



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVSIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

FRECUENCIA DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN LACTANTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES

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

Tesista:

Dra. Betsy Emir Romero García
Médico Residente de gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Tutores:

Dra. Judith Flores Calderón
Jefa del Servicio de Gastroenterología Pediátrica

Dr. Segundo Morán Villota
Encargado del laboratorio de investigación en Gastroenterología Pediátrica

Dr. David Espinosa Saavedra
Medico adscrito al servicio de Gastroenterología Pediátrica

Lugar de realización:

Hospital Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI
IMSS

México D.F. 01 Julio de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	6
Justificación.....	16
Planteamiento del problema.....	17
Pregunta de investigación	17
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	18
Criterios de selección.....	18
Calculo de muestra.....	19
Descripción general del estudio.....	19
Variables.....	20
Plan de análisis estadístico.....	21
Aspectos éticos.....	21
Factibilidad.....	22
Uso de los resultados.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Tablas y Gráficos.....	28
Bibliografía.....	31
Anexos.....	38

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA
FRECUENCIA DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN LACTANTES CON
ATRESIA DE VIAS BILIARES**

FIRMAS DE AUTORIZACION

DRA. JUDITH FLORES CALDERON

Jefe de servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Presidente

DRA. BEATRIZ GONZALEZ ORTIZ

Médico adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Sinodal

DR. LEONCIO PEREGRINO BEJARANO

Médico adscrito al servicio de Infectología Pediátrica
Sinodal

DRA. AMANDA I. OLIVARES SOSA

Encargada de educación médica e investigación en salud.
Secretaria

RESUMEN

Antecedentes:

La atresia de vías biliares (AVB) es una colangiopatía obstructiva infrecuente, que se presenta en la etapa neonatal. Se presenta como la principal causa de colestasis neonatal. Si el diagnóstico y restablecimiento del flujo biliar no es precoz, se presenta disfunción hepática y progresión a cirrosis. El sobrecrecimiento bacteriano (SB) ha sido descrito con frecuencia en pacientes con cirrosis. Estudios han sugerido que el SBI puede ser un factor importante en el desarrollo de complicaciones infecciosas.

Objetivo.

Describir la frecuencia de SB y las características clínicas, bioquímicas y complicaciones de niños con atresia de vías biliares.

Material y métodos.

Se realizó un estudio transversal analítico prospectivo, para determinar la frecuencia de SB en niños con diagnóstico de AVB con o sin Kasai mediante la aplicación de la prueba en aliento con lactulosa. Se analizaron los datos demográficos, clínicos, bioquímicos y complicaciones y su asociación con la presencia de SB.

Análisis:

Se realizó la prueba T de Student para variables continuas para saber si las diferencias de medias entre los grupos de exposición fueron estadísticamente significativas, así como Chi cuadrada para evaluar las variables categóricas.

Resultados.

Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de AVB, con una edad promedio de 7.8 ± 6.5 meses, 6 hombres (33.3%) y 12 mujeres (66.6%). Tuvieron antecedente de Kasai 6/18 (61.11%), ninguno presentó drenaje biliar adecuado postquirúrgico.

La prueba de aliento expirado con lactosa fué positiva para SB con un valor > 20 ppm en 11 casos (61%). Las variables que se asociaron con SB fueron: niveles séricos de albumina, fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT) bilirrubina directa (BD), glucosa.

Conclusiones.

Nuestro estudio mostro SB en 61.1% de los casos. La presencia de ascitis y colangitis y peritonitis primaria bacteriana (PPB) fueron complicaciones asociadas a SB.

ANTECEDENTES

Atresia de vías biliares

La atresia de vías biliares (AVB), es el resultado final, de un proceso inflamatorio e idiopático que afecta tanto a la vía biliar intrahepática y conductos biliares extrahepáticos, lo cual conduce a fibrosis y obliteración de las vías biliares y subsecuentemente a cirrosis biliar.

Es el trastorno hepático más frecuente quirúrgicamente corregible en la infancia, así como la indicación más frecuente de trasplante hepático en pediatría. Existen dos formas de AVB: la forma aislada posiblemente relacionada con afección viral (90%), y una menos frecuente asociada a una alta frecuencia de malformaciones. La causa de ambas es aún desconocida. (1)

Epidemiología.

La AVB es más común en Asia y en la región del Pacífico. La incidencia de AVB varía de 5 por cada 100.000 nacidos vivos en Holanda, 5,1 / 100.000 en Francia, 6 / 100.000 en el Reino Unido, 6.5-7.4/ 100.000 en EUA. 7 / 100.000 en Australia, 7,4 / 100.000 en Atlanta, 7.4 / 100.00 en Japón, 10,6 / 100.000 en Hawái a 32 / 100.000 en la Polinesia Francesa. (1). En nuestro país no hay una incidencia calculada con exactitud. La tasa de incidencia es ligeramente mayor en mujeres.

Características clínicas de AVB.

Las principales características clínicas de la AVB son ictericia, heces de color claro (hipocolia o acolia) y orina oscura (coluria) poco después del nacimiento. El diagnóstico es tardío

frecuentemente. Este es un problema particular para los niños con la forma perinatal de AVB, cuyas heces pueden tener algo de pigmento en las primeras semanas de vida, antes de que el flujo biliar esté completamente obstruido. [1, 2]

El diagnóstico y tratamiento quirúrgico tardío con lleva un pronóstico grave. Por lo tanto, es de vital importancia referir los pacientes con prontitud a centros especializados [2]. La mayoría de los niños afectados tienen un grado menor de hepatomegalia y esplenomegalia. La ascitis o signos de enfermedad hepática crónica rara vez se detectan en las primeras etapas de la enfermedad.

Los hallazgos bioquímicos no son específicos, es común encontrar niveles elevados de transaminasas, gamma-glutamil transpeptidasa y fosfatasa alcalina, en forma similar a los encontrados en otras formas de colestasis neonatal. La coagulopatía, si está presente, es sensible a administración de vitamina K. La ecografía revela una ausencia o vesícula biliar anormal con una pared irregular [3] o el signo del cordón triangular, altamente sugestivo de AVB.

El examen histológico del hígado conduce al correcto diagnóstico de AVB en hasta un 90% de los casos [1,3]. Los hallazgos histológicos típicos son presencia de espacios porta edematosos con cambios inflamatorios, proliferación de conductos biliares y tapones biliares. Los estudios de perfusión biliar sólo son útiles si el isótopo se excreta en el intestino delgado, lo que excluye la presencia de AVB. La resonancia magnética nuclear o el gamagrama de excreción biliar están indicadas para evaluar la permeabilidad del sistema biliar y dependerá de los recursos de cada unidad hospitalaria. Si los estudios anteriores no son concluyentes, se deberá realizar una laparotomía exploradora con colangiografía intraoperatoria, la cual debe ser realizada por un cirujano con experiencia, ya que los conductos extrahepáticos hipoplásicos causados por una colestasis

intrahepática severa puede ser interpretado como atrésico. El diagnóstico de AVB debe ser siempre confirmado por el examen histológico de los restos biliares extirpados y la biopsia hepática. (1,2)

Pronóstico.

El tratamiento de la AVB es quirúrgico y tiene por objeto restablecer el flujo de bilis al intestino delgado. Hay tres formas macroscópicas de AVB: tipo I, que afecta a la parte distal del conducto hepático común; tipo II, que afecta el conducto hepático común, pero también al conducto biliar común y el tipo de III, que afecta a los conductos hepáticos derecho e izquierdo y la vesícula biliar. La forma más común es de tipo III (85-90% casos). El tratamiento quirúrgico consiste en resección del tejido fibroso a nivel de porta hepatis, corroborando excreción de bilis con anastomosis de una asa de yeyuno en Y de Roux, formando una porto enteroanastomosis (procedimiento de Kasai) (3).

El mejor predictor preoperatorio del éxito del procedimiento de Kasai es la edad del paciente antes de la cirugía, haciendo hincapié en la importancia de la referencia a un centro médico especializado. Si la cirugía es realizada por un cirujano experimentado, el flujo de bilis con normalización de valores de bilirrubina sérica se logra en más del 80% de los niños operados menores de 60 días, sin embargo lo anterior se observa en sólo 20-30% en pacientes mayores de 2 meses (3 y 4).

Si se obtiene el drenaje biliar parcial, el desarrollo de enfermedad hepática crónica en fase terminal puede retrasarse hasta la pubertad o la edad adulta temprana. Eventualmente el 70-80% de los pacientes sometidos a procedimiento de Kasai, incluso si la cirugía es exitosa, desarrollarán hipertensión portal y requerirán de un trasplante hepático o morirán debido a la insuficiencia hepática progresiva. Del otro lado del espectro, el 11% de los niños con AVB corregida quirúrgicamente

pueden estar libres de signos clínicos y bioquímicos de enfermedad hepática después de 10 años de seguimiento (4,5).

Una complicación postoperatoria grave es la colangitis, que se produce en más de 50% de los pacientes durante los primeros 2 años después de la cirugía (5).

El trasplante de hígado en AVB sigue siendo complementario a porto enterostomía, a excepción de los recién nacidos en los que se ha desarrollado cirrosis descompensada debido a retraso en el diagnóstico. La combinación de Kasai, seguido de trasplante hepático en el momento ideal, trae consigo una supervivencia considerable de los niños con AVB. Con sobrevivida de 4 años con el hígado nativo en un 51% y con trasplante hepático con supervivencia del 89%. (6)

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

La microbiota intestinal en el humano es un complejo ecosistema de aproximadamente 500 especies bacterianas que colonizan el tracto digestivo poco después del nacimiento y que mantienen su composición relativamente constante a través de la vida. (7) 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) (8, 9). El número y tipo de bacterias que se encuentran en el intestino delgado dependen de los mecanismos de defensa del hospedero (10). Cuando se alteran

uno o más de estos mecanismos de defensa puede dar lugar a la presencia de Sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), siendo un factor de riesgo para el desarrollo del mismo, la presencia de enfermedad hepática crónica (11).

El SBI 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” (11). Este aumento se cree que es el resultado, de la migración bacteriana presente en colon a la luz del intestino delgado (12).

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 (13, 14). El SBI también puede aumentar el riesgo de sepsis relacionada con el catéter y deteriorar la reserva hepática en pacientes con falla hepática crónica (15, 16).

El diagnóstico de SBI se puede realizar mediante diferentes métodos invasivos y no invasivos, con diferente sensibilidad y especificidad como se muestra en el Cuadro 1. El aspirado y cultivo directo de contenido intestinal se consideran el estándar de oro para el diagnóstico (17).

CUADRO 1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL (15)			
PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	COMPLEJIDAD Y/O INVASIVO
Cultivo de aspirado yeyunal	100	100	SI
Cultivo de biopsia de intestino delgado	90.3	100	SI
Prueba de aliento con ¹⁴ C-d-xylosa	14.3-95	100	SI*
Prueba de aliento con glucosa	6-93	78-100	NO
Prueba de aliento con lactulosa	6-68	44-70	NO
Prueba de hidrógeno espirado con arroz	33-81	67-91	NO
Cromatografía gas-líquida de líquido yeyunal	56 33-70	100 60-76	SI NO
Prueba de aliento con ácidos biliares			

*Utiliza el marcador, con riesgo de radiactividad.

De los métodos diagnósticos no invasivos el método más utilizado es la prueba en aliento (18, 19), esta prueba mide la producción anormal de subproductos del gas de la fermentación bacteriana (20). 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 (21). 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 intestino delgado, esta medición se expresa en partículas por millón (PPM) (22,23).

Para el diagnóstico de SBI en pacientes cirróticos se han utilizado diferentes criterios, pero la mayormente aceptada es cuando existe una 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 (24, 25, 26). 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 (27, 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 SBI y 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 hidrogeno o metano ocurre en los primeros 60 minutos posterior a la ingesta del sustrato refleja la presencia de SBI (29).

La cromatografía es la técnica empleada para la obtención de diferentes gases (CO₂, H₂, O₂, N₂) 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) (30).

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes cirróticos

En los primeros estudios realizados (31), se cultivó el aspirado yeyunal en pacientes cirróticos obteniéndose concentraciones significativamente elevadas de bacterias 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 (**Cuadro 2**) (32, 33,34). En aquellos estudios en donde se utilizó como método diagnóstico el cultivo del contenido yeyunal obtenido por aspiración mediante colocación de sonda yeyunal o yeyunoscofia, la frecuencia de SBI fue del 33 al 67% (35-38). Otros estudios que utilizaron métodos indirectos como la prueba de aliento con glucosa (39,40,41) lactulosa y glicocolato-14C (42) se observan diferentes frecuencias. En estudios controlados se ha demostrado que la frecuencia de SBI es significativamente mayor en pacientes con cirrosis en comparación con los controles sanos. (43); también parece ser que la presencia de SBI es mayor en aquellos con enfermedad hepática avanzada, con frecuencia del 27% en pacientes cirróticos con Child B y de 48.3% con Child C en comparación con los que tienen Child A (13.1% a 19%); esta frecuencia también se incrementa cuando el paciente cursa con ascitis hasta en un 37.1%. (44, 45).

CUADRO 2 FRECUENCIA DE SBI

AUTOR (REFERENCIA)	PRUEBA DIAGNOSTICA	N (E/C)	GOLD STANDARD
BAUER (32) 2000 *	GHBT	40/16	CULTIVO
BAUER (33) 2001	CULTIVO	70	NA
YANG (27) 1998	GHBT	45/28	NA
MADRID (34) 2001	LHBT	34	NA
SHINDO (35) 1993	BABT	27	CULTIVO
MORENCOS (25) 1996	GHBT	89/40	NA
CHANG (26) 1998	GHBT	40	NA
GUNNARSDOTTIR (36) 2003	CULTIVO	24/32	NA
MADRID (37) 2002	LHBT	8	NA
MADRID (38) 2008	LHBT	103	NA
PANDE (39) 2009	GHBT	62/15	NA
GUPTA (40) 2010	GHBT	102	NA
SANCHEZ (41) 2005^	CULTIVO	27/10	NA
CHESTA (42) 1991	CULTIVO	14/5	NA
	GHBT	22/12	NA
CHEN (43) 2002	GHBT	71	NA
PARDO (44) 2000	CULTIVO	46	NA
LAKSHMI (45) 2010	GHBT	174/5	NA
		1	
NANCEY (46) 2009	GHBT	29	NA
BAUER (47) 2002	CULTIVO	53	NA

* Se utilizaron 3 criterios diagnósticos de SBI con prueba de hidrógeno en aliento.

^ Los sujetos de estudio fueron ratas Sprague-Dawley con cirrosis inducida con tetracloruro de carbono.

En pediatría la experiencia que se tiene con las pruebas de aliento se ha basado en la detección de sobrecrecimiento bacteriano en niños con trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, sensación de plenitud, vómito y diarrea); (46, 47) La sensibilidad y especificidad de la prueba de aliento empleando lactulosa es del 85.7% y 90,9%, respectivamente, con un valor predictivo positivo entre un 76,5% a 83,5% y un valor predictivo negativo de entre 92,1% y un 95,3%. Se realizó un estudio transversal con población pediátrica con cirrosis hepática encontrando una frecuencia mayor del 70% de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, utilizando prueba de aliento con lactulosa (48).

Efectos adversos del sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

La translocación 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; especialmente en presencia de enterobacterias aerobias (49). 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 insuficiencia hepática aguda y cirrosis inducida por Cl₄C. 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. (50)

La correlación entre la presencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y SBI con TB ha sido controversial, existen estudios que la apoyan 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 (51). Otro estudio mostró una mayor prevalencia de SBI en aquellos sujetos con antecedentes de PBE (68,2% frente a 17,4%); a diferencia de estos estudios hay otros en los que no se ha reportado relación entre SBI y PBE (52). 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 $\geq 250/\text{mm}^3$ y cultivo de líquido de ascitis positivo. En adultos cirróticos hospitalizados con ascitis es de un 10 a 33% y de 3.5% en pacientes ambulatorios asintomáticos (53).

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. La prevalencia de PBE es significativamente mayor en pacientes cirróticos con SBI y con alteraciones de la motilidad del intestino delgado. (54)

Otra complicación que se presenta en el paciente cirrótico con sobre crecimiento 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 y al desarrollo subsecuente de encefalopatía hepática. La asociación de SBI y EHM en pacientes cirróticos, se ha reportado en adultos en el 38.6% (55).

JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN XXI reciben cada año pacientes con colestasis neonatal, de los cuales aproximadamente se diagnostican 10 casos anuales de atresia de vías biliares.

Los costos por paciente incrementan a medida de las complicaciones que presentan y el tiempo de evolución de la enfermedad y si es necesario recibir trasplante de hígado, con costos por paciente que van desde \$442, 670.00 por paciente detectado a tiempo, hasta \$9,171,543.00 en pacientes con detección tardía sin trasplante hepático.

Se piensa que influyen otros factores en el pronóstico de estos pacientes como son las complicaciones inherentes a la enfermedad crónica con la que cursan como son colangitis, peritonitis, encefalopatía, coagulopatía, sin embargo no se ha explorado el papel de la

sobrepoblación bacteriana en el intestino delgado como factor asociado al mal pronóstico exclusivo o a la descompensación de la enfermedad hepática ya establecida, por lo consideramos importante conocer la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal a través de métodos diagnósticos no invasivos (prueba de aliento de hidrógeno).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se piensa que la estasis biliar asociado al sobrecrecimiento bacteriano son los causantes de la mayoría de los episodios de colangitis en la mayoría de los pacientes con atresia de vías biliares, principalmente en los que se sometieron a procedimiento de Kasai. Secundariamente la disminución de ácidos biliares en estos pacientes provoca alteraciones en la flora intestinal, lo cual propicia contaminación con enterobacterias.

En nuestro país se desconoce la incidencia y la frecuencia de SBI en pacientes con atresia de vías biliares, consideramos que conocer esta información servirá de base para realizar estudios posteriores donde se busque la asociación de factores de riesgo en estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Por lo que se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de sobrecrecimiento bacteriano en lactantes con atresia de vías biliares?

HIPÓTESIS

Se espera encontrar una frecuencia superior al 60 por ciento de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en lactantes con atresia de vías biliares.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia y características de SB en los lactantes con atresia de vías biliares incluidos en el periodo de un año en el HPCMNSXXI.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Estudio Transversal Analítico.

Universo de trabajo.

Niños < 2 años de edad con diagnóstico de AVB que ingresaron para estudio de colestasis neonatal en un periodo de 12 meses.

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 diferentes Hospitales Generales de la Zona (Chiapas, Tabasco, Campeche, Guerrero, Oaxaca, Morelos, Puebla, Tlaxcala, Veracruz).

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes menores de 24 meses de ambos sexos con diagnóstico de Atresia de Vías Biliares

Criterios de eliminación:

1. Pacientes en tratamiento antibiótico o que recibieron antibióticos 7 días previos al estudio.
2. Pacientes en choque séptico o Sepsis documentada.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se realizó por conveniencia, ya que se incluyeron a todos los pacientes que aceptaran participar en el estudio, en el periodo especificado.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se incluyó al estudio a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
1. Se invitó a los padres a participar en el estudio y se informaron detalladamente los objetivos.
2. En caso de aceptar, se procedió a la firma del consentimiento informado, donde se mencionaron los beneficios y posibles riesgos del estudio (**ANEXO 1**).
3. Se recabaron los datos en la hoja de recolección (**ANEXO 2**).
4. Se realizaron valoración clínica y bioquímica, y se calculó el índice de PELD y Child Pugh para determinar el estadio de la enfermedad hepática en el momento de la prueba de aliento (**ANEXO 3**).
5. A cada paciente se le realizó de prueba hidrógeno en aliento con lactulosa de acuerdo a las especificaciones del **ANEXO 4**.

VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala	Unidad de Medición
DEPENDIENTE					
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 >20 ppm (25).	cuantitativa	dicotómica	Presente Ausente
DEMOGRÁFICAS					
Edad	Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Meses cumplidos al momento de estudio. Se le preguntará de manera directa al paciente durante la consulta.	Cuantitativa	Discreta	meses
Semanas de gestación al nacimiento	Función de tiempo en semanas transcurrido desde la gestación hasta el nacimiento	Número de semanas de gestación al momento del nacimiento. Se preguntará el antecedente en la hoja de recolección de datos	Cuantitativa	Discreta	semanas
Género	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
Vía de Nacimiento	Termino que se emplea a la Vía de terminación del embarazo	Definido por vía en la cual se obtiene el producto vía vaginal o abdominal. Se preguntara el antecedente en el momento de la consulta.	Cualitativa	Nominal	Parto Cesárea
INDEPENDIENTES					
Hepatoporto enterostomía. Técnica de Kasai	Tratamiento quirúrgico realizado en niños con atresia de vías biliares. La cirugía involucra resección de las vías biliares remanentes y anastomosis en Y de Roux desde el hígado hasta el yeyuno, lo cual permite el correcto drenaje de bilis y retrasa la fibrosis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes que presenten la cirugía 	Cualitativa.	Ordinal	Si No
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 B C

Clasificación de PELD	Evalúa la gravedad de la enfermedad hepática, toma en cuenta tres variables de laboratorio que se consideran objetivas y altamente predictivas de pronóstico a corto plazo: bilirrubina (en mg/dl), albumina (en g/dl), INR, peso y talla.	puntaje asignado puede ir entre 6 y 40, 6 puntos al paciente con mejor función hepática (mejor sobrevida) 40 puntos al paciente más grave con más de 71% de riesgo de mortalidad a 3 meses.	Cuantitativa	Ordinal	PELD Porcentaje de mortalidad a 3 meses <0 = 0 9 (4%) 10-19 (27%) 29- 39 (76%) >40 (100%)
Bilirrubina	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina.	Normal: Bilirrubina total: 0.3 a 1.9 mg/dl	Cuantitativa	Ordinal	Normal Elevada
Albumina	Proteína que se encuentra en plasma; sintetizada en el hígado.	Normal: Albumina sérica: 3.5 a 5 g/dl	Cuantitativa	Ordinal	Normal Baja
Fosfatasa alcalina	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas.	Normal FA sérica: 150- 420U/L	Cuantitativa	Ordinal	Normal Elevada
AST	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en corazón hígado y músculo.	Normal: AST sérica: 15 a 60 U/L	Cuantitativa	Ordinal	Normal Elevada
ALT	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.	Normal: ALT sérica: 13-45U/L	Cuantitativa	Ordinal	Normal Elevada
Leucocitos	Derivados de unas células multipotenciales en la médula ósea	Normal: Valor sérico 9000- 12 000mm ³ /L	Cuantitativa	Ordinal	Normal Elevada
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo , que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos	Normal HB sérica: 12 a 14mg/dl	Cuantitativa	Ordinal	Normal Baja
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos derivados de megacariocitos, desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y fuente de factores de crecimiento.	Normal Valor sérico: 150 000- 300 000mm ³ /l	Cuantitativa	Ordinal	Normal Baja
Glucosa	Monosacárido, de 6 carbonos. Es la fuente primaria de síntesis de energía de las células, mediante su oxidación catabólica.	Normal Valor sérico :	Cuantitativa	Ordinal	Alta Normal Baja

PLAN DE ANALISIS

Procedimiento para la recolección de la información

La información del grupo participante y las determinaciones biológicas fueron registradas en cuestionarios (Anexo 4); se capturó en un programa elaborado para tal efecto (Excel®). Para el manejo de dichos datos se preparó un manual de documentación, conformándose una base maestra de datos integrada por las variables a utilizar y por los resultados de las determinaciones de la prueba de aliento con lactosa.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico STATA 13.0 (Stata 13.0, Stata Corp; College Station, TX). El análisis univariado se realizó para todas las variables a fin de conocer su distribución e identificar errores de captura y corroborar valores extremos. Algunas variables continuas se utilizaron en su escala original y otras se categorizaron. Se elaboraron tablas descriptivas generales.

Posteriormente se realizó análisis para comparar diferencias de medias en las variables cuantitativas con la prueba T de Student y la Chi-cuadrada para evaluar las diferencias de proporciones entre las variables categóricas de interés.

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:

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 como son evacuaciones disminuidas en consistencia, dolor abdominal.

Los datos obtenidos de cada uno de los estudios realizados se les informarán a los médicos tratantes.

La información obtenida se mantendrá en forma confidencial.

El protocolo será sometido a evaluación por parte del Comité Local de Investigación en Salud.

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: En el servicio de Gastroenterología Pediátrica se cuenta con 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.

USO DE LOS RESULTADOS

La información generada en el presente estudio, permite conocer la frecuencia de SB en niños con AVB y los factores asociados con el fin de intervenir oportunamente en el manejo y plantear la posibilidad de profilaxis antimicrobiana, y/o uso de probióticos en un protocolo prospectivo posterior.

RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de AVB, 6 del sexo masculino (33.3%) y 12 femenino (66.6%), con una edad promedio de 7.8 meses al momento de la prueba (DE:± 6.5 meses), peso promedio de 6.5 kg (DE:±1.74kg), y talla de 65.45 cm (DE:±7.69). (Tabla 1).

Los pacientes a los que se les realizó procedimiento de Kasai 6 (33.3%). Ninguno tuvo un drenaje biliar adecuado post cirugía y presentaron datos clínicos (ictericia persistente) y bioquímicos (elevación de BT, GGT y FA) de colestasis crónica al igual que los no operados.

El lugar de origen de los pacientes más frecuente fue el estado de Oaxaca. (Grafica 1).

Mediante la prueba de aliento con lactulosa se detectaron con SB 11 casos (61.11%). Las características de los pacientes se muestran en la tabla I y tabla II, predominó el sexo femenino y la presencia de SB fue más frecuente en aquellos que nacieron por parto vaginal.

En todos los casos se obtuvo el antecedente de complicaciones relacionadas a la cirrosis, la más frecuente fue sangrado de tubo digestivo y encefalopatía. Presentaron colangitis 11 Y peritonitis bacteriana primaria (PPB) 8, siendo más frecuentes en aquellos con SB sin significancia estadística (tabla III). En los pacientes con ascitis fue más frecuente el SB 11 pacientes (73.3%) estadísticamente significativo $p=0.04$ con un nivel de albúmina sérica inferior en los pacientes con SB 2.15 vs 3.23 de los pacientes sin SB lo cual es estadísticamente significativo $p=0.048$ (Ver tabla IV). En el momento de la prueba de aliento presentaron un índice

de Child-Pugh B 8 casos (44.4%) y Child C 10 casos (55.56%). El promedio de índice de PELD fue de 33.9 (± 9.27) en todo el grupo.

En todo el grupo (Tabla 4), los exámenes de laboratorio mostraron valores promedio de hemoglobina y hematocrito menores de 10mg/dl, trombocitopenia menor de 150 000, INR mayor de 2.0, albumina sérica menor de 3.0 g/l y bilirrubina directa (BD) mayor de 4mg/dl.

Al comparar los valores bioquímicos entre ambos grupos se observó una mayor alteración en los niveles de glucosa, bilirrubinas, albúmina y fosfatasa alcalina en aquellos con SB ($p < 0.05$).

Al evaluar el grado de severidad de la enfermedad (Tabla IV), el índice de CHILD y el PELD fue mayor en aquellos con SB. Los niños con Child C tuvieron SB hasta en un 77.7%, la diferencia al interior de estos niños no fue estadísticamente significativa, sin embargo la tendencia muestra mayor frecuencia de SB en tanto mayor sea el índice de Child.

DISCUSION

Los resultados de este estudio mostraron una frecuencia de SB del 61% en niños con AVB. El diagnóstico puede realizarse mediante múltiples métodos. El estándar de oro para el diagnóstico de SB es la aspiración y cultivo del contenido del intestino delgado, sin embargo, este método es invasivo, requieren de intubación intestinal, un equipo de laboratorio especial y cultivos para anaerobios, poco común empleados en la práctica general; nosotros realizamos la prueba de hidrogeno expirado, con valores de ≥ 20 ppm para documentar SB. Esta prueba es no invasiva y frecuentemente empleada en la clínica. (56).

La microflora intestinal ha demostrado que contribuye a la patogénesis y complicaciones de la cirrosis, incluyendo el desarrollo de peritonitis primaria espontánea y mayor alteración del estado circulatorio hiperdinámico; esta perturbación hemodinámica puede llevar a la presencia de ascitis, crecimiento de várices esofágicas y síndrome hepatorenal. (57)

En nuestro grupo hubo mayor frecuencia de SB 5 vs 3 en los niños con peritonitis bacteriana, sin ser estadísticamente significativo probablemente por el número de pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo esto ha sido reportado en la literatura encontrando una prevalencia mayor en los pacientes con SB (31%) que en aquellos que no desarrollaron PBP (9%). (58).

Morencos y cols reportaron una prevalencia de SB mayor en pacientes cirróticos con ascitis que en aquellos sin esta, (37.1% vs. 5.3%); en nuestros casos hubo una mayor frecuencia de SB en los pacientes con mayor ascitis y menor cifra de albúmina sérica ambos estadísticamente significativo, similar a lo reportado en la literatura de Morencos y Cols (59).

Gunnarsdottir y cols encontraron 33% de frecuencia de SB en pacientes cirróticos con hipertensión portal y ninguno sin hipertensión porta (60). Todos nuestros casos mostraron uno o varios datos relacionados a la presencia de HTP (sangrado por varices esofágicas, esplenomegalia e hiperesplenismo) sin embargo no se encontramos una correlación significativa. En relación a la presencia de sangrado variceal y la severidad de la HTP evaluada por el tamaño de las várices y medición de la HVPG no se ha reportado correlación con SB. (61).

En nuestros casos el SB se presentó más frecuente en los niños con mayor deterioro hepático similar a la literatura. Morencos reporto la presencia de SB en adultos cirróticos descompensados tres veces más frecuente que en los descompensados. (62)

Los niveles elevados de bilirrubinas, albúmina sérica y la presencia de ascitis correlacionaron con SB; mientras que no hubo correlación con la presencia de encefalopatía hepática, ni los niveles de amonio con SB.

Consideramos que la presencia de ascitis y niveles elevados de bilirrubinas pueden ser parámetros para sospechar SB y realizar una prueba de aliento ante pacientes donde no es posible la determinación de SB por aspirado yeyunal.

Se conoce que los factores determinantes en la composición de la microbiota en lactantes es el tipo de nacimiento, tipo de alimentación, edad gestacional, hospitalizaciones y uso de antibióticos, los niños de término, nacidos por vía vaginal y alimentados con leche materna parece ser que tienen una microbiota intestinal más benéfica (63, 64), en nuestro estudio investigamos los antecedentes perinatales, encontrando que hubo una mayor frecuencia de SB en aquellos que fueron prematuros, nacieron por parto y no se les alimento con leche materna, si bien las diferencias carecieron de significancia estadística. Lo cual implicaría que el efecto protector del nacimiento por vía vaginal y la edad gestacional a las 7.8 meses de edad media de nuestros casos ya no es importante.

Otro factor que pudiera estar influenciando la modificación de la microbiota y presencia SB es la alteración o falta de flujo biliar en estos niños; dentro de los múltiples mecanismos involucrados en la alteración en la función digestivas en pacientes cirróticos, se ha reportado que la disminución de los ácidos biliares ya sea por disminución en su síntesis ó por alteración

del ciclo enterohepático condiciona alteraciones en la microbiota intestinal (65). En este estudio no se puede demostrar mayor frecuencia de SB por esta condición, ya que prácticamente no hubo ningún paciente que tuviera drenaje biliar post cirugía y que permitiera hacer la correlación.

Existen limitaciones en nuestro estudio, no se realizó aspiración yeyunal como estándar de oro para el diagnóstico de SB, no tuvimos AVB OP de Kasai con drenaje sin mayor cirrosis o sin mayor número de pacientes descompensados, con lo que se hubiera podido correlacionar la asociación de SB y la severidad de la enfermedad, todos nuestros pacientes tuvieron índices elevado de PELD y la mayoría Child C. El estudio fue transversal y no se realizó un seguimiento a largo plazo para documentar diferencias en cuanto a la morbimortalidad.

Actualmente en adultos con cirrosis se han realizado estudios terapéuticos a base de probióticos y antibióticos, sin embargo aún no existe experiencia en niños.

CONCLUSIONES.

En nuestro estudio encontramos una frecuencia de SB de 61% en una serie de casos de 18 pacientes en el periodo de un año.

La presencia de ascitis pudiera predecir la presencia de SB. Se requieren estudios prospectivos longitudinales con un mayor número de casos para documentar las diferencias en la evolución y sobrevida entre los casos con SB y la influencia que pudiera tener con un tratamiento específico para SB.

TABLAS

TABLA I				
Características demográficas de 18 pacientes con y sin SB				
	<i>SB +</i>		<i>SB -</i>	
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Edad promedio (meses)	6.9	± 7.76	9.2	± 4.1
	<i>No.</i>	<i>%</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>
Mujeres	10	83.33	2	16.67
ANTECEDENTES PERINATALES				
Parto	6	54.54	2	16.66
Cesárea	5	45.45	5	54.54
Seno materno	4	36.36	7	63.63
Prematurez (< 37SDG)	3	16.66	0	0
SB+: Con sobrecrecimiento bacteriano				
SB-: Sin sobrecrecimiento bacteriano				

Tabla II
Variables Bioquímicas en 18 pacientes con AVB al momento de la prueba de aliento

<i>Variable</i>	<i>No.</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Rango</i>
Albúmina (g/dl)	18	2.21	±1.45	1.9-3.4
Glucosa (mg/dl)	18	86.09	±35.69	48-215
Hemoglobina (mg/dl)	18	9.93	± 1.12	6.6-11.1
Hematocrito (%)	18	29.28	± 3.28	19.7-33.1
Leucocitos (mm ³ /l)	18	14.41	± 3.64	7.2-22.9
Plaquetas (mm ³ /l)	18	141.4	±145.68	40.8-600
INR (ISI)	18	2.0	±0.63	0.99-3.34
TP (segundos)	18	16.16	±5.27359	9.9-28.6
BT (mg/dl)	18	17.32	±10.09	5.4-49
BD (mg/dl)	18	14.39	±8.17	4.3-41
Fosforo (mg/dl)	18	3.31	±0.85	1.6-5.1
Calcio (mg/dl)	18	8.78	±0.688	8.1-10.1
Sodio (mEq/L)	18	136.7	±6.38	128-158
Potasio (mEq/L)	18	3.96	±0.75	3.1-5.9
ALT(U/L)	18	111.8	±63.91	36-225
AST(U/L)	18	160.2	±79.04	80-391
GGT (U/L)	18	365.05	±355.44	23.5-1435
FA (U/L)	18	285.38	±103.99	120-548
Amonio (µg/dl)	18	137.44	±57.95	41-250

DE. Desviación estandar.

TABLA III					
Antecedentes de complicaciones en 18 pacientes con AVB con y sin SB					
Variables	Total	GRUPO I		GRUPO II	
		Con SB		Sin SB	
		No.	%	No.	%
Peritonitis	8	5	62.50	3	37.50
Colangitis	11	9	81.82%	2	18.18
STD (VE)	15	8	53.33	7	46.67
Con encefalopatía	11	7	63.64	4	36.66
Ascitis	18	11	73.33	7	26.67

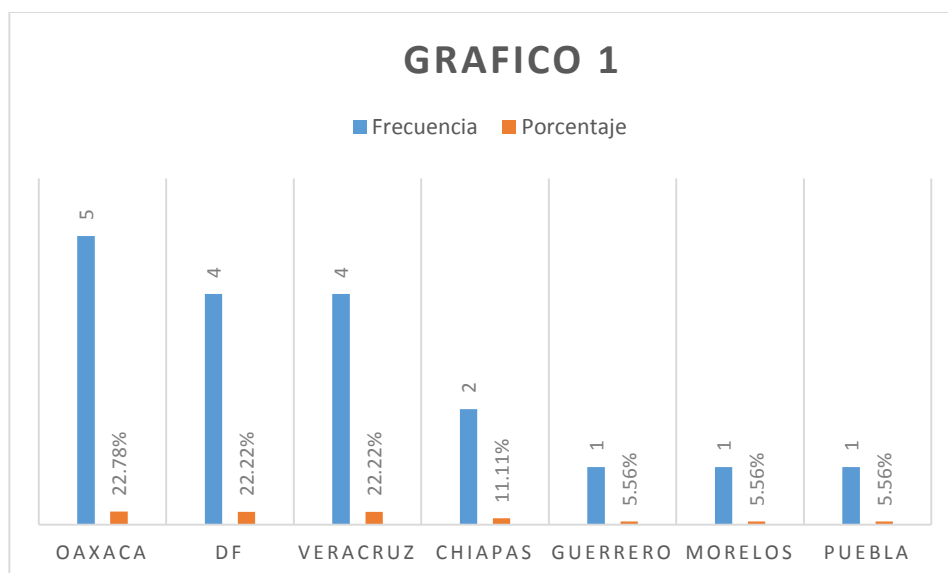
STD: Sangrado de tubo digestivo VE: Varices esofágicas

Tabla IV
Valores Bioquímicos en 18 pacientes con AVB con y sin SB

	SB+			SB-		
	No.	Media	DE	No.	Media	DE
Leucocitos	11	13.58	±2.90	7	15.72	±4.49
Hemoglobina (mg/dl)	11	9.75	±1.39	7	10.22	±0.41
Hematocrito	11	29.09	±3.82	7	29.58	±2.45
Plaquetas	11	145.31	±162.12	7	135.45	±127.51
Tp	11	16.58	±5.72	7	15.5	±4.82
INR	11	1.89	±0.44	7	2.18	±0.86
Glucosa(mg/dl)	11	74.58	±11.01	7	104.18	±52.76
AST	11	146.90	±61.44	7	181.18	±102.82
ALT	11	121.27	±62.90	7	112.34	±70.17
GGT	11	433.09	±420.87	7	258.12	±202.29
FA	11	317.72	±32.65	7	234.57	±78.47
BT	11	13.69	±5.06	7	23.04	±13.54
BD	11	11.23	±3.51	7	19.36	±11.03
Amonio	11	147.63	±57.15	7	121.42	±59.84
Albumina (g/dl)	11	2.15	± 1.98	7	3.23	± 0.79

Tabla V				
Grado de severidad de la enfermedad en pacientes con AVB con y sin SB				
	<i>SB +</i>		<i>SB -</i>	
	<i>No.</i>	<i>%</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>
CHILD B	4	45.45	5	55.55
CHILD C	7	77.77	2	23.23
PELD > 20	10	63.45	6	37.55

GRAFICOS:



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Christophe Chardot.** Biliary atresia. *Journal Hepatology*. 2006 Jan;44(1):217-31.
2. **E.J. Bijl , K.D. Bharwani1 , R.H.J. Houwen2 , R.A. de Man1.** The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. *The Netherlands Journal of Medicine*. May 2013, vol. 71, no 4
3. **E.J. Bijl, K.D. Bharwani1 , R.H.J. Houwen2 R.A. de Man1*** The influence of cholangitis en extra biliar atresia *J. Hepatology*. 2010 April; 51(4): 1445–1449.
4. **Iwakiri Y, Groszmann RJ.** The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-31.
5. **Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al.** Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrosis. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):481-8.
6. **Moller S. Henriksen JH.** Cardiovascular complications of cirrosis. *Gut* 2008; 57: 268-278.
7. **Wiest R, Garcia-Tsao G.** Bacterial translocation in cirrosis. *Hepatology* 2005; 41: 422-433.
8. **Simon GL, Gorbach SL.** The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 147-62.
9. **Cebra J.** Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1046S-51S.
10. **Walker W.** Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S2-7.

11. **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.
12. **Quera R, Quigley E, Madrid AM.** Sobrecrecimiento bacteriano Intestinal. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1361-1370
13. **Eamonn M, Quigley and Quera R.** Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Roles of Antibiotics, Prebiotics, and Probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130: S78-S90.
14. **Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, et al.** The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-9.
15. **Rana SV, Bhardwaj SB.** Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1030-7.
16. **Carter BA, Karpen SJ.** Intestinal failure-associated liver disease: Management and treatment strategies past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2007;27:251-8.
17. **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.
18. **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.
19. **Van Citters GW, Lin HC.** Management of small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:317-20.
20. **Saad RJ, Chey WD.** Breath tests for gastrointestinal disease: The real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007;133:1763-6.
21. **Levitt MD.** Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969;281:122-7.

22. **Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M.** Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res* 2008;2:1-9.
23. **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.
24. **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.
25. **Yang CY, Chang CS, Chen GH.** Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(8): 867–871.
26. **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.
27. **Anania C, Pacifico L, Olivero G, Osborn JF, Bonaiuto E, Chiesa C.** Breath tests in paediatrics. *Clin Chim Acta* 2008;397:1-12.
28. **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.
29. **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.
30. **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.

31. **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.
32. **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.
33. **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.
34. **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.
35. **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.
36. **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. *Gasastroenterol. latinoam* 2008; vol 19, No 1: 12-20.
37. **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.
38. **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.

39. **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.
40. **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.
41. **Chen M, Sun G, et al.** Small bowel bacterial overgrowth and endotoxemia in cirrhosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002; 41(7):459–461.
42. **Pardo A, Bartolr´ R, Lorenzo-Zuñiga V, et al.** Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology.* 2000;31(4):858–863.
43. **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.
44. **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.
45. **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.
46. **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.
47. **Berg RD, Garlington AW.** Traslocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23: 403-411.

48. **Wells C, Jechorek R, Erlandsen S.** Evidence for the translocation of *Enterococcus faecalis* across the mouse intestinal tract. *J Infect Dis* 1990;162:82-90.
49. **Steffen E, Berg R.** Relationship between caecal population levels of indigenous bacteria and translocation to mesenteric lymph nodes. *Infect Immun* 1983;39:1252-9.
50. **Wells C, Maddaus M, Erlandsen S, Simmons R.** Evidence for the phagocytic transport of intestinal particles in dogs and rats. *Infect Immun* 1988;56:278-82.
51. **Jackson RJ, Smith SD, Rowe MI.** Selective bowel decontamination results in gram-positive translocation. *J Surg Res* 1990;48:444-7.
52. **Nieuwenhuijs VB, Verheem A, van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG, Akkermans LM.** The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998;228:188-93.
53. **Veal N, Auduberteau H, Lemarie C, Oberti F, Cales P.** Effects of octreotide on intestinal transit and bacterial translocation in conscious rats with portal hypertension and liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2001;46:2367-73.
54. **Yi JH, Ni RY, Luo DD, Li SL.** Intestinal flora translocation and overgrowth in upper gastrointestinal tract induced by hepatic failure. *World J Gastroenterol* 1999;5:327-329.
55. **Yang C.Y., Chang C.S., Chen G.H.** Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:867–871
56. **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: 626–32.
57. **Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, y cols .** Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1362–70.

58. **Morencos FC, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F.** Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1252–6.
59. **Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM.** Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1493– 502.
60. **Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, y cols.** Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962–7.
61. **Wiest R, Garcia-Tsao G.** Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 422–33.
62. **D. Pereg, A. Kotliroff, N. Gadoth, R. Hadary, M. Lishner, and Y. Kitay-Cohen,** “Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study.” *Nutrition* 2011;27: 177–181.
63. **M. Novella, R. Solà, G. Soriano et al.,** “Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin,” *Hepatology* 1997; 25;532–536.
64. **Penders J1, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE.** Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006 ;118:511-21
65. **Ridlon J.M., Alves J.M., Hylemon P.B., Bajaj J.S.** Cirrhosis, bile acids and gut microbiota: unraveling a complex relationship. *Gut Microbes* 2013;4:382–387



ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN.

FECHA: _____. Se le solicita por medio de la presente la participación de su hijo(a), en el proyecto de investigación titulado: **FRECUENCIA DE SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN PACIENTES LACTANTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES.**

Registrado ante el Comité Local de investigación en salud con el número.

El objetivo de éste estudio es conocer la frecuencia de una población mayor de crecimiento bacteriano intestinal en pacientes con enfermedad hepática crónica y saber cuáles son los factores que determinan su presencia.

La participación de su hijo consistirá en acudir a una evaluación clínica que consiste en exploración física del paciente, pesarlo y medirlo. La realización de una prueba en aliento que consiste en colocar un casco cefálico durante 5 minutos tomando una muestra con una jeringa de 20 ml para extraer el aire exhalado después de la administración de 5 ml de lactulosa que es un medicamento laxante que no se absorbe a nivel intestinal y no afecta en la enfermedad hepática de su hijo; y posteriormente cada 20 minutos se tomara la muestra de aliento en los primeros 60 minutos y posteriormente cada 30 minutos hasta 180 minutos.

Como equipo investigador no comprometemos 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 que podrán ser atendidos por nuestro equipo y se proporcionará en manejo médico que se requiera. Entre los beneficios del estudio es conocer la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, tomándolo en cuenta como un factor de riesgo para la descompensación de la enfermedad hepática y que se podrá retirar del estudio en el momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención que recibe en el instituto.

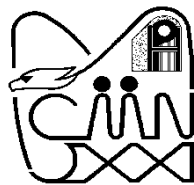
Los datos relacionados con su privacidad, serán manejados en forma confidencial, y nos comprometemos a proporcionar la información, que se obtenga durante el estudio.

Nombre y firma del tutor

Nombre firma y matricula del investigador principal: Dra. Bettsy Romero García
Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital de Pediatría, CMN siglo XXI.
Número de matrícula IMSS: 98377389
Correo electrónico: bett.romero@gmail.com

Testigo (1)

Testigo (2)



**IMSS
 UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI
 ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

NOMBRE: _____
 Numero de seguridad social: _____

EDAD		Laboratorio	Valor
SEMANAS DE GESTACION AL NACIMIENTO		HB	
SEXO	MASCULINO	HTO	
	FEMENINO	Leucocitos	
VÍA DE NACIMIENTO	PARTO	Plaquetas	
	CESAREA	AST	
HEPATOPORTOENTEROSTOMIA	DERIVADO	ALT	
	NO DERIVADO	FA	
PERITONITIS BACTERIANA		GGT	
COLANGITIS		Amonio	
ASCITIS		Glucosa	
ICTERICIA		Albumina	
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO		TP	
ENCEFALOPATÍA	I	INR	
	II		
	III		
	IV		
CHILD	A		
	B		
	C		
PELD			

NUTRICIÓN	EUTROFICO		
	DESNUTRICIÓN CRONICA LEVE	DESNUTRICION AGUDA LEVE	
	DESNUTRICION MODERADA	DESNUTRICION AGUDA MODERADA	
	DESNUTRICION GRAVE	DESNUTRICION AGUDA GRAVE	

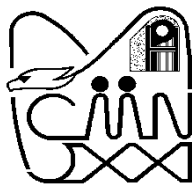


IMSS

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMN SXXI
ANEXO 3 ÍNDICE DE CHILD-PUG, PELD**

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina , mg/dL	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control * INR	1-3 $<1,8$	4-6 1,8-2,3	>6 $>2,3$
Encefalopatía	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 (4)
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA DE ALIENTO CON LACTULOSA**

1. Previo ayuno de 6 hrs a cada paciente se le colocara un casco cefálico conectado a un receptáculo hermético con conector para jeringa, 5 minutos posteriores a la colocación del mismo, se tomara la muestra basal de aire expirado, con jeringa de 20 ml conectada a llave de tres vías.
1. Se administrara por vía oral 5ml de lactulosa, se repetirá la toma de 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.
2. Se registrara los efectos adversos presentes durante la prueba de aliento con lactulosa.
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 con la presencia de:
 - a) **Concentración basal de hidrógeno en aliento >20 ppm o incremento de la concentración de hidrógeno en aliento después de la administración del sustrato >12 ppm (27).**