan la posible superioridad de los IBP en la reducción del sangrado GI clínicamente importante en comparación con los bloqueadores H₂. Sin embargo, la evidencia es limitada porque muchos de los estudios fueron imprecisos o tenían otras fallas metodológicas significativas. Los pacientes con traumatismos, quemaduras graves o lesiones en la columna generalmente se excluyeron de los principales ensayos y la administración de SUP en esas poblaciones se basa en un riesgo que se considera lo suficientemente alto como para justificar la profilaxis
- En cuanto a la neumonía nosocomial: los ensayos aleatorios y los meta-análisis informan datos contradictorios sobre el impacto de SUP en la tasa de neumonía nosocomial. Sin embargo, muchos de los estudios antiguos tenían fallas metodológicas, en particular, la falta de control de las variables de confusión que predisponen a la neumonía (p. ej., edad, ventilación mecánica), la variabilidad en el riesgo inicial estimado y la definición de neumonía, y la influencia de la nutrición enteral. Además, los datos más recientes no sugieren una diferencia convincente en las tasas de neumonía con SUP. Por lo tanto, los intensivistas indican que el riesgo de neumonía no es suficiente para justificar la retención de SUP en pacientes con alto riesgo de hemorragia gastrointestinal

¹¹ Weinhouse G. Stress ulcers in the intensive care unit: Diagnosis, management, and prevention. UpToDate®. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>. Fecha de acceso: marzo 2022

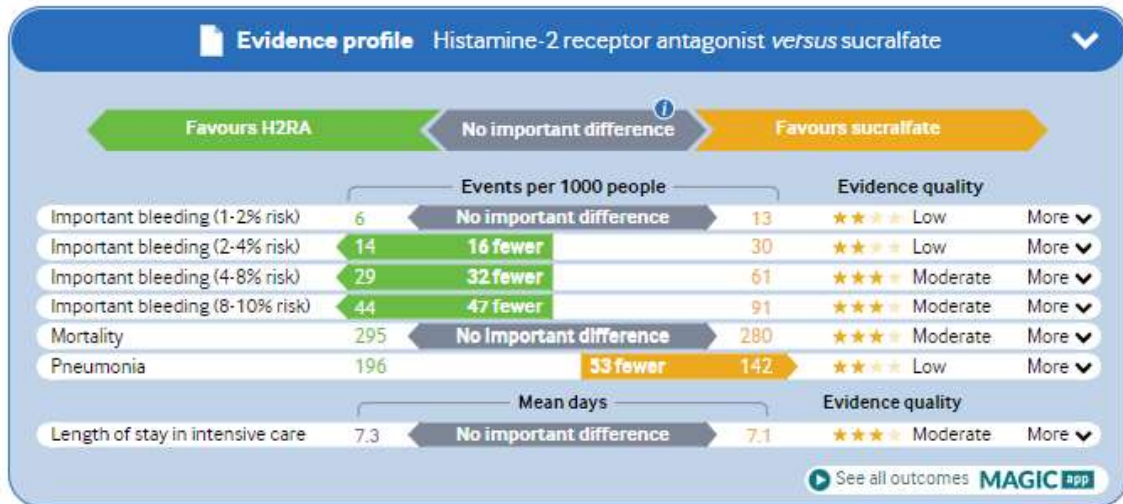
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS**British Medical Journal – 2020¹²**

La guía de práctica clínica respecto a la profilaxis del sangrado gastrointestinal en pacientes críticos, señala lo siguiente:

"En pacientes críticos que van a recibir profilaxis de hemorragia digestiva, sugerimos un inhibidor de la bomba de protones. Un antagonista del receptor de histamina-2 también es una opción razonable. Recomendamos no usar sucralfato"



¹² Ye Z et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;368:l6722 doi: 10.1136/bmj.l6722



Este panel de Guías hace una recomendación débil para usar profilaxis en hemorragia gastrointestinal en pacientes en estado crítico con alto riesgo (>4%) de hemorragia gastrointestinal clínicamente importante, y una recomendación débil para no usar profilaxis en pacientes con menor riesgo de hemorragia clínicamente importante ($\leq 4\%$). El panel identificó categorías de riesgo basadas en evidencia, con certeza variable con respecto a los factores de riesgo. El panel sugiere usar un IBP en lugar de un ARH₂ (recomendación débil) y recomienda no usar sucralfato (recomendación fuerte).

En el meta-análisis analizado, los resultados de los ensayos clínicos comparativos sugieren que los IBP posiblemente reduzcan el riesgo de hemorragia clínicamente importante más que los ARH₂, pero el intervalo de confianza no incluye ninguna diferencia (odds ratio 0,58; IC 95%: 0,29 a 1,17). El sucralfato no parece reducir el riesgo de hemorragia clínicamente importante en comparación con el placebo (odds ratio 0,76; IC95% 0,36 a 1,62).

Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) - 2017¹³

En la guía de manejo de sepsis y shock séptico, en el capítulo de profilaxis de úlcera por estrés, señala:

- Recomiendan que la profilaxis de úlceras por estrés se administre a pacientes con sepsis o shock séptico que tengan factores de riesgo de hemorragia gastrointestinal (GI) (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).
- Sugieren usar inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas de los receptores de histamina-2 (ARH₂) cuando esté indicada la profilaxis de úlceras por estrés (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
- No recomiendan la profilaxis de úlceras por estrés en pacientes sin factores de riesgo de sangrado GI.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Para el análisis de la evidencia en cuanto a eficacia se seleccionaron 03 revisiones sistemáticas y meta-análisis en red, de los cuales se consideró las más actuales y los que responden a nuestra pregunta clínica.

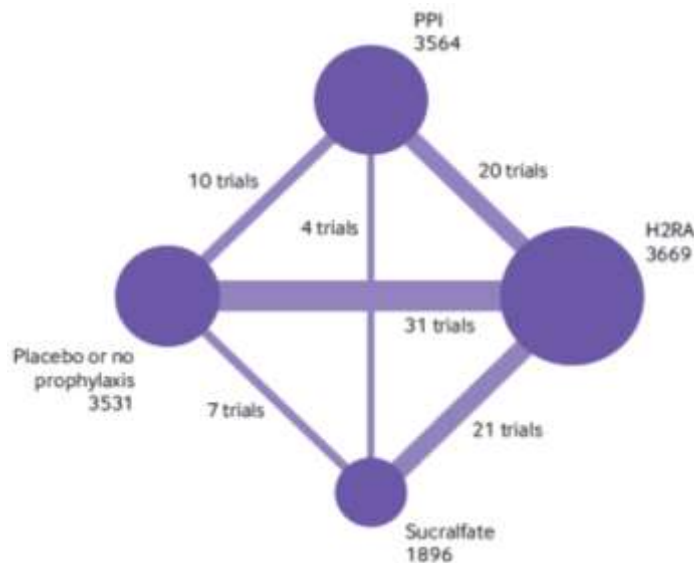
¹³ Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101605

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Wang et al (2020)¹⁴ realizaron la revisión sistemática y meta-análisis en red con el objetivo de determinar el impacto relativo de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los antagonistas de los receptores de histamina-2 (H2RA), el sucralfato o la ausencia de profilaxis de hemorragia gastrointestinal (o profilaxis de úlceras por estrés) en los resultados importantes para los pacientes en estado crítico.

Revisaron Medline, PubMed, Embase, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, registros de ensayos y literatura gris hasta marzo de 2019. Dos revisores examinaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo. Un comité paralelo de directrices (Recomendación rápida de BMJ) proporcionó una supervisión crítica de la revisión sistemática, incluida la identificación de resultados importantes para los pacientes. Realizaron el meta-análisis de efectos aleatorios por pares y en red, usaron GRADE para evaluar la certeza de la evidencia para cada resultado. Cuando los resultados difirieron entre los estudios de bajo riesgo y alto riesgo de sesgo, se utilizaron los primeros como las mejores estimaciones.

Se incluyeron 72 ensayos controlados aleatorios, con tamaños de muestra de 22 a 3,298. En la siguiente figura presenta el gráfico de red que incluye todos los resultados y demuestra que las comparaciones más comunes fueron entre ARH₂ y placebo o ninguna profilaxis, seguidas de ARH₂ versus sucralfato e IBP versus ARH₂



Gráfica de red de comparaciones entre inhibidores de la bomba de protones (IBP), antagonistas del receptor de histamina-2 (ARH₂), sucralfato o ninguna profilaxis de hemorragia gastrointestinal

En la evaluación de hemorragia digestiva clínicamente importante, analizaron cuarenta y tres ensayos que incluyen 10,096 pacientes. El análisis de subgrupos basado en cada criterio de riesgo de sesgo (el ocultamiento y el cegamiento estaban altamente correlacionados, por lo que se combinaron en una variable) mostró que los estudios que no lograron ocultar o cegar informaron un efecto mayor para los IBP versus ARH₂ y un efecto menor para los ARH₂ versus sucralfato (Tabla 1).

¹⁴ Wang Y, Ge L, Ye Z, Siemieniuk RA, Reintam Blaser A, Wang X, Perner A, Møller MH, Alhazzani W, Cook D, Guyatt GH. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020 Nov;46(11):1987-2000. doi: 10.1007/s00134-020-06209-w. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32833040.

Tabla 1 Resultados de bajo riesgo versus alto riesgo de sesgo (odds-ratio (intervalos de confianza del 95%) para hemorragia gastrointestinal clínicamente importante para diferentes comparaciones de profilaxis de hemorragia gastrointestinal

Comparación	Resultado de bajo riesgo de sesgo	Resultado de alto riesgo de sesgo*	Diferencia de subgrupos (valor P)
IBP versus placebo	0,62 (0,42 a 0,90)	0,33 (0,01 a 8,21)	0,70
H2RA versus placebo	0,43 (0,18 a 1,01)	0,54 (0,26 a 1,10)	0,69
Sucralfato versus placebo	3,36 (0,34 a 33,13)	0,63 (0,28 a 1,41)	0,18
PPI frente a H2RA	0,58 (0,29 a 1,17)	0,20 (0,07 a 0,54)	0,08†
IBP versus sucralfato	0,31 (0,03 a 3,05)	0,27 (0,01 a 6,93)	0,95
H2RA frente a sucralfato	0,46 (0,23 a 0,91)	1,18 (0,66 a 2,14)	0,04†

IBP = inhibidores de la bomba de protones; H2RAs = antagonistas de los receptores de histamina-2.

* Los estudios tenían alto riesgo de sesgo si la ocultación de la secuencia de asignación o el cegamiento tenían alto riesgo de sesgo.

† Diferencia importante entre el resultado de bajo y alto riesgo de sesgo, por lo que utilizamos el resultado de bajo riesgo de sesgo como la mejor estimación.

Los resultados demostraron para los pacientes con mayor o alto riesgo de hemorragia, tanto los IBP como los ARH₂ probablemente reduzcan el riesgo de hemorragia gastrointestinal clínicamente importante en comparación con el placebo o la ausencia de profilaxis. Los ARH₂ en comparación con el sucralfato probablemente reducen el sangrado gastrointestinal clínicamente importante (odds ratio 0,46, IC 95% 0,23 a 0,91), certeza moderada para los grupos de mayor riesgo. La evidencia con respecto a sucralfato versus IBP fue esencialmente poco informativa con intervalos de confianza muy amplios. (Tabla 2)

Table 2 | GRADE summary of findings for clinically important gastrointestinal bleeding (CIB) for different comparisons of gastrointestinal bleeding prophylaxis

Comparison	Odds ratio (95% CI) and measurements	Absolute effect estimates (per 1000)	Absolute difference (95% CI) per 1000	Certainty in effect estimates	Plain text summary		
PPIs v placebo	0.61 (0.42 to 0.89). 4317 patients in 8 studies	Low risk	Placebo: 12 PPIs: 7	-5 (-7 to -1)	Moderate*	PPIs probably reduce CIB by less than the amount most people would need to choose a PPI	
		Moderate risk	30	19	-11 (-17 to -3)	Low*†	PPIs may reduce CIB by less than the amount most people would need to choose a PPI
		High risk	60	37	-23 (-34 to -6)	Moderate†	PPIs probably reduce CIB
		Highest risk	90	57	-33 (-50 to -9)	Moderate†	PPIs probably reduce CIB
		H2RAs v placebo	0.46 (0.27 to 0.79). 1242 patients in 14 studies	Low risk	Placebo: 12 H2RAs: 6	-6 (-9 to -2)	Moderate*
Moderate risk	30	14		-16 (-22 to -6)	Low*†	H2RAs may reduce CIB by less than the amount most people would need to choose a H2RA	
High risk	60	29		-31 (-43 to -12)	Moderate†	H2RAs probably reduce CIB	
Highest risk	90	44		-46 (-64 to -18)	Moderate†	H2RAs probably reduce CIB	
Sucralfate v placebo	0.76 (0.36 to 1.62). 874 patients in 6 studies	Low risk		Placebo: 12 Sucr: 9	-3 (-8 to 7)	Moderate*	Sucralfate probably does not have an important effect
Moderate risk		30	23	-7 (-19 to 18)	Low*†	Sucralfate may not have an important effect	
High risk		60	46	-14 (-38 to 34)	Low‡	Sucralfate may not have an important effect	
Highest risk		90	70	-20 (-56 to 48)	Low‡	Sucralfate may not have an important effect	
PPIs v H2RAs		0.58 (0.29 to 1.17). 1010 patients in 5 studies with low risk of bias	Low risk	H2RAs: 12 PPIs: 7§	-5 (-17 to 1)	Low*†	There may be no important difference
Moderate risk	32		19§	-13 (-44 to 3)	Low*†	PPIs may reduce CIB more than H2RAs	
High risk	62		37§	-25 (-80 to 5)	Moderate†	PPIs probably reduce CIB more than H2RAs	
Highest risk	94		57§	-37 (-116 to 8)	Moderate†	PPIs probably reduce CIB more than H2RAs	
PPIs v sucralfate	0.30 (0.05 to 1.92). 211 patients in 2 studies		Low risk	Sucr: 23 PPIs: 7§	-16 (-117 to 3)	Very low*†	Whether there is an important difference or not is very uncertain
Moderate risk		61	19§	-42 (-260 to 9)	Very low*†	Whether there is an important difference or not is very uncertain	
High risk		113	37§	-76 (-398 to 17)	Low‡	PPIs may reduce CIB compared with sucralfate	
Highest risk		168	57§	-111 (-490 to 27)	Low‡	PPIs may reduce CIB compared with sucralfate	
H2RAs v sucralfate		0.46 (0.23 to 0.91). 1340 patients in 2 studies with low risk of bias	Low risk	Sucr: 13 H2RAs: 6¶	-7 (-20 to -1)	Low*†	There may be no important difference
Moderate risk	30		14¶	-16 (-44 to -1)	Low*†	H2RAs may reduce CIB compared with sucralfate	
High risk	61		29¶	-32 (-86 to -3)	Moderate†	H2RAs probably reduce CIB compared with sucralfate	
Highest risk	91		44¶	-47 (-123 to -4)	Moderate†	H2RAs probably reduce CIB compared with sucralfate	

PPIs = proton pump inhibitors; H2RAs = histamine-2 receptor antagonists.

En cuanto al reporte de la neumonía, fueron informados en cuarenta ensayos con 9,288 pacientes. Los IBP pueden aumentar el riesgo de neumonía en comparación con el sucralfato (OR 1,63; IC95% 1,12 a 2,46; 70 más por 1000 pacientes; certeza baja), al igual que los ARH₂ (OR 1,47; IC95% 1,11 a 2,03; 53 más por 1000 pacientes; certeza baja. (Tabla 3)

Table 3 | GRADE summary of findings for pneumonia for different comparisons

Comparison	Direct estimate (95% CrI); Certainty of evidence	Indirect estimate (95% CrI); Certainty of evidence	Network estimate (95% CrI); Certainty of evidence*	Absolute effect estimate† (95% CrI) per 1000	
				Placebo: 162	PPIs: 212 (159 to 287)
PPIs v placebo	1.08 (0.77 to 1.74); Moderate [‡]	1.78 (0.98 to 3.23); Moderate [‡]	1.39 (0.98 to 2.10); Low ^{‡§¶}	Difference: 50 (-3 to 125)	
H2RAs v placebo	1.32 (0.87 to 2.02); Moderate [‡]	0.91 (0.50 to 1.94); Moderate [‡]	1.26 (0.89 to 1.85); Low ^{‡§¶}	Placebo: 162	H2RAs: 196 (148 to 263)
Sucralfate v placebo	2.13 (0.69 to 6.74); Moderate [‡]	0.68 (0.42 to 1.11); Moderate [‡]	0.85 (0.56 to 1.33); Low ^{‡§}	Difference: 34 (-14 to 101)	
PPIs v H2RAs	1.10 (0.79 to 1.51); Moderate [‡]	1.03 (0.57 to 1.95); Moderate [‡]	1.11 (0.82 to 1.50); Low ^{‡§}	Placebo: 162	Sucralfate: 142 (98 to 204)
PPIs v sucralfate	2.89 (1.38 to 6.00); Moderate [‡]	1.27 (0.84 to 2.04); Moderate [‡]	1.63 (1.12 to 2.46); Low ^{‡§}	Difference: -20 (-64 to 42)	
H2RAs v sucralfate	1.34 (1.04 to 1.82); Moderate [‡]	2.77 (0.90 to 8.24); Moderate [‡]	1.47 (1.11 to 2.03); Low ^{‡§}	H2RAs: 196 (148 to 263)	PPIs: 212 (159 to 287)
				Difference: 70 (18 to 131)	
				Sucralfate: 142 (98 to 204)	H2RAs: 196 (148 to 263)
				Difference: 53 (15 to 99)	

CrI = credible interval; PPIs = proton pump inhibitors; H2RAs = histamine-2 receptor antagonists.

Toews et al. (2018)¹⁵ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el efecto y el perfil de riesgo-beneficio de las intervenciones utilizadas para prevenir la hemorragia digestiva alta en pacientes ingresados en UCI.

Realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos, hasta el 23 de agosto de 2017, utilizando términos de búsqueda relevantes: MEDLINE; EMBASE; el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados; Literatura de Ciencias de la Salud del Caribe Latinoamericano; y el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Enfermedades Gastrointestinales y Pancreáticas Superiores, publicado en la Biblioteca Cochrane (2017). También realizaron búsquedas en el portal de búsqueda de la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales de la Organización Mundial de la Salud y se contactó a investigadores individuales que trabajan en este campo, así como a organizaciones y compañías farmacéuticas, para identificar estudios no publicados y en curso. Incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos controlados cuasi-aleatorios con participantes de cualquier edad y sexo ingresados en la UCI durante más de 48 horas. Se excluyeron los estudios en los que los participantes ingresaron en las UCI principalmente para el tratamiento de la hemorragia gastrointestinal y los estudios que compararon diferentes dosis, vías y regímenes de un fármaco de la misma clase.

Incluyeron 129 registros que informaron sobre 121 estudios, incluidos 12 estudios en curso y dos estudios en espera de clasificación. El sesgo de selección fue el dominio de riesgo de sesgo más relevante en los estudios incluidos, con 78 estudios que no informaron claramente el método utilizado para la generación de la secuencia aleatoria y el sesgo de informe fue el dominio con menor riesgo de sesgo. Los fármacos que evaluaron fueron: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, análogos de prostaglandinas, anticolinérgicos, antiácidos, sucralfato, subcitrato de bismuto coloidal. Compararon cada clase de fármacos versus placebo o ninguna profilaxis (p.ej., antagonistas de los receptores H₂ versus placebo o ninguna profilaxis), y compararon todas las clases de fármacos entre sí. El desenlace primario que evaluaron fue hemorragia GI clínicamente importante, y los desenlaces secundarios fueron neumonía nosocomial, mortalidad y eventos adversos.

En la evaluación del antagonista de los receptores H₂ versus sucralfato, los datos no mostraron diferencias entre los dos grupos con respecto a la aparición de hemorragia digestiva alta clínicamente importante (RR 1,10; IC 95%: 0,87 a 1,41). Los datos parecían mostrar un mayor riesgo de neumonía nosocomial en el grupo de antagonistas de los receptores H₂ en comparación con el grupo de sucralfato (RR 1,22; IC 95%: 1,07 a 1,40). No encontraron diferencias entre los dos grupos con respecto a la mortalidad por todas las causas en la UCI (RR 1,09, IC 95% 0,95 a 1,24). Las certezas de esta evidencia consideraron baja. (Tabla 4)

¹⁵ Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, Meerpohl JJ. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 4;6(6):CD008687. doi: 10.1002/14651858.CD008687.pub2. PMID: 29862492; PMCID: PMC6513395

Tabla 4. Comparación de Ranitidina vs sucralfato

Resultado	No. de estudios	No. de participantes	Tamaño del efecto RR (IC 95%)
Hemorragia digestiva alta clínicamente importante	24	3,316	1.10 [0.87, 1.41]
Ranitidina vs sucralfato	14	2,186	1,03(0,76, 1,39)
Neumonía nosocomial	17	3,041	1.22 [1.07, 1.40]
Ranitidina vs sucralfato	11	2,143	1.26 [1.07, 1.48]
Mortalidad por todas las causas en UCI.	21	3,178	1.09 [0.95, 1.24]
Ranitidina vs sucralfato	12	2,107	1.04 [0.88, 1.22]
Mortalidad por todas las causas en el hospital	4	717	1.14 [0.86, 1.50]
Ranitidina vs sucralfato	1	164	1.11 [0.71, 1.74]

En la comparación de antiácidos vs sucralfato, los datos no muestran diferencias entre los dos grupos con respecto a la aparición de hemorragia digestiva alta clínicamente importante, neumonía nosocomial ni mortalidad. (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación antiácidos versus sucralfato

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Clinically important upper GI bleeding	16	1772	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.00 [0.72, 1.39]
1.1 Antacids vs sucralfate	15	1705	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.96 [0.69, 1.35]
1.2 Antacid + pirenzepine vs sucralfate + pirenzepine	1	67	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	5.15 [0.26, 103.33]
2 Nosocomial pneumonia	7		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 Antacids vs sucralfate	7	996	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.04 [0.84, 1.30]
3 All-cause mortality in ICU	11	1249	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.15 [0.93, 1.40]
3.1 Antacid vs sucralfate	10	1182	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.15 [0.94, 1.41]
3.2 Antacid + pirenzepine vs sucralfate + pirenzepine	1	67	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.03 [0.28, 3.78]
4 All-cause mortality in hospital	3	450	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.98 [0.69, 1.39]

En cuanto a los resultados de sucralfato versus inhibidores de bombas de protones, los datos no mostraron diferencias entre los dos grupos con respecto a la aparición de hemorragia digestiva alta clínicamente importante, neumonía nosocomial y toda causa de mortalidad. (Tabla 6)

Tabla 6. Comparación de sucralfato vs Inhibidores de bomba de protones

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Clinically important upper GI bleeding	3		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Sucralfate vs omeprazole	3	287	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.58 [0.77, 8.63]
2 Nosocomial pneumonia	4	424	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.67 [0.41, 1.09]
2.1 Sucralfate vs omeprazole	3	287	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.88 [0.57, 1.36]
2.2 Sucralfate vs pantoprazole	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.39 [0.20, 0.75]
3 All-cause mortality in ICU	4	424	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.07 [0.68, 1.68]
3.1 Sucralfate vs omeprazole	3	287	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.26 [0.75, 2.11]
3.2 Sucralfate vs pantoprazole	1	137	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.65 [0.25, 1.68]
4 All-cause mortality in hospital	2	278	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.79 [0.46, 1.37]
4.1 Sucralfate vs omeprazole	1	141	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.97 [0.49, 1.91]
4.2 Sucralfate vs pantoprazole	1	137	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.56 [0.21, 1.45]

Alhazzani W, et al (2018)¹⁶ realizaron un meta-análisis en red de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para examinar la seguridad y la eficacia de los medicamentos disponibles para profilaxis por úlcera por estrés (SUP) en pacientes en estado crítico.

Realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE y el Registro Central de Ensayos Controlados de la Biblioteca Cochrane hasta abril de 2017 en busca de ensayos controlados aleatorios que examinaran la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los antagonistas de los receptores de histamina-2 (H2RA) y el sucralfato para SUP en pacientes críticos. No aplicaron restricciones de fecha o idioma. Dos revisores resumieron los datos sobre las características del estudio, los métodos, los resultados y el riesgo de sesgo evaluado con el instrumento de la Colaboración Cochrane. Utilizaron un marco frecuentista, realizaron cinco meta-análisis de redes de efectos aleatorios, uno para cada resultado, calculando las razones de probabilidad (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Utilizaron un procedimiento de división de nodos, calcularon las estimaciones directas e indirectas para cada par de tratamientos. Calcularon el análogo frecuentista de la superficie bajo la curva de clasificación acumulada (SUCRA) para cada tratamiento. Para evaluar la calidad de la evidencia en cada resultado y cada comparación directa o indirecta, aplicaron el enfoque GRADE.

En la evaluación incluyeron 57 ensayos con 7,293 pacientes. Los desenlaces evaluados fueron: prevenir el sangrado gastrointestinal clínicamente importante (CIB), desarrollo de neumonía y mortalidad. Los estudios fueron de calidad moderada.

¹⁶ Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alquraini M, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2018 Jan;44(1):1-11. doi: 10.1007/s00134-017-5005-8. Epub 2017 Dec 4. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2017 Dec 11; PMID: 29199388; PMCID: PMC5770505.

En la hemorragia GI clínicamente importante, un total de treinta y uno ECAs (5,283 pacientes) informaron sobre CIB, para las tres comparaciones, la estimación de la red proporcionó evidencia de calidad moderada; el IBP fue estadísticamente mejor que sucralfato (OR 0,30; IC 95%: 0,13 a 0,69) y cuando se compara ARH₂ con sucralfato no hubo diferencia significativa (Fig. 2). La estadística SUCRA mostró que los IBP ocuparon el primer lugar, seguidos por los H2RA, el sucralfato y el placebo (Fig. 3).

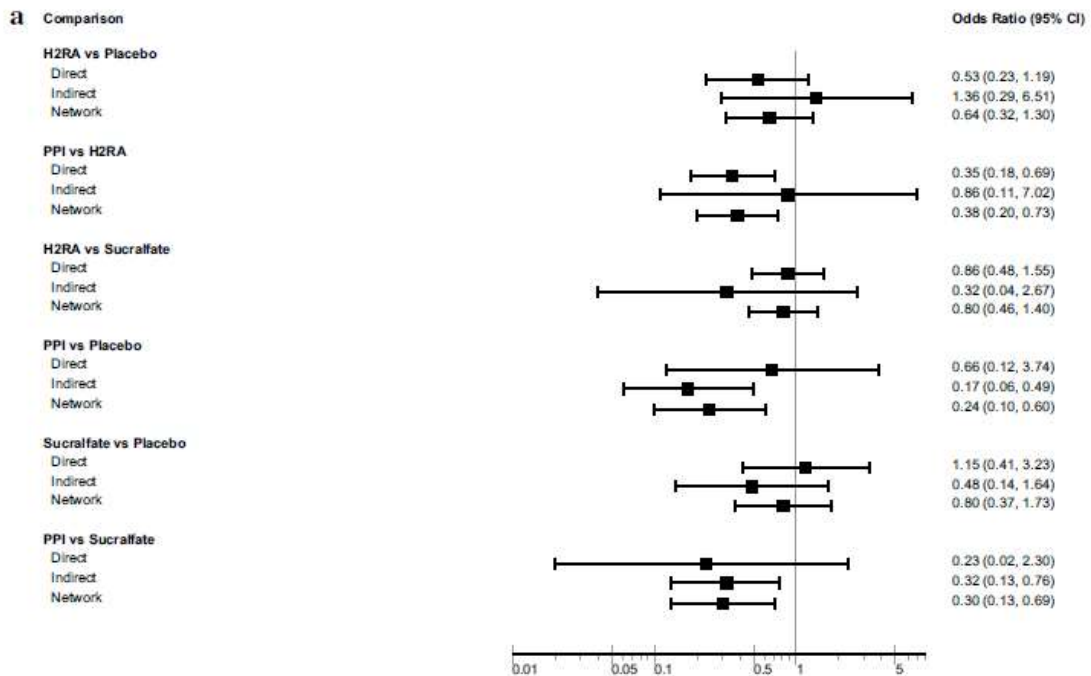


Fig. 2 Resultado de sangrado clínicamente importante

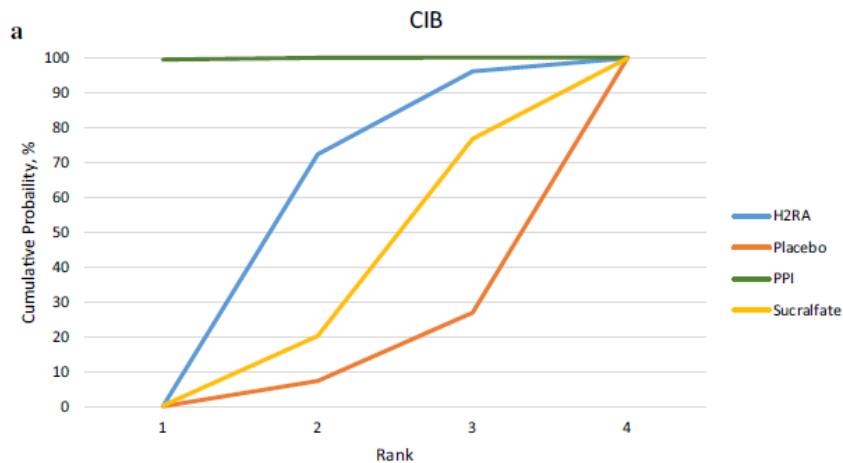


Fig 3. Curva de clasificación acumulativa para el resultado de sangrado clínicamente importante

En cuanto al desarrollo de neumonía, informaron treinta y cinco ECAs (5,452 pacientes), los resultados del meta-análisis en red mostraron que los IBP y los ARH₂ probablemente aumentan el riesgo de neumonía en comparación con el sucralfato (OR 1,65; IC 95% 1,20 a 2,27; calidad moderada y OR 1,30; IC 95% 1,08 a 1,58; calidad moderada, respectivamente; Fig. 4). Los IBP ocuparon el último lugar en comparación con otras intervenciones en términos de riesgo de neumonía (Fig. 5).

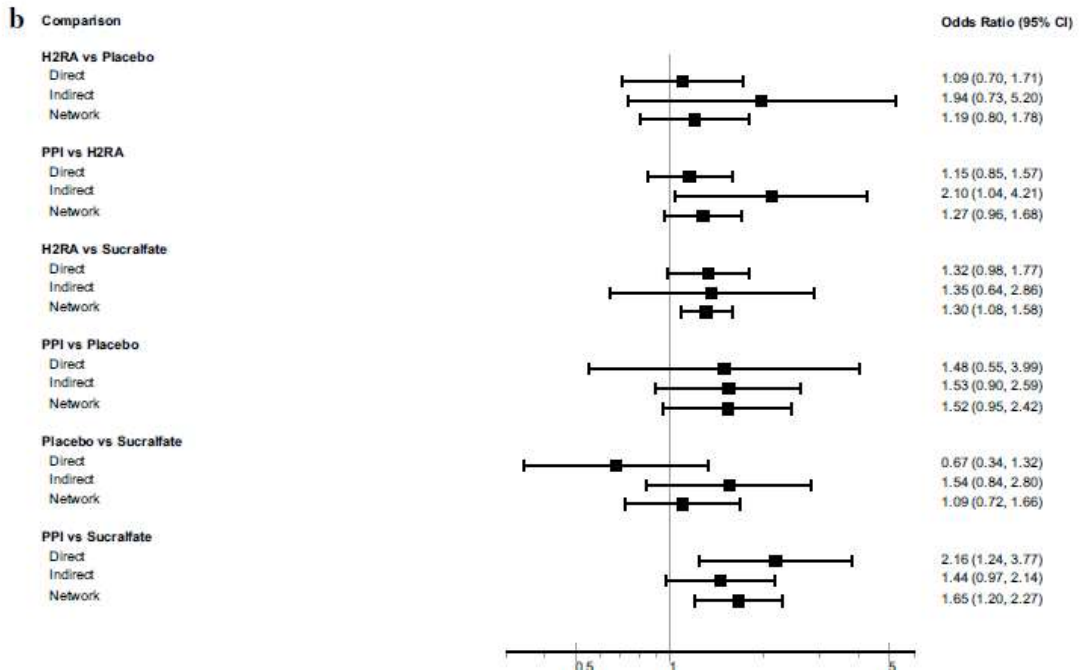


Fig. 4. Resultado de neumonía.

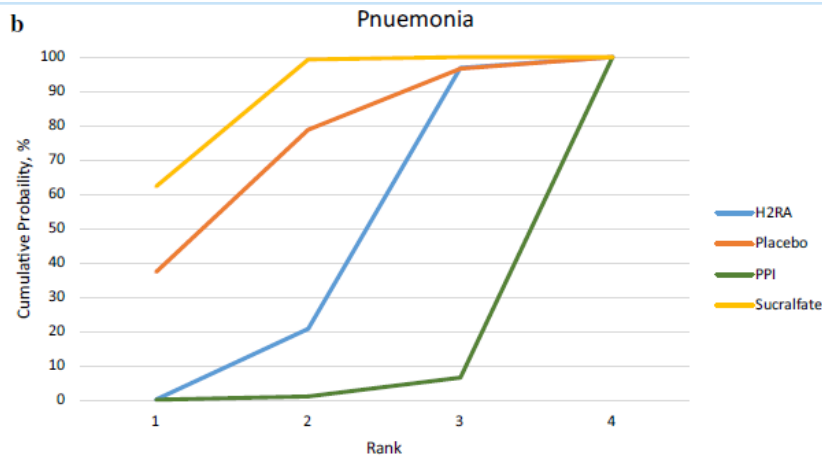


Fig. 5. Curva de clasificación acumulada para el resultado de la neumonía.

Asimismo, en el impacto de los IBP en la CIB sugieren una reducción absoluta del 1,2% en relación al sucralfato, con un IC de 0,6% a 1,5%. Estimaciones similares para la neumonía sugieren un aumento absoluto del 3,6 %, con un IC 95% de 1,1% a 7,0%. Estas estimaciones plantean serias dudas sobre el beneficio neto de los IBP para SUP.

Clinically important GI bleeding		
Comparison	RD per 1000 patients (95% CI) for ACR 2.1 for placebo% ³	Number needed to treat
H2RA vs placebo	8 fewer per 1000 (6 more to 14 fewer)	13
PPI vs H2RA	8 fewer per 1000 (from 4 fewer to 10 fewer)	13
H2RA vs sucralfate	3 fewer per 1000 (from 7 more to 9 fewer)	33
PPI vs placebo	16 fewer per 1000 (from 8 fewer to 19 fewer)	6
Sucralfate vs placebo	4 fewer per 1000 (from 13 fewer to 15 more)	25
PPI vs sucralfate	12 fewer per 1000 (from 6 fewer to 15 fewer)	8



Pneumonia outcome		
Comparison	RD per 1000 patients (95% CI) for ACR 6% in placebo ^b	Number needed to harm
H2RA vs placebo	11 more per 1000 (from 12 fewer to 42 more)	9
PPI vs H2RA	19 more per 1000 (from 3 fewer to 48 more)	5
H2RA vs sucralfate	17 more per 1000 (from 4 more to 32 more)	5
PPI vs placebo	31 more per 1000 (from 3 fewer to 85 more)	3
Placebo vs sucralfate	5 more per 1000 (from 15 fewer to 36 more)	20
PPI vs sucralfate	36 more per 1000 (from 11 more to 70 more)	3

RD risk difference, ACR assumed control event rate, H2RA histamine-2 receptor antagonists, PPI proton pump inhibitor, GI gastrointestinal

^a The median event rate of clinically important bleeding across all trials in placebo arm was 2.1%

^b The median event rate of pneumonia across all trials in placebo arm was 6%

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

Toews et al (2018)¹⁷ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el perfil de riesgo-beneficio de las intervenciones utilizadas para prevenir la hemorragia digestiva alta en pacientes ingresados en UCI.

En cuanto a los antagonistas de los receptores H2 versus sucralfato, no encontraron una diferencia clara entre los dos grupos para trombocitopenia, hipermagnesemia, rash, neutropenia, sequedad de la boca y leucopenia; observándose intervalos de confianza amplios. Las náuseas y los vómitos fueron menores en el brazo de los antagonistas de los receptores H₂ (RR 0,07; IC 95%: 0,01 a 0,54).

Eventos adversos, antagonistas de los receptores H2 versus sucralfato

Eventos adversos de las intervenciones	N° estudios	N° pacientes	RR (IC 95%)
Trombocitopenia	2	240	4.72 [0.56, 39.47]
Náuseas y vómitos	2	137	0.07 [0.01, 0.54]
Hipermagnesemia	1	40	2.71 [0.31, 23.93]
Erupción/eritema	2	233	3.06 [0.32, 28.87]
Confusión	3	382	4.48 [0.77, 26.00]
Neutropaenia	1	114	5.18 [0.25, 105.47]
Sequedad de boca	1	67	5.15 [0.26, 103.33]
Leucopenia	1	163	3.11 [0.13, 75.26]

¹⁷ Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, Meerpohl JJ. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 4;6(6):CD008687. doi: 10.1002/14651858.CD008687.pub2. PMID: 29862492; PMCID: PMC6513395

En cuanto a la evaluación de los antiácidos vs sucralfato, no encontraron diferencia clara entre los dos grupos para trombocitopenia, hipermagnesemia, rash, neutropenia, sequedad de la boca y leucopenia. No hubo diferencia significativa para náuseas y vómitos.

Eventos adversos, antiácidos versus sucralfato

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
6.1 Antacids vs sucralfate	4	281	Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.18 [-0.41, 0.06]
7 Number of participants requiring blood transfusion	6	667	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.73 [0.40, 1.34]
8 Adverse events of interventions	9		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
8.1 Diarrhoea	6	599	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	12.40 [3.88, 39.64]
8.2 Hypermagnesaemia	4	317	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	4.72 [1.24, 17.95]
8.3 Nausea and vomiting	3	223	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.63 [0.28, 1.41]
8.4 Thrombocytopenia	1	38	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	5.0 [0.26, 97.70]
8.5 Severe alkalosis	1	100	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.0 [0.13, 71.92]
8.6 Allergic reactions	1	100	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.2 [0.01, 4.06]

En cuanto a la evaluación de sucralfato versus inhibidores de bombas de protones, los resultados de los eventos adversos (fiebre, leucocitosis, esputo purulento repentino, tos, sonido bronquial, agravación del intercambio de gas sanguíneo) fueron menores con sucralfato.

Eventos adversos, sucralfato vs omeprazol

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
7.1 Sucralfate vs omeprazole	1	70	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	5.91 [0.29, 118.78]
8 Adverse events of interventions	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
8.1 Fever	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.81 [0.70, 0.94]
8.2 Leucocytosis	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.66 [0.55, 0.80]
8.3 Sudden purulent sputum	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.85 [0.38, 1.86]
8.4 Sudden cough or aggravation of coughing	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.23 [0.07, 0.79]
8.5 Dyspnoea	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.68 [0.54, 0.87]
8.6 Rales or bronchial sounds	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.31 [0.19, 0.51]
8.7 Aggravation of blood gas exchange	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.76 [0.49, 1.18]
8.8 Change in sputum quality	1	137	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.23 [0.13, 0.40]

b. LEXICOMP¹⁸**Precauciones y Contraindicaciones:**

Cantidades pequeñas de aluminio se absorben en el tracto gastrointestinal cuando se administra sucralfato por vía oral. El uso concomitante de sucralfato con otros productos que contienen aluminio (p. ej., antiácidos que contienen aluminio) también puede aumentar la carga corporal total de aluminio. En pacientes con función renal normal, esta mayor carga corporal de aluminio se excreta en la orina; sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal crónica o aquellos que reciben tratamiento de diálisis pueden no excretar adecuadamente el aluminio absorbido. Además, debido a que el aluminio absorbido se une a las proteínas plasmáticas (p. ej., albúmina, transferrina) y no es dializable, puede ocurrir acumulación e intoxicación (p. ej., osteodistrofia por aluminio, osteomalacia, encefalopatía) en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, el sucralfato debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica

Reacciones adversas:

Las reacciones reportadas postcomercialización son las siguientes:

1% a 10%: Estreñimiento (2%)

<1%, poscomercialización y/o informes de casos: anafilaxia, dolor de espalda, formación de bezoar, broncoespasmo, diarrea, mareos, somnolencia, dispepsia, edema facial, flatulencia, malestar gástrico, dolor de cabeza, hiperglucemia, reacción de hipersensibilidad, insomnio, edema laríngeo, edema bucal, náuseas, edema faríngeo, prurito, edema pulmonar, erupción cutánea, vértigo, vómitos, xerostomía

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Dosis g/día	Total de Unid/día	Costo/Unid ¹⁹	Costo x 15 días
Sucralfato 1 g/5 mL	4	20 mL	12.4-36.50	24.80- 73.00
Ranitidina 150 mg tableta	0.30	2	0.07 -0.15	2.10 – 4.50
Omeprazol 20 mg tableta	0.02	2	0.12 -0.20	1.80 – 3.00

a. CONSUMO¹⁹

Los datos de consumo de Sucralfato 1g/5 mL Suspensión, desde enero 2021 a diciembre del 2021, se muestra en la siguiente tabla:

nombre_eje	establec	CONSUMO_ANUAL
AMAZONAS	HOSPITAL REGIONAL VIRGEN DE FATIMA	135
AREQUIPA	HOSPITAL APLAO	194
CAJAMARCA	HOSPITAL GRAL. JAEN	1871
CAJAMARCA	HOSPITAL DE APOYO CHOTA - JOSE SOTO CAD	120
PUNO	HOSPITAL SANDIA	9
LA LIBERTAD	INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NE	199
LORETO	HOSPITAL SANTA GEMA DE YURIMAGUAS	100
UCAYALI	HOSPITAL AMAZONICO - YARINACOCOA	120
LIMA METROPOLITAN	HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑC	114
LIMA METROPOLITAN	HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSE CASIMIRO	296
LIMA METROPOLITAN	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	488
LIMA METROPOLITAN	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN B	259
PUNO	HOSPITAL SAN MARTÍN DE PORRES	57
PUNO	HOSPITAL LUCIO ALDAZABAL PAUCA	123
		4085

¹⁸ Lexicomp® Online. Sucralfate (AHFS DI (Adult and Pediatric)). Disponible en: <https://online.lexi.com>

¹⁹ MINSA/DIGEMID. Reporte de Consumo de los establecimientos de Minsa desde febrero 2021- diciembre 2021



XI. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ²⁰	MHRA ²¹
Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión	Sucralfato está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 8 semanas de úlcera duodenal activa)	Sucralfato está indicado en adultos y adolescentes mayores de 14 años para el tratamiento de úlcera duodenal, úlcera gástrica, gastritis crónica y la profilaxis de enfermedades gastrointestinales, hemorragia por úlceras por estrés en pacientes gravemente enfermos

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS

En la 22ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos²², no se encuentra incluido el medicamento Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión oral.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²³ no se encuentra incluido el medicamento Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión oral.

XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

- El sangrado gastrointestinal superior (GI) debido a úlceras por estrés contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad en personas ingresadas en unidades de cuidados intensivos (UCI). La ulceración por estrés se refiere a la lesión de la mucosa gastrointestinal relacionada con el estrés de estar gravemente enfermo
- Las guías de práctica clínica y los sumarios recomiendan los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (ARH₂) o los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para la prevención del sangrado gastrointestinal o úlcera por estrés en el paciente crítico, en caso de no contar estos medicamentos, sugieren al sucralfato; además que este podría reducir el riesgo de neumonía en comparación a los IBP y los ARH₂.
- En la revisión y análisis de la información en cuanto a la eficacia de sucralfato para la prevención de la úlcera por estrés o hemorragia digestiva en pacientes críticos, se encontró tres revisiones sistemáticas y un meta-análisis en red. En la evaluación directa del AHR₂ versus sucralfato, los resultados fueron contradictorios con respecto al sangrado gastrointestinal clínicamente importante; una revisión señala que AHR₂ probablemente reducen, mientras que el otro no mostró diferencias entre los dos grupos. Asimismo, la comparación directa los IBP o antiácidos versus sucralfato no mostraron diferencias entre los dos grupos con respecto a la aparición de hemorragia digestiva clínicamente importante; sin embargo, en la meta-análisis en red, los IBP fueron estadísticamente más beneficiosos que ranitidina y sucralfato. Los estudios muestran

²⁰ Food and Drug Administration (FDA). Sucralfate [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

²¹ Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – (MHRA). Sucralfate [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2018]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1493356898628.pdf>

²² WHO- World Health Organization. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 22th.2021.

²³ Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: febrero 2022

que los IBP y los ARH₂ pueden aumentar el riesgo de neumonía en comparación con el sucralfato; mientras que los antiácidos vs sucralfato, no muestran diferencias con respecto a la aparición de las neumonías. En las evaluaciones directas cuando evaluaron sucralfato versus IBP o antiácidos o ARH₂, los resultados no mostraron diferencias entre los grupos con respecto a toda causa de mortalidad.

- En cuanto a la seguridad, los estudios reportaron en la comparación de los ARH₂ o antiácidos versus sucralfato, no encontraron una diferencia clara entre los grupos para trombocitopenia, hipermagnesemia, rash, neutropenia, sequedad de la boca y leucopenia. Las náuseas y los vómitos fueron menores en el brazo del ARH₂, mientras que, no hubo diferencia significativa cuando se comparó con los antiácidos. En cuanto a los resultados de los eventos adversos (fiebre, leucocitosis, esputo purulento repentino, tos, sonido bronquial, agravación del intercambio de gas sanguíneo) fueron menores con sucralfato con respecto a los IBP.
- La reacción adversa más frecuentemente reportada por sucralfato es el estreñimiento, otros con menor frecuencia son: anafilaxia, dolor de espalda, formación de bezoar, broncoespasmo, diarrea, mareos, somnolencia, dispepsia, edema facial, flatulencia, malestar gástrico, dolor de cabeza, hiperglucemia, reacción de hipersensibilidad, insomnio, edema laríngeo, edema bucal, náuseas, edema faríngeo, prurito, edema pulmonar, erupción cutánea, vértigo, vómitos y xerostomía.
- En la 22° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos y en el PNUME, no se encuentra incluido el medicamento Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión.

XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Sucralfato 1 g/5 mL Suspensión para la prevención de úlcera péptica en pacientes críticos, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).