

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones como factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos”

Área de Investigación:

Cáncer y Enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. Sánchez Ruiz Juan Renato.

Jurado Evaluador:

Presidente: Cesar Morales Rodríguez.

Secretario: Sandra Reyes Aroca.

Vocal: Nolberto Tapia Silva.

Asesor:

Mariños Llajaruna Humberto

Código Orcid:0000-0003-1711-893X

Fecha de sustentación: 2020/12/30

Trujillo – Perú

2020

Dedicatoria

A Dios, quien en todo momento me acompaña y es la guía en cada uno de mis pasos.

A mi abuela, quien, a pesar de no estar presente, sigue presente en mí día a día.

A mis padres Elio y Angélica, por el apoyo incondicional, que me motivo a continuar luchando ante las adversidades.

A mi hermana, Mónica, quienes es mi modelo de vida y me alientan a ser mejor cada día.

Agradecimiento

A mi asesor, Humberto Mariños, por su apoyo durante esta investigación, cuya dedicación de tiempo y orientación fue parte importante para la elaboración y culminación de la misma.

A mi coasesor, Niler Segura, por el interés, el apoyo y la enseñanza brindada para la redacción de esta investigación.

A mis mejores amigas, Shirley y Sofia por su apoyo incondicional, y su gran dedicación al estudio, que me inspiran a ser mejor persona y mejor profesional.

Resumen:

Objetivo: Determinar que el consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones es un factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de casos y controles. La población de estudio estuvo conformada por 136 pacientes del servicio de gastroenterología, atendidos de manera ambulatoria, en el Hospital Regional Docente de Trujillo. De estos pacientes se dividió, en grupo casos, pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable (n=68) y grupo control, pacientes sin diagnóstico de síndrome de intestino irritable (n=68). Para la estadística analítica se utilizó la prueba de Chi- cuadrado (X^2), se analizó el Odds Ratio para establecer la relación de asociación con el síndrome de intestino irritable. Además, se hizo análisis multivariado, utilizando la regresión logística.

Resultados: El consumo prolongado de Inhibidores de bomba de protones en el grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable fue del 61,8%, mientras el consumo prolongado de Inhibidores de bomba de protones en el grupo de pacientes sin de síndrome de intestino irritable fue del 29,4%. Los pacientes que consumieron de forma prolongada inhibidores de bomba de protones presentaron 4.5 veces más riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable en comparación con los pacientes que no consumieron de forma prolongada inhibidores de bomba de protones (ORa 4.5; IC 95%: 2.06 – 9.84; $p < 0.05$)

Conclusiones: El consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones es un factor de riesgo para síndrome de intestino irritable.

Palabras claves: Inhibidores de bomba de protones, síndrome de intestino irritable.

Abstract

Objective: Determine if prolonged consumption of proton pump inhibitors is a risk factor for irritable bowel syndrome in adult patients.

Material and Methods: A study of case-control was carried out. The study population consisted of 136 patients from the gastroenterology service, treated of ambulatory way, at the “Hospital Regional Docente de Trujillo”. Of these patients, were divided, case group, patients diagnosed with irritable bowel syndrome (n = 68) and control group, patients without a diagnosis of irritable bowel syndrome (n = 68). For the analytical statistics, the Chi-square test (X^2) was used, the Odds Ratio was analyzed to establish the association relationship with irritable bowel syndrome. In addition, multivariate analysis was realized, using logistic regression.

Results: The prolonged consumption of proton pump inhibitors in the group of patients with irritable bowel syndrome was 61.8%, while the prolonged consumption of proton pump inhibitors in the group of patients without irritable bowel syndrome was 29.4%. Patients who prolonged consumption of proton pump inhibitors were 4,5 times more at risk of developing irritable bowel syndrome compared to patients who did not consumption proton pump inhibitors for a prolonged period (ORa 4.5, 95% CI 2.06 - 9.84; $p < 0.05$).

Conclusions: Prolonged consumption of proton pump inhibitors is a risk factor for irritable bowel syndrome.

Key words: Proton pump inhibitors, irritable bowel syndrome.

ÍNDICE.

I. Introducción.....	6
II. Plan de Investigación.	10
2.1. Enunciado del problema.	10
2.2. Objetivos.	10
2.3. Hipótesis.	11
III. Material y método.	11
3.1. Población de estudio.....	11
3.2. Muestra.....	12
3.3. Diseño de Estudio.	14
3.4. Variables.	15
3.5. Definición Operacional.....	16
3.6. Procedimiento y Técnicas.....	17
3.7. Plan de análisis de casos.....	18
3.8. Aspectos éticos.	19
IV. Resultados.....	20
V. Discusión.	24
VI. Conclusiones.....	27
VII. Recomendaciones.....	28
VIII. Bibliografía.....	29
IX. Anexos.	32

I. Introducción

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son un grupo de fármacos ampliamente utilizados por su efectividad en pacientes con afecciones relacionadas al ácido gástrico. La acción de los IBP provoca la disminución del pH gástrico, sin embargo, este efecto se ve disminuido por la interrupción del consumo en un lapso entre 12 a 24 horas, por tal motivo el consumo prolongado de IBP es habitual.(1)

El mecanismo de acción de los IBP se ejerce inhibiendo irreversiblemente la bomba de protones H^+ / K^+ ATPasa a nivel de las células parietales, mediante este mecanismo impiden la secreción de ácido gástrico.(2,3)

En la actualidad los IBP son la base del tratamiento farmacológico de pacientes que padecen reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas e infección por *Helicobacter pylori*. (1,4) La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, actualmente aprobó los siguientes IBP: Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, y Rabeprazol.(3)

EL consumo de IBP inhibe la secreción de las células parietales y al citocromo P450, asociándose a complicaciones tales como enfermedad renal crónica, fracturas óseas, demencia, sobrecrecimiento intestinal bacteriano, peritonitis bacteriana espontánea, neumonía, cáncer gástrico e infecciones por *Campylobacter* y *Clostridium difficile*. (3,5–7)

Pese a las posibles complicaciones y a los efectos adversos que se están reportando, es indiscutible los beneficios que generan los IBP sobre pacientes con enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, por lo tanto es crucial que las prescripciones de IBP se den con indicaciones establecidas, con dosis mínimas necesarias y en periodos de tiempo no muy prolongados.(8,9)

El síndrome de intestino irritable (SII) se define como una alteración digestiva caracterizada por dolor o en algunos casos molestia abdominal, acompañada de alteraciones de los hábitos intestinales y además, éstos no deben estar asociados con ninguna anomalía estructural.(10) El SII tiene una prevalencia mundial variable que va del 7% al 18%.(11,12)

Para diagnosticar el SII, se utilizan criterios de Roma IV. Se incluyen la presencia de dolor recurrente a nivel abdominal como mínimo 1 día a la semana durante los 3 meses previos, sumado a esto debe estar relacionado con 2 o más de los siguientes: se asocia a la defecación, cambios de la frecuencia en las deposiciones o cambios en la apariencia de las deposiciones(13). El SII se clasifica en: SII diarrea predominante, SII estreñimiento predominante, SII mixto y SII sin clasificar.(14)

Los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos para el SII no se encuentran bien definido, se considera como factores de riesgo el sexo femenino, personas jóvenes, ansiedad, depresión, gastroenteritis, estrés y trastornos relacionados con el dolor. (15) Se han propuesto algunas teorías que explican en parte la fisiopatología, como las anomalías motoras gastrointestinales, hipersensibilidad visceral, trastornos psicopatológicos y alteraciones de la microbiota intestinal.(16)

Una de las teorías que se plantean es la alteración de la microbiota intestinal. Normalmente, los microorganismos se encuentran aislados en la superficie del epitelio o a nivel de la luz del intestino, por la barrera del epitelio mucoso; en donde se producirá respuesta inmunitaria para mantener la integridad de la barrera. Esto generaría una colonización constante en el intestino formando así una asociación de simbiosis. Si la barrera se rompe por causa de: agentes patógenos, entrada de mediadores inflamatorios, reacciones inmunitarias exageradas o cualquier otro factor externo como algún fármaco; entonces se activará una cascada inflamatoria la cual llevará a una alteración de la microbiota intestinal.(17–19)

Se demostró que los Inhibidores de bomba de protones (IBP) producen una reducción del 80% en la microbiota intestinal, y con un mínimo cambio en la morfología de la mucosa del intestino. Esta reducción de la microbiota se relaciona con la hipoclorhidria que producen los IBP, facilitando la colonización bacteriana patógena, con el consiguiente desarrollo de SII (20–23).

Estudios de base de datos trasversales señalan que los IBP son capaces de modificar la microbiota del intestino de forma más agresiva que los antibióticos.(24) **DuPont H et al**, planteó la relación entre el aumento del pH gástrico por el consumo de IBP, el sobrecrecimiento bacteriano y el posterior desarrollo de SII (25–27).

Keszthelyi D. et al, en el año 2012 realizó un estudio retrospectivo, observacional, de casos y controles, con el objetivo de demostrar que los pacientes con SII se encuentran expuestos a cambios de la homeostasis intestinal por consumo de IBP y AINES. El estudio se realizó en un total de 574 pacientes de los cuales 287 fueron los controles y 287 fueron los casos. De estos casos se reportaron los subtipos de SII, de los cuales el 38% SII diarrea predominante, 30% fueron SII con estreñimiento predominante y el 32% de tipo mixto ($P < 0.001$). Se encontró que el uso de IBP y AINE es significativamente mayor en pacientes con SII, 21.2% para IBP y 20.55% para AINE ($p < 0.001$). La exposición simultánea a IBP y AINE en pacientes con SII fue de 7,6% ($p < 0.001$). (20)

En un estudio transversal realizado por **Funaki Y. et al**, dentro del Hospital de la Universidad Médica de Aichi en Japón, publicado en el 2017, evaluó el impacto de la comorbilidad del síndrome de intestino irritable sobre el tratamiento de la enfermedad por reflujo no erosivo con IBP a largo plazo. Se tomaron 141 pacientes que consumían IBP por enfermedad de reflujo no erosivo, de los cuales 37 pacientes presentaron SII y 104 no presentaron SII. Los síntomas de persistencia de enfermedad por reflujo no erosivo según cuestionario GerdQ, 24 pacientes con SII y 42 pacientes sin SII ($p = 0.01$). (28)

Schmulson et al, durante el 2018 realizó una investigación con pacientes en tratamiento con IBP, para ver la prevalencia de síntomas intestinales, se llevó a cabo en 36 ciudades de México, en donde se aplicó una encuesta en los

servicios de gastroenterología a pacientes tratados con IBP para determinar si existe presencia de SII y síntomas intestinales. Fueron un total de 1851 pacientes. Se reportaron los motivos de uso de estos fármacos, los cuales fueron: gastritis con la mayor frecuencia 48.8%, reflujo gastroesofágico 38.5% y ulcera péptica con la menor frecuencia 6.2%, el 55% de los síntomas se presentó antes del consumo de IBP ($p < 0.05$); El estreñimiento fue en el 63.8 % y la diarrea en el 56.5% ($p < 0.001$). (29)

El uso de IBP es muy frecuente en pacientes con enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, como la gastritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico; debemos considerar los posibles nuevos efectos adversos, que en la actualidad se encuentran en estudio, como el SII, el que posiblemente se asocia a sobrecrecimiento intestinal bacteriano. Además, en la actualidad existe un consumo de IBP no controlada, puesto que su venta se da sin receta médica, por lo que algunos pacientes pueden estar expuestos a ciertos efectos adverso si prolongan el consumo de estos fármacos. Esto genera la inquietud, sobre todo por los datos encontrados en la encuesta realizada en un estudio en México, si es o no el consumo prolongado de IBP un factor para producir síndrome de intestino irritable. Y no habiendo encontrado estudios sobre lo planteado en nuestro país y con la finalidad de contrastar los datos encontrados en los estudios presentados se abre la interrogante.

II. Plan de Investigación

2.1. Enunciado del problema:

¿Es el consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones un factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos en el Hospital Regional Docente de Trujillo desde, 2016-2019?

2.2. Objetivos:

2.2.1. Objetivo General:

Determinar que el consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones es un factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos en el Hospital Regional Docente de Trujillo desde el 2016-2019.

2.2.2. Objetivo Específicos:

- Determinar la frecuencia de consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones en pacientes adultos con síndrome de intestino irritable.
- Determinar la frecuencia de consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones en pacientes adultos sin síndrome de intestino irritable.
- Comparar la frecuencia de consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones entre pacientes adultos con y sin síndrome de intestino irritable.

2.3. Hipótesis:

- Ho: El consumo prolongado de inhibidor de bomba de protones no es un factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos.
- H1: El consumo prolongado de inhibidor de bomba de protones es un factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos.

III. Material y método.

3.1. Población de estudio:

Pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo, atendidos de forma ambulatorios, que reunieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión: casos

- Mayores de 18 años.
- Historia clínica completa.
- Criterios diagnósticos Roma IV para SII.

Criterios de Inclusión: controles

- Mayores de 18 años.
- Historia clínica completa.
- No cumplieron los criterios diagnósticos Roma IV para SII.

Criterios de exclusión:

- Consumo de IBP después del diagnóstico de SII.
- Presencia de alteraciones estructurales del sistema gastrointestinal; neoplasias gástricas, resecciones quirúrgicas.
- Consumo de antibióticos como profilaxis.
- Diagnóstico de ansiedad y depresión.

3.2. Muestra:**Unidad de análisis:**

Pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo 2016 - 2019

Unidad de Muestreo:

Historias clínicas de pacientes adultos del servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo 2016 – 2019

Tipo de Muestreo:

Probabilístico, aleatorio simple

Tamaño Muestral:

En este estudio de casos y controles para calcular el tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística siguiente:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

- $Z_{1-\alpha/2}$: 1,96 para una confianza del 95%
- $Z_{1-\beta}$: 0,84 para un poder estadístico del 80%
- $P_1=0,05$ proporción de pacientes que consumieron IBP y no tuvieron SII.(20)
- $P_2=0,21$ proporción de pacientes que consumieron IBP y si tuvieron SII.(20)
- $P: \frac{P_2 + R p_1}{1 + R} = 0.13$

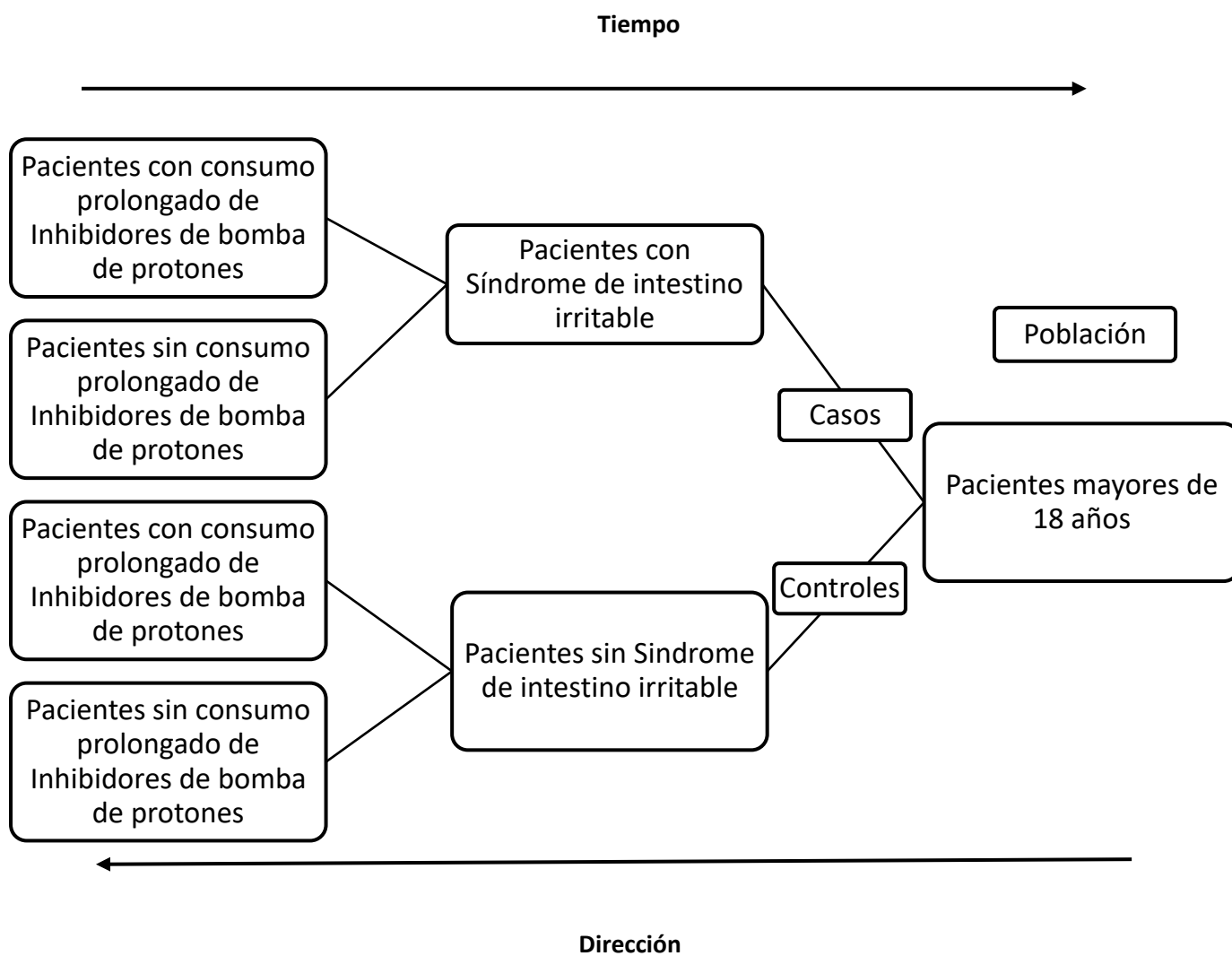
Remplazando obtenemos:

- $n=68$

Luego la muestra estuvo conformada por 68 pacientes del grupo de casos y 68 pacientes del grupo control.

3.3. Diseño de Estudio:

El presente estudio corresponde a un diseño: casos y controles.



3.4. Variables:

ENUNCIADO DE LA VARIABLE	TIPO	ESCALA	REGISTRO
Consumo Prolongado inhibidor de bomba de protones	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si No
Síndrome de intestino Irritable	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si No
Edad	Cuantitativa	De razón	Años
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Nominal	M F
IBP específico	Cualitativo	Nominal	Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol
Índice de Masa corporal	Cualitativo	Ordinal	<18.5 (Bajo peso) 18.5-24.9 (Normal) 25-29.9 (Sobre peso) ≥30 (Obesidad)
Consumo de AINEs	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si No

3.5. Definición Operacional:

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones (Variable independiente)	Usuario de IBP que han tomado una o más dosis al día por más de 8 semanas de manera continua(27), para el control se recurrirá a los registros de las consultas posteriores al inicio del tratamiento.
Síndrome de intestino irritable (Variable dependiente)	Pacientes que cumplen los criterios diagnósticos Roma IV para SII.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años registrado en la historia clínica. Pacientes mayores de 18 años
Sexo	Masculino o femenino según registro en la historia clínica.
IBP Especifico	Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, y Rabeprazol
Índice de Masa corporal	Relación entre el peso y la talla (Kg/m^2). Se clasifica en: Bajo peso <18.5; normal: 18.5-24.9; Sobrepeso: 25-29.9; obesidad: ≥ 30
Consumo de AINEs	Consumo de AINEs. Tales como Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno, Naproxeno, otros.

3.6. Procedimiento y Técnicas:

Con la aprobación del proyecto de tesis por la Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, se solicitó autorización al Hospital Regional Docente de Trujillo, para la ejecución de proyecto de tesis con la revisión de historias clínicas.

Con la autorización correspondiente, en el área de estadística se identificó las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de SII, con el código K58 según CIE 10, atendidos en el periodo 2016-2019, se elaboró una lista, la cual ingreso a una herramienta de sorteo virtual donde se generó 80 historias clínicas que corresponderían a los casos. Del mismo modo con la lista de pacientes adultos atendidos de forma ambulatoria en el servicio de gastroenterología en el periodo 2016-2019, con exclusión de los pacientes con SII, se procedió por medio de una herramienta de sorteo virtual a generar 80 historias clínicas las que corresponderían a los controles.

Ya en el área de archivo se procedió a revisar las 80 historias clínicas que se generaron para los casos, donde ingresaron a este grupo solo las primeras 68 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Del mismo modo se revisó las 80 historias clínicas que se generaron para los controles, ingresando a este grupo solo las primeras 68 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Los datos obtenidos se registraron en una ficha de recolección de datos, que se encontrara en el anexo 1, diseñada con este fin. Estos datos de se utilizaron para elaborar una base de datos y luego se procesaron con el análisis estadístico.

3.7. Plan de análisis de casos:

El procesamiento de la base de datos se realizó de manera automática mediante el paquete estadístico SPSS V. 24

Estadística Descriptiva:

En este estudio se utilizó para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central y desviación estándar y varianzas. Para las variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes. Se estructuró tablas y se graficaron en diagrama de barras.

Estadística Inferencia:

Se ha empleado χ^2 para variables cualitativas y T-student para las variables cuantitativas. Se realizó un análisis multivariado utilizando la regresión logística. Se consideró $p \leq 0.05$ como diferencia significativa.

Estadígrafos del estudio:

Se utilizó ODDS RATIO del consumo prolongado de IBP con relación al desarrollo de SII, para determinar la asociación de las variables.

Consumo prolongado de IBP	Síndrome de Intestino Irritable		TOTAL
	Si	No	
Si	a	b	a + b
No	c	d	c + d
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d

$$OR = \frac{axd}{bxc}$$

- 1 no es factor protector ni de riesgo
- >1 es factor de riesgo
- <1 es factor protector.

3.8. Aspectos éticos:

La información que se obtuvo durante este proceso fue de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en secreto y anonimato de los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados (33). En el presente proyecto se aplicó los principios N.º 21 y 27 de la Declaración de Helsinki - Seúl 2008(34) y el artículo 25 de la Ley General de Salud (35). No se solicitó consentimiento informado a los pacientes, por tratarse de datos obtenidos de los registros de historias clínicas de del Hospital Regional Docente de Trujillo. Adicionalmente se solicitó la aprobación del comité de Bioética en investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.

IV. Resultados

En la presente investigación se realizó la selección de 136 historias clínicas de pacientes adultos que fueron atendidos de forma ambulatoria, en el servicio de gastroenterología del Hospital Regional Docente de Trujillo, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, para esta investigación, de las 136 historias clínicas, 68 corresponden a los casos y 68 a los controles.

Al analizar las variables intervinientes edad, sexo, índice de masa corporal y consumo de AINES; se encontró que el promedio de la edad en el grupo casos fue de 54.9 ± 14.8 años y en el grupo control 61.6 ± 16.7 años ($p=0.016$). El sexo femenino fue predominante, en el grupo casos representó el 84%, el sexo masculino en el grupo casos representó el 16% ($p<0.01$). Para el índice de masa corporal se encontró en el grupo casos: bajo peso 3%, peso normal 32%, sobrepeso 44%, obesidad 21% y en el grupo control: bajo peso 3%, peso normal 35%, sobrepeso 44%, obesidad 18% ($p=0.971$). En el grupo casos el 28% de pacientes consumieron AINES, mientras en el grupo control solo el 18% de los pacientes los consumieron ($p=0.152$). Además, se encontró que omeprazol representó el tipo de IBP con mayor frecuencia de consumo en la población estudiada, en ambos grupos. (Tabla N°1)

Al realizar el análisis de los datos se encontró que el consumo prolongado de Inhibidores de bomba de protones en el grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable fue del 61.8%, mientras en el grupo control fue del 29.4%. Al evaluar los datos se obtuvo que los pacientes que consumieron de forma prolongada inhibidores de bomba de protones presentaron 3,88 veces más riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable en comparación con los pacientes que no consumieron de forma prolongada inhibidores de bomba de protones (ORc 3.88; IC 95%: 1.9 – 7.93; $p<0.05$). (Tabla N°2)

Se realizó un análisis multivariado utilizando regresión logística, en donde se identificó a las variables edad y sexo femenino como factor de riesgo para SII ($p<0.05$), considerando dichas variables se obtuvo que los pacientes que consumieron de forma prolongado IBP tienen 4.5 veces mayor riesgo de desarrollar SII en comparación con los pacientes que no consumen de forma prolongada IBP (ORa 4.5; IC 95%: 2.06 – 9.84; $p<0.05$). (Tabla N°3)

Tabla 1

VARIABLES INTERVINIENTES ASOCIADAS A SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE EN PACIENTES ADULTOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO. 2016 - 2019.

Variables intervinientes	Síndrome de intestino irritable				p	
	Si		No			
	Frecuencia (n=68)	%	Frecuencia (n=68)	%		
Edad (años)	54.9 ± 14,8 *		61.6 ± 16.7 *		0.016	
Sexo	Femenino	57	84.0%	38	56.0%	<0.001
IMC	Bajo peso	2	3.0%	2	3.0%	0.971
	Normal	22	32.0%	24	35.0%	
	Sobrepeso	30	44.0%	30	44.0%	
	Obesidad	14	21.0%	12	18.0%	
Tipo IBP	Omeprazol	42	100%	16	80.0%	NA
	Pantoprazol	0	0%	4	20.0%	
Consumo de AINES		19	28.0%	12	18.0%	0.152

Fuente: Hospital Regional Docente de Trujillo – Fichas de recolección: 2016 - 2019.

* Media ± DE (Desviación estándar), T-Student, n (%), X² de Pearson, p < 0,05 significativo

IMC: Índice de masa corporal; AINES: antiinflamatorios no esteroideos

NA: No Aplica.

Tabla 2

Consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones como factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos en el Hospital Regional Docente de Trujillo 2016 - 2019.

Consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones	Síndrome de intestino irritable				ORc (IC 95%)	p
	Si Frecuencia (n=68)	%	No Frecuencia (n=68)	%		
Si	42	61.8%	20	29.4%	3.88 (1.90 – 7.93)	< 0.001
No	26	38.2%	48	70.6%		

Fuente: Hospital Regional Docente de Trujillo – Fichas de recolección: 2016 - 2019.

ORc: ODD RATIO CRUDO

$X^2 = 14,347$

Tabla 3

Consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones ajustado por edad y sexo como factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos en el Hospital Regional Docente de Trujillo 2016 - 2019.

Variables	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Consumo Prolongado de IBP	1.505	0.399	14.223	1	< 0.001	4.503	2.060	9.841
Edad	-0.025	0.013	3.864	1	0.049	0.976	0.952	1.000
Sexo femenino	1.339	0.449	8.885	1	0.003	3.817	1.582	9.210
Constante	-0.195	0.868	0.050	1	0.823	0.823	--	--

Fuente: Hospital Regional Docente de Trujillo – Fichas de recolección: 2016 - 2019.

V. Discusión

En nuestro estudio el sexo femenino representó el 84% de los pacientes con SII ($p < 0.01$). Del mismo modo en el estudio de **Keszthelyi D. et al**, el sexo femenino representó el 75% en los pacientes con SII ($p > 0.05$). La elevada frecuencia del sexo femenino frente al sexo masculino, en los grupo de pacientes con síndrome de intestino irritable que consumen de forma prolongada IBP, podría estar vinculado a la influencia de las hormonas femeninas como el estrógeno, sobre funciones biológicas a nivel intestinal lo que a su vez estaría involucrado con la génesis del SII.(20,30)

Otra variable interviniente estudiada fue la edad, el promedio de edad encontrada en el grupo de casos fue de 54.9 ± 14.8 años ($p = 0.016$). En el estudio de **Funaki Y. et al**. en Japón, encontró que el promedio de edad de los pacientes con SII fue de 60.7 ± 15.7 años ($p = 0.47$), mientras **Keszthelyi D. et al**, en Países Bajos, obtuvo en el grupo de pacientes con diagnóstico de SII el promedio de edad fue de 36.7 ± 16 años ($p = 0.64$), Estos estudios reportan resultados variables, la diferencia en la procedencia podría explicar las discrepancia en los rangos de edad encontrados, debido a que los niveles de ansiedad por el estilo de vida, nivel económico, sociocultural y políticas en prevención de salud de cada país, pueden vincularse con el inicio de SII .(20,28)

En nuestro estudio se encontró que el único tipo de IBP que consumieron los pacientes del grupo con diagnóstico de SII, fue omeprazol. En México el estudio de **Schmulson M. et al**. omeprazol fue el más consumido con 40% en el grupo casos. En Japón el estudio de **Funaki Y. et al**, rabemprazol fue el más usado siendo el 43% de los IBP consumidos, mientras omeprazol solo representó el 16%. En Países bajos en el estudio de **Keszthelyi D. et al**, el más usado fue pantoprazol con 44% y omeprazol con 28.8%. El consumo de los diferentes tipos de IBP es heterogéneo, una posible explicación a este hallazgo es la diferencia socio económica entre los diversos países en donde se realizaron estos estudios. En nuestro caso para los pacientes de Hospital Regional Docente de Trujillo un porcentaje significativo contaron con el seguro integral de salud, en donde el único IBP que se les proporcionaba es omeprazol y el otro porcentaje de

pacientes sin el mencionado seguro, prefirieron comprar omeprazol sobre otros IBP debido a la cantidad de tabletas y al precio que esto implicaba. (20,28,29)

El uso de IBP en la práctica clínica diaria es muy común por su prescripción como gastro protector, además a largo plazo pueden causar problemas intestinales que afecten la calidad de vida en los pacientes. Se plantea que el consumo prolongado de IBP, está relacionado con el desarrollo de SII, esto se vincula con la inducción de hipoclorhidria que provocan los IBP, en el sistema gastrointestinal, lo que a su vez generaría un proceso de sobrecrecimiento bacteriano, por la eliminación del microbiota intestinal, llegando a una menor defensa contra bacterias de tipo patógenas. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos necesitan mayor estudio. (20,28,31)

En este estudio se encontró que los pacientes que consumieron IBP de manera prolongada tuvieron 3.88 veces más riesgo de presentar SII, a comparación de los pacientes no expuestos.

Comparando nuestros resultados con el estudio de casos y controles de **Keszthelyi D. et al**, donde evaluaron el incremento de la exposición de IBP en SII, encontraron que los pacientes que tuvieron un consumo por 6 meses de IBP tuvieron 3 veces más riesgo de SII en comparación a los pacientes que no estuvieron expuestos (ORa: 3.0; IC 95%: 1.3 – 7.0), la diferencia del riesgo podría explicarse, por los criterios diagnósticos utilizados, en nuestra investigación utilizamos criterios de Roma IV, los cuales comparados con los criterios Roma III, son diferentes con respecto al parámetro de tiempo en el que se presentan los síntomas, donde el dolor abdominal recurrente debe estar presente al menos un día por semana en los últimos tres meses. Lo que implicó que el porcentaje de pacientes que cumplieron con criterios Roma III para SII (21.2%) sea menor en comparación a nuestros pacientes que cumplieron con criterios Roma IV (61.8%), (20)

Niu X-P. et al, realizó un estudio de casos y controles, en China, encontraron que los pacientes con enfermedad de reflujo no erosivo que consumieron IBP presentaron 1.33 veces más riesgo de SII en comparación a los pacientes que

no estuvieron expuestos (ORa: 1.33; IC 95%: 1.26 – 2.55). La diferencia del riesgo con nuestro estudio, podría explicarse por las poblaciones empleadas, en nuestro estudio utilizamos a todos los pacientes adultos que acudieron al consultorio de gastroenterología, incluyendo a pacientes con enfermedad de reflujo gastro esofágico, gastritis, ulcera, entre otras patologías, encontrando que el 61.8 % de estos pacientes consumieron IBP y desarrollaron SII. A comparación del estudio de **Niu X-P. et al** quien tomo como población de estudio solo a pacientes con ERGE por lo que tuvo una población de estudio más específica, hallando así una menor frecuencia de pacientes que consumieron IBP y desarrollaron SII (21%) (32)

En México **Schmulson M. et at.** realizó una encuesta multicéntrica para encontrar síntomas intestinales y SII en pacientes que recibieron IBP, y encontraron que de 1 851 pacientes que recibían IBP, el 67.5% cumplieron con los criterios para SII, de los cuales el 44.1% presentaron los síntomas después del consumo de IBP ($p < 0.05$). En nuestro estudio buscamos a los pacientes que consumieron por lo menos 8 semanas de forma continua IBP, definiendo así consumo prolongado, encontrando así que el 61.8% de los pacientes con SII consumieron IBP. En el estudio de **Schmulson M. et at.** el tiempo mínimo al que estuvieron expuestos los pacientes con IBP y desarrollaron SII fue de 3 meses. Por lo que en ambos estudios se tuvo en cuenta el tiempo de consumo prolongado con relación a la aparición de SII, lo que explicaría los resultados similares.(29)

Nuestro trabajo presentó diversas limitaciones como: nuestro estudio fue unicéntrico, además la muestra solo pudo tomar las historias clínicas a partir del año 2016, debido a los criterios diagnósticos Roma IV para SII. Al momento de realizar la recolección de datos se encontraron historias clínicas con datos incompletos y algunos casos la información no estaba clara por lo que se tuvieron que excluir.

VI. Conclusiones.

1. El consumo prolongado de Inhibidores de bomba de protones es un factor de riesgo para síndrome de intestino irritable en pacientes adultos.
2. La frecuencia de consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones en pacientes adultos sin síndrome de intestino irritable fue de 29.4%.
3. La frecuencia de consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones en pacientes adultos con síndrome de intestino irritable fue de 61.8%.
4. Con el análisis multivariado se encontró que el consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones es estadísticamente significativo en el desarrollo de síndrome de intestino irritable.

VII. Recomendaciones.

1. Realizar un estudio con una muestra poblacional más grande, multicéntrico, prospectivo de los pacientes adultos con consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones.
2. Se sugiere mejorar el registro de los datos en las historias clínicas, para evitar contratiempos durante próximos estudios.
3. Se deben plantear medidas para la correcta prescripción de inhibidores de bomba de protones, evitando en lo posible su uso prolongado y evitar su uso indiscriminado.

VIII. Bibliografía.

1. Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2019;17(6):1073-1080.e1.
2. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 12 de abril de 2018;14(4):447-60.
3. Ayala DGU, Coarite DRA. USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: ¿TERAPIA ADECUADA PARA TODOS? 2018;8.
4. Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology.* julio de 2017;153(1):35-48.
5. Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. *J Hosp Infect.* febrero de 2016;92(2):173-7.
6. Ribiere S, Guillaumot M-A, Barré A, Abou Ali E, Barret M, Chaussade S, et al. Quel est le VRAI risque au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons ? *Presse Médicale.* mayo de 2019;48(5):503-10.
7. Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* octubre de 2019;62:101585.
8. For the SIF-AIGO-FIMMG Group, on behalf of the Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners, Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* diciembre de 2016;14(1):179, s12916-016-0718-z.
9. Corley DA. Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. *Gastroenterology.* septiembre de 2019;157(3):604-7.
10. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. *JAMA.* 3 de marzo de 2015;313(9):949.
11. Klem F, Wadhwa A, Prokop L, Sundt W, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* abril de 2017;152(5):1042-1054.e1.
12. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the

- heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*. junio de 2017;66(6):1075-82.
13. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. abril de 2017;23(2):151-63.
 14. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2). *Med Fam SEMERGEN*. 1 de enero de 2017;43(1):43-56.
 15. Creed F. Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(5):507-16.
 7. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Underlying molecular and cellular mechanisms in childhood irritable bowel syndrome. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2016;3(1)
 8. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10.
 18. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in Composition and Diversity of the Intestinal Microbiota in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. junio de 2012;24(6):521-e248.
 19. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, Hegge FT, Karlsson MK, Ciemniejewska E, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. julio de 2015;42(1):71-83.
 20. Keszthelyi D, Dackus GH, Masclee GM, Kruimel JW, Masclee AA. Increased proton pump inhibitor and NSAID exposure in irritable bowel syndrome: results from a case-control study. *BMC Gastroenterol*. 5 de septiembre de 2012;12:121.
 21. Spiegel BMR, Chey WD, Chang L. Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: Unifying Hypothesis or a Spurious Consequence of Proton Pump Inhibitors? *Am J Gastroenterol*. diciembre de 2008;103(12):2972-6.
 22. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol WJG*. 14 de junio de 2015;21(22):6817-9.
 17. Pereira-Marques J, Ferreira RM, Pinto-Ribeiro I, Figueiredo C. *Helicobacter pylori* Infection, the Gastric Microbiome and Gastric Cancer. En New York, NY: Springer US; 2019

24. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, Lopez Manosalva AG, Koonen DPY, Fu J, et al. The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes*. 24 de enero de 2017;8(4):351-8.
25. DuPont HL. Gastric Acid and Enteric Infections: Souring on the Use of PPIs. *Dig Dis Sci*. abril de 2018;63(4):814-7.
26. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, Valestin J, Rao S. Dysmotility and ppi use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. junio de 2013;37(11):1103-11.
27. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO: PPI AND BOWEL SYMPTOMS AND SIBO ONSET. *Eur J Clin Invest*. abril de 2011;41(4):380-6.
28. Funaki Y, Kaneko H, Kawamura Y, Yoshimine T, Tamura Y, Izawa S, et al. Impact of Comorbid Irritable Bowel Syndrome on Treatment Outcome in Non-Erosive Reflux Disease on Long-Term Proton Pump Inhibitor in Japan. *Digestion*. 2017;96(1):39-45.
29. Schmulson MJ, Frati-Munari AC. Síntomas intestinales en pacientes que reciben inhibidores de bomba de protones (IBP). Resultados de una encuesta multicéntrica en México. *Rev Gastroenterol México*. 1 de enero de 2019;84(1):44-51.
30. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 24 de marzo de 2016;2:16014.
31. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth During Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. junio de 2010;8(6):504-8.
32. Niu X-P. Risk factors for proton pump inhibitor refractoriness in Chinese patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(20):3124.
33. Antomás J, Huarte S. Confidencialidad e historia clínica: Consideraciones ético-legales. *An Sist Sanit Navar*. 2011 Apr;34(1):73–82.
34. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017.
35. Gobierno del Perú. Decreto Legislativo 26842. Ley General de Salud. 1997 p. 27.

IX. Anexos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“CONSUMO PROLONGADO DE INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES COMO FACTOR DE RIESGO PARA SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE EN PACIENTES ADULTOS”

- I. Datos Generales: N.º Ficha:
Historia clínica N.º:
- II. Variable independiente:
- Síndrome de intestino Irritable:
Si () No ()
- III. Variable dependiente:
- Consumo Prolongado de Inhibidor por bomba de protones:
Si () No () Control en consulta ()
- IV. Variable interviniente:
- Edad:
 - Sexo: Femenino () Masculino ()
 - IBP específico:
Omeprazol. () Lansoprazol. ()
Esomeprazol. () Dexlansoprazol ()
Pantoprazol, () Rabeprazol ()
 - Consumo AINEs:
Si () No ()
 - IMC:
<18.5 Bajo peso () 18.5-24.9 Normal ()
25-29.9 Sobrepeso () ≥30 Obesidad ()