

Asociación entre la Estenosis Hipertrófica del Píloro y la Exposición Prenatal o Posnatal a Macrólidos: Una Revisión de la Evidencia

Ariana Julissa Padilla Sánchez¹

padillasanchezarianajulissa@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-4955-4378>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero,
Universidad de Guadalajara, Centro
Universitario de Ciencias de la Salud
México

Jesús Francisco Padilla Sánchez

jesus.padilla6147@alumnos.udg.mx

<https://orcid.org/0009-0006-0104-1850>

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero,
Universidad de Guadalajara, Centro
Universitario de Ciencias de la Salud
México

RESUMEN

Introducción. La estenosis hipertrófica del píloro (EHP) es la causa más común de intervención quirúrgica en los primeros 6 meses de vida. Los factores asociados a la patogénesis son motivo de discusión. El uso de macrólidos se ha documentado como un posible factor de riesgo, aunque la evidencia es contradictoria. **Objetivo.** Proporcionar un análisis del riesgo de EHP posterior a la exposición a los macrólidos en el período prenatal o posnatal a través de la lactancia o por administración directa al neonato. **Material y métodos.** Se realizó una revisión en PubMed, Google escolar, UpToDate, Elsevier y SciELO. Se incluyeron 11 artículos para su análisis. **Resultados.** 4 de los estudios no encontraron una relación entre la EHP y el uso de macrólidos durante el embarazo, solo 1 reportó una asociación modesta. Para la evaluación del riesgo en la lactancia 2 de los 3 estudios incluidos no encontraron una relación. De las 7 publicaciones recopiladas para la evaluación del riesgo por exposición posnatal directa, 4 hallaron un incremento significativo del riesgo. **Conclusiones.** No se pudo establecer una relación entre la EHP y los macrólidos por exposición materna o a través de la lactancia, aunque sí para el contacto posnatal directo.

Palabras clave: Estenosis hipertrófica del píloro; macrólidos; exposición prenatal y posnatal; lactancia

¹ Autor principal

Correspondencia: padillasanchezarianajulissa@gmail.com

Association between Hypertrophic Pyloric Stenosis and Prenatal or Postnatal Exposure to Macrolides: A Review of the Evidence

ABSTRACT

Introduction. Hypertrophic pyloric stenosis (HPS) is the most common cause of surgical intervention in the first 6 months of life. The factors associated with the pathogenesis are a matter of discussion. Macrolide use has been documented as a possible risk factor, although the evidence is conflicting. **Aim.** To provide an analysis of the risk of HPE following exposure to macrolides in the prenatal or postnatal period through breastfeeding or by direct administration to the neonate. **Material and methods.** A review was performed in PubMed, Google Scholar, UpToDate, Elsevier and SciELO. 11 articles were included for analysis. **Results.** 4 of the studies found no association between HPE and macrolide use during pregnancy, only 1 reported a modest association. For the assessment of risk in lactation 2 of the 3 included studies did not find a relationship. Of the 7 publications collected for risk assessment for direct postnatal exposure, 4 found a significant increase in risk. **Conclusions.** A relationship between HPE and macrolides could not be established for maternal or breastfeeding exposure, although a relationship could be established for direct postnatal contact.

Keywords: *Hypertrophic pyloric stenosis; macrolides; prenatal and postnatal exposure; breastfeeding*

*Artículo recibido 05 septiembre 2023
Aceptado para publicación: 19 octubre 2023*

INTRODUCCIÓN

La estenosis hipertrófica del píloro (EHP) es la etiología más común de obstrucción intestinal en los lactantes (1) y la causa más frecuente de intervención quirúrgica en los primeros 6 meses de vida (2). Ocurren aproximadamente 2 a 4 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos (3,4,5). Clínicamente los lactantes desarrollan un vómito en “proyectil” entre las 3 y 6 semanas de vida, como consecuencia de una obstrucción del tracto de salida gástrico debido a una hipertrofia de los músculos que rodean el conducto pilórico (5,6). Aunque el tratamiento y el diagnóstico de la EHP están bien establecidos, los factores de riesgo perinatales, genéticos y ambientales asociados a la patogénesis de la enfermedad son motivo de discusión en las investigaciones.

Se han reportado en algunos estudios que la incidencia incrementa en los varones, primogénitos, alimentados con fórmula y en los recién nacidos (RN) expuestos a los macrólidos tanto en el período prenatal como en el posnatal de forma directa o a través de la lactancia materna (2,5,7). Los macrólidos son antibióticos que inhiben la síntesis proteica bacteriana a través de la inhibición de la subunidad 50s del ribosoma y son ampliamente usados durante el embarazo como tratamiento para las infecciones de transmisión sexual, toxoplasmosis, malaria e incluso como profilaxis en rotura prematura de membranas o previo a la realización de una cesárea (8). Además, debido a su amplio espectro contra microorganismos como *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y patógenos atípicos, son uno de los grupos de antibacterianos mayormente recetados en el RN (9).

También han sido usados como posibles agentes reductores de mortalidad infantil en áreas de alto riesgo. En el estudio Macrólidos Oraux pour Réduire les Décès avec un Oeil sur la Résistance (MORDOR) (10,11), realizado en algunos entornos de África, se administró semestralmente y de forma masiva azitromicina, logrando una disminución de la mortalidad en un 5,7% en Malawi, 3,4% en Tanzania y hasta 18,1% en Níger, sin embargo, los RN menores de 1 mes de vida no fueron incluidos, y por tanto posiblemente beneficiados, debido a la preocupación del riesgo de EHP.

Esta revisión de la literatura tiene como objetivo proporcionar un análisis integral de la evidencia publicada acerca del riesgo de EHP tras la administración de macrólidos, con énfasis en la

exposición prenatal, a través del consumo materno durante cualquier trimestre del embarazo, y la exposición posnatal mediante la lactancia o de forma directa al RN.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fuentes de información

Se realizó una revisión de la literatura mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, Google escolar, UpToDate, Elsevier y el buscador de la revista Scientific Electronic Library Online (SciELO) para determinar qué artículos eran adecuados para incluir en nuestra revisión. La recolección concluyó en agosto de 2023.

Estrategia de búsqueda

Se utilizó la siguiente combinación de términos de búsqueda en las distintas bases de datos: (“pyloric stenosis” or “pyloric hypertrophy” or “hypertrophic pyloric stenosis”) and (macrolide or macrolides or erythromycin or clarithromycin or azithromycin or macrolides) en el caso de PubMed y la frase exacta “hypertrophic pyloric stenosis, macrolides” en el resto de plataformas. La búsqueda se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, sin restricción en el idioma.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Artículos originales, ensayos clínicos, metanálisis, revisiones sistemáticas, capítulos de libro y guías de práctica clínica con texto completo disponible
- Que informen sobre el riesgo de EHP en lactantes con antecedentes de exposición a macrólidos, incluyendo eritromicina (ET), azitromicina (AZ), claritromicina (CL), espiramicina (EP) y/o roxitromicina (RT), ya sea a través de la madre durante el embarazo o la lactancia o mediante la exposición directa del RN, a través de cualquier vía de administración y para cualquier enfermedad
- Que fueran publicados desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de agosto de 2023

Criterios de exclusión

- Cartas de correspondencia, comentarios, encuestas, editoriales, informes de casos únicos y artículos de opinión
- Que no relacionen el riesgo de EHP con el uso de macrólidos durante el embarazo, lactancia

o posnatal directo

- Que fueran publicados antes del 2013

Selección de estudios

Los dos autores examinaron de forma independiente los textos completos de los estudios arrojados en las bases de datos de acuerdo con los criterios de elegibilidad. La inclusión o exclusión de cada publicación se realizó mediante una discusión entre ambos autores. Se realizó una búsqueda manual adicional de artículos en las listas de citas con el objetivo de garantizar una mayor calidad de nuestra revisión.

Medidas de resultados

Los resultados primarios evaluados fueron el riesgo por exposición durante el embarazo, su dosis y trimestre, riesgo por exposición durante la lactancia y su dosis, y riesgo por exposición directa, su dosis y los días de vida al momento en que ocurrió el contacto. El resultado secundario a evaluar es el riesgo de cada uno de los macrólidos descritos.

Extracción de datos

Los datos relevantes extraídos de los artículos seleccionados incluyeron autor o autores, año de publicación, el diseño del estudio y los resultados obtenidos sobre el riesgo del efecto de los macrólidos, las categorías y momentos de exposición, y en caso de especificarse la dosis y el tipo de macrólido.

RESULTADOS

El análisis a continuación sigue el orden que hemos considerado más adecuado para facilitar la comprensión de nuestros resultados. En la tabla 1 se muestran las principales características de las publicaciones incluidas en nuestra revisión.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos dentro de la revisión

Autor(es)	Año	Diseño del estudio	Exposición	Macrólido
Almaramhy y Al-Zalabani (12)	2019	Revisión sistemática y metaanálisis	Embarazo, lactancia y directo posnatal	ET
Oldenburg et al (13)	2018	Ensayo clínico aleatorizado	Directo posnatal	AZ
Oldenburg et al (14)	2022	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado, multicéntrico	Directo posnatal	AZ
Eberly et al (15)	2015	Cohorte retrospectivo	Directo posnatal	AZ y ET
Salman et al (16)	2016	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, en un solo centro	Lactancia	AZ
Lund et al (17)	2014	Cohorte retrospectivo	Embarazo, lactancia y directo posnatal	ET, AZ, CL, EP, RT
Smith et al (18)	2015	Revisión sistemática	Directo posnatal	AZ
Murchison, Coppi y Eaton (19)	2016	Revisión sistemática	Directo posnatal	ET
Lin et al (20)	2013	Cohorte retrospectivo	Embarazo	ET
Bahat et al (21)	2013	Cohorte retrospectivo	Embarazo	ET, AZ, CL, RT
Zvizdic et al (22)	2022	Cohorte retrospectivo	Embarazo y directo posnatal	NE
ET: eritromicina, AZ: azitromicina, CL: claritromicina, EP: espiramicina, RT: roxitromicina, NE: no especificado, NA: no aplica				

Macrólidos durante el embarazo

Para la evaluación de esta medida de resultado se incluyeron dentro de nuestro estudio 1 revisión sistemática y 4 estudios de cohorte retrospectivos.

Cuatro de los artículos (12,20,21,22) no encontraron una asociación significativa entre el uso de macrólidos durante cualquier trimestre del embarazo y el desarrollo de EHP. Uno de los estudios (12) reportó que la transferencia placentaria de ET y AZ era mínima, y por tanto insuficiente para relacionarse con la EHP. En 1 de los estudios de cohorte (22) se incluyeron 53 bebés con EHP de los cuales solo 8 madres estuvieron expuestas durante su embarazo a macrólidos.

Lund et al. (17) hallaron una asociación modesta en las gestantes que recibieron macrólidos después de las 28 semanas de gestación, pero no en aquellas expuestas en los primeros 2 trimestres del embarazo.

Macrólidos en la lactancia

Para la evaluación del riesgo de EHP por el uso de macrólidos en la madre que amamanta se recopilaron 3 estudios, conformados por 1 revisión sistemática, 1 ensayo clínico aleatorizado y 1 cohorte retrospectivo.

No se encontró una asociación significativa en dos de los estudios (12,16). Salman et al (16) incluyeron dentro de su ensayo clínico 40 puérperas de las cuales 20 fueron asignadas al grupo de control y 20 recibieron AZ 2 gramos dosis única, durante el monitoreo al mes de vida ninguno de los RN presentó EHP. Dos de los estudios (12,16) reportaron que los niveles de macrólidos secretados en la leche materna eran mucho menores que las dosis terapéuticas estándar usadas en los bebés, por lo que podrían ser considerados antibióticos seguros durante la lactancia.

Solo 1 de las publicaciones (17) mostró que el uso materno de macrólidos, específicamente durante las primeras 2 semanas después del nacimiento, se asociaba con un mayor riesgo de EHP.

Exposición posnatal directa del neonato a los macrólidos

Se incluyeron 7 publicaciones (12,13,14,15,17,18,19) que evaluaron esta variable, de los cuales fueron 2 ensayos clínicos, 2 estudios de cohorte retrospectivo y 3 revisiones sistemáticas.

Cuatro de los estudios encontraron una fuerte asociación con la exposición posnatal, especialmente si el contacto ocurrió en las primeras 2 semanas de vida (12,15,17,19). Eberly et al. (15) identificaron un aumento de hasta 13 veces mayor riesgo con la exposición temprana a ET, mientras que Lund et al (17) encontraron un incremento de hasta 30 veces en las probabilidades.

Dos de los artículos incluidos (15,17) hallaron que el riesgo seguía siendo significativamente elevado a pesar de que la exposición sucediera después de las 2 semanas y permanecía incrementado hasta los primeros 42 días de vida.

Tres de los estudios (13,14,18) no encontraron una relación estadísticamente significativa. Oldenburg et al (14) contaron con una población para su ensayo clínico de 21,832 RN de los cuales 10,898 fueron asignados al grupo de la AZ y 10,934 al grupo de placebo. Solo se presentó 1 caso de EHP en el grupo de la AZ y la exposición ocurrió en el día 10 de vida.

En una publicación (22) no se pudo estimar la asociación debido a que ninguno de los bebés con

EHP que fueron incluidos en la cohorte tenían el antecedente de exposición a ET durante el período posnatal.

CONCLUSIONES

A pesar de que la EHP es una de las afecciones quirúrgicas pediátricas más frecuentes, su etiología aún no se comprende completamente. Los resultados encontrados en nuestra revisión fueron contradictorios. Los niveles de macrólidos a través de la exposición materna durante el embarazo o la lactancia parecen ser insuficientes para relacionarse de forma significativa con la EHP. Por otro lado, el riesgo de esta patología debido al consumo infantil durante las primeras semanas de vida está bien documentado, por lo que se debe desalentar el uso de macrólidos en este grupo de edad a menos que los beneficios superen los riesgos. No se encontraron datos suficientes para realizar una comparación entre los diferentes macrólidos y su riesgo de desarrollar EHP.

CONFLICTO DE INTERESES

Sin conflicto de intereses.

ABREVIATURAS

—Estenosis hipertrófica del píloro (EHP)

—Recién nacidos (RN)

—Macrólidos Oraux pour Réduire les Décès avec un Oeil sur la Résistance (MORDOR)

—Scientific Electronic Library Online (SciELO),

—Eritromicina (ET)

—Azitromicina (AZ)

—Clarithromicina (CL)

—Espiramicina (EP)

—Roxitromicina (RT)

—No especificado (NE)

—No aplica (NA)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdellatif, M., Ghazy, S., Kamel, M. G., Elawady, S. S., Ghorab, M. M. E., Attia, A. W., Le Huyen, T. T., Duy, D. T. V., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2019). Association between

- exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of pediatrics*, 178(3), 301–314. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3287-7>
- Murchison, L., De Coppi, P., & Eaton, S. (2016). Post-natal erythromycin exposure and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric surgery international*, 32(12), 1147–1152. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3971-5>
- Vinycomb, T. I., Laslett, K., Gwini, S. M., Teague, W., & Nataraja, R. M. (2019). Presentation and outcomes in hypertrophic pyloric stenosis: An 11-year review. *Journal of paediatrics and child health*, 55(10), 1183–1187. <https://doi.org/10.1111/jpc.14372>
- Cascio, S., Steven, M., Livingstone, H., Young, D., & Carachi, R. (2013). Hypertrophic pyloric stenosis in premature infants: evaluation of sonographic criteria and short-term outcomes. *Pediatric surgery international*, 29(7), 697–702. <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3324-6>
- Garfield K, Sergeant SR. Pyloric Stenosis. [Updated 2023 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555931/>
- Zampieri, N., Corato, V., Scirè, G., & Camoglio, F. S. (2021). Hypertrophic Pyloric Stenosis: 10 Years' Experience with Standard Open and Laparoscopic Approach. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 24(3), 265–272. <https://doi.org/10.5223/pghn.2021.24.3.265>
- Boybeyi-Turer, O., Çelik, H. T., Arslan, U. E., Soyer, T., Tanyel, F. C., & Kiran, S. (2021). Protocol: A systematic review and meta-analysis of the role of fetal and infantile environmental exposure in etiopathogenesis of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *PloS one*, 16(2), e0247003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247003>
- Antonucci, R., Cuzzolin, L., Locci, C., Dessole, F., & Capobianco, G. (2022). Use of Azithromycin in Pregnancy: More Doubts than Certainties. *Clinical drug investigation*, 42(11), 921–935. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01203-0>
- Zeng, L., Xu, P., Choonara, I., Bo, Z., Pan, X., Li, W., Ni, X., Xiong, T., Chen, C., Huang, L.,

- Qazi, S. A., Mu, D., & Zhang, L. (2020). Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 76(12), 1709–1721. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02956-3>
- Sie, A., Bountogo, M., Nebie, E., Ouattara, M., Coulibaly, B., Bagagnan, C., Zabre, P., Lebas, E., Brogdon, J., Godwin, W. W., Lin, Y., Porco, T., Doan, T., Lietman, T. M., Oldenburg, C. E., & NAITRE Study Group (2019). Neonatal azithromycin administration to prevent infant mortality: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*, 9(9), e031162. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031162>
- Keenan, J. D., Bailey, R. L., West, S. K., Arzika, A. M., Hart, J., Weaver, J., Kalua, K., Mrango, Z., Ray, K. J., Cook, C., Lebas, E., O'Brien, K. S., Emerson, P. M., Porco, T. C., Lietman, T. M., & MORDOR Study Group (2018). Azithromycin to Reduce Childhood Mortality in Sub-Saharan Africa. *The New England journal of medicine*, 378(17), 1583–1592. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715474>
- Almaramhy, H. H., & Al-Zalabani, A. H. (2019). The association of prenatal and postnatal macrolide exposure with subsequent development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Italian journal of pediatrics*, 45(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0613-2>
- Oldenburg, C. E., Arzika, A. M., Maliki, R., Kane, M. S., Lebas, E., Ray, K. J., Cook, C., Cotter, S. Y., Zhou, Z., West, S. K., Bailey, R., Porco, T. C., Keenan, J. D., Lietman, T. M., & MORDOR Study Group (2018). Safety of azithromycin in infants under six months of age in Niger: A community randomized trial. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(11), e0006950. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006950>
- Oldenburg, C. E., Sié, A., Bountogo, M., Zakane, A., Compaoré, G., Ouedraogo, T., Koueta, F., Lebas, E., Brogdon, J., Nyatigo, F., Doan, T., Porco, T. C., Arnold, B. F., Lietman, T. M., & NAITRE Study Team (2022). Neonatal azithromycin administration for prevention of infant mortality. *NEJM evidence*, 1(4), EVIDoA2100054. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100054>
- Eberly, M. D., Eide, M. B., Thompson, J. L., & Nylund, C. M. (2015). Azithromycin in early

- infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics*, 135(3), 483–488.
<https://doi.org/10.1542/peds.2014-2026>
- Salman, S., Davis, T. M., Page-Sharp, M., Camara, B., Oluwalana, C., Bojang, A., D'Alessandro, U., & Roca, A. (2015). Pharmacokinetics of Transfer of Azithromycin into the Breast Milk of African Mothers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(3), 1592–1599.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02668-15>
- Lund, M., Pasternak, B., Davidsen, R. B., Feenstra, B., Krogh, C., Diaz, L. J., Wohlfahrt, J., & Melbye, M. (2014). Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1908. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1908>
- Smith, C., Egunsola, O., Choonara, I., Kotecha, S., Jacqz-Aigrain, E., & Sammons, H. (2015). Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ open*, 5(12), e008194. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008194>
- Murchison, L., De Coppi, P., & Eaton, S. (2016). Post-natal erythromycin exposure and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric surgery international*, 32(12), 1147–1152. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3971-5>
- Lin, K. J., Mitchell, A. A., Yau, W.-P., Louik, C., & Hernández-Díaz, S. (2013). Safety of macrolides during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(3), 221.e1–221.e8. doi:10.1016/j.ajog.2012.12.023
- Bahat Dinur, A., Koren, G., Matok, I., Wiznitzer, A., Uziel, E., Gorodischer, R., & Levy, A. (2013). Fetal Safety of Macrolides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(7), 3307–3311. doi:10.1128/aac.01691-12
- Zvizdic Z, Halimic T, Milisic E, et al (2022). Infantile hypertrophic pyloric stenosis in Bosnia and Herzegovina: A retrospective cohort study from the largest tertiary care facility. *Asian J Surg*. 45:1694–7