



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STARMÉDICA

**“USO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y
DESARROLLO DE INFECCIONES ENTÉRICAS
BACTERIANAS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. ANAI ORTEGA ESPINOSA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARCELA CERVANTES GARDUÑO

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA

DRA. JOAN CELIS JASSO

Ciudad de México, julio de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. MARCELA CERVANTES GARDUÑO

FIRMA: _____

INVESTIGADORES ASESORES

DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA

FIRMA: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. ANAI ORTEGA ESPINOSA

FIRMA: _____

AUTORIZACIONES

DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECTOR MÉDICO
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DRA. MARCELA CERVANTES GARDUÑO
TUTOR DE TESIS
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, mi luz en la oscuridad.

A mi hermano y papá, que representan las huellas que acompañan a mis pasos en el sendero.

A mi tutora, una gran fuente de admiración.

A mis compañeros de residencia, pues las risas no faltaron.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	13
<i>Objetivo General.....</i>	<i>13</i>
<i>Objetivos Específicos</i>	<i>13</i>
DISEÑO DEL ESTUDIO	14
POBLACIÓN	14
<i>Población Objetivo.....</i>	<i>14</i>
<i>Población de Estudio</i>	<i>14</i>
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
<i>Criterios de Inclusión</i>	<i>14</i>
<i>Criterios de Exclusión.....</i>	<i>15</i>
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
<i>Material.....</i>	<i>15</i>
<i>Métodos</i>	<i>15</i>
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	16
VARIABLES DEL ESTUDIO	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
FACTIBILIDAD	19
PRESUPUESTO	20
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	20

RESULTADOS	20
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIÓN	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Los Inhibidores de bomba de protones (IBP) se han usado para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la secreción gástrica, erradicación de *Helicobacter pylori*, así como para la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Su uso parece ser seguro y eficaz a corto plazo en población pediátrica, sin embargo se plantea una posible asociación entre los IBP e infecciones bacterianas entéricas, encontrándose una razón de riesgo entre el uso de IBP y la infección por *Salmonella* que va desde el 1.6 al 8.3 y para *Campylobacter*, entre 1.6 – 11.7. Esta asociación tiene sentido biológico, ya que los inhibidores de bomba de protones pueden influir en la composición de la microbiota intestinal normal y suprimir la secreción de ácido gástrico. Sin embargo, hay poca información de esta relación en población pediátrica.

Objetivos y metodología: El objetivo de este estudio es informar sobre el uso de IBP y el desarrollo de infecciones entéricas bacterianas en población pediátrica a través de un estudio retrospectivo.

Resultados: De los 84 pacientes, el 52.4% fueron hombres. Los preescolares fueron el grupo etario más frecuente con el 45.2%. El 29.8% de la población reportó alguna comorbilidad y sólo el 6% reportó hospitalizaciones previas. El 22.6% de los pacientes recibieron inhibidor de la bomba de protones, el medicamento más frecuentemente utilizado fue el omeprazol con 1 mg/kg/día como la dosis más frecuente, el 77.4% reportó tratamiento de menos de 14 días, el 17.9% recibió el tratamiento de las 14 – 30 días. El agente etiológico más común fue *Shigella spp* con el 45.2% seguido de *Salmonella spp* con el 26.6%.

Conclusiones: En niños, no hay estudios buscando la asociación de IBP con la infección por *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, y los resultados de estudios en búsqueda de asociación de IBP con *C. difficile* son poco concluyentes, por lo que cobra importancia identificar factores de riesgo que pudieran hacer propensa a esta población a infecciones bacterianas a través de estudios que puedan mostrar asociaciones.

ABSTRACT

Introduction: Proton-pump inhibitors have been used for the treatment of diseases related with gastric secretion, *Helicobacter pylori*'s eradication, and gastro-esophageal reflux treatment. It's use seems to be secure and effective at short-term in pediatric population however, it has been found an odds ratio of 1.6 to 8.3 between the use of PPI and *Salmonella*'s infection and 1.6-11.7 for *Campylobacter*. This association has biologic sense because of the influence of PPI in normal intestinal microbiome and suppression of gastric acid. There is little evidence of this relationship in pediatric population.

Objectives: The objective of this study is to inform about the use of PPI and the development of bacterial enteric infections In pediatric patients.

Methodology: Retrospective study.

Results: From the 84 patients, 52.5% were men. Preschoolers represented the most frequent group with the 29.8%. Six percent reported hospitalizations. Proton-pump inhibitors' use were reported in 22% of the patients, with omeprazole being the most used and period of treatment lasted less than 14 days en 77.4%. The most common bacteria founded was *Shigella* spp with 45.2%, followed by *Salmonella* spp with 26.6%.

Conclusions: In children, there are no studies that search for the association between proton pump inhibitors and *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp. Studies between PPIs and *C. difficile* are inconclusive. Thus, it become relevant to study for risk factors that could make this pediatric population vulnerable to bacterial infections.

INTRODUCCIÓN

Se define como diarrea a la deposición, tres o más veces al día de heces sueltas o líquidas. Suele ser un síntoma de una infección del tracto digestivo, que puede estar ocasionada por diversos organismos bacterianos, víricos y parásitos. La infección se transmite por alimentos o agua de consumo, contaminados o bien de una persona a otra como resultado de una higiene deficiente (O. M. de la Salud, 2017).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año tienen lugar 1,500 millones episodios de infecciones gastrointestinales en países en vías de desarrollo. En México, un estudio gubernamental realizado en 2003, reportó 4,556 decesos causados por infecciones intestinales. Acorde con la Organización Mundial de la Salud las enfermedades diarreicas son la segunda mayor causa de muerte de niños menores de cinco años, y ocasionan la muerte de 525 000 niños cada año. En 2001, la Secretaría de Salud de México informó que las enfermedades gastrointestinales, ocasionadas por bacterias o parásitos, ocupaban la decimocuarta causa de fallecimientos en el nivel nacional, y que los estados con mayor incidencia eran: Chiapas, Oaxaca, Guanajuato, Veracruz, Puebla, y el Distrito Federal. (Hernández Cortez, Aguilera Arreola, & Castro Escarpulli, 2011).

A pesar de la disminución de la mortalidad en general, la diarrea prevalece como un problema de salud pública. (S. de Salud, 2008). En el pasado, la deshidratación grave y la pérdida de líquidos eran las principales causas de muerte por diarrea. En la actualidad es probable que otras causas, como las infecciones bacterianas septicémicas, sean responsables de una proporción cada vez mayor de muertes relacionadas con la diarrea. Los niños con malnutrición o inmunosupresión son los que presentan mayor riesgo de enfermedades diarreicas potencialmente mortales (O. M. de la Salud, 2017).

El diagnóstico de una gastroenteritis aguda es clínico, el uso de investigación microbiológica debe ser considerada en casos de disentería, manifestaciones de enfermedad grave o en pacientes inmunocomprometidos (S. de Salud, 2008). En el caso de patógenos que son difíciles de crecer in vitro o que son de crecimiento lento, así como

en el de todas aquellas infecciones clínicamente atribuibles a diferentes agentes, la PCR ha aportado un gran valor diagnóstico (Méndez-álvarez & Pérez-roth, 2003).

MARCO TEÓRICO

El ácido gástrico tiene funciones para mantener una homeostasis dentro del tracto gastrointestinal al facilitar la digestión de proteínas, absorción del hierro y calcio de la dieta y al disminuir las colonias de agentes infecciosos entéricos. Los patógenos entéricos difieren en términos de susceptibilidad a pH ácidos, la cual está determinada por el tamaño del inóculo necesario para infectar, por ejemplo: *Clostridium difficile* es susceptible al ácido gástrico a $\text{pH} < 5$, aunque las esporas son resistentes incluso en pH menores (DuPont, 2018). *Escherichia coli* y *Shigella* pueden sobrevivir la exposición a pH de 2 – 2.5, mientras que *Salmonella typhimurium* no resiste pH superiores a 3. La habilidad de sobrevivir a pH ácidos se cree tiene una regulación genética y se refleja en una dosis infectante menor para causar la enfermedad: *Salmonella spp* necesita un inóculo con 10⁵ organismos mientras que *Shigella* puede iniciar una infección con 10 bacterias (Williams, 2001).

Los Inhibidores de bomba de protones (IBP) son profármacos, derivados benzimidazólicos que, tras absorberse en el intestino delgado, alcanzan la célula parietal gástrica donde se convierten en su forma activa, formando enlaces covalente con la enzima H⁺/K⁺/ATPasa provocando su inhibición de forma irreversible, con una alta especificidad, evitando la formación de ácido (Carcelén Andrés et al., 2005). El omeprazol fue el primer fármaco de esta clase, introducido en 1989, seguido por el lansoprazol (1995), rabeprazol (1999), pantoprazol (2000), esomeprazol (2001) y dexlansoprazole (2009). La mayoría de estudios sobre los IBP se han realizado usando omeprazol y lansoprazol; el resto de los fármacos del grupo cuentan con muy poca o ninguna información en población pediátrica (Rosen et al., 2018; Tolia & Boyer, 2008; Vaezi, Yang, & Howden, 2017). Según los estudios sobre su uso en población infantil, dirigidos para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la secreción gástrica y erradicación de *Helicobacter pylori*, así como enfermedad por reflujo gastroesofágico, sugieren que este grupo de fármacos parece ser seguro y eficaz a corto plazo. Este tipo

de fármacos normalmente son bien tolerados, con reacciones adversas poco comunes, entre las cuales la presencia de diarrea secundaria a colitis microscópica, se ha asociado con alteración en las uniones intercelulares y alteración del microbioma colónico (Hung et al., 2015). En muchas ocasiones se ha llevado al sobreuso de este grupo de fármacos por lo que las complicaciones a mediano y largo plazo deben ser estudiadas (DuPont, 2018; Heidelbaugh, Goldberg, & Inadomi, 2009).

Varios estudios han mostrado una asociación entre los IBP e infecciones entéricas. El aumento del pH del ácido gástrico permite un aumento en los números de bacterias presentes en el estómago. La colonización gástrica y el subsecuente sobrecrecimiento bacteriano se ha correlacionado con un pH intragástrico por encima de 4. Se desconoce si las especies bacterianas encontradas relacionan con la duración o la intensidad de la aclorhidria o si dependen de la variabilidad bacteriana de la persona (Williams, 2001).

En esta tesitura, el riesgo relativo de esta asociación fue de 4.2 al 8.3 en estudios de casos y controles (Wu et al., 2014). Un meta-análisis de más de 10,000 pacientes ha reportado una razón de momios de 3.33, encontrándose consistencia entre varios estudios examinando esta asociación. Cuatro estudios mostraron una razón de riesgo entre el uso de IBP y la infección por *Salmonella* que va desde el 1.6 al 8.3, para *Campylobacter*, 6 estudios han mostrado una razón de riesgo entre 1.6 – 11.7. Esta asociación tiene sentido biológico ya que los inhibidores de bomba de protones pueden influir en la composición de la microbiota intestinal normal, suprimir la secreción de ácido gástrico (Williams, 2001).

Además, hay una relación entre el tiempo de uso de los IBP y la incidencia de Salmonelosis no tifoidea, la razón de momios ajustada para uso reciente de los IBP fue de 5.39 ($p < 0.001$), el cual disminuyó a 4.20 ($p < 0.001$) al discontinuarse el uso 7 días previos al inicio y disminuyó a 1.90 ($p < 0.001$) para los IBP discontinuados 8 – 30 días previos al diagnóstico de salmonelosis (Heidelbaugh et al., 2009). Aunque el uso reciente de antagonistas de receptores H₂, antibióticos, esteroides y antiinflamatorios no

esteroideos se ha asociado con salmonelosis no tifoidea, la relación entre los IBP y NTS se mantiene significativa en el subgrupo sin el uso de estos medicamentos (RM ajustada 2.34, 95% de intervalo de confianza, $p < 0.001$) (Wu et al., 2014).

Hay evidencia para sustentar el aumento del riesgo de adquirir cólera e infecciones parasitarias (Williams, 2001). A su vez, se ha asociado estos fármacos con infecciones por *Clostridium difficile*, la cual es un bacilo anaerobio gram-positivo, ampliamente distribuida en el medio ambiente y en las heces, presenta la formación de esporas que pueden sobrevivir en el ambiente durante semanas a meses (Hung et al., 2015; Oshima et al., 2018). Si bien las esporas de *C. difficile* no se afectan por la acidez gástrica, se ha propuesto que las formas vegetativas que normalmente serían destruidas por el ácido gástrico pueden sobrevivir en un ambiente menos ácido asociado con el uso de IBP y por tanto predisponen a infecciones. Aunque el resultado de estudios para valorar esta asociación han tenido resultados variados. En un modelo animal con ratones donde se administró esomeprazol previo a la inoculación de esporas de *C. difficile*, se observó que tuvieron sintomatología más severa, incluyendo pérdida de peso corporal, disminución en la consistencia de las heces y colitis aguda, alteración de la integridad colónica, y alteración en la secreción mucosa de las células caliciforme que el grupo control (Hung et al., 2015). Basado en meta-análisis el riesgo estimado de infección por *C. difficile* tras el uso de los IBP es de 2.34 (95% con rango intercuartílico 1.94 – 2.82; $p < 0.00001$).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las intervenciones destinadas a prevenir las enfermedades diarreicas, en particular el acceso al agua potable, el acceso a buenos sistemas de saneamiento y el lavado de las manos con jabón permiten reducir el riesgo de enfermedad. Sin embargo, dentro de las medidas preventivas no se ha contemplado restringir el uso de fármacos que aumenten la susceptibilidad a adquirir este tipo de infecciones, dentro de los que se encontrarían los IBP.

Se ha planteado que el uso IBP conlleva a un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas entéricas. El riesgo relativo de esta asociación fue de 4.2 al 8.3 en estudios de casos y controles. Cuatro estudios mostraron una razón de riesgo entre el uso de IBP y la infección por *Salmonella* que va desde el 1.6 al 8.3, para *Campylobacter*, 6 estudios han mostrado una razón de riesgo entre 1.6-11.7 y acorde con un meta-análisis el riesgo estimado de infección por *C. difficile* tras el uso de IBP es de 2.34. En pediatría no se ha estudiado adecuadamente esta asociación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de infecciones entéricas bacterianas por *Clostridium difficile*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* o *Campylobacter jejuni*?

JUSTIFICACIÓN

En la población pediátrica no se ha estudiado la relación de infecciones entéricas con los IBP como efecto secundario a largo plazo, por lo que describir información consistente con estos hallazgos que aumentan la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados, se deberá continuar con estudios de impacto para regular la prescripción de estos fármacos.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar la frecuencia de uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes pediátricos hospitalizados con infecciones entéricas bacterianas.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de la población.
- Describir los agentes etiológicos de infección bacteriana entérica.
- Describir factores de riesgo para desarrollo de infecciones bacterianas entéricas.
- Describir los tipos y dosis de IBP utilizados en pacientes hospitalizados.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño del estudio con las siguientes características.

- Descriptivo: se describieron los hallazgos descritos en el expediente, los factores de riesgo y la etiología bacteriana entérica.
- Transversal: se recabaron los datos de cada paciente en un solo momento.
- Observacional: no se realizó ninguna intervención, únicamente se obtuvieron los datos del expediente del paciente. No se realizó ningún cambio al tratamiento indicado por el médico tratante.
- Retrospectivo: se incluyeron pacientes hospitalizados con el diagnóstico de gastroenteritis.

POBLACIÓN

Población Objetivo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de gastroenteritis aguda hospitalizados en piso de pediatría.

Población de Estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de gastroenteritis aguda hospitalizados en piso de pediatría en el Hospital Infantil Privado StarMédica en el periodo comprendido de enero 2016 a diciembre del 2020.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años.
- Pacientes con diagnóstico de gastroenteritis aguda.
- Pacientes con coprocultivo o reacción en cadena de la polimerasa positivo para *Clostridium difficile*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* o *Campylobacter jejuni*.
- Pacientes ingresados al Hospital Infantil Privado StarMédica con expediente clínico completo.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con coproparasitoscópico positivo.
- Pacientes con reacción en cadena de la polimerasa positivo para agente viral

Criterios de Eliminación:

- Pacientes con expediente incompleto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Los recursos que utilizados para la realización del estudio:
 - o Hoja de captura Excel prediseñada
 - o Computadora con paquete Microsoft Office 2016 Versión 16.45
 - o Paquete estadístico SPSS v.25
 - o Expediente clínico del Hospital Infantil Privado StarMédica

Métodos

Se trata de un estudio realizado en pacientes pediátricos de 1 mes hasta 17 años que fueron hospitalizados en el Hospital Infantil Privado en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2020, con el diagnóstico de gastroenteritis aguda.

Los pacientes se definieron con infección bacteriana entérica si tenían un coprocultivo o una reacción en cadena de la polimerasa en heces positiva para *Clostridium difficile*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* o *Campylobacter jejuni* y contaban con sintomatología asociada a un proceso diarreico. De los pacientes elegibles se revisó el expediente médico en búsqueda de las variables de interés como los datos demográficos, uso de inhibidores de la bomba de protones y presencia de otros factores de riesgo para el desarrollo de infecciones entéricas bacterianas entre los que se incluyen: hospitalización en los 3 meses previos a su ingreso hospitalario, presencia

de comorbilidades, uso de antibióticos previo y presencia de inmunosupresión (ya sea primaria o secundaria).

La exposición a inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o inmunosupresores se definió al haber recibido la terapia incluso 1 día antes del diagnóstico microbiológico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para una proporción de población (porcentaje de infección con uso de inhibidor de la bomba de protones). La fórmula es la siguiente:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p)(q)}{\delta^2}$$

En donde:

n = tamaño de muestra.

p = proporción de sujetos portadores del fenómeno de estudio (61.4% de complicaciones reportado en la literatura).

q = (1 – proporción considerada), complementarios, sujetos que no tiene la variable del estudio.

Z_{α^2} = valor de Z correspondiente a riesgo α fijado para hipótesis bilateral (0.05)

δ^2 = precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar

Entonces:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.614)(1 - 0.386)}{(0.100)^2} = 91$$

Por lo que el tamaño de muestra para este estudio proporción de una población con error alfa de 0.05 para hipótesis bilateral y precisión de 10% es de 91 sujetos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se presenta el listado de variables con su respectiva definición conceptual u operacional correspondiente:

Variable	Definición Conceptual/Operacional	Tipo de Variable	Unidad
Sexo	Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios entre ellos las características anatómicas y cromosómicas.	Cualitativa Dicotómica	1: Hombre 2: Mujer
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de presentación del cuadro clínico	Cualitativa Policotómica	1: Lactantes desde 1 mes de edad hasta antes de los 2 años 2: Preescolares de los 2 años a antes de los 6 años 3: Escolares de los 6 años a los 12 años 4: Adolescentes de los 12 años hasta los 18 años
Comorbilidades	Enfermedades concomitante en el mismo momento del diagnóstico	Cualitativa Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Hospitalizaciones previas	Antecedente de hospitalizaciones en los 30 días previos a la hospitalización actual	Cualitativa Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Uso de IBP	Ingesta de fármacos pertenecientes al los inhibidores de bomba de protones	Cualitativa Dicotómica	0: Ausente 1: Presente
Tipo de IBP usado	Fármaco perteneciente a los inhibidores de bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol)	Cualitativa Policotómica	0: Omeprazol 1: Esomeprazol 2: Lansoprazol
Dosis de IBP	Cantidad de componente activo del inhibidor de bomba de protones prescrita y administrada al paciente, con una dosis ponderal por día	Cualitativa Policotómica	1: 1 mg/kg/día 2: 2 mg/kg/día 3: Otra
Tiempo de tratamiento con IBP	Intervalo de tiempo que transcurre desde el inicio de IBP en un paciente hasta el diagnóstico de infección bacteriana entérica	Cualitativa Policotómica	1: Menos de 14 días 2: 14 días - 30 días 3: >1 mes
Uso de antibióticos	Historia de manejo farmacológico antibiótico en los 30 días previos al evento de gastroenteritis	Cualitativa Dicotómica	0: Ausente

			1: Presente
Tipo de Manejo antibiótico	Se refiere al manejo farmacológico antibiótico que se indica como terapéutica del sujeto de estudio en los 30 días previos al evento de gastroenteritis	Cualitativa Policotómica	0: Ninguno 1: Cefalosporina 2: Fluoroquinolona 3: Sulfonamidas 4: Aminoglucósidos 5: Macrólidos 6: Metronidazol 7: Penicilinas 8: Dos o más 9: Otros
Inmunosupresión	Disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo	Cualitativa Dicotómica	1: Ausente 2: Presente
Factores de riesgo para el desarrollo de la infección	Presencia de factores que hacen al sujeto susceptible a adquirir la infección bacteriana entérica	Cualitativa Policotómica	0: Ninguna 1: Uso de IBP 2: Uso de antibióticos 3: Inmunosupresión 4: Uso de IBP y antibióticos 5: Uso de antibióticos e inmunosupresión 6: Uso de IBP e inmunosupresión 7: Uso de IBP, antibióticos e inmunosupresión
Fecha de diagnóstico microbiológico de la infección entérica bacteriana	Día, mes y año en el cual se aísla el agente causante de la infección bacteriana entérica		dd.mm.aaaa
Método de diagnóstico microbiológico	Método microbiológico a través del cual se identifica el agente etiológico de la infección bacteriana entérica	Cualitativa Policotómica	1: Coprocultivo 2: Coprocultivo y PCR 3: Reacción en cadena de la polimerasa en heces

Agente etiológico	Bacteria aislada en el estudio microbiológico a la que se le aluden la sintomatología de gastroenteritis aguda	Cualitativa Policotómica	1: <i>Shigella spp</i> 2: <i>Salmonella spp</i> 3: <i>Campylobacter jejuni</i> 4: <i>Clostridium difficile</i> 5: Dos o más agentes
-------------------	--	--------------------------	---

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para todas las variables se realizó un análisis descriptivo. Las variables numéricas continuas se sometieron a pruebas de normalidad para reportarlas de acuerdo con su distribución; promedios y desviación estándar, si presentaron distribución normal; mediana con mínimos y máximos, si presentaron distribución no paramétrica. Las variables cualitativas se reportaron con frecuencias y porcentajes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que el estudio es retrospectivo, no se realizó ningún tipo de intervención, ni se modificó el tratamiento planeado por el médico tratante, por lo que no se obtuvo consentimiento informado y no representó ningún riesgo para el paciente. Este estudio se consideró un estudio seguro para el paciente. Los datos personales del paciente permanecieron todo el tiempo en el anonimato.

Es una investigación sin riesgo que no transgrede las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 ni su revisión de 2012, al igual se respetó el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible realizar en el Hospital Infantil Privado StarMédica, ya que se cuenta con una proporción importante de ingresos a hospitalización con el diagnóstico de gastroenteritis aguda, además se contó con los recursos para que la investigación se llevara a cabo.

PRESUPUESTO

No se consideró la necesidad de apoyo económico externo o financiamiento, ya que únicamente se realizó la revisión exhaustiva del expediente clínico.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo y transversal, de índole descriptivo por lo que no se pueden realizar asociaciones ya que no contamos con una población sin la enfermedad con la cual comparar. Por su naturaleza retrospectiva nos acotamos a los datos que se encuentran disponibles en el expediente clínico, por lo que algunos datos pueden estar ausentes, debilitando la calidad de la información presentada. Como las variables se miden de forma simultánea o en un corto período, existe una ambigüedad temporal que dificulta en muchas ocasiones la interpretación de una posible relación causa-efecto.

RESULTADOS

Se incluyeron 84 pacientes, cuyo género predominante fue masculino en el 52.4% (n = 44). El grupo etario más frecuente fue preescolar con el 45.2% (n = 38), seguido de escolares con el 23.8% (n = 20). El 29.8% de la población reportó alguna comorbilidad, entre la que se encuentran alergias alimentarias en 9 pacientes (10.7%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en 4 pacientes (4.7%) . El resto de los datos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción demográfica de la muestra (n = 84)

Característica	n (%)
Género	
Masculino	43 (51.1)
Femenino	41 (48.8)
Edad	
Lactante	18 (21.4)
Preescolar	38 (45.2)
Escolares	20 (23.8)
Adolescentes	8 (9.5)
Comorbilidades	25 (29.8)

El 22.6% (n = 19) de los pacientes recibieron inhibidor de la bomba de protones, el medicamento más frecuentemente utilizado fue el omeprazol con 1 mg/kg/día como la dosis más frecuentemente usada, en el 77.4% de la población. Al igual, el 77.4% reportó tratamiento de menos de 14 días, el 17.9% recibió el tratamiento de las 14 – 30 días. En cuanto al uso de antibióticos, el 44% reportó el uso de al menos uno, siendo la cefalosporina el más frecuentemente referido en el 16.7%, seguido de sulfonamidas en el 8.3%. Los datos se reportan en la Tabla 2.

Tabla 2. IBP, antibióticos e inmunosupresión (n = 84)

Característica	n (%)
Inhibidor de la bomba de protones	19 (22.6)
Ninguno	65 (77.4)
Omeprazol	16 (19)
Esomeprazol	3 (3.6)
Dosis	
1 mg/kg/día	65 (77.4)
2 mg/kg/día	15 (17.9)
Otra	4 (4.8)
Tiempo de tratamiento	
Menos de 14 días	65 (77.4)
14 – 30 días	15 (17.9)
> 1 mes	4 (4.8)
Antibióticos	37 (44)
Cefalosporina	14 (16.7)
Fluoroquinolona	1 (1.2)
Sulfonamidas	7 (8.3)
Aminoglucósidos	1 (1.2)
Macrólidos	2 (2.4)
Metronidazol	1 (1.2)
Penicilinas	3 (3.6)
Dos o más	7 (8.3)
Otros	2 (2.4)
Inmunosupresión	2 (2.4)

IBP, inhibidor de la bomba de protones

En la Tabla 3 se describen las proporciones de los factores de riesgo y se agrupan asimismo los factores de riesgo sumados. En total el factor de riesgo más frecuente

fue el uso de antibióticos en el 45.2% (n = 38), seguido del uso de inhibidores de la bomba de protones en el 21% (n = 18).

Tabla 3. Factores de riesgo (n = 84)

Característica	n (%)
Ninguno	42 (50)
IBP	4 (4.8)
Antibióticos	23 (27.4)
IBP / Antibióticos	13 (15.5)
Antibióticos / Inmunosupresión	1 (1.2)
IBP / Antibióticos / Inmunosupresión	1 (1.2)

IBP, inhibidor de la bomba de protones

El 52.4% de los diagnósticos etiológicos se hicieron a través de reacción en cadena de polimerasa. El agente etiológico más común fue *Shigella* spp con el 45.2% (n = 38) seguido de *Salmonella* spp con el 26.6% (n = 22). Los datos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Agente etiológico (n = 84)

Característica	n (%)
Diagnóstico	
Coprocultivo	36 (42.9)
Coprocultivo/PCR	3 (3.6)
Reacción en cadena de polimerasa	44 (52.4)
Agente etiológico	
<i>Shigella</i> spp	38 (45.2)
<i>Salmonella</i> spp	22 (26.2)
<i>Campylobacter jejuni</i>	16 (19)
<i>Clostridium difficile</i>	5 (6)
Dos o más agentes	3 (3.6)

En la Tabla 5 se especifican los agentes etiológicos y las diferentes variables, incluyendo los factores de riesgo para desarrollar gastroenteritis aguda bacteriana.

Tabla 5. Agentes Etiológicos (n = 84)

	<i>Shigella spp</i>	<i>Salmonella spp</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Clostridium difficile</i>	Dos agentes o más
	38 (45.2)	22 (26.2)	16 (19)	5 (6)	3 (3)
Género					
Masculino	19 (50)	11 (50)	11 (68.8)	1 (20)	2 (66.7)
Femenino	19 (50)	11 (50)	5 (31.3)	4 (80)	1 (33.3)
Edad					
Lactante	4 (10.5)	6 (27.3)	4 (25)	3 (60)	1 (33.3)
Preescolar	22 (57.9)	9 (40.9)	5 (31.3)	0 (0)	2 (66.7)
Escolares	8 (21.1)	5 (22.7)	6 (37.5)	1 (20)	0 (0)
Adolescentes	4 (10.5)	2 (9.1)	1 (6.3)	1 (20)	0 (0)
Factores de Riesgo					
Ninguna	28 (73.6)	6 (27.2)	6 (37.5)	0 (0)	1 (33.3)
IBP	3 (7.6)	6 (27.2)	6 (37.5)	3 (60)	1 (33.3)
ANT	10 (26.3)	13 (59)	9 (56.2)	4 (80)	2 (66.6)
HOS	3 (7.8)	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)
INM	2 (5.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

IBP, inhibidor de bomba de protones; ANT, antibiótico; INM, inmunosupresión, HOS: hospitalizaciones.

DISCUSIÓN

La literatura actual buscando una asociación entre los inhibidores de bomba de protones y diversas infecciones entéricas en pacientes pediátricos es limitada y no concluyente. En niños esta asociación se ha buscado solamente en casos de infección por *Clostridium difficile*: Turco et al. en 2009 encontraron que los niños expuestos a IBP fueron 4.5 veces más probable que adquirieran infección por *C. difficile* que niños que no estaban expuestos. Samady et al evaluaron predictores de infección por *C. difficile* en niños hospitalizados encontrando que los IBP no eran un factor de riesgo. Nylund et al evaluaron a los agentes supresores de ácido y encontraron que tanto IBP como H2RAs eran factores de riesgo para el desarrollo y recurrencia de *C. difficile*. En Brown se encontró que los niños expuestos a IBP era

4.5 más frecuente que se infectaran por *C. difficile* que los niños no expuestos y concluyeron que el uso de agentes inhibidores de la acidez gástrica previo a la hospitalización, significativamente aumentan el riesgo de esta infección. El inicio de terapia supresora del ácido tras la admisión hospitalaria no aumentó el riesgo de infección. En nuestro estudio el IBP más usado fue el omeprazol, el cual se usó en dosis ponderal adecuada para los pacientes, en la mayoría de los casos en menos de 14 días, siendo una pauta de tratamiento corta.

Sobre la variabilidad en la presencia o ausencia de factores de riesgo encontrados en cada agente etiológico, podemos relacionarlo con la susceptibilidad que cada bacteria tiene al pH gástrico ácido, y aquélla determina el tamaño de inóculo necesario para producir la enfermedad. Se conoce que la forma vegetativa de *Clostridium difficile* es susceptible al ácido gástrico con un pH menor igual a 5, se asocia a la presencia de antibioticoterapia y alteración del microbioma intestinal, lo que coincide con nuestro resultado donde observamos que fue el único agente que necesariamente presentó algún factor de riesgo en cada paciente representado. La baja frecuencia de factores de riesgo encontrados en la población de *Shigella spp* puede deberse al bajo inóculo que necesita esta bacteria para producir la enfermedad (10-100 bacterias) haciendo que la supresión de ácido gástrico no sea esencial para el desarrollo de la infección. En el caso de *Salmonella spp* y *Campylobacter* no logran sobrevivir la exposición a un pH menor de 2.5, asimismo son frecuentemente transmitidos por alimentos contaminados y se han encontrado estudios que asocian la infección por estos con el uso de IBP, lo que concuerda con nuestros resultados (DuPont, 2018)

En este estudio, se encontró que en el 45% de los pacientes hospitalizados contaban con el antecedente de uso de antibióticos y casi una cuarta parte de la población contaba con el antecedente de uso de inhibidor de la bomba de protones. Si bien, por las características del estudio, no se pueden realizar asociaciones, la presencia de factores de riesgo (hospitalizaciones, inmunosupresión, antibióticos y recientemente identificado el uso de inhibidores de la bomba de protones) podrían fungir como factores de riesgo sumados, como en el caso de nuestra población donde fue frecuente encontrar simultáneamente la presencia de antibioticoterapia y uso de IBP.

Lo cual es biológicamente plausible ya que, tanto los IBP como los antibióticos pueden causar alteración en el microbioma colónico y este impacto potencial en el desarrollo del microbioma de los niños por parte de los IBP podría ser mayor comparado con el microbioma más estable de los adultos (Oshima et al., 2018)

En niños, al momento, no hay estudios buscando la asociación de IBP con la infección por *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, por lo que cobra importancia que, en una población específica como la de nuestro hospital, donde los factores higiénico-dietéticos se tienen mayormente controlados, identificar otros factores de riesgo que pudieran hacer propensa a esta población a infecciones bacterianas.

En los estudios de Brown y Turco no se encontró que el uso de antibióticos, hospitalizaciones previas contribuyan significativamente con el riesgo de infección. Solamente en Brown et al. refiere haber una asociación significativa con la presencia de inmunosupresión en pacientes con infección por *Clostridium difficile*.

En Brown se encontró que la comorbilidad más frecuente en los pacientes positivos para *Clostridium difficile* fue cáncer y en Turco et al. fue la enfermedad inflamatoria intestinal; en nuestro estudio las comorbilidades más frecuentes fueron las alergias alimentarias y ERGE, con una frecuencia de 10 y 4%, respectivamente. Este hecho cobra relevancia ya que es una proporción muy baja de pacientes que cuentan con una indicación de uso de inhibidores de bomba de protones, como sería en el tratamiento de ERGE o la presencia de sangrado de tubo digestivo alto.

CONCLUSIÓN

La diarrea continúa siendo un problema de salud pública. En la actualidad, la morbimortalidad asociada a esta enfermedad ha migrado de la deshidratación a la septicemia asociada a causas bacterianas de esta entidad. En nuestra población, la infección por *Shigella spp* fue la más frecuentemente encontrada, seguida de *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp* y finalmente *Clostridium difficile*. La presencia

o ausencia de factores de riesgo cambia acorde con el agente etiológico estudiado, lo cual concuerda con su susceptibilidad al ácido gástrico, cantidad de inóculo necesario para producir la enfermedad y su vía de transmisión. El factor de riesgo más frecuentemente encontrado en nuestra población fue el uso de antibioticoterapia 45%, seguido del uso de IBP en 22%. En niños, al momento, no hay estudios buscando la asociación de IBP con la infección por *Campylobacter jejuni*, *Shigella spp*, *Salmonella spp*, y los resultados de estudios en búsqueda de asociación de IBP con *C. difficile* son poco concluyentes, por lo que cobra relevancia identificar factores de riesgo que pudieran hacer propensa a esta población a infecciones bacterianas. Se necesita realizar más estudios para asegurar la asociación de estos fármacos con infecciones entéricas bacterianas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brown, K. E., Knoderer, C. A., Nichols, K. R., & Crumby, A. S. (2015). Acid-suppressing agents and risk for clostridium difficile infection in pediatric patients. *Clinical Pediatrics*, 54(11), 1102–1106. <https://doi.org/10.1177/0009922815569201>
- Carcelén Andrés, J., Barroso Pérez, C., Fábrega Bosacoma, C., Feal Cortizas, B., Gallego Lago, V., Hidalgo Albert, E., ... Wood Wood, M. A. (2005). Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. *Farmacia Hospitalaria*, 29(1), 43–54. [https://doi.org/10.1016/s1130-6343\(05\)73635-7](https://doi.org/10.1016/s1130-6343(05)73635-7)
- DuPont, H. L. (2018). Gastric Acid and Enteric Infections: Souring on the Use of PPIs. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(4), 814–817. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4955-1>
- Heidelbaugh, J. J., Goldberg, K. L., & Inadomi, J. M. (2009). Overutilization of proton pump inhibitors: A review of cost-effectiveness and risk in PPI. *American Journal of Gastroenterology*, 104(SUPPL. 2), 27–33. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.49>
- Hernández Cortez, C., Aguilera Arreola, M. G., & Castro Escarpulli, G. (2011). Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 31(4), 137–151.
- Hung, Y. P., Ko, W. C., Chou, P. H., Chen, Y. H., Lin, H. J., Liu, Y. H., ... Tsai, P. J. (2015). Proton-Pump Inhibitor Exposure Aggravates Clostridium difficile-

- Associated Colitis: Evidence from a Mouse Model. *Journal of Infectious Diseases*, 212(4), 654–663. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv184>
- Méndez-álvarez, S., & Pérez-roth, E. (2003). La PCR múltiple en microbiología clínica. *Formación Médica Continuada*, 183–192.
- Oshima, T., Wu, L., Li, M., Fukui, H., Watari, J., & Miwa, H. (2018). Magnitude and direction of the association between Clostridium difficile infection and proton pump inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*, 53(1), 84–94. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1369-3>
- Rosen, R., Vandenplas, Y., Singendonk, M., Cabana, M., Dilozenzo, C., Gottrand, F., ... Tabbers, M. (2018). *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (Vol. 66). <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
- Salud, S. de. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Diarreica Aguda en niños de dos meses a cinco años en el primer y segundo nivel de atención (2008).
- Salud, O. M. de la. (2017). Enfermedades diarreicas. Retrieved from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
- Tolia, V., & Boyer, K. (2008). Long-term proton pump inhibitor use in children: A retrospective review of safety. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(2), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9880-7>
- Turco, R., Martinelli, M., Miele, E., Roscetto, E., Del Pezzo, M., Greco, L., & Staiano, A. (2010). Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric Clostridium difficile infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 31(7), 754–759. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04229.x>
- Vaezi, M. F., Yang, Y. X., & Howden, C. W. (2017). Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*, 153(1), 35–48. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.047>

- Williams, C. (2001). Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 15(3), 511–521. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0191>
- Wu, H. H., Chen, Y. T., Shih, C. J., Lee, Y. T., Kuo, S. C., & Chen, T. L. (2014). Association between recent use of proton pump inhibitors and nontyphoid salmonellosis: A nested case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 59(11), 1554–1558. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu628>
- Brown, K. E., Knoderer, C. A., Nichols, K. R., & Crumby, A. S. (2015). Acid-suppressing agents and risk for clostridium difficile infection in pediatric patients. *Clinical Pediatrics*, 54(11), 1102–1106. <https://doi.org/10.1177/0009922815569201>
- Carcelén Andrés, J., Barroso Pérez, C., Fábrega Bosacoma, C., Feal Cortizas, B., Gallego Lago, V., Hidalgo Albert, E., ... Wood Wood, M. A. (2005). Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. *Farmacia Hospitalaria*, 29(1), 43–54. [https://doi.org/10.1016/s1130-6343\(05\)73635-7](https://doi.org/10.1016/s1130-6343(05)73635-7)
- DuPont, H. L. (2018). Gastric Acid and Enteric Infections: Souring on the Use of PPIs. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(4), 814–817. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4955-1>
- Heidelbaugh, J. J., Goldberg, K. L., & Inadomi, J. M. (2009). Overutilization of proton pump inhibitors: A review of cost-effectiveness and risk in PPI. *American Journal of Gastroenterology*, 104(SUPPL. 2), 27–33. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.49>
- Hernández Cortez, C., Aguilera Arreola, M. G., & Castro Escarpulli, G. (2011). Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 31(4), 137–151.
- Hung, Y. P., Ko, W. C., Chou, P. H., Chen, Y. H., Lin, H. J., Liu, Y. H., ... Tsai, P. J. (2015). Proton-Pump Inhibitor Exposure Aggravates Clostridium difficile-Associated Colitis: Evidence from a Mouse Model. *Journal of Infectious Diseases*, 212(4), 654–663. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv184>
- Méndez-álvarez, S., & Pérez-roth, E. (2003). La PCR múltiple en microbiología clínica. *Formación Médica Continuada*, 183–192.
- Oshima, T., Wu, L., Li, M., Fukui, H., Watari, J., & Miwa, H. (2018). Magnitude and direction of the association between Clostridium difficile infection and proton pump

- inhibitors in adults and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*, 53(1), 84–94. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1369-3>
- Rosen, R., Vandenplas, Y., Singendonk, M., Cabana, M., Dilorenzo, C., Gottrand, F., ... Tabbers, M. (2018). *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (Vol. 66). <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
- Salud, S. de. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Diarreica Aguda en niños de dos meses a cinco años en el primer y segundo nivel de atención (2008).
- Salud, O. M. de la. (2017). Enfermedades diarreicas. Retrieved from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
- Tolia, V., & Boyer, K. (2008). Long-term proton pump inhibitor use in children: A retrospective review of safety. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(2), 385–393. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9880-7>
- Turco, R., Martinelli, M., Miele, E., Roscetto, E., Del Pezzo, M., Greco, L., & Staiano, A. (2010). Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 31(7), 754–759. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04229.x>
- Vaezi, M. F., Yang, Y. X., & Howden, C. W. (2017). Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*, 153(1), 35–48. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.047>
- Williams, C. (2001). Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 15(3), 511–521. <https://doi.org/10.1053/bega.2001.0191>
- Wu, H. H., Chen, Y. T., Shih, C. J., Lee, Y. T., Kuo, S. C., & Chen, T. L. (2014). Association between recent use of proton pump inhibitors and nontyphoid salmonellosis: A nested case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 59(11),

1554–1558. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu628>