



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**FRECUENCIA DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON CIRROSIS HEPÁTICA**

Tesis de posgrado  
Para obtener el título en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

**Tesista:**

Dr. David Espinosa Saavedra  
Médico Residente de gastroenterología y Nutrición Pediátrica

**Tutores:**

Dra. Judith Flores Calderón  
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología Pediátrica  
Dr. Segundo Morán Villota  
Investigador médico y encargado del laboratorio de gastroenterología

**Lugar de realización:**

UMAE  
Hospital Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI  
IMSS



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 29/08/2012

**DRA. JUDITH FLORES CALDERON**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FRECUENCIA DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CIRROSIS HEPÁTICA**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3603-49

ATENTAMENTE

**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

## ÍNDICE

Resumen estructurado.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	14
Planteamiento del problema .....	15
Objetivos.....	16
Material y Métodos.....	17
Definición y clasificación de las variables.....	20
Plan de análisis estadístico.....	22
Factibilidad .....	23
Resultados.....	24
Discusión.....	29
Conclusión.....	33
Bibliografía.....	34
Anexos.....	40

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**ANTECEDENTES:** La cirrosis hepática es la consecuencia final de todas las enfermedades hepáticas crónicas y se caracteriza por fibrosis y pérdida de la arquitectura hepática normal (1). El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) se presenta cuando los recuentos bacterianos son anormalmente altos en intestino delgado (más de  $10^5$  UFC/ml, a partir de aspirado intestinal), esta prueba se considera el “estándar de oro” (16). El diagnóstico de SBI se puede realizar mediante métodos invasivos y no invasivos. De los métodos diagnósticos no invasivos el método más utilizado es la prueba de aliento (20), esta prueba mide la producción anormal de subproductos del gas de la fermentación bacteriana (21). De acuerdo a la literatura el SBI es frecuente en pacientes adultos con cirrosis hepática, sin embargo, no se ha explorado su presencia en pacientes pediátricos con cirrosis.

**OBJETIVO:** Conocer la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio trasversal.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se estudiaron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que cumplieron con los criterios de inclusión, hasta el periodo de mayo 2013. El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Se realizó valoración del estado físico, mediante evaluación clínica, índice de Child Pugh y Meld y prueba hidrógeno en aliento con lactulosa.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Para la descripción general del grupo de estudio se utilizaron promedios  $\pm$  y desviación estándar, dependiendo de los resultados del estudio (normalidad o anormalidad), se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Se consideraron significativas con un valor de  $P < 0.05$ .

**RESULTADOS:** Se estudiaron 16 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por estudio histopatológico; 6 hombres (37.5%) y 10 mujeres (62.5%). De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh el 62.5% se encontraron en clase A. Se encontró presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en el 75%. Se presentó sobrecrecimiento bacteriano con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis descompensada (100%). Los pacientes con bilirrubina sérica  $\geq 1.4$  mg/dL mostraron una frecuencia alta de sobrecrecimiento bacteriano (83.3%). Similarmente en pacientes con albumina sérica baja ( $\geq 3.2$  g/dL) mostraron una frecuencia alta de SBI (100%)

**CONCLUSIÓN:** La sobrepoblación bacteriana diagnosticada por medio de la prueba de aliento con lactulosa es frecuente en niños con cirrosis hepática y su frecuencia aumenta directamente proporcional con la gravedad de la enfermedad hepática. La presencia de hipoalbuminemia-ascitis y la bilirrubina sérica  $> 1.4$  mg/dL se deben explorar como predictores de SBI, en forma prospectiva en un estudio con mayor número de pacientes.

## **ANTECEDENTES**

### **CIRROSIS HEPÁTICA**

La cirrosis hepática es la consecuencia final de todas las enfermedades hepáticas crónicas y se caracteriza por fibrosis y pérdida de la arquitectura hepática normal (1). Su diagnóstico definitivo es histopatológico (2,3). La historia natural de la cirrosis se caracteriza por un curso silente, hasta que se manifiesta la hipertensión portal y la disminución de la función hepática, que son datos de descompensación. Por lo tanto la cirrosis se clasifica en compensada o descompensada. En la cirrosis compensada la supervivencia es entre 10 a 12 años, con respecto a la cirrosis descompensada la supervivencia oscila entre 2 a 4 años. (4).

La cirrosis compensada se caracteriza por ausencia de sangrado, ascitis, encefalopatía hepática e ictericia (5). La cirrosis descompensada se define por el desarrollo de complicaciones clínicamente evidentes de hipertensión portal como son la ascitis, hemorragia variceal y encefalopatía hepática (6).

La clasificación modificada de Child-Pugh es el sistema más usado para clasificar el grado de disfunción hepática (3), siendo validado como buen predictor pronóstico para las complicaciones de la hipertensión portal(4). Se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía. Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada) (7).

Durante la descompensación hepática se presentan cortocircuitos porto-sistémicos, que junto con la reducción de la función hepatocelular, propician el desarrollo de una circulación colateral

extrahepática, esto permite la entrada a la circulación sistémica de múltiples antígenos provenientes del intestino delgado, dando lugar a la activación constante y subclínica del sistema inmune innato, con producción y liberación de moléculas vasoactivas (óxido nítrico). (8). En adición al daño oxidativo, los desordenes autonómicos conducen a una marcada dismotilidad intestinal, lo que favorece la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (**SBI**). (9) El establecimiento de un estado proinflamatorio sistémico es el evento patogénico clave en pacientes con enfermedad hepática crónica, aunque estas manifestaciones son clínicamente evidentes solo en pacientes con cirrosis descompensada.

### **SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL**

La microflora intestinal en el humano es un complejo ecosistema de aproximadamente 500 especies bacterianas que colonizan el tracto alimentario poco después del nacimiento y que mantienen su composición relativamente constante a través de la vida. (10) La flora entérica normal tiene una variedad de funciones intestinales, entre ellas la protección al hospedero de la colonización con gérmenes patógenos, estimulación del sistema inmune, control de funciones metabólicas (metabolismo de los carbohidratos a ácidos grasos de cadena corta) y tróficas de las células epiteliales, producción de folatos y vitamina K y metabolismo de algunos fármacos para la liberación de metabolitos activos (sulfasalazina) (11,12). El número y tipo de bacterias que se encuentran en el intestino delgado dependen de los mecanismos de defensa del hospedero; en el estómago, el ácido elimina y suprime el crecimiento de la mayoría de los organismos que ingresan a través de la orofaringe; en el intestino delgado, la acción de las fuerzas propulsivas y especialmente la fase III del complejo motor migratorio, limita la capacidad de las bacterias para colonizar el intestino delgado. Otros factores protectores son la integridad de la mucosa intestinal, su capa de moco; secreción intestinal, biliar y pancreática; efectos protectores de la flora comensal

y la válvula ileocecal (13). Cuando se alteran uno o más de estos mecanismos de defensa puede dar lugar a la presencia de SBI, siendo un factor de riesgo la enfermedad hepática crónica (14).

En el estómago e intestino delgado proximal no se encuentran o se aíslan un pequeño número de bacterias debido a la peristalsis y al efecto microbicida del ácido gástrico; a nivel yeyunal se encuentran aproximadamente un número de bacterias de  $10^{3-4}$  unidades formadoras de colonias (UFC). El íleon terminal es una zona de transición, encontrándose  $10^{7-9}$  UFC. Finalmente en el colon la concentración y variedad de la flora entérica cambia dramáticamente, encontrándose concentraciones altas de  $10^{10-12}$  UFC (15).

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal se presenta cuando los recuentos bacterianos son anormalmente altos en intestino delgado, asociándose con manifestaciones clínicas. La presencia de más de  $10^5$  UFC/ml, a partir de aspirado intestinal es considerado diagnóstico, esta prueba se considera el “estándar de oro” (16). Este aumento se cree que es el resultado, de la migración bacteriana presente en colon a la luz del intestino delgado (17).

Las manifestaciones clínicas dependen de la severidad y de la causa, aunque los síntomas pueden ser inespecíficos. Dentro de las manifestaciones clínicas en niños se puede mencionar la presencia de desnutrición, vómito, diarrea, dolor abdominal, distensión y, en algunos casos, acidosis metabólica. Sin embargo, los síntomas de SBI pueden enmascarse por otros procesos infecciosos (18). El SBI también puede aumentar el riesgo de sepsis relacionada con el catéter y deterioro de la reserva hepática en pacientes con falla hepática crónica (19).



El diagnóstico de SBI se puede realizar mediante diferentes métodos invasivos y no invasivos, con diferente sensibilidad y especificidad como se muestra en la **TABLA 1**. El aspirado y cultivo directo de contenido intestinal es considerado el estándar de oro para el diagnóstico (20).

<b>PRUEBA</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>COMPLEJIDAD Y/O INVASIVO</b>
Cultivo de aspirado yeyunal	100	100	SI
Cultivo de biopsia de intestino delgado	90.3	100	SI
Prueba de aliento con <sup>14</sup> C-d-xylosa	14.3-95	100	SI*
Prueba de aliento con lactulosa	6-93	78-100	NO
Prueba de aliento con glucosa	6-68	44-70	NO
Prueba de hidrógeno espirado con arroz	33-81	67-91	NO
Cromatografía gas-líquida de líquido yeyunal	56	100	SI
Prueba de aliento con ácidos biliares	33-70	60-76	NO

\*Utiliza el marcador, con riesgo de radiactividad.

De los métodos diagnósticos no invasivos el método más utilizado es la prueba de aliento (20), esta prueba mide la producción anormal de subproductos del gas de la fermentación bacteriana (21). El estudio se basa en la capacidad de las bacterias intestinales para metabolizar carbohidratos (por ejemplo: glucosa, lactulosa y xilosa) con liberación de hidrógeno, metano y/o dióxido de carbono los cuales se miden en aire espirado (22). La presencia de hidrogeno en el aire exhalado esta en relación con el metabolismo de los hidratos de carbono no absorbibles por las bacterias anaerobias. Por lo tanto, el hidrógeno exhalado indica la actividad metabólica y puede orientar a la cantidad de bacterias anaerobias presentes en el intestino, esta medición se expresa en partículas por millón (PPM) (23,24).

Para el diagnóstico de SBI en pacientes cirróticos se han utilizado diferentes criterios (**TABLA 2**) siendo positiva la prueba con un incremento de entre 12 a 20 PPM de hidrogeno espirado (25-27).

**TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS APLICADOS A LOS RESULTADOS DE PRUEBA DE ALIENTO EN PACIENTES CIRRÓTICOS**

<b>CRITERIO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>REFERENCIA</b>
<b>GBHT<sub>1</sub></b>	Concentración <b>basal</b> de hidrógeno en aliento <b>&gt;20 ppm</b> o <b>incremento</b> con la concentración de hidrógeno en aliento después de la <b>administración del sustrato &gt;20 ppm</b>	<b>Morencos (25)</b>
<b>GBHT<sub>2</sub></b>	Concentración <b>basal</b> de hidrógeno en aliento <b>&gt;20 ppm</b> o <b>incremento</b> con la concentración de hidrógeno en aliento después de la <b>administración del sustrato &gt;12 ppm</b>	<b>Chang (26)</b>
<b>GBHT<sub>3</sub></b>	<b>Incremento</b> con la concentración de hidrógeno en aliento después de la <b>administración del sustrato &gt;13 ppm</b>	<b>Yang (27)</b>

GBHT, prueba de aliento con glucosa

Para un mejor diagnóstico de SBI se ha recomendado la medición de 2 diferentes gases exhalados que se producen con la administración del mismo sustrato y así evitar falsos negativos en relación a la medición única de hidrógeno ya que se ha reportado que hasta de un 15 a 27% de los sujetos poseen flora no productora de hidrógeno (28).

La prueba de aliento utilizando como sustrato la lactulosa ha demostrado ser segura y fácil de realizar tanto en niños como en adultos. La lactulosa es un azúcar no absorbible en el intestino delgado a menos que exista sobrecrecimiento bacteriano intestinal, en colon donde normalmente existen bacterias, al metabolizarse provoca una elevación significativa de hidrógeno. El tiempo normal para obtener hidrógeno expirado proveniente del colon, en sujetos sanos es 80 minutos aproximadamente, fenómeno denominado tiempo de tránsito orocecal (TTOC). Cuando la elevación de hidrógeno o metano ocurre en los primeros 60 minutos posterior a la ingesta del sustrato refleja la presencia de SBI (20).

La cromatografía es la técnica empleada para la obtención de diferentes gases (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>) por medio de su conductividad térmica. Las causas de resultados falsos negativos en la prueba de aliento, incluye la falta de flora saccharolitica, historia reciente de tratamiento con antibióticos, laxantes - enemas y episodio de diarrea aguda. Las causas de resultados falsos positivos incluyen dieta rica en fibra (pan, pastas, cereales) y alteraciones de la frecuencia respiratoria (hipoventilación o hiperventilación) (29).

En cuanto al tratamiento del SBI en pacientes pediátricos se requiere un tratamiento prolongado, que incluya terapia con antibióticos esporádicos o periódicos. Durante el tratamiento se debe de considerar los riesgos a largo plazo: intolerancia, grado de absorción sistémica y resistencia bacteriana. En la tabla 3 se enumera los antibióticos usados comúnmente descritos en la literatura, incluyendo ensayos clínicos controlados, estudios comparativos y revisiones clínicas (8,31-41).

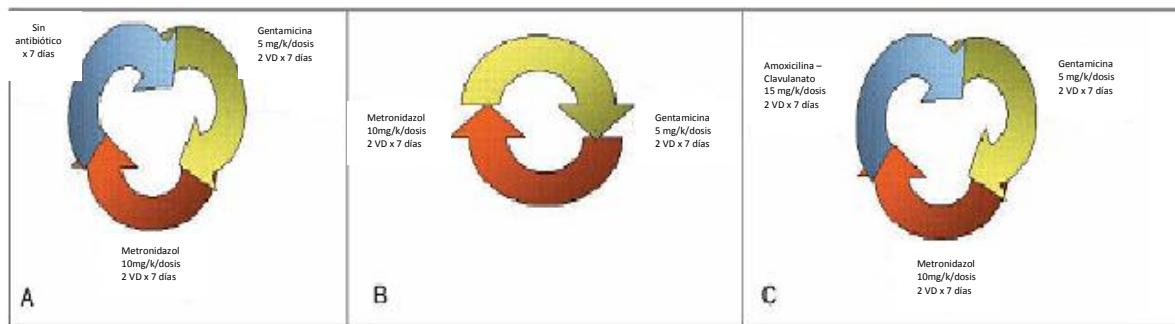
<b>TABLA 3. ANTIBIÓTICOS USADOS PARA TRATAMIENTO EN NIÑOS</b>	
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>DOSIS</b>
<b>Trimetoprim/Sulfametoxazol</b>	2-10 mg/kg/dosis (dos veces al día)
<b>Metronidazol</b>	10 mg/kg/dosis (dos veces al día)
<b>ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO</b>	
<b>Amoxicilina/Acido clavulánico</b>	15 mg/kg/dosis (dos veces al día)
<b>Rifaximina</b>	10-15 mg/kg/dosis (dos veces al día)
<b>Tetraciclina *</b>	10-15 mg/kg/dosis (tres veces al día)
<b>FLUOROQUINOLONAS</b>	
<b>Ciprofloxacina</b>	10-20 mg/kg/dosis (dos veces al día)
<b>AMINOGLUCOSIDOS</b>	
<b>Gentamicina</b>	5 mg/kg/dosis (dos veces al día)
<b>Neomicina</b>	2.5 mg/kg/dosis (cuatro veces al día)

\*Recomendada para niños mayores de 8 años.

En pacientes pediátricos con falla intestinal se sugiere un tratamiento empírico en pacientes con riesgo moderado (sin evidencia clínica o radiológica de dismotilidad intestinal), con administración de siete días de gentamicina por vía oral, seguida de 7 días de metronidazol vía oral y 7 días sin

antibiótico, reiniciando un nuevo ciclo cada 21 días (fig. 1A). En pacientes con riesgo elevado (evidencia radiológica de dismotilidad; distensión intestinal y/o evidencia clínica de dismotilidad; gastrosquiasis) se administran ciclos orales de gentamicina y metronidazol durante siete días cada uno, con reinicio del ciclo cada 14 días (fig. 1B). Si los pacientes con alto riesgo, presentan sepsis recurrente, bacteremia asociada a catéter o aumento de colestasis, se administran ciclos orales con gentamicina por vía oral por 7 días, metronidazol por 7 días y amoxicilina-ácido clavulánico por 7 días, con reinicio del ciclo cada 21 días (fig. 1C). En los casos de que sea posible cultivo de líquido duodenal, se prescribe el antibiótico de acuerdo a la sensibilidad (19).

**FIGURA 1**



## **SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS**

Es conocido desde 1956 la existencia de una elevada frecuencia de SBI en los pacientes con cirrosis. En los primeros estudios (30,31), se cultivó el aspirado yeyunal en pacientes cirróticos obteniéndose concentraciones significativamente elevadas de coliformes en 75% y 50% respectivamente. La frecuencia de SBI en pacientes cirróticos publicada en diferentes estudios va desde un 23.7 a un 100%. Estas diferencias están relacionadas a la enfermedad hepática de base y a la prueba utilizada para el diagnóstico de SBI (25-27, 32-47). En aquellos estudios en donde se utilizó como método diagnóstico el cultivo del contenido yeyunal obtenido por aspiración mediante colocación de sonda yeyunal o yeyunoscopia, la frecuencia de SBI fue del 33 al 67%

(33,36,41,42,44,47). En los estudios que utilizaron métodos indirectos como la prueba de aliento con glucosa (25-27,32,39,40-43,45,46) lactulosa (34,37,38) y glicocolato-14C (35), se encontraron frecuencias del 40 al 54%. En estudios controlados se ha demostrado que la frecuencia de SBI es significativamente mayor en pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos. (25,27,32,36,39,41,42,45); también parece ser que la presencia de SBI es mayor en aquellos con enfermedad hepática avanzada reportando una frecuencia del 27% en aquellos con Child B y de 48.3% con Child C en comparación con los que tienen Child A ( 13.1% a 19%) (25,27,42); esta frecuencia también se incrementa cuando el paciente cursa con ascitis (25) hasta en un 37.1%. En pediatría la experiencia que se tiene con las pruebas de aliento se han basado en la detección de sobrecrecimiento bacteriano en niños con trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, sensación de plenitud, vómito y diarrea). La prueba de aliento empelando lactulosa se ha reportado en un estudio prospectivo con una sensibilidad del 85.7% y una especificidad de 90,9%, valor predictivo positivo entre un 76,5% a 83,5% y un valor predictivo negativo de entre 92,1% y un 95,3%. **(48)**.

## **EFFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CIRRÓTICOS CON SBI**

La traslocación bacteriana (TB) se define como la migración de microorganismos y sus productos microbianos desde el lumen intestinal a nódulos linfáticos mesentéricos y otros sitios extraintestinales (49); especialmente en presencia de enterobacterias aerobias (9, 50-56). En estudios experimentales se ha demostrado aumento de la concentración bacteriana intestinal asociada a SBI y TB en animales con fibrosis hepática e hipertensión portal inducida por dimetilnitrosamina (55), insuficiencia hepática aguda (57-60) y cirrosis inducida por Cl<sub>4</sub>C (61,62). Estos últimos hallaron un incremento significativo del recuento cecal de bacterias aerobias en las ratas cirróticas con TB con respecto a las ratas cirróticas sin TB.

La correlación entre la presencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y SBI con TB ha sido controversial, existen estudios que la apoyan (25) en donde la presencia de PBE fue significativamente mayor en los pacientes con SBI hasta en un 30% con respecto a los que no tuvieron SBI. Otro estudio mostró una mayor prevalencia de SBI en aquellos sujetos con antecedentes de PBE (68,2% frente a 17,4%) (26); a diferencia de estos estudios hay otros en los que no se ha reportado relación entre SBI y PBE (33). La peritonitis bacteriana espontánea es una complicación de la cirrosis hepática y se define como ascitis infectada en ausencia de algún proceso infeccioso primario, así como la presencia en el líquido de ascitis de una celularidad  $\geq$  250/mm<sup>3</sup> y cultivo de líquido de ascitis positivo (63). En adultos cirróticos hospitalizados con ascitis es de un 10 a 33% y de 3.5% en pacientes ambulatorios asintomáticos (64). La PBE es consecuencia de una bacteremia transitoria a partir de la flora bacteriana intestinal comensal, generalmente de bacilos gram negativos aeróbicos. La mayoría de los gérmenes presentes en los cultivos de líquido ascítico corresponden a flora aeróbica normal del intestino (65). La prevalencia de PBE es significativamente mayor en pacientes cirróticos con SBI (25-27,66) y con alteraciones de la motilidad del intestino delgado. (36,67)

Otra complicación que se presenta en el paciente cirrótico con sobrecrecimiento bacteriano intestinal es la encefalopatía hepática mínima (EHM). Los pacientes con EHM no tienen síntomas clínicos reconocibles, sin embargo manifiestan un déficit cognitivo leve y psicomotriz, que perjudica la salud, en relación a la disminución de la calidad de vida (68) y al desarrollo subsecuente de encefalopatía hepática (69,70). La asociación de SBI y EHM en pacientes cirróticos, se ha reportado en adultos en el 38.6% (40).

## JUSTIFICACIÓN

El servicio de Gastroenterología cuenta con la Clínica de Hígado, para la atención de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (EHC), donde reciben atención integral y tratamiento a largo plazo de las complicaciones y secuelas, así como evaluación de aquellos que son candidatos a trasplante hepático (TH). De acuerdo a la última revisión (49), existían 200 pacientes con EHC [106 (53%) niñas], los principales motivos de atención fueron colestasis neonatal (44%) y hepatitis crónica (36%). Las causas de colestasis neonatal fueron atresia de vías biliares (AVB) o quiste de colédoco (n=45) y hepatitis neonatal (n=43). Las causas de hepatitis crónica con o sin cirrosis fueron hepatitis autoinmune (n=18), hígado graso no alcohólico (n=36), fibrosis hepática congénita, hipertensión portal, hepatitis crónica por virus B, hepatitis crónica por virus C y cirrosis criptogénica. Del 100% de pacientes con enfermedad hepática crónica el 30% tiene cirrosis y de ellos el 50% tienen enfermedad descompensada (sangrado variceal y ascitis). De acuerdo a la literatura el SBI es frecuente en pacientes adultos con cirrosis hepática, sin embargo, no se ha explorado su presencia en pacientes pediátricos con cirrosis.

Por lo que la utilidad de buscar intencionalmente la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal a través de métodos diagnósticos no invasivos (prueba de aliento de hidrógeno). Podría permitir en estudios posteriores la identificación de los factores de riesgo, lo cual optimizaría las estrategias de prevención, la relevancia clínica está basada en la posibilidad de poder seleccionar el riesgo para desarrollar complicaciones como PBE y EHM.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Como se comento anteriormente, la mitad de los pacientes con cirrosis hepática se encuentran descompensados, se desconoce con exactitud cuántos de ellos tienen SBI. Los estudios para identificar la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano y factores asociados en cirrosis hepática en población adulta son limitados y no existen en población pediátrica, por lo que evidentemente se necesitan estudios para establecer la frecuencia en pacientes pediátricos, conocer los factores asociados para su desarrollo y continuar con el seguimiento de los pacientes para conocer la relación con el desarrollo de complicaciones.

Por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática?



## **HIPÓTESIS**

1. Se espera encontrar una frecuencia alta (mayor del 50%) de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes pediátricos con cirrosis hepática.

## **OBJETIVO**

1. Conocer la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar la frecuencia de SBI en pacientes pediátricos cirróticos, de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh.
2. Determinar la frecuencia de SBI en pacientes pediátricos con cirrosis de acuerdo a la cuantificación de bilirrubina y albumina séricas.
3. Cuantificar la frecuencia de SBI en pacientes cirróticos con ascitis.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio trasversal.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Universo de trabajo.**

Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que cumplieron con los criterios de inclusión, hasta el periodo de enero 2013.

### **Lugar donde se realizó el estudio.**

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, que es un hospital de tercer nivel de atención que atiende a pacientes provenientes de los Hospitales Generales de Zona del sur del Distrito Federal y de los estados de Guerrero, Querétaro, Chiapas, Veracruz y Morelos.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos (3-16 años) de ambos sexos con diagnóstico clínico e histológico de cirrosis hepática.
2. Que acepten participar en el estudio y se cuente con un consentimiento informado firmado por el padre o tutor

### Criterios de no inclusión:

Pacientes pediátricos de 3-16 años con cirrosis hepática que presenten alguno de los siguientes:

1. Sangrado gastrointestinal activo.
2. Encefalopatía hepática clínica.
3. Antecedente de sepsis 4 semanas antes del periodo de la inclusión.
4. Enfermedad pulmonar significativa.
5. Tratamiento con probióticos.
6. Ingesta de antibióticos 15 días antes de la prueba en aliento.
7. Ingesta de lactulosa 15 días antes de la prueba en aliento.
8. Tratamiento con inmunosupresores.
9. Estado crítico que se encuentren hospitalizados o en UTIP

### Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no completen estudio
2. Presenten intolerancia a la prueba de aliento (diarrea, vomito o dolor abdominal)

## **MUESTREO**

Por conveniencia, ya que se desconoce exactamente la frecuencia de SBI en pacientes pediátricos, se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática entre las edades de 3 a 16 años.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

1. Se incluyo al estudio a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. Se invito a los padres y al paciente a participar en el estudio. Se informo detalladamente los objetivos del estudio.
3. En caso de aceptar, se procedió a la firma de consentimiento informado, ya sea por el paciente o de requerirse por el padre o tutor (**ANEXO 1 y ANEXO 2**).
4. Se recabaron los datos en la hoja de recolección, obtenidos del expediente clínico y de los resultados de laboratorio mas recientes a la fecha de la prueba (**ANEXO 3**)
5. Se realizo valoración del estado físico, mediante la evaluación clínica.
6. A cada paciente se le determino el índice de Child Pugh y Meld (**ANEXO 4**).
7. A cada paciente se le realizo de prueba de aliento con lactulosa de acuerdo a las especificaciones del **ANEXO 5**.

## VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de Medición
<b>DEPENDIENTE</b>					
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal	Problema clínico asociado con recuentos bacterianos anormalmente altos en intestino delgado, asociándose con manifestaciones clínicas (16,17).	1. Concentración basal de hidrógeno en aliento >20 ppm o incremento con la concentración de hidrógeno en aliento después de la administración del sustrato >12 ppm (26).	Cuantitativa	Nominal	Presente Ausente
<b>DEMOGRÁFICAS</b>					
Edad	Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos al momento de estudio. Se le preguntará de manera directa al paciente durante la consulta.	Cuantitativa	Discreta	Años
Genero	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.	Definido como el rol social del hombre o de la mujer.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Etiología	Es aquella rama que se ocupa de estudiar las causas de las distintas enfermedades que afectan a los seres humanos.	Se obtendrá del expediente clínico del paciente.	Cualitativa	Nominal	Infecciosa Autoinmune Hígado graso no alcohólico Obstrucción biliar Hemocromatosis Criptogénica
Estado nutricional	Condición resultante de la ingestión , digestión y utilización de los nutrimentos , por lo que es un proceso dinámico	De acuerdo al IMC (OMS) se clasifica en: BAJO PESO: < P10 NORMAL: ENTRE P10 - <P85 SOBREPESO: ENTRE P85 - <P95 OBESIDAD >P95	Cuantitativa	Ordinal	kg/m <sup>2</sup>

**INDEPENDIENTES**

Ascitis	Es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal.	Se clasifica en 4 grados de acuerdo a la siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grado 0: Ausente</li> <li>▪ Grado 1: Leve, detectable únicamente por ultrasonido</li> <li>▪ Grado 2: Moderada, distensión simétrica del abdomen</li> <li>▪ Grado 3: Grave, presencia de ascitis a tensión.</li> </ul>	Cualitativa	Ordinal	Ausente Leve Moderada Grave
Cirrosis Hepática	Consecuencia de todas las enfermedades hepáticas crónicas y se caracteriza por la presencia de fibrosis y pérdida de la arquitectura hepática normal	Se clasifica en : Compensada: ausencia de sangrado, ascitis, encefalopatía hepática e ictericia Descompensada: desarrollo de complicaciones clínicamente evidentes de hipertensión portal (ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía hepática) o insuficiencia hepática (ictericia).	Cualitativa	Ordinal	Compensada Descompensada
Clasificación Child-Pugh	Clasificación de la severidad de la enfermedad hepática se realiza de acuerdo al grado de ascitis, concentración plasmática de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía.	Se clasifica en 3 grados: A: Enfermedad compensada (5-6 puntos) B: Compromiso funcional significativo (7-9 puntos) C: Enfermedad descompensada (10-15)	Cuantitativa	Ordinal	A (5-6 puntos) B (7-9 puntos) C (10-15 puntos)
Bilirrubina	<u>Pigmento</u> biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la <u>hemoglobina</u> .	Normal: Bilirrubina total: 0.3 a 1.9 mg/dL. Elevada: Bilirrubina total: > 1.9 mg/dL.	Cuantitativa	Ordinal	Normal Elevada
Albúmina	<u>Proteína</u> que se encuentra en gran proporción en el <u>plasma sanguíneo</u> , sintetizada en el <u>hígado</u> .	Normal: Albumina sérica: 3.5 a 5 g/dL Baja: Albumina sérica: <3.5 g/dL	Cuantitativa	Ordinal	Normal Baja

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la descripción general del grupo de estudio se utilizó promedios  $\pm$  y desviación estándar, dependiendo de los resultados del estudio (normalidad o anormalidad), se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Se consideraran significativas cuando se encuentre un valor de  $P < 0.05$ .

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este proyecto respeta los principios del Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, con todas sus enmiendas, el informe Belmont y la Ley General de Salud de México artículo 17, los cuales incluyen los siguientes puntos:

1. El proyecto se considera de riesgo mínimo ya que administrara lactulosa para realizar la prueba de aliento y esta puede ocasionar algunos efectos adversos a nivel gastrointestinal.
2. Los datos obtenidos de cada uno de los estudios realizados se les informarán a los médicos tratantes.
3. La información obtenida se mantendrá en forma confidencial.
4. El protocolo será sometido a evaluación por parte del Comité Local de Investigación en Salud.

## **FACTIBILIDAD**

- **Recursos humanos:** Se cuenta con suficientes pacientes que reúnen los criterios de inclusión y del médico residente que participara en la recolección de datos.
- **Recursos físicos:** Se utilizarán las instalaciones de hospitalización del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social para la recolección de datos. Hojas de papel, computadora y bolígrafos.
- **Recursos financieros.** Se cubrirán con los recursos del servicio de Gastroenterología y Laboratorio de investigación en gastroenterología. Así como de recursos solicitados al Fondo de Investigación en Salud.



## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Se estudiaron 16 pacientes; 6 hombres (37.5%) y 10 mujeres (62.5%), con una relación mujer/hombre de 1.66:1, con una media de edad de 10.2 años  $\pm$  3.8, con intervalo de 4.5 a 16.8 años. La etiología de la cirrosis hepática y otras características clínicas se muestran en la Tabla 1. Los principales diagnósticos son cirrosis biliar en 6 pacientes (37.4%), de este grupo; cinco pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares y un paciente con Síndrome de Alagille. Hepatitis autoinmune en cinco pacientes (31.3%) y cinco (31.3%) pacientes con cirrosis criptogénica. Dentro de los antecedentes de importancia solo un paciente tuvo sangrado variceal, no se encontraron antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea, ni diarrea crónica. El patrón intestinal de 13 pacientes (81.25%) fue normal. El 100% de los pacientes tuvo resultado de biopsia hepática con presencia de cirrosis.

**TABLA 1. DATOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

PACIENTE No.	EDAD (a) Sexo	Etiología	Child-Pugh	PELD	MELD	SBI	Estado de la cirrosis	Estado nutricional	Patrón intestinal
1	11, F	AUTOINMUNE	A	-2	-	+	COMPENSADO	Desnutrido	NORMAL
2	14, F	AUTOINMUNE	A	-	10	+	COMPENSADO	Desnutrido	NORMAL
3	16, F	AUTOINMUNE	B	-	13	+	DESCOMPENSADO	Normal	NORMAL
4	7, M	BILIAR	B	6	-	+	DESCOMPENSADO	Desnutrido	NORMAL
5	12, F	CRIPTOGÉNICA	A	-	7	-	COMPENSADO	Normal	NORMAL
6	4, M	BILIAR	C	13	-	+	DESCOMPENSADO	Desnutrido	NORMAL
7	12, M	CRIPTOGÉNICA	B	-	23	-	COMPENSADO	Normal	NORMAL
8	9, F	BILIAR	C	14	-	+	DESCOMPENSADO	Normal	NORMAL
9	14, F	AUTOINMUNE	B	-	16	+	DESCOMPENSADO	Normal	NORMAL
10	12, F	BILIAR	A	-	11	-	COMPENSADO	Desnutrido	NORMAL
11	5, M	BILIAR	A	-4	-	+	COMPENSADO	Normal	NORMAL
12	8, F	BILIAR	A	-8		+	COMPENSADO	Normal	NORMAL
13	4, M	CRIPTOGENICA	A	-10		+	COMPENSADO	Desnutrido	MIXTO
14	4, F	AUTOINMUNE	A	-15		-	COMPENSADO	Normal	CONSTIPACIÓN
15	12, M	CRIPTOGENICA	A		9	+	DESCOMPENSADO	Desnutrido	MIXTO
16	12, F	CRIPTOGENICA	A		7	+	COMPENSADO	Normal	NORMAL

PELD=Pediatic end liver disease; MELD=Model for End-Stage Liver Disease; SBI=sobrecrecimiento bacteriano intestinal.  
F=femenino; M=masculino.

En el peso de los pacientes se observó una media de 31.6kg  $\pm$ 16.38, en la talla 1.27 metros  $\pm$  0.24. El estado nutricional se encontró normal en nueve pacientes (56.25%), de los cuales dos fueron hombres y siete mujeres; siete pacientes se encontraron con desnutrición 43.75%), de los cuales fueron tres mujeres y cuatro hombres. Cuatro pacientes presentaron falla para crecer (25%), de los cuales tres masculinos y un femenino.

Entre los pacientes estudiados el estado de la cirrosis se encontraba compensada en 10 pacientes (62.5%) y descompensada en 6 pacientes (37.5%); independientemente del estado de la cirrosis, los pacientes presentaron complicaciones secundarias, entre ellas sangrado variceal en dos pacientes (12.5%); ascitis en cuatro pacientes (25%); ictericia en siete pacientes (43.75%) y encefalopatía hepática en tres pacientes (18.75%), (dos pacientes con encefalopatía Grado II y un paciente con encefalopatía grado IV).

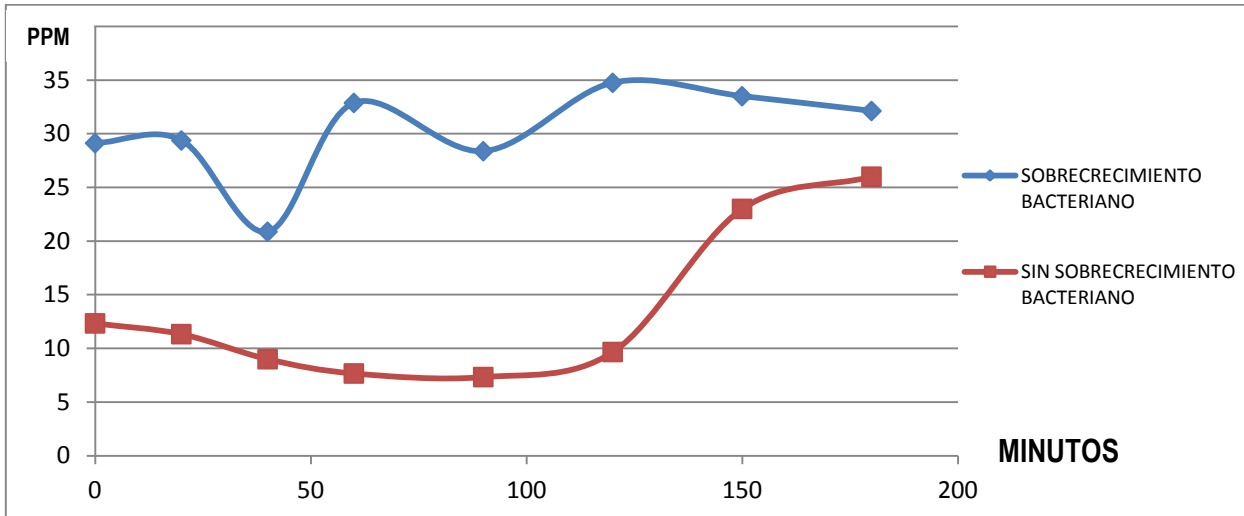
De acuerdo a la clasificación de Child-Pugh: 10 pacientes (62.5%) se encontraron en clase A, cuatro en clase B (25%) y dos pacientes (12.5%) en clase C. De los pacientes clase A; siete fueron femeninos y tres masculinos, de la clase B; dos mujeres y dos hombres y en la clase C; un femenino y un masculino.

### **Resultados de la prueba de aliento**

Los resultados de la prueba de aliento en doce pacientes (75%) fue positiva para presencia de sobrecrecimiento bacteriano; dentro de este grupo la prueba resultó positiva en la muestra basal ( $H_2 > 20$  ppm), en tres pacientes y en el resto se observó elevación de hidrogeno de acuerdo a los criterios de positividad en los primeros 120 minutos de la prueba. Cuatro pacientes tuvieron un resultado negativo de la prueba de aliento (25%); de los cuales en un paciente se observó producción aumentada de Hidrogeno a nivel de

colon únicamente y en tres pacientes se determino una prueba de aliento dentro de límites normales. Figura 1.

**Figura 1. Media de los resultados de la prueba de aliento en pacientes con y sin SBI**

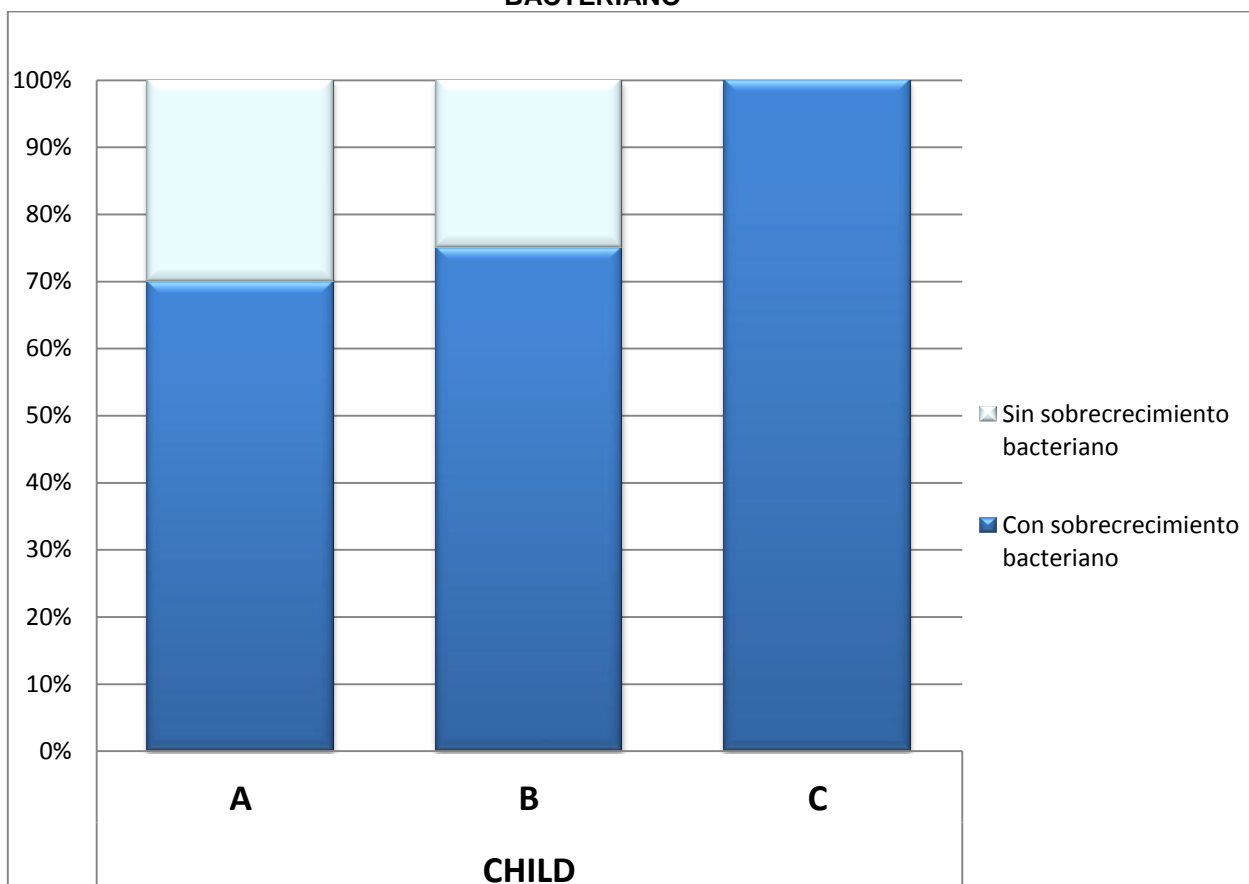


### **Asociación de sobrecrecimiento bacteriano con la severidad de la enfermedad hepática y etiología.**

Se presento sobrecrecimiento bacteriano con mayor frecuencia en los pacientes con cirrosis descompensada (100%), con respecto a los pacientes con cirrosis compensada (60%). La frecuencia de SBI incrementa proporcionalmente con el aumento de la clasificación de Child-Pugh. La frecuencia de SBI en pacientes clase Child-Pugh A fue del 70% (7/10 pacientes); en pacientes con clase Child-Pugh B del 75% (3/4 pacientes) y finalmente en los pacientes con clase Child-Pugh con frecuencia del 100% (2/2 pacientes). Figura 2. La media del Child-Pugh fue de  $5 \pm 3.9$  puntos en la población general, en pacientes con SBI fue de  $5.08 \pm 4.21$  puntos, mientras que en los pacientes sin SBI fue de  $5 \pm 3.74$ .

Al analizar a los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano con respecto a la etiología, se encontró SBI en pacientes con cirrosis biliar en cinco pacientes (41.6%), hepatitis autoinmune en cuatro pacientes (33.4%) y tres pacientes con cirrosis criptogénica (25%).

**Figura 2. ASOCIACIÓN DE ACUERDO A LA CLASE CHILD-PUGH Y SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO**



#### **Asociación de sobrecrecimiento bacteriano con resultados de laboratorio**

Los resultados de laboratorio de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 2. La media de bilirrubina fue de  $5.3 \pm 8.05$ , de TP  $14.85 \pm 1.98$ , TPT  $35.2 \pm 7.35$ , INR  $1.28 \pm 0.20$ , albumina  $3.76 \pm 0.62$ , creatinina  $0.35 \pm 0.12$ , Hemoglobina  $13.3 \pm 2.66$ , leucocitos  $6444 \pm 1874$  y plaquetas  $219,687 \pm 131,497$ . Con respecto a la biometría hemática no se encontró leucocitosis en ningún paciente, independientemente de la presencia de SBI.

Los pacientes con bilirrubina sérica  $\geq 1.4$  mg/dL mostraron una frecuencia alta de sobrecrecimiento bacteriano [5/6 pacientes (83.3%)], en comparación con los pacientes con bilirrubina sérica  $< 1.4$  mg/dL [7/10 pacientes (70%)]. Similarmente en pacientes con albumina sérica baja ( $\geq 3.2$  g/dL) mostraron una frecuencia alta de SBI [3/3 pacientes (100%)], comparado con los pacientes con albumina sérica normal [9/12 pacientes (75%)]

**Tabla 2. PRUEBAS BIOQUÍMICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

PACIENTE	BILIRRUBINA	TP	TPT	INR	ALBÚMINA	CREATININA	LEUCOCITOS	HEMOGLOBINA	PLAQUETAS
1	0.92	15.4	54.1	1.54	4.1	0.46	4420	15.9	104000
2	0.5	14	47	1.4	4.4	0.36	9100	14	423000
3	3.77	13.8	30.5	1.13	3.4	0.39	7980	13.4	274000
4	13.2	14	32	1.2	4	0.28	4700	11.5	250000
5	0.8	14	33.3	1.05	3.7	0.4	5600	14	166000
6	27.8	14.3	32.3	1.26	2.7	0.7	8230	8.9	210000
7	17.6	20.9	45.2	1.6	4.2	0.39	3860	10.6	48000
8	11.7	15.8	39.3	1.58	2.7	0.26	4090	12.1	63000
9	3.9	17.1	32.5	1.5	2.7	0.42	5460	11.6	81000
10	0.8	15.3	35.5	1.53	4.4	0.28	7680	13.4	288000
11	0.8	13.5	31.3	1.29	3.9	0.26	7060	14	124000
12	1	15.8	28.1	1.17	4.6	0.4	5000	14.7	197000
13	0.42	12.9	29.5	1.21	4.2	0.14	9320	11.6	534000
14	0.23	12.6	31.1	1.07	3.9	0.29	8850	13.1	218000
15	1.9	14.2	31.5	1.05	3.3	0.4	5440	21	209000
16	0.36	14	31	1.05	4	0.3	6320	13	326000

En el tratamiento médico, el 75% de los pacientes recibió omeprazol al momento del estudio y solo cinco (31.25%) recibió propranolol. Entre los hallazgos endoscópicos se encontró presencia de varices esofágicas en seis pacientes (37.5%), de los cuales; cuatro fueron del sexo femenino y dos masculinos. Varices gástricas en 4 pacientes (25%), de los cuales son tres femeninos y un masculino. Cinco pacientes (31.25%) ameritaron ligadura de varices esofágicas, tres femeninos y dos masculinos.

## DISCUSIÓN

Este es un estudio piloto donde utilizamos prueba en aliento con lactulosa, los resultados preliminares, sugieren que el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) es frecuente en niños con cirrosis hepática (75%), independientemente de su etiología.

De las características demográficas del grupo de estudio destaca que la mayor parte de los pacientes son adolescente mayores de diez años, principalmente de sexo femenino. En cuanto al estado nutricional de los pacientes fue normal en casi la mitad de los mismos (56.25%). En la población estudiada, el estado de la cirrosis se encontraba compensada en el 62.5 % de los mismos. Y al clasificarlos con la escala de Child-Pugh la mayoría se encontró en la clase A (62.5%).

A pesar del número reducido de pacientes estudiado se podría sugerir que la prevalencia del SBI aumenta de acuerdo a la gravedad de la enfermedad hepática, tomando como referencia la clasificación de Child-Pugh (A=70%, B=75% y C=100%), y la presencia de hipoalbuminemia (100%) y bilirrubina sérica elevada (83.3%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin SBI posiblemente por la pequeña población estudiada.

Cabe mencionar que la muestra se redujo considerablemente ya que los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados y sometidos rigurosamente a los criterios de inclusión: pacientes pediátricos con cirrosis, sin antecedente de sangrado gastrointestinal reciente, encefalopatía hepática, sepsis, enfermedad pulmonar, sin tratamiento con probióticos, antibióticos, lactulosa y narcóticos.

Los hallazgos mencionados anteriormente son muy similares al estudio de Pande y cols (39) con una muestra de 53 pacientes cirróticos adultos a los cuales se les realizó prueba de aliento con glucosa, encontrando 49% de frecuencia de SBI, con incremento de la misma de acuerdo a la clase Child-Pugh (A=20%, B=52% y C=73%) con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.013$ ). Con una asociación elevada de SBI en pacientes con ascitis y bilirrubina elevada  $>2$  mg/dL (82%). En el estudio de Morencos (25) y Yang (27) encontraron que la clase Child-Pugh tuvo una influencia significativa sobre la prevalencia de SBI. En el estudio de Madrid y cols (38) se observó la motilidad del intestino delgado en paciente cirrosis, mostrando que el retardo del tránsito intestinal fue más frecuente en pacientes Child-Pugh C en comparación con Child-Pugh A.

Otros estudios han confirmado la alta prevalencia de SBI en pacientes adultos con cirrosis. Entre los que destacan el de Chesta y col (42) que demostró SBI en cultivo de líquido yeyunal en el 64% y con prueba de aliento con lactulosa- $H_2$  en el 45% de los pacientes. Bauer y col. (33) encontraron SBI en cultivos yeyunales en el 61% de los pacientes cirróticos. Gunnarsdottir y col (36). encontraron SBI en el 33% de pacientes cirróticos con hipertensión portal, pero ninguno en cirróticos sin hipertensión portal. Morencos y cols. realizaron prueba de aliento con glucosa a 89 pacientes con cirrosis alcohólica y 40 sujetos sanos, se documentó SBI en el 30% de pacientes cirróticos y en ninguno de los sujetos sanos.

No se encontró relación de ascitis y SBI en nuestro estudio, lo que correlaciona en el estudio de Yang y cols (27). Contrastando con Morencos y cols (25) donde la prevalencia SBI fue mayor en los pacientes con cirrosis y ascitis que en los que no tienen ascitis (37,1% vs 5,3%).

Otro de los mecanismos implicados en la aparición de SBI en la cirrosis es la disminución de la secreción ácida gástrica, dado el importante papel que desempeña ésta al impedir la colonización intestinal por los gérmenes procedentes de la orofaringe (13,14). En nuestro estudio el 75% de los pacientes se encontraba con tratamiento antisecretor con inhibidor de bomba de protones. Varios estudios han demostrado la asociación entre hipoclorhidria y SBI (33,35). En el estudio de *Bauer et al* (33), en el que se incluyeron pacientes con y sin tratamiento con inhibidores de la secreción ácida, se observó que si bien el SBI era más frecuente en los pacientes que recibían tratamiento con antisecretorios (93%), seguían observando una prevalencia elevada (43%) al considerar únicamente a los pacientes sin tratamiento antisecretor.

El SBI puede ser diagnosticado por varios métodos. En nuestro estudio se utilizó prueba de aliento con lactulosa, con los siguientes criterios de positividad: muestra basal de hidrógeno > 20 ppm o aumento de hidrógeno en aliento por encima de 12 ppm posterior a la administración de lactulosa (25-27). El estándar de oro para el diagnóstico de SBI es la aspiración y cultivo de líquido intestinal (16), sin embargo este método es invasivo, requiere intubación del intestino delgado y un laboratorio bien equipado para aislamiento de microorganismos anaerobios (20). Por lo tanto, consideramos que en nuestro medio la prueba de aliento sigue siendo el método diagnóstico no invasivo más comúnmente usado, lo anterior es apoyado por un estudio donde se utiliza prueba de aliento con lactulosa en pacientes pediátricos con trastornos gastrointestinales, con una elevada sensibilidad y especificidad (48).

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio, en primer lugar, no se utilizó cultivo de aspirado yeyunal para el diagnóstico de SBI, como se comentó anteriormente este método es invasivo que requiere canulación intestinal y un laboratorio equipado para



cultivo de anaerobios. En segundo lugar, se trata de un estudio transversal y los pacientes con o sin SBI no han tenido un seguimiento adecuado, para documentar las posibles complicaciones relacionadas. En tercer lugar, no hubo grupo control de pacientes con hepatopatía crónica sin cirrosis, que podría haber mostrado una asociación entre SBI y un amplio espectro de severidad de la enfermedad hepática. Y finalmente en cuarto lugar, el número limitado de pacientes estudiados, lo cual no permitió un análisis estadístico más adecuado.

## **CONCLUSIÓN**

La sobrepoblación bacteriana diagnosticada por medio de la prueba de aliento con lactulosa es frecuente en niños con cirrosis hepática y su frecuencia aumenta directamente proporcional con la gravedad de la enfermedad hepática. La presencia de hipoalbuminemia-ascitis y la bilirrubina sérica  $> 1.4$  mg/dL se deben explorar como predictores de SBI, en forma prospectiva en un estudio con mayor número de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Anthony P, Ishak K, Nayak N, et al.** The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bulletin of the World Health Organization* 1977; 55(4):521-540.
2. **Poynard T, Bedossa P, Opolon P.** Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997 Mar 22;349(9055):825-32.
3. **Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al.** Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995 Jun;22(6):696-9.
4. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L.** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):217-31.
5. **Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J.** Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis. *Hepatology.* 2010 April; 51(4): 1445–1449.
6. **Iwakiri Y, Groszmann RJ.** The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-31.
7. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464.
8. **Moller S, Henriksen JH.** Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57: 268-278.
9. **Wiest R, Garcia-Tsao G.** Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433.
10. **Simon GL, Gorbach SL.** The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 147-62.

11. **Cebra J.** Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1046S-51S.
12. **Walker W.** Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S2-7.
13. **Kholoussy AM, Yang Y, Bonacquisti K, et al.** The competence and bacteriologic effect of the telescoped intestinal valve after small bowel resection. *Am Surg* 1986; 52: 555-9.
14. **Quera R, Quigley E, Madrid AM.** Sobrecrecimiento bacteriano Intestinal. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1361-1370
15. **Eamonn M, Quigley and Quera R.** Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Roles of Antibiotics, Prebiotics, and Probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130: S78-S90.
16. **Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, et al.** The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-9.
17. **Rana SV, Bhardwaj SB.** Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1030-7.
18. **Carter BA, Karpen SJ.** Intestinal failure-associated liver disease: Management and treatment strategies past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2007;27:251-8.
19. **Malik BA, Xie YY, Wine E, et al.** Diagnosis and pharmacological management of small intestinal bacterial overgrowth in children with intestinal failure. *Can J Gastroenterol* 2011;25(1):41-45.
20. **Romagnuolo J, Dan Schiller MSC, Bailey R.** Using breath test wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113-26.

21. **Van Citters GW, Lin HC.** Management of small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:317-20.
22. **Saad RJ, Chey WD.** Breath tests for gastrointestinal disease: The real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007;133:1763-6.
23. **Levitt MD.** Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969;281:122-7.
24. **Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M.** Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res* 2008;2:1-9.
25. **Morencos F C, Castaño G D, Ramos L M, et al.** Small Bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996; 40 (3): 552-556.
26. **Chang C H, Chen G H, Lien H C, et al.** Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190.
27. **Yang CY, Chang CS, Chen GH.** Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H<sub>2</sub> or CH<sub>4</sub> breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(8): 867–871.
28. **Stozter PO, Kilander AF.** Comparison of the 1-gram (14)C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal overgrowth. *Digestion* 2000; 61: 165-71.
29. **Anania C, Pacifico L, Olivero G, Osborn JF, Bonaiuto E, Chiesa C.** Breath tests in paediatrics. *Clin Chim Acta* 2008;397:1-12.
30. **Martini GA, Phear EA, Ruebner B, Sherlock S.** The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects. Relation to methionin toxicity. *Clin Sci* 1956;16:35-41.

31. **Lal D, Sherwood L, Gorbach SL, Levitan R.** Intestinal microflora in patients with alcoholic cirrhosis: urea splitting bacteria and neomycin resistance. *Gastroenterology* 1972; 62:275-9.
32. **Bauer TM, Schwacha H, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Kist M, Blum HE.** Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000; 33(3):382–386.
33. **Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, et al.** Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967.
34. **Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Defilippi C.** Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4):1251–1255.
35. **Shindo K, Machida M, Miyakawa K, Fukumura M.** A syndrome of cirrhosis, achlorhydria, small intestinal bacterial overgrowth, and fat malabsorption. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(12):2084–2091.
36. **Gunnarsdottir S A, Sadik R, Shev S, et al.** Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1362-1370.
37. **Madrid A M, Hurtado C, Gatica S, et al.** Endogenous ethanol production in patients with liver cirrhosis, motor alteration and bacterial overgrowth. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1329-1334.
38. **Madrid A M, Llanos C, Quera R y Reyes A.** Sobrecrecimiento bacteriano intestinal un factor de riesgo de peritonitis bacteriana espontanea y mortalidad

en pacientes con cirrosis hepática. *Gasstroenterol. latinoam* 2008; vol 19, No 1: 12-20.

39. **Pande C, Kumar A, Sarin SK.** Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1273–1281.
40. **Gupta A, Dhiman R, Kumari S et al.** Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 53; 849–855.
41. **Sánchez E, Casafont F, Guerra A, de Benito I, Pons-Romero F.** Role of intestinal bacterial overgrowth and intestinal motility in bacterial translocation in experimental cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97(11):805–814.
42. **Chesta J, Silva M, Thompson L, del Canto E, Defilippi C.** Bacterial overgrowth in small intestine in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chil.* 1991;119(6):626–632.
43. **Chen M, Sun G, et al.** Small bowel bacterial overgrowth and endotoxemia in cirrhosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002; 41(7):459–461.
44. **Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuñiga V, et al.** Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology.* 2000;31(4):858–863.
45. **Lakshmi C, Ghoshal U, Kumar S. et al.** Frequency and Factors Associated with Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Cirrhosis of the Liver and Extra Hepatic Portal Venous Obstruction. *Dig Dis Sci* (2010) 55:1142–1148.
46. **Nancey S, Moussata D, Roman S.** A Positive Breath Hydrogen Test Does Not Predict the Occurrence of a Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients with Ascites. *Digestion* 2009;79:252–258.

47. **Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE.** Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2364-2370.
48. **Mendoza E, Crismatt C, Matos R et al.** Diagnostico de proliferación bacteriana intestinal en niños: evidencia experimental para sustentar el empleo de lactulosa en la prueba de hidrógeno y su validación como prueba de tamiz. *Biomedica* 2007; 27: 325-32.
49. **Flores J, Orozco JA, Salas A et al.** Causas y necesidad de trasplante hepático en niños atendidos en la clínica de hígado del hospital de pediatría CMN SXXI. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 172: 190.





**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN.  
(PADRES Y TUTORES)**

FECHA: \_\_\_\_\_. Yo \_\_\_\_\_ por medio de la presente autorizo participar en el proyecto de investigación titulado: **FRECUENCIA DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CIRROSIS HEPÁTICA**

Registrado ante el Comité Local de investigación en salud con el número:  
El objetivo de éste estudio es conocer la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en acudir a una evaluación clínica y a la realización de una prueba de aliento, posterior a la administración de 10 g de lactulosa, se recolectara una muestra de aliento cada 20 minutos en los primeros 60 minutos y posteriormente cada 30 minutos hasta 180 minutos.

El investigador se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda acerca de los procedimientos que llevaran a cabo, los riesgos entre los que pueden presentarse dolor abdominal, diarrea, distensión abdominal y flatulencia. Entre los beneficios es conocer la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, tomándolo en cuenta como un factor de riesgo para la descompensación de la enfermedad hepática.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención que recibo en el instituto.

El investigador principal, me ha dado la seguridad de que no se identificará a mi familiar en las presentaciones o publicaciones de éste estudio y de que los datos relacionados con su privacidad, serán manejados en forma confidencial, también se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada, que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia, en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Nombre firma y matricula del investigador principal: Dr. David Espinosa Saavedra  
Matricula 99376381

\_\_\_\_\_  
Testigo



**CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN.  
(NIÑOS)**

FECHA: \_\_\_\_\_. Yo \_\_\_\_\_ por medio de la presente autorizo participar en el proyecto de investigación titulado: **FRECUENCIA DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CIRROSIS HEPÁTICA**

Registrado ante el Comité Local de investigación en salud con el número:  
El objetivo de éste estudio es conocer la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en acudir a una evaluación clínica y a la realización de una prueba de aliento, posterior a la administración de 10 g de lactulosa, se recolectara una muestra de aliento cada 20 minutos en los primeros 60 minutos y posteriormente cada 30 minutos hasta 180 minutos.

El investigador se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda acerca de los procedimientos que llevaran a cabo, los riesgos entre los que pueden presentarse dolor abdominal, diarrea, distensión abdominal y flatulencia. Entre los beneficios es conocer la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, tomándolo en cuenta como un factor de riesgo para la descompensación de la enfermedad hepática.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención que recibo en el instituto.

El investigador principal, me ha dado la seguridad de que no se identificará a mi familiar en las presentaciones o publicaciones de éste estudio y de que los datos relacionados con su privacidad, serán manejados en forma confidencial, también se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada, que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia, en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre firma y matricula del investigador principal: Dr. David Espinosa Saavedra  
Matricula 99376381

\_\_\_\_\_  
Testigo



IMSS

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI**

**ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

NOMBRE: \_\_\_\_\_

Numero de seguridad social: \_\_\_\_\_

EDAD		
SEXO	MASCULINO	
	FEMENINO	
ETIOLOGÍA		
ESTADO DE CIRROSIS	COMPENSADA	
	DESCOMPENSADA	
SANGRADO VARICEAL		
PERITONITIS BACTERIANA		
DIARREA CRÓNICA		
ASCITIS		
ICTERICIA		
ENCEFALOPATÍA	I	
	II	
	III	
	IV	
SOBRECRECIMIENTO		
CHILD	A	
	B	
	C	
MELD		
PELD		

ENDOSCOPIA	
VARICES ESOFÁGICAS	
VARICES GÁSTRICAS	
ESCLEROTERAPIA	
LIGADURA	

BILIRRUBINA	
TP	
TPT	
INR	
ALBUMINA	
CREATININA	
LEUCOCITOS	
HEMOGLOBINA	
PLAQUETAS	

NUTRICIÓN	NORMAL		HISTOLOGÍA	
	DESNUTRICIÓN			
	SOBREPESO		PROPANOLOL	
FALLA PARA CRECER			OMEPRAZOL	

PATRÓN INTESTINAL	NORMAL	
	CONSTIPACIÓN	
	DIARREA	
	MIXTO	



IMSS

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI  
ANEXO 4 ÍNDICE DE CHILD-PUG

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Bilirrubina</b> , mg/dL	$\leq 2$	2-3	$>3$
Albúmina, g/dL	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
<b>Tiempo de protrombina</b> * Segundos sobre el control * INR	1-3 $<1,8$	4-6 1,8-2,3	$>6$ $>2,3$
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos
A: enfermedad bien compensada	5-6
B: compromiso funcional significativo	7-9
C: enfermedad descompensada	10-15



IMSS

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI

### ANEXO (5)

## DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA DE ALIENTO CON LACTULOSA

1. Previo ayuno de 8 hrs a cada paciente se le tomara una muestra basal de aire al término de la espiración, se le pedirá al paciente que sople en un popote que estará conectado a un receptáculo hermético, se extraerá la muestra con una jeringa de 20ml.
2. Se administrara por vía oral 10 gr de lactulosa, posteriormente se tomaran muestras de aire espirado con la técnica referida anteriormente cada 20 min durante los primeros 60 minutos y posteriormente cada 30 minutos, hasta completar 180 min. Se colectaran 8 muestras en total.
3. Las muestras serán analizadas en un cromatógrafo de gases (Quintron Microlyser US & Canadá), donde se medirá la concentración de hidrógeno y metano.
4. De acuerdo a los criterios de SBI en pacientes cirróticos se considerara diagnostico la presencia de:
  - a) Concentración basal de hidrógeno en aliento  $>20$  ppm o incremento con la concentración de hidrógeno en aliento después de la administración del sustrato  $>12$  ppm (27).



*Judith Flores Calderón*

\_\_\_\_\_  
PRESIDENTE  
DRA. JUDITH FLORES CALDERÓN

*Julia Rocío Herrera Márquez*

\_\_\_\_\_  
SECRETARIO  
DRA. JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ

*Beatriz González Ortiz*

\_\_\_\_\_  
VOCAL  
DRA. BEATRIZ GONZÁLEZ ORTIZ

*Guillermo Vázquez Rosales*

\_\_\_\_\_  
VOCAL  
DR. GUILLERMO VÁZQUEZ ROSALES

*Martha Minerva Sciandra Rico*

\_\_\_\_\_  
VOCAL  
DRA. MARTHA MINERVA SCIANDRA RICO