

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
www.evidenciasenpediatria.es

## Artículos Valorados Críticamente

### Los inhibidores de bomba de protones y el riesgo de infecciones graves en niños: el tiempo lo cura todo

Llerena Santa Cruz E<sup>1</sup>, Pérez-Moneo Agapito B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra. CAP La Torrassa. Hospital Joan XXIII. Tarragona. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

Correspondencia: Enrique Llerena: kikellerena@gmail.com

**Palabras clave en español:** hospitalización; infección; inhibidores de la bomba de protones; niño.

**Palabras clave en inglés:** hospitalization; infection; proton pump inhibitors; child.

**Fecha de recepción:** 16 de diciembre de 2023 • **Fecha de aceptación:** 15 de enero de 2023

**Fecha de publicación del artículo:** 24 de enero de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:6.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Llerena Santa Cruz E, Pérez-Moneo Agapito B. Los inhibidores de bomba de protones y el riesgo de infecciones graves en niños: el tiempo lo cura todo. Evid Pediatr. 2024;20:6.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2024;20:6>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

# Los inhibidores de bomba de protones y el riesgo de infecciones graves en niños: el tiempo lo cura todo

Llerena Santa Cruz E<sup>1</sup>, Pérez-Moneo Agapito B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra. CAP La Torrassa. Hospital Joan XXIII. Tarragona. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

Correspondencia: Enrique Llerena: kikellerena@gmail.com

Artículo original: Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. JAMA Pediatr. 2023. 1;177:1028-38.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el uso de inhibidores de la bomba de protones está asociado, en este estudio, con un aumento del riesgo de infecciones graves en niños pequeños. Los inhibidores de la bomba de protones no deben ser utilizados sin una indicación clara en esta población.

**Comentario de los revisores:** los inhibidores de bomba de protones aumentan ligeramente el riesgo de infecciones graves en niños cuando lo toman por primera vez y durante el tratamiento. Esta relación parece menos relevante tras finalizar el tratamiento. Se debería limitar su uso a pacientes con una indicación clara.

**Palabras clave:** hospitalización; infección; inhibidores de la bomba de protones; niño.

## Proton pump inhibitors and risk for serious infections in children: time heals all

**Authors' conclusions:** in this study, proton pump inhibitors use was associated with an increased risk of serious infections in young children. Proton pump inhibitors should not be used without a clear indication in this population.

**Reviewers' commentary:** proton pump inhibitors slightly increase the risk of serious infections in children when they are first taken and during treatment. This relationship seems less relevant when treatment has finished. Its use should be limited to patients with a clear indication.

**Key words:** hospitalization; infection; proton pump inhibitors; child.

## RESUMEN ESTRUCTURADO:

**Objetivo:** investigar la asociación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la aparición de infecciones graves (IG) en niños.

**Diseño:** estudio de cohortes poblacional.

**Emplazamiento:** Francia, estudio dentro del registro madre-hijo EPI-MERES.

**Población de estudio:** todos los niños nacidos entre 2010 y 2018 que recibieron tratamiento con IBP, antagonistas de receptores de histamina tipo 2 (anti-H2) o antiácidos entre el nacimiento y el fin de 2019, indicado por enfermedad por

reflujo gastroesofágico u otra patología relacionada con el ácido. Se excluyen los niños que no acudieron a ninguna visita ambulatoria tras la fecha índice, los niños cuyas madres no recibieron ningún cuidado ambulatorio el año previo a la gestación, niños con infección perinatal o que requirieran ingreso. El seguimiento se realizó hasta que ocurrió una infección grave, se perdió el seguimiento tras un año, se produjo fallecimiento o se alcanzó la fecha de 31 de diciembre de 2019.

Con estos criterios se incluyeron 1 262 424 de un total de más de 6 millones.

Se estudia la exposición a IBP a lo largo del tiempo y su duración. Se define fecha índice como la fecha en la que se dispensa cualquiera de las tres medicaciones, teniendo en

cuenta un retraso de 30 días entre la exposición y la aparición de la infección para evitar un sesgo protopático. Se comparan los grupos de exposición a IBP ( $n = 606\ 645$ ) y no expuestos a IBP ( $n = 655\ 779$ ) pero expuestos a anti-H2 o antiácidos. Se proporciona el listado de infecciones graves según la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10).

**Medición del resultado:** la medida principal fue la primera hospitalización por infección grave, ya fuera vírica o bacteriana y de cualquier localización. Otras variables estudiadas fueron: datos sociodemográficos, del embarazo y parto, enfermedades maternas, enfermedades del niño, medicamentos utilizados, etc. Se obtuvieron datos sobre tasas de incidencia crudas por 100 personas/año y Hazard ratios ajustadas (aHR), para diferentes covariables, para el estudio de la asociación. Se planificó estudio por subgrupos para niños extremadamente prematuros y con enfermedades crónicas. Se realizó análisis de sensibilidad con tres planteamientos: en el primero se excluyeron los niños tratados con anti-H2, en el segundo se varió el tiempo entre la exposición y el efecto para controlar cualquier posible sesgo protopático y en el tercero se calculó el valor E.

**Resultados principales:** la tasa de incidencia global de IG es de 2,99 casos/100 personas/año (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 2,98 a 3,01) y en el grupo de exposición a IBP de 9,27 (IC 95: 9,15 a 9,38). La exposición a IBP produce un aumento de riesgo de IG con un aHR de 1,34 (IC 95: 1,32 a 1,36), siendo el riesgo superior para los niños en exposición (aHR 1,36; IC 95: 1,34 a 1,38) que para los que se expusieron en el pasado (aHR 1,07; IC 95: 1,06 a 1,09). El aumento de riesgo en niños con antecedente de prematuridad o comorbilidades es similar al global del grupo expuesto. Se produce aumento del riesgo para todas las localizaciones salvo para la cutánea, siendo el mayor riesgo para las infecciones digestivas (aHR 1,52; IC 95: 1,48 a 1,55). El análisis de sensibilidad no cambia el riesgo detectado. Se calcula un valor E de 2,01 para el valor central del IC y de 1,97 para el límite inferior.

**Conclusiones:** el uso de IBP en niños pequeños produce un aumento del riesgo de infección grave en general, en distintas localizaciones y para diferentes patógenos. No se deberían usar IBP en esta población sin que exista una indicación clara.

**Conflicto de intereses:** ninguno.

**Fuente de financiación:** no se informa.

## COMENTARIO CRÍTICO:

**Justificación:** es indiscutible que hay un aumento en el uso de IBP en Pediatría, así como de las patologías que justifican su uso. A la vez, cada día surgen más estudios que cuestionan su seguridad a largo plazo. Existen muy pocos estudios que valoren la relación de uso de IBP e infecciones graves en Pediatría<sup>1</sup>.

**Validez o rigor científico:** la población de estudio está bien definida; sin embargo, las cohortes generan ciertas dudas, porque se compara niños que reciben IBP y otros que reciben anti-H2 y antiácidos, pero luego en el estudio de sensibilidad retiran a los que reciben anti-H2 y no queda detallado en el artículo publicado si solo se quedan con los pacientes que reciben antiácidos. El estudio se realizó en Francia y los datos se obtuvieron del registro nacional de sistema de salud, donde el 99% de los franceses están inscritos y de donde también se obtuvieron los controles. Se recogieron todos los pacientes que recibieron una o más medicaciones gastrointestinales: IBP, anti-H2 o antiácidos. No se determinó cuál fue la indicación del IBP, si fue reflujo gastroesofágico u otra patología.

Cabe destacar que en un párrafo describe que se toman en cuenta múltiples factores que podrían afectar a los resultados; sin embargo, al examinar el suplemento no consta que se hayan tenido en cuenta varias patologías como: parálisis cerebral, encefalopatía hipóxico-isquémica, displasia broncopulmonar, síndrome de aspiración meconial, traqueomalacia congénita y enterocolitis necrotizante. Tampoco se evaluó si recibían lactancia materna o presencia de interacciones sociales (si asisten a guardería o no). Pero, al parecer, ninguno de estos factores ha afectado a los resultados según el análisis de sensibilidad, que incluye el cálculo de e-valor de 1,97 como límite inferior de la aHR.

**Importancia clínica:** los intervalos de la HR rozan el 1 en el límite inferior y las estimaciones puntuales no son muy altas para ser un estudio observacional. La fracción atribuible en los expuestos es de 71,54% y la poblacional, de 11,85%\*. Esto significa que si no se utilizasen IBP evitaríamos aproximadamente 12 infecciones graves de cada 100. En niños con historia de exposición a IBP solo aumentó su riesgo de infección grave en 1,07 veces, y este aumento fue similar si tenía alguna condición crónica o no. Por todo esto, la relación entre infecciones graves e IBP parece menor o es casi inexistente cuando finaliza el tratamiento o si se ha recibido en el pasado.

Desde luego, debemos indicar estos medicamentos solo y exclusivamente cuando sean claramente justificados o retirarlos si no ofrecen ninguna mejoría clínica lo antes posible.

Un estudio similar evaluó la seguridad de los IBP y anti-H2 en niños y no encontró un aumento en la incidencia de hospitalizaciones<sup>2</sup>. Hay tres estudios que examinan la relación entre neumonía e IBP en Pediatría; en dos de ellos no se encontró ninguna relación<sup>3,4</sup>. Por último, hay dos grandes estudios en adultos, donde también se descarta esta relación entre neumonía e IBP<sup>5</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el estudio es aplicable a nuestro medio y va en la misma dirección que otros estudios sobre los posibles efectos adversos del uso de IBP

\* Cálculo realizado por los autores con Calcpeved<sup>6</sup>.

en niños. El presente estudio no modifica nuestra actual práctica médica, es inexorablemente necesario ser muy crítico a la hora de prescribir un IBP en niños.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, Romano C. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. *Front Pharmacol.* 2022;13:839972.
2. Houben E, Johansson S, Nagy P, Penning-van Beest FJA, Kuipers EJ, Herings RMC. Observational cohort study: safety outcomes in children using proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists. *Curr Med Res Opin.* 2018;4:577-583.
3. Wang YH, Svanström H, Wintzell V, Ludvigsson JF, Pasternak B. Association between proton pump inhibitor use and risk of pneumonia in children: nationwide self-controlled case series study in Sweden. *BMJ Open.* 2022;12:e060771.
4. Blank ML, Parkin I, Zeng J, Barson D. Proton Pump Inhibitors and Infant Pneumonia/Other Lower Respiratory Tract Infections: National Nested Case-control Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:335-40.
5. Estborn I, Joelsson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:607-13.
6. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 24/01/2024]. Disponible en <https://www.aepap.org/calcula-dora-estudios-pbe/#/>