

Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad?

Avendaño-Reyes JM

Resumen

ANTECEDENTES: los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son de los fármacos más prescritos en todo el mundo. Son muy efectivos en el tratamiento de todos los padecimientos relacionados con el ácido. En los últimos años se ha generado información en relación con la posible asociación entre la administración de IBP e infección por *Clostridium difficile*. El efecto de la información ha sido tan importante, al grado de que la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos emitió una señal de alerta a los médicos que prescriben este tipo de medicamentos.

OBJETIVO: investigar la solidez de esta asociación al analizar de manera críticamente la bibliografía disponible, bajo el modelo de los criterios de Bradford Hill.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio en el que se identificaron los artículos más importantes mediante la búsqueda en PUBMED, bajo los términos infección por *C. difficile* e IBP, de 1970 a 2015.

RESULTADOS: encontramos asociación débil entre la administración de IBP e infección por *C. difficile*, que proviene de estudios de baja calidad, debido al diseño observacional y la inconsistencia de las investigaciones, que muestran heterogeneidad importante y riesgo de sesgos y factores de confusión.

CONCLUSIONES: la información obtenida nos permitió considerar que la prescripción de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *C. difficile* es, más bien, un mito.

PALABRAS CLAVE: inhibidores de la bomba de protones, *C. difficile*, criterios de Bradford Hill.

Med Int Méx. 2016 September;32(5):561-568.

Association between proton pump inhibitors therapy and *Clostridium difficile* infection: myth or fact?

Avendaño-Reyes JM

Abstract

BACKGROUND: Proton pump inhibitors (PPI) are one of the most prescribed drugs around the world. They are effective for the treat-

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali, ISESALUD, y Facultad de Medicina Mexicali, UABC, Baja California, México.

Recibido: 15 de abril 2016

Aceptado: junio 2016

Correspondencia

Dr. José Manuel Avendaño Reyes
jmar001@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Avendaño-Reyes JM. Administración de inhibidores de la bomba de protones como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*: ¿mito o realidad? Med Int Méx. 2016 sep;32(5):561-568.

ment of all acid-related disorders. In recent years, there is a lot of information that has suggested an association between acid gastric suppression with PPI and *Clostridium difficile* infection. The United States Food and Drug Administration (FDA) recently warned the public and physicians about the possible association between *C. difficile* infection and PPI use.

OBJECTIVE: To investigate the strength of this association by analyzing literature information with the Bardford Hill model.

MATERIAL AND METHOD: We identified relevant articles by searching PUBMED, 1970 to 2015 with the Medical Subjects Headings *C. difficile* infection and proton pump inhibitors.

RESULTS: We found very low quality evidence supporting an association between PPI use and risk of *C. difficile* infection. This association was weakened by the presence of significant heterogeneity among the studies, unmeasured confounders and publication bias.

CONCLUSIONS: The information presented and analyzed here allows us to consider PPI use as a risk factor for *C. difficile* infection is a myth.

KEYWORDS: proton pump inhibitors; *C. difficile*; Bradford Hill criteria

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali, ISESALUD, y Facultad de Medicina Mexicali, UABC, Baja California, México.

Correspondence

Dr. José Manuel Avendaño Reyes
jmar001@hotmail.com

ANTECEDENTES

En los últimos años se ha generado gran información en relación con la administración de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) como factor de riesgo de infección por *Clostridium difficile*. Así lo sugieren los metanálisis y revisiones sistemáticas recientemente publicadas.¹⁻⁹ Ha sido tal la repercusión de esa información, que hace algunos años, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos emitió una señal de alerta a los médicos.¹⁰

En México no conocemos con certeza la prevalencia e incidencia de esta infección. Existen diversas publicaciones, la mayor parte de ellas proveniente de centros hospitalarios de tercer nivel, que no reflejan el panorama nacional.¹¹⁻¹⁵ Se piensa que la infección por *Clostridium difficile* existe en nuestro país, pero está notoriamente subdiagnosticada.

En virtud de que los IBP son medicamentos de gran consumo en todo el mundo, es muy importante conocer sus efectos adversos con certidumbre, lo que particularmente es relevante con estos fármacos, pues desde hace varios años conocemos que se abusa de su administración, tanto en el ámbito de las unidades de cuidados intensivos como en los servicios de hospitalización y consulta externa.¹⁶⁻²²

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión narrativa y crítica de la información disponible en la bibliografía, relacionada con esa asociación, y conocer si en realidad tiene sustento sólido o no. Para ello realizamos una búsqueda en la base de datos de MEDLINE y EMBASE hasta octubre de 2015 con las palabras clave inhibidor de bomba de protones e infección por *C. difficile*.

Para determinar la relación de causalidad de cualquier asociación es necesario considerar los

criterios de Bradford Hill, que a pesar de que se publicaron en 1965, aún conservan vigencia.²³ Los nueve criterios de causalidad son: solidez de la asociación, consistencia de estudio a estudio, especificidad, temporalidad, gradiente biológico o dosis-respuesta, plausibilidad, coherencia, analogía y evidencia experimental.

Desde 1965 se pensaba que no todos los criterios valían o pesaban lo mismo y los más importantes eran: la solidez de la asociación (es decir, si la asociación tenía magnitud considerable y provenía de estudios con diseño metodológico sólido), la consistencia de estudio a estudio (si todos o la mayor parte de los trabajos reproducían el mismo resultado) y la evidencia experimental (¿se ha documentado que al reducir el factor de riesgo se obtiene disminución en el desenlace o enfermedad en cuestión?).

En nuestro estudio analizamos la información disponible en la bibliografía en relación con cada criterio de Hill para tratar de establecer si en realidad la asociación inhibidores de la bomba de protones (IBP)-infección por *C. difficile* tiene inferencia de causalidad.

Respecto a la solidez de la asociación, también estudiamos la información de los estudios individuales y metanálisis más importantes. El primer trabajo lo publicaron recientemente Barletta y colaboradores, en la Clínica Mayo,²⁴ quienes efectuaron un estudio de casos y controles en dos hospitales de su institución, entre 2010 y 2011. Detectaron 67 pacientes con infección por *C. difficile* y los compararon contra 134 pacientes hospitalizados, que fueron el grupo control. Encontraron que los pacientes con infección por *C. difficile* recibieron con más frecuencia administración de IBP que los controles (76 vs 39%) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.001$). El análisis multivariado les permitió proponer que la prescripción de IBP (más de 2 días) es un predictor de riesgo independiente de

infección por *C. difficile*, con razón de momios 1.14 (IC 95%, 1.02-1.23), $p=0.018$. Este trabajo ilustra y reproduce con claridad lo que acontece en un gran número de estudios acerca de la asociación IBP-infección por *C. difficile* y cómo de una investigación con diseño de solidez limitada, casos y controles se formulan conclusiones con sustento débil.

El siguiente trabajo a analizar es uno de los metanálisis más importantes, realizado por Kwok y su grupo, publicado en julio de 2012.¹ Se incluyeron 42 estudios observacionales, 30 de casos y controles y 12 de cohortes, con 313,000 pacientes. Los autores analizaron tres grupos de exposición a antisecretores y observaron que los pacientes expuestos a antagonistas de receptores H2 de la histamina (ARH2) tuvieron incremento en el riesgo de infección por *C. difficile* de 1.50; los expuestos a IBP tuvieron riesgo de 1.74 y los expuestos a IBP + antibiótico tuvieron incluso 3.87 veces de riesgo. Ningún intervalo de confianza incluyó la unidad; estos estudios son estadísticamente significativos, pero existe gran heterogeneidad estadística, a juzgar por los valores de la I^2 (60 a 85%).

El metanálisis más grande es el publicado por Tleyjeh y colaboradores,⁶ quienes revisaron 51 estudios, todos observacionales, 37 de casos y controles y 14 de cohortes. Encontraron que los pacientes expuestos a IBP tuvieron incremento significativo en el riesgo de infección por *C. difficile*, con razón de momios acumulada de 1.65 (IC 95%, 1.47-1.85) $I^2=90\%$. Determinaron el número necesario a dañar en 3,935 sujetos al año en población general, lo que quiere decir que se necesita tratar con IBP a 3,935 pacientes para generar un caso de infección por *C. difficile*, en un año.

La gran crítica a estos metanálisis es que se basan primordialmente en estudios de diseño observacional, existe heterogeneidad estadística

significativa entre los trabajos, inconsistencia de resultados y evidencia importante de sesgos de publicación en las gráficas de embudo. Resulta notorio que en muchos trabajos, la documentación de la exposición se realizó a través de registros y no de entrevista directa al paciente y que exista gran diversidad en el tipo, dosis y vía de administración de los IBP. Como en todo trabajo observacional, existe gran cantidad de sesgos y confusores, identificados y ocultos o no medibles. Los críticos concluyen que la asociación es débil, obtenida de estudios de muy baja calidad, de acuerdo con el sistema GRADE.

Para investigar el segundo criterio de Bradford Hill: consistencia de estudio a estudio, comunicamos la gráfica del metanálisis que revisamos (Figura 1). En ella se observa que aunque existe un buen número de estudios que demuestran la asociación, son muchos los que no la documentan: exactamente 22; incluso, en uno de ellos, de Novell y su grupo, se encontró que los IBP brindan un efecto protector contra la infección por *C. difficile*, razón de momios 0.53 (IC 95%, 0.34-0.85).

Respecto al criterio de especificidad, la asociación que estudiamos no cumplió con éste, porque la infección por *C. difficile* no es una complicación o efecto exclusivo de los IBP, puesto que se ha reportado gran variedad de condiciones asociadas, como osteoporosis y fracturas,^{25,26} hipomagnesemia,²⁷ deficiencia de vitamina B₁₂,²⁸ neumonía adquirida en la comunidad²⁹ y nefritis intersticial aguda,³⁰ entre otras.

El cuarto criterio, de temporalidad, sí es cumplido, porque en prácticamente todos los estudios está documentado de manera bastante razonable que la exposición precede al efecto o desenlace.

El criterio de gradiente o dosis-respuesta se investigó en el trabajo de Howell y colaboradores.³¹ Se trató de un estudio de cohortes

fármaco-epidemiológicos, que incluyó 101,796 pacientes y 665 casos de infección por *C. difficile*. El objetivo fue investigar si las concentraciones progresivamente mayores de supresión del ácido se asociaban con incrementos progresivos en la tasa de incidencia y en el riesgo de infección. Los autores compararon un grupo de pacientes sin supresión de ácido contra un grupo tratado con antagonistas de receptores H₂ de la histamina (ARH₂), otro con IBP a dosis de una vez por día y finalmente, otro grupo con IBP a dosis mayores de una vez por día. Los resultados fueron: la tasa de eventos se incrementó de 0.3%, sin supresión de ácido, a 0.6% en el grupo de tratamiento con ARH₂; de 0.9% en el grupo tratado con IBP una vez por día y de 1.4% en el grupo tratado con IBP a doble dosis diaria. Los valores de la razón de momios con IC de 95% en los tres subgrupos de comparación fueron: 1.53 (1.12-2.10) $p=0.008$, 1.74 (1.39-2.18) p menor de 0.001 y 2.36 (1.79-3.11) p menor de 0.001, respectivamente. Los resultados indican que a mayor supresión de ácido, mayores tasas de incidencia y riesgo de infección por *C. difficile*; todos los valores resultaron estadísticamente significativos cuando se compararon con el grupo control. Los autores concluyen que este efecto dosis-respuesta apoya la potencial causalidad de la relación.

En cuanto a la plausibilidad biológica, los estudios experimentales en animales sostienen varias hipótesis.³²⁻³⁵ Los IBP disminuyen la acidez gástrica y reducen con ello la capacidad de esterilización de los microorganismos ingeridos, lo que de esa manera incrementa el riesgo de colonización del tubo gastrointestinal alto, que normalmente es estéril. Se sabe que los IBP producen interrupción de la microbiota y promueven así la colonización bacteriana. Finalmente, se descubrió que los IBP disminuyen la actividad bactericida de los leucocitos polimorfonucleares y dañan las defensas contra *C. difficile*.

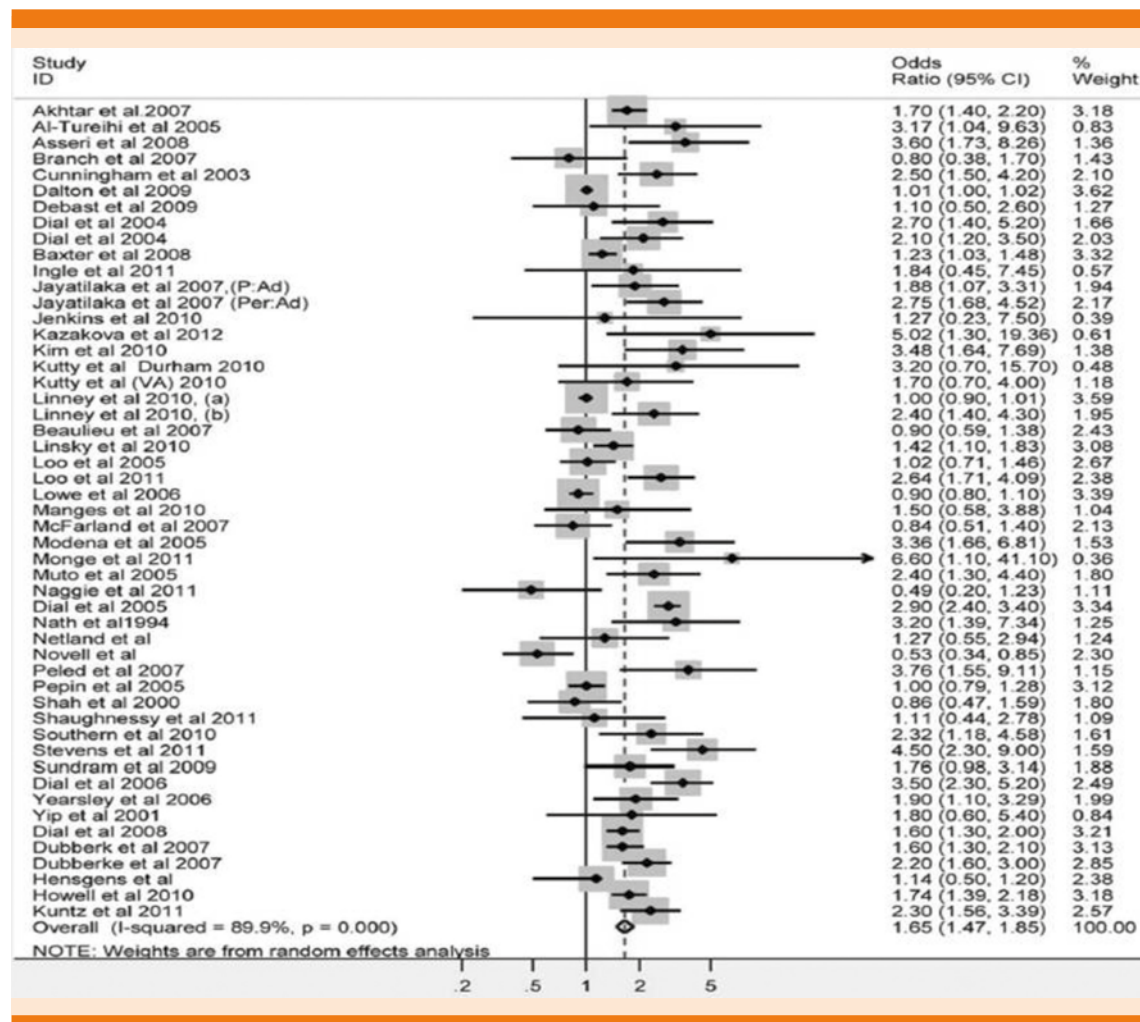


Figura 1. Gráfica del metanálisis de Tleyjeh y colaboradores. Publicada en la revista Plos ONE.

Estas teorías se derrumbaron con el estudio experimental en humanos de Nerandzic y su grupo, en el Centro Médico de Veteranos, en Cleveland, Ohio, Estados Unidos.³⁶ Estudiaron el contenido gástrico de pacientes hospitalizados, sometidos o no a tratamiento de IBP, obtenido por sonda nasogástrica. Sus resultados fueron sorprendentes porque demostraron que las esporas de *C. difficile* sobreviven en el contenido gástrico ácido; además, estas esporas no germi-

nan ni inician sobrecrecimiento en el contenido gástrico de los pacientes hospitalizados, hayan recibido o no IBP. Los autores concluyen que el efecto de los IBP en el estómago no contribuye en la patogénesis de la infección por *C. difficile*.

En cuanto a la coherencia de la asociación, no existen trabajos que documentaron este criterio (por ejemplo, lesiones histopatológicas precursoras de la infección).

Respecto a la analogía, tenemos dos vertientes: por una parte, existen compuestos o fármacos semejantes, también antisecretores, que se han relacionado con la asociación, como el caso de los antagonistas de los receptores de la histamina tipo 2 (ARH2) y, por otro lado, los IBP se han vinculado con otras infecciones entéricas. La revisión sistemática de Leonard y su grupo² incluyó seis trabajos, con 11,280 pacientes, todos de casos y controles, en los que se investigó el riesgo de infecciones con *Salmonella*, *Campylobacter* y otras bacterias; encontraron incremento en el riesgo de infección por *C. difficile*, con razón de momios 2.55 (IC 95%, 1.53-4.25) y heterogeneidad significativa (p menor de 0.0001).

Al final observamos que en el estudio de nuestra asociación de causalidad existen criterios que se cumplen y otros que no (Cuadro 1). Este panorama produce confusión al clínico que busca respuestas claras que le permitan tomar buenas decisiones. En un intento por darle objetividad a la inferencia causal, al permitir obtener resultados claros y reproducibles, los epidemiólogos de la Universidad de Maastricht desarrollaron una fórmula que permite ponderar cada criterio de Hill.³⁷ Esto lo realizaron con base en el análisis discriminante de todos los agentes carcinógenos de los grupos I y II A de la Agencia Internacional

de Investigación contra el Cáncer; con este análisis se obtienen las funciones discriminantes de cada criterio de Hill.

Nosotros desarrollamos la fórmula y obtuvimos de inicio la probabilidad de cada criterio de Bradford Hill con base en la información disponible en la bibliografía, siguiendo las recomendaciones de los autores. Por ejemplo, se asignó 100 y 90% a la temporalidad y gradiente biológico, sólo 50% a la fuerza o solidez, debido a la escasa magnitud del riesgo y todos los problemas metodológicos de los estudios, y se asignó 0% a especificidad, coherencia y evidencia experimental porque no existen trabajos en la bibliografía que sustenten estos criterios de causalidad. A continuación se multiplica la probabilidad de cada criterio de Hill por la función discriminante de las categorías I y IA; se realizaron las sumatorias y éstas se incorporaron a la fórmula final, que incluyó las exponenciales de las sumatorias. La fórmula otorga un resultado que representa la probabilidad final de que la asociación tenga inferencia causal. En nuestro ejercicio, el resultado fue de 25%, lo que significa que la probabilidad de que la asociación entre la prescripción de IBP e infección por *C. difficile* sea causal es de sólo 25%, lo que constituye una probabilidad muy baja (Cuadro 2).

Cuadro 1. Criterios de Bradford Hill en la asociación entre inhibidores de la bomba de protones e infección por *Clostridium difficile*

Solidez de la asociación	X
Consistencia	X
Especificidad	X
Temporalidad	✓
Gradiente biológico	✓
Plausibilidad	✓
Coherencia	X
Analogía	✓
Evidencia experimental	X

CONCLUSIONES

Los resultados nos permiten concluir que existe asociación entre los IBP y la infección por *C. difficile*; sin embargo, esta asociación es débil y proviene de estudios de muy baja calidad debido al diseño observacional e inconsistencia de los trabajos que aparecen en los metanálisis; además, muestran importante heterogeneidad, riesgo de sesgos y factores de confusión. El número necesario de sujetos a dañar en población general es extraordinariamente alto: 3,925 por año, lo que indica el riesgo tan bajo para que ocurra el desenlace en estudio. El médico no

Cuadro 2. Fórmula de inferencia causal aplicada a la asociación entre inhibidores de la bomba de protones e infección por *Clostridium difficile*

Criterios de Hill	Probabilidad (%)	Constantes	C1	Constantes	C2A
Constante			-14-7799		-10.0835
Fuerza o solidez	50	0.06223	3.1115	0.01923	0.9615
Consistencia	60	0.04061	2.4366	0.01803	1.0818
Especificidad	20	-0.02787	-0.5574	-0.03877	-0.7754
Temporalidad	100	0.07657	7.657	0.08281	8.281
Gradiente biológico	90	-0.03528	-3.1752	-0.03534	-3.1806
Plausibilidad	50	0.23025	11.5125	0.21689	10.8445
Coherencia	0	-0.00096	0	-0.00334	0
Evidencia experimental	0	0.00843	0	-0.00659	0
Analogía	60	-0.01294	-0.7764	-0.01011	-0.6066
Suma			5.4287		6.52274
Probabilidad final = $e^{C1}/e^{C1}+e^{C2A}= e^{5.42}/e^{5.42}+e^{6.52}= 25.12\%$					

debe limitar la prescripción de IBP por el temor a generar casos de infección por *C. difficile*, sino más bien debe preocuparse por prescribirlos de manera correcta. La información obtenida nos permite considerar que la administración de IBP como factor de riesgo de infección por *C. difficile* es, más bien, un mito.

REFERENCIAS

1. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppression drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-1019.
2. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P, et al. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 2047-2056.
3. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitors therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225-233.
4. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269-1281.
5. Jonarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea and proton pump inhibitors therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-1010.
6. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7:50836.
7. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:452-460.
8. Biswal S. Proton Pump Inhibitors and Risk for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Biomed J* 2014;37:178-183.
9. Barletta J, Sclar DA. Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. *Critical Care* 2014;18:714-720.
10. Drug Safety Communication- FDA *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/medWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanmedicalProducts/ucm290838.htm>
11. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A y col. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles. *Rev Invest Clin* 2009;61:371-377.
12. Torres J, Cedillo R, Sánchez J, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants in Mexico. *J Clin Microbiol* 1984;20:274-275.
13. Ramírez-Rosales A, Cantu-Llanos E. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex* 2012;77:60-65.
14. Solana de Lope J, Aguilera E, Vinageras J, et al. Pseudo-membranous colitis: report of four cases. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62:113-116.

15. Remes-Troche JM. Diarrea asociada con infección por *Clostridium difficile*, ¿es tiempo de preocuparnos en México? Rev Gastroenterol Mex 2012;77:58-59.
16. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, et al. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007;83:66-68.
17. Cahir C, Fahey T, Teeling M, et al. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. Br J Clin Pharmacol 2010;69:543-552.
18. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, et al. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in a Irish general hospital. Int J Clin Pract 2005;59:31-34.
19. Niklasson A, Bajor A, Bergendal L, et al. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalised patients with pulmonary diseases. Respirat Med 2003;97:1143-1150.
20. Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, et al. Inadequate use of acid suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. Dig Dis Sci 2005;50:2307-2311.
21. Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, et al. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:1265-1271.
22. Avendaño JM, Jaramillo H, Rodríguez-Lomeli M y col. Inhibidores de secreción ácida gástrica para profilaxis de úlceras por estrés. Indicaciones apropiadas e inapropiadas y su impacto económico en un hospital de segundo nivel en Mexicali, B.C. Med Int Mex 2010;26:431-436.
23. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
24. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. Mayo Clin Proc 2013;88:1085-1090.
25. Eom CS, Park SM, Myung SK, et al. Use of acid suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med 2010;9:257-267.
26. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011;106:1209-1218.
27. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:405-413.
28. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG, et al. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B₁₂). Ann Int Med 1994;120:211-215.
29. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1165-1177.
30. Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:545-553.
31. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Int Med 2010;170:784-790.
32. Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:511-521.
33. Agastya G, West BC, Callahan JM, et al. Omeprazole inhibits phagocytosis and acidification of phagolysosomes of normal human neutrophils *in vitro*. Immunopharmacol Immunotoxicol 2000;22:357-372.
34. Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, et al. A new mechanism for antiinflammatory actions of proton pump inhibitors-inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:74-81.
35. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, et al. Omeprazole treatment diminishes intra and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. Crit Care Med 2002;30:1118-1122.
36. Nerandzic M, Pultz MJ, Donskey CJ, et al. Examination of potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:4133-4137.
37. Swaen G, van Amelsvoort L. A weight of evidence approach to causal inference. J Clin Epidemiol 2009;62:270-277.