

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "BERNARDO SEPÚLVEDA"**

**TITULO**

**PREVALENCIA DE SOBREPoblACION BACTERIANA EN INTESTINO DELGADO EN  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

**TESIS QUE PRESENTA**

**Dra. ANA LUISA DESALES ITURBE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA**

**EN LA ESPECIALIDAD EN**

**GASTROENTEROLOGIA**

**TUTOR**

**Dra. NAXELI XOQUIQUETZAL ORTIZ OLVERA**

**ASESOR**

**DR SEGUNDO MORAN VILLOTA**

**MEXICO. DF**

**JULIO 2012**



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**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI “BERNARDO SEPÚLVEDA”**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**DIVISIÓN DE GASTROENTEROLOGIA**

**PREVALENCIA DE SOBREPoblACION BACTERIANA EN INTESTINO DELGADO EN**  
**ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Dra. Ana Luisa Desales <sup>1</sup>

(Residente de Gastroenterología)

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera<sup>1</sup>

(Tutor de tesis)

Dr. Segundo Morán Villota<sup>2</sup>

(Asesor de tesis)

Dr. Arturo Mayoral Zavala<sup>1</sup>

(Asesor de tesis)

Dra. Margarita Dehesa Violante<sup>1</sup>

(Jefe de Servicio Gastroenterología)

Servicio de Gastroenterología<sup>1</sup>, Laboratorio de Investigación en Gastroenterología<sup>2</sup>, UMAE Hospital de Especialidades CMN, Siglo XXI, IMSS.

**DOCTORA**

**DIANA G.MENEZ DIAZ**

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA**

**MARGARITA DEHESA VIOLANTE**

**JEFE DE GASTROENTETOLOGIA**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA**

**NAXELI XOQUIQUETZAL ORTIZ OLVERA**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR**

**SEGUNDO MORAN VILLOTA**

**LABORATORIO DE INVESTIGACION EN GASTROENTEROLOGIA**

**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI**

## **AGRADECIMIENTOS.....**

A Dios en primer lugar, por tener una familia que me quiere y que me apoya.

Por darme la oportunidad de vivir, y tener salud.

Por que me ha dado cosas buenas y malas , ilusiones y desilusiones , pero siempre a esta caminado a mi lado.

A mi Papa, que el siempre esta conmigo, y me quiere. Porque el me demostró que con esfuerzo no existe imposibles, porque gracias a su educación , y enseñanzas, he cumplido mis sueños.

A mi Mama, porque Dios me la dejo un tiempo mas, porque siempre tiene una palabra de aliento, porque siempre me recuerda que trate bien a mis pacientes.

A mi hermano Pepe porque es mi ejemplo a seguir, y esta pendiente de sus hermanas

A mis hermanas Gaby y Rosy porque siempre estuvieron apoyándome y preocupándose por mi.

A la medicina que aunque me ha dejado unas ojeras y me ha quitado muchas horas de sueno , horas para pasar con mi familia y amigos, me ha dado muchas satisfacciones y siempre una nuevo reto para despertarme todos los días.

A los pacientes que son el mejor libro de medicina que puedo encontrar.

A mis maestros por enseñarme el camino.

Y a todos aquellos personas , las que directa o indirectamente me han ayudado a cumplir un sueno mas

**SER GASTROENTEROLOGA.**

**GRACIAS**

**ANA DESALES**

## INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
JUSTIFICACION.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
OBJETIVOS.....	15
M,ATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	28
CONCLUSIONES .....	29
BIBLIOGRAFIA.....	30

## **RESUMEN:**

### **Antecedentes:**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico idiopático del tracto digestivo que comprende a dos entidades: la colitis ulcerativa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). A diferencia de la CU que afecta únicamente el colon y presenta lesiones continuas, la EC es un trastorno inflamatorio que se caracteriza por lesiones discontinuas en cualquier porción del tracto gastrointestinal y es transmural. No se conocen claramente los aspectos etiopatogénicos de la EII, pero se sabe que está involucrada una predisposición genética, así como la activación inapropiada y sostenida del sistema inmunitario gastrointestinal contra la microflora intestinal. El Sobrecrecimiento bacteriano (SPB) es una condición frecuente en los pacientes afectados por la enfermedad de Crohn, en especial en los pacientes con estenosis, antecedente de cirugía, y fistula entero-entérica. Como resultado, los pacientes con SPB pueden experimentar la mala absorción, pérdida de peso, diarrea, meteorismo, flatulencia y dolor abdominal, imitando brote agudo en estos pacientes.

### **Objetivo:**

Conocer la prevalencia de sobrepoblación bacteriana de intestino delgado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

### **Material y Métodos:**

Estudio transversal. Se incluirán pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal sin datos de actividad (clínica, bioquímica o endoscópica), derechohabientes del IMSS, entre marzo de 2012 y febrero 2013. Se realizará historia clínica, estudios básicos de laboratorio y prueba en aliento para SBI con lactulosa. Los criterios de exclusión serán los pacientes que hayan recibido tratamiento antimicrobiano 30 días previos al estudio, pacientes en tratamiento con procinéticos, B-bloqueadores y antidepresivos opioides, con diagnóstico endoscópico de esofagitis Grado B-D (Clasificación de Los Angeles), o con úlceras complicadas, con enfermedades graves concomitantes del sistema cardiovascular, hígado (CEP, cirrosis), riñones o enfermedades malignas de cualquier origen.

### **Análisis estadístico:**

Las características demográficas de los sujetos se describirán en términos de promedios ( $\pm$  desviación estándar) y porcentajes. Se calculará la prevalencia de SBI con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararan entre grupos con prueba de  $X^2$  y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararan utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se considerarán estadísticamente significativas con un valor de  $p \leq 0.05$ . El análisis se realizará utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

### **Resultados:**

Se evaluaron 44 pacientes con EII y se incluyeron en el estudio 22 pacientes, 21 con CU y 1 con EC, que cumplieron con los criterios de inclusión; la edad promedio fue de 50 años ( $\pm 17.8$ ), el 50% fueron hombres. Se realizó prueba en aliento a 22 sujetos y 15 pacientes con CU reportaron la prueba positiva para SBI, y 6 pacientes con CU y uno con EC presentaron la prueba negativa. Se estableció que la prevalencia de SIB en pacientes con CU fue del 71.4%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos de pacientes con CU con SIB o sin SIB, con respecto a parámetros bioquímicos como albumina, TP, glucosa, urea, creatitina, plaquetas, hemoglobina, leucocitos, PCR, y VSG,

### **Conclusiones:**

**El Sobrecrecimiento bacteriano representa una complicación importante de EII, debido a su alta prevalencia; sin embargo, es subestimada en la mayoría de los casos debido a que clínicamente no sugiere ser significativa. En nuestra población la prevalencia de SIB en CU es del 71.1%, mayor a lo previamente reportado.**

**Diagnosticar SIB en pacientes con EII, es importante en el manejo clínico de estos pacientes, ya que el SIB puede contribuir a los cuadros de agudización de síntomas abdominales (diarrea, distensión abdominal y dolor abdominal), podría aumentar la desnutrición.**



## INTRODUCCION

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico idiopático del tracto digestivo que comprende a dos entidades: la colitis ulcerativa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). A diferencia de la CU que afecta únicamente el colon y presenta lesiones continuas, la EC es un trastorno inflamatorio que se caracteriza por lesiones discontinuas en cualquier porción del tracto gastrointestinal y es transmural. (1)

La incidencia de la EII se ha incrementado en los últimos 50 años, siendo actualmente de 120-200/100,000 personas para CU y 50-200/100,000 habitantes para EC,(1) guarda una relación 1:1 entre hombres y mujeres, tiene una distribución con un pico entre los 20-30 años para la EC y 30-40 para CU, aunque se ha sugerido un segundo pico de incidencia entre los 60-70 años. Las razas caucásica y africana son las más afectadas, en México no existen estadísticas.(2). (1)

Los factores de riesgo asociados a enfermedad de Crohn son la mutación del gen que decodifica al dominio de oligomerización de nucleótido 2 (NOD2), el dominio de reclutamiento para activación de caspasas 15 (CARD15), NOD 1, CARD 4, el ligando de quimiocinas 20 (CCL20), IL-11 e IL 18 , (3), variantes de IL-23R (R381Q, rs11209026) , ATGL16 (T216A) y genes HLA (4) y el tabaquismo.

No se conocen por completo los aspectos de la etiopatogenia de la EII, pero se sabe que está involucrada la predisposición genética, así como la activación inapropiada y sostenida del sistema inmunitario gastrointestinal contra la microflora.(5) (6) Se ha visto mayor recurrencia de EII en usuarios de anticonceptivos orales y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), aunque aún no se ha establecido la relación causa (7). En modelos murinos se ha visto que es necesaria la flora intestinal para desencadenar la EII (8)(9)(10).

La EII es una enfermedad inflamatoria en la que se ha involucrado la flora intestinal y patógenos como *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia tracomatis*, *Escherichia coli*, Citomegalovirus, *Sacharomyces cerevisiae*, *Mycobacterium paratuberculosis* y algunos virus, lo cual estimula a las células presentadoras

de antígeno, con la inducción de una respuesta inmune por activación y diferenciación de las células T en iTreg, Th1, Th2 y Th17. La respuesta Th17 ha sido la más estudiada en la EII y es desencadenada por la presencia de IL-1, 6 y 23 secretada por las células presentadoras de antígeno tras el reconocimiento de patógenos. Con la activación de Th17, se producen IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, TNF-alfa y CCL20, mismas que estimulan la secreción de mucina, defensina, HD5 y BDI; se ha observado la presencia en la mucosa de IL-26 y 17 con la actividad de la enfermedad; IL-6 e IL-23 tienen papel en la autorregulación al estimular a iTreg, que producen TFG, IL-10, IL-18 e IL35, mismas que se encargan de regular la respuesta inmunológica. (11). En la EC la diferenciación es predominantemente Th1 y Th17, mientras que en la CU es hacia Th2 y células NK.(12)

Otra hipótesis propone que existe un defecto en el reconocimiento de los antígenos de la flora intestinal o patógena en el lumen intestinal, posiblemente mediado por sobre-estimulación de los receptores Toll-like (TLR) y controlada por otros factores genéticos (mutaciones en DLG5 y OCTN), lo cual resulta en incremento en la adherencia bacteriana, estimulación inapropiada de las células dendríticas, que media la diferenciación de las células T. (12)

La presentación clínica es variable con síntomas inespecíficos como fatiga, fiebre, dolor abdominal, diarrea crónica, pérdida ponderal, fiebre, sangrado gastrointestinal, fístulas enterocutáneas, enteroentéricas o enterovesicales, abscesos, enfermedad perianal, malabsorción, úlceras orales, disfagia, litiasis vesicular, obstrucción gastrointestinal. (13) (14)

La CU puede tener presentaciones variables, como una pancolitis, colitis distal (del ángulo esplénico al ciego), proctitis ulcerativa (limitada al recto), proctosigmoiditis (afectando a recto y sigmoides).(15). Las manifestaciones clínicas son diarrea, tenesmo, rectorragia, hematoquezia, dolor abdominal tipo cólico, periodos de constipación, fiebre, anemia. (16).

En la EC aproximadamente el 20% de los pacientes cursan con enfermedad limitada a colon, 80% de los pacientes cursan con afección del intestino delgado; sin embargo, sólo 30% de los pacientes cursan con ileitis como única manifestación, mientras el 50% cuentan con ileocolitis.(17)

Algunos pacientes con EII pueden cursar con manifestaciones extraintestinales, que generalmente guardan relación con la actividad de la enfermedad; de las cuales destacan artritis, espondilitis anquilosante, psoriasis, osteopenia, osteoporosis, eritema nodoso pioderma gangrenoso, uveítis, iritis, epiescleritis, colangitis esclerosante primaria, amiloidosis secundaria, litiasis renal, trombosis arterial y venosa. El estudio de elección es la colonoscopia con biopsias que muestra en la EC un patrón empedrado y segmentos de mucosa con ulceraciones que alternan con mucosa normal, eventualmente pueden existir granulomas, sin embargo no son específicos de la EC. En el caso de la CU, la inflamación de la mucosa con ulceraciones es continua.(15)

La presentación inicial de la CU es gradual con periodos autolimitados de sangrado; sin embargo, menos del 10% pueden iniciar con una variante fulminante. Durante la evolución 3% presentan como complicaciones: hemorragia masiva 3%, 15% colitis fulminante, 20% megacolon tóxico y hasta 10% estenosis que pueden condicionar síntomas obstructivos. (18) (19). La mortalidad de los pacientes con CU no es mayor a la población general.(1)

En los pacientes con EC, el 80% de los pacientes requieren cirugía y cerca del 10% requieren un estoma permanente. La mortalidad en la EC tiene un modesto cambio con respecto a la población general; existe mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con EC con respecto a la población general, con RR de 1.52. (20)(21) Se ha determinado que un tratamiento agresivo en las lesiones recurrentes tempranas pueden impactar sobre la progresión de estas enfermedades(22)(23)(1)

El tratamiento en EC con actividad leve a moderada se basa en agentes 5-ASA, probióticos y antibióticos. Los pacientes con actividad moderada a grave se benefician de los esteroides, con remisiones hasta del 90% que por lo general se ha presentado en las primeras 2 semanas. Sin embargo,

no se recomienda como terapia de mantenimiento por los efectos adversos a largo plazo. (24) (25) (26) (27). En pacientes con EC que no tienen una respuesta adecuada el siguiente tratamiento que puede utilizarse es un agente biológico anti-TNF $\alpha$ , que ha mostrado mayor efectividad que los esteroides para la inducción a la remisión más tempranamente (10 semanas) en la EII moderada a grave. (28) (5) Infliximab, (Remicade) fue el primer anticuerpo quimérico monoclonal (IgG1 ) contra el TNF- $\alpha$ , que ha demostrado eficacia en pacientes con moderada a severa EII . Adalimumab (Humira) anticuerpo monoclonal totalmente humano también se utiliza como terapia.

El SBI (sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado) se define como un recuento bacteriano  $>10^5$  UFC/ml en el intestino delgado proximal. Otros autores también consideran SBI un recuento bacteriano  $\geq 10^3$  UFC/ ml, si las bacterias aisladas en el aspirado yeyunal son bacterias que normalmente colonizan el colon o si la misma especie se encuentra ausente en la saliva o en el jugo gástrico(29)

La prevalencia de SBI dependen de la población estudiada y el método diagnóstico empleado para detectar y definir la presencia de SBI. La prevalencia usando pruebas en aire espirado varía de acuerdo al tipo y dosis del sustrato utilizado. En sujetos sanos, el SBI ha sido descrito en 0-12,5% con prueba en aire espirado y glucosa, 20-22% en prueba en aire espirado y lactulosa, y 0-35% con prueba en aire espirado con (14C)D-xilosa.

Varios mecanismos de defensa del hospedero determinan el número y tipo de bacterias que se encuentran en el intestino delgado. 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(30).

Otros factores protectores son la integridad de la mucosa intestinal, la capa de moco, secreción intestinal, biliar y pancreática, efecto protector de la flora comensal como *lactobacillus* y la válvula

ileocecal.(31). La dismotilidad intestinal más que la hipoclorhidria de ayuno o la inmunodeficiencia es responsable de la presencia de SBI en adultos mayores(32)

Enfermedades con deterioro de la motilidad intestinal predisponen a un aumento de la flora bacteriana en el intestino delgado y son causas conocidas de SBI. Recientemente, la SBI ha sido asociado con síndrome de intestino irritable (SII)(33), enfermedad celíaca(34), enfermedad hepática por hígado graso no alcohólico y peritonitis bacteriana espontánea(35); sin embargo, el mecanismo de esta asociación permanece desconocido.

Anormalidades relacionadas con la excesiva colonización involucran factores del metabolismo bacteriano, daño de la submucosa, alteraciones en la motilidad postprandial y disminución de la ingesta de alimentos secundaria a los síntomas gastrointestinales causados por SBI(36). El deterioro de la absorción de nutrientes puede atribuirse a efectos intraluminales de la flora bacteriana combinado con el daño a la mucosa, debida al daño del enterocito por adherencia de las bacterias, producción de enterotoxinas, efectos por déficit de cobalamina (37) y la producción de ácidos biliares de conjugados como el litocólico(36)

La malabsorción de carbohidratos resulta de una combinación de la degradación de carbohidratos por las bacterias y pérdida de la actividad de las disacaridasas ubicadas en el borde en cepillo de la mucosa, por el daño de los enterocitos. La flora bacteriana anaeróbica y facultativa contiene proteasas capaces de remover componentes de la superficie de la membrana intestinal, lo que contribuiría a la deficiencia de disacaridasas. Los carbohidratos no absorbidos son metabolizados por la flora colónica a ácidos orgánicos de cadena corta. Esto aumenta la osmolaridad del líquido intestinal, contribuyendo a la diarrea. Además, el daño de la mucosa interfiere con la absorción de carbohidratos.

La malabsorción de proteínas es multifactorial y resulta de la utilización intraluminal de proteínas de la dieta por las bacterias, deterioro de la absorción, y desarrollo de enteropatía perdedora de proteínas. En

un tercio de los pacientes, el SBI puede ser severo provocando incluso déficit de vitaminas como B12 y liposolubles (A, D y E).

Aunque en el SBI las características histológicas del intestino delgado no son distintivas, puede asociarse con una disminución de la altura de la vellosidades, profundidad de las criptas, engrosamiento de la mucosa, aumento de los linfocitos intraepiteliales, y áreas focales de ulceraciones y erosiones. Estas alteraciones se normalizan después del tratamiento antibiótico. Oxidantes generados por la xantinaoxidasa ileal son importantes en la patogénesis del daño de la mucosa inducida por endotoxinas. Concentraciones intraluminales de IgA2, IgM, e IL-6 (pero no de IFN- $\gamma$  y FNT- $\alpha$ ), se encuentran aumentadas en pacientes con SBI, especialmente cuando el sobrecrecimiento incluye bacterias de tipo colónico.(38)

Las manifestaciones clínicas del SBI dependen de la severidad y de su causa. Aunque los síntomas pueden ser inespecíficos, la combinación de diarrea, esteatorrea, plenitud postprandial meteorismo, flatulencia, dolor abdominal y déficit de vitaminas puede ser considerada sugerente de SBI (36).

Varios métodos invasivos y no invasivos, con diferente sensibilidad y especificidad, han sido utilizados en su diagnóstico. Aunque el aspirado y cultivo directo del contenido intestinal son considerados la prueba de oro para el diagnóstico del SBI(39), estos métodos poseen limitaciones, como la potencial contaminación con flora bacteriana orofaríngea durante el procedimiento y el hecho de que las bacterias pueden estar en parche y por tanto no ser captadas con un único aspirado. Además el SBI puede comprometer sólo las áreas más distales del intestino delgado, quedando fuera del alcance de la instrumentalización habitual. El cultivo de los organismos anaeróbicos requiere una compleja técnica microbiológica y una proporción desconocida de bacterias no son cultivables por los métodos disponibles actualmente. En términos cualitativos y cuantitativos, algunos estudios han encontrado una correlación significativa entre los sistemas de tubo abierto y cerrado. Por tanto, una posible contaminación originada del uso de un sistema abierto parece no tener importancia en el diagnóstico del SBI. La reproducibilidad del aspirado y cultivo del contenido yeyunal se ha descrito tan baja como 38%, en comparación con el 92% para el test de hidrógeno espirado.(40)

El principio del test de hidrógeno espirado es la administración de un carbohidrato (lactulosa, d-xilosa, glucosa), que al ser degradado por las bacterias produce un aumento de los niveles de hidrógeno espirado en pacientes con SBI. La producción de hidrógeno es un fenómeno normal en todos los sujetos. La ingestión de ciertos alimentos como pan, fibras y pastas; consumo de tabaco; presencia de bacterias orales, y enfermedad pulmonar, pueden afectar su exactitud diagnóstica. El diagnóstico de SBI con estos tests es establecido cuando los niveles de hidrógeno espirado aumentan más de 10 partículas por millón (ppm) sobre el basal, en 2 muestras consecutivas, durante los primeros 60 min de estudio o si los niveles de hidrógeno espirado basal exceden 20 ppm . Este último criterio ha sido descrito en pacientes celíacos no tratados. Sin embargo, la fermentación de carbohidrato residual por la flora orofaríngea puede también contribuir al aumento de los niveles de hidrógeno y sobreestimar el nivel de hidrógeno en ayunas. Este problema se puede resolver enjuagando la boca con clorhexidina previo al examen. La confiabilidad de estos tests ha sido criticada, especialmente cuando existen desórdenes asociados con deterioro del vaciamiento gástrico o tránsito intestinal rápido. Además, estudios han descrito que 15-27% de los sujetos sanos poseen flora no productora de hidrógeno; por tanto, mediciones aisladas de hidrógeno pueden subestimar los resultados positivos(40). Como hidrógeno y metano son productos finales del metabolismo de las bacterias anaeróbicas en el intestino, la medición de metano puede proveer información útil en este grupo.

El test de C14-d-xilosa parece tener mejor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del SBI, ya que es predominantemente catabolizada por bacterias Gram (-), siendo así excelente sustrato para el diagnóstico del SBI. Dado que el C14 es asociado con radiación, el test con C13-d-xilosa ha sido usado como sustrato en niños y mujeres en edad fértil. El test espirado con lactulosa ha demostrado ser seguro, fácil de realizar y puede ser usado en niños y mujeres en edad fértil. Siendo la lactulosa un azúcar no absorbido en el intestino y asumiendo que la flora colónica no ha sido alterada, todo sujeto debe tener una elevación del hidrógeno espirado a la llegada de la lactulosa al colon, después de 80 min de su ingesta. En el SBI, la elevación ocurre en los primeros 60 min.

Un doble ascenso (SBI y elevación colónica) ha sido definido previamente como un test con lactulosa alterado, aunque en algunas oportunidades ellos son reconocidos como tiempo de tránsito orocecal rápido o como la entrega precoz de sustrato fermentable hacia la flora cecal. Algunos estudios han descrito que la combinación del test con lactulosa y cintigrafía puede aumentar la especificidad a 100%; sin embargo, la sensibilidad permanece aún cercana al 40%. Además, curvas planas con lactulosa pueden encontrarse en pacientes con alteración de la flora bacteriana (antibiótico, diarrea y flora no productora de hidrógeno), desórdenes de la motilidad y producción excesiva de metano. Los pacientes deben esperar a lo menos una semana post término del tratamiento antibiótico para realizar este estudio. Como la glucosa es rápidamente absorbida en el intestino delgado proximal, sólo un sobrecrecimiento proximal puede ser detectado por un test con glucosa. La principal ventaja sobre otros sustratos no absorbibles (lactulosa) es que cualquier *peak* es anormal(41)

Aunque 20 a 22% de los sujetos sanos pueden presentar SBI utilizando test espirado con C14-d-xilosa o lactulosa(35), la presencia de síntomas gastrointestinales asociados a un test de SBI positivo, apoya la decisión de tratar.

Existen tres componentes en el tratamiento del SBI: tratamiento de la enfermedad o condición asociada; erradicar el SBI; evaluar las deficiencias nutricionales y tratarlas. Claramente, el primer objetivo debe ser corregir la enfermedad asociada. Lamentablemente, condiciones asociadas con SBI, como son las miopatías viscerales y el divertículo yeyunal, no son reversibles. Los medicamentos asociados con estasis intestinal debido a la inhibición de la motilidad intestinal o la acidez gástrica deben ser substituidos.

Cuando la corrección de una condición clínica asociada con SBI no es una opción, el manejo está basado en un tratamiento antibiótico(42). Su objetivo no debe ser erradicar la flora bacteriana sino modificarla para lograr una mejoría en los síntomas. Aunque, idealmente, la elección de los antimicrobianos debe reflejar la susceptibilidad *in vitro*, esto es impracticable ya que son muchas bacterias con diferentes sensibilidades a los antibióticos. El tratamiento en la mayoría es empírico y debe



cubrir tanto flora aeróbica como anaeróbica. Los antibióticos más usados son ciprofloxacino, norfloxacina, metronidazol, clotrimoxazol, doxiciclina, amoxicilina-ácido clavulánico, tetraciclina, cloranfenicol y neomicina. Un tratamiento único por 7 días puede mejorar los síntomas entre 46 y 90% de los pacientes con SBI y normalizar el test espirado en 20-75%. Debido a la presencia de síntomas recurrentes, algunos pacientes necesitarán repetir el tratamiento antibiótico (ejemplo los primeros 5-10 días de cada mes) o recibir un tratamiento continuo; en este caso, se sugiere rotar los antibióticos para prevenir el desarrollo de resistencia. Las decisiones sobre el manejo deben ser individualizadas, considerando los riesgos de un tratamiento prolongado como son diarrea, infección por *Clostridium difficile*, intolerancia, resistencia bacteriana, y costo.

Por tanto, se recomienda usar antibióticos con baja toxicidad y baja absorción sistémica, siendo una excelente opción norfloxacina (800 mg/día), amoxicilina-ácido clavulánico (500 mg c/8h), y metronidazol (250 mg c/8 h) por 7 días (42).

No es necesario repetir el test diagnóstico si hay mejoría de los síntomas gastrointestinales. Aunque algunos estudios han evaluado y descrito el efecto de los probióticos en el tratamiento y evolución de enfermedades gastrointestinales, los resultados en SBI todavía no son concluyentes. El valor de adicionar algunos agentes procinéticos como cisaprida y eritromicina, aún permanece incierto. El octeotride estimula la actividad de la fase 3 del complejo motor migratorio y puede usarse en bajas dosis (50 µg/día) en pacientes que no responden a los antibióticos, no los toleran, o desarrollan complicaciones(43)

El apoyo nutricional es un importante componente del manejo del SBI e incluye modificaciones de la dieta como dieta libre de lactosa, reemplazo de vitaminas y la corrección de deficiencias en nutrientes como calcio, magnesio y B12. Como el daño de la mucosa puede persistir, incluso hasta completar la erradicación del SBI, el apoyo nutricional puede ser requerido por un período prolongado de tiempo.

Alteraciones de la flora bacteriana parecen estar involucrados en la etiología y la actividad de la enfermedad de Crohn(EC) (22), una observación apoyada por el hecho de que los antibióticos puede ser usados como una modalidad terapéutica primaria.

El SIB es una condición frecuente en los pacientes afectados por la enfermedad de Crohn, en especial en los pacientes con estenosis, antecedente de cirugía, y fistula entero-entérica fistula.(44)(45)

Entre las posibles causas de SIB incluyen fístulas, estenosis o trastornos de la motilidad. Además, una válvula ileocecal intacta sirve como una barrera fisiológica entre el del intestino delgado y del colon (46). Algunas de las posibles razones de la alta prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano puede ser el prolongado tiempo de transito oro-colon en estos sujetos. Las posibles causas incluyen el reflujo de la flora del colon a través de una válvula ileocecal incompetente secundario a una enfermedad o una cirugía, estasis proximal de las estenosis en el intestino delgado .(47)

Por lo tanto, los pacientes con EC están predispuestos especialmente a desarrollar SIB. Como resultado, los pacientes con EC pueden experimentar la mala absorción y presentar síntomas tales como pérdida de peso, diarrea, meteorismo, flatulencia y dolor abdominal, imitando brote agudo en estos pacientes.

En un estudio realizado en Canada (48) se determino que la prueba de aliento es un indicador indirecto no invasivo exacto de diagnostico para identificar estenosis del intestino delgado y sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con enfermedad de Crohn.

En estudios previos se demostró mediante una prueba de aliento de lactulosa que 23% de pacientes no seleccionados con enfermedad de Crohn presentan sobrecrecimiento bacteriano, y que esta proporción fue aún mayor en pacientes con antecedentes de cirugía.(44).

Un estudio reportado por Castiglione, A. con 145 pacientes con enfermedad de Crohn, la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano fue alrededor del 20% (hasta un 30% en pacientes con antecedentes de la

cirugía, hasta un 25% en pacientes con estenosis)(49) En este se utilizó metronidazol y ciprofloxacino en el tratamiento de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes afectados. La mayoría de los pacientes presentó una normalización de los parámetros de la prueba de aliento y una mejoría de los síntomas después del tratamiento antibiótico sobre todo distensión abdominal (80%),(49)

La detección de sobrecrecimiento bacteriano es importante en el manejo clínico de estos pacientes, ya que puede contribuir al empeoramiento o a la no mejoría de los síntomas intestinales como diarrea, dolor abdominal y distensión abdominal y porque puede ser una condición tratable con antibiótico (44)(47)(50)

Una de las utilidades del uso rutinario de la prueba de aliento puede ser útil en el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Crohn enfermedad con el fin de identificar a los pacientes con bacterias crecimiento excesivo que se puede tratar eficazmente con antibióticos. La principal limitación de la prueba es la dificultad de interpretación de los resultados en los pacientes con tránsito por un rápido, en algunos pacientes con EC predomina la diarrea. (49)(45) o alteraciones de la absorción del intestino delgado como resultado de enfermedad extensa o resección del intestino delgado. (51).

## **JUSTIFICACION.**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico e idiopático del tracto digestivo, en la cual existe una activación inapropiada y sostenida del sistema inmunitario gastrointestinal contra la microflora intestinal.

La sobrepoblación bacteriana en intestino delgado (SBI) es una condición frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn, en especial en los pacientes con estenosis, antecedente de cirugías y fistulas entero-entéricas. Como resultado, los pacientes con EC pueden experimentar absorción intestinal deficiente y pueden presentar síntomas tales como pérdida de peso, diarrea, meteorismo, flatulencia y dolor abdominal, imitando un brote agudo.

En estudios previos se demostró mediante pruebas en aliento que el 20 a 23% de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan SBI. En pacientes con colitis ulcerativa hay poca información y se ha descrito que la prevalencia de SBI es baja y está asociada a los eventos quirúrgicos por la enfermedad. La detección de SBI es importante en el manejo clínico de estos pacientes, ya que la SBI puede contribuir al empeoramiento de los síntomas intestinales y probablemente favorecer a cuadros de actividad de la enfermedad.

Actualmente se dispone de varias pruebas para hacer el diagnóstico de SBI, una de las más utilizadas es la prueba en aliento y consiste en analizar en el aire espirado, en momentos precisos, la excreción de metabolitos volátiles producidos por las bacterias intraluminales. Se mide en aire espirado el CO<sub>2</sub> marcado después de la administración oral de sustratos marcados con Carbono 14 o Carbono 13 y, el hidrógeno y metano en el aire espirado después de la administración de un sustratos fermentables no marcados.

La prueba en aliento con <sup>14</sup>C-D-xilosa es una prueba con sensibilidad del 40% a 90% y especificidad cercana al 90%; sin embargo, la necesidad de radiación, aunque es una dosis menor, no se recomienda en niños o mujeres fértiles.

La prueba en aliento utilizando sustratos fermentables con medición de H<sub>2</sub>, simplifica el sistema de muestreo, hace más cómoda y barata la prueba. Sin embargo, la prueba tiene limitación para detectar SBI en sujetos con flora intestinal no productora de H<sub>2</sub>, en algunos casos de diarrea o mala absorción. La medición simultánea de H<sub>2</sub> y metano en el aire espirado podría mejorar la sensibilidad y especificidad de la prueba para identificar a los sujetos con SBI.

En este estudio se propone realizar la prueba en aliento con medición simultánea de H<sub>2</sub> y metano en el aire espirado, después de la administración de un sustrato fermentable, en pacientes con EII sin datos de actividad y determinar la prevalencia de sobrepoblación bacteriana.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la prevalencia de sobrepoblación bacteriana en intestino delgado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin actividad en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, entre marzo de 2012 y junio de 2012?

## **OBJETIVOS**

Objetivo Principal

1. Conocer la prevalencia de sobrepoblación bacteriana de intestino delgado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin datos de actividad.

Objetivos secundarios

1. Conocer la relación entre SBI y síntomas intestinales en EII.
2. Describir las características demográficas y clínicas de pacientes con EII y SBI.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio transversal.

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal sin datos de actividad, derechohabientes del IMSS, atendidos en el Servicio de Gastroenterología y/o Clínica de Intestino, de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de marzo de 2012 hasta Julio 2012.

## **MUESTRA**

Se incluyo a todos los pacientes con diagnóstico de EII, con base a los resultados de las pruebas bioquímicas, endoscópicas e histológicas, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y que de desearon participar en el estudio y dieron su consentimiento por escrito (Anexo 1 y 2).

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico y/o histopatológico de EII sin datos de actividad, que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

- 1.- Pacientes mayores de 18 años.
- 2.- Hombres y mujeres.
- 3.-Aceptación por escrito para participar en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes que hayan recibido tratamiento antimicrobiano 30 días previos al estudio.
2. Pacientes en tratamiento con procinéticos, B-bloqueadores y antidepresivos opioides.
3. Pacientes con diagnóstico endoscópico de esofagitis Grado B-D (Clasificación de Los Ángeles).
4. Pacientes con úlceras complicadas (Clasificación de Forrest I = hemorragia arterial o venosa; Forrest II = lesión con datos de hemorragia previa), perforadas o penetradas.

5. Pacientes con enfermedades graves concomitantes del sistema cardiovascular, hígado (Colangitis esclerosante primaria y cirrosis), riñones o enfermedades malignas de cualquier origen.
6. Pacientes con antecedente de cirugía gástrica, intestinal o pancreática.
7. Pacientes con enfermedad celiaca.
8. Pacientes con estudio de colonoscopia 4 semanas previas al estudio.
9. Mujeres embarazadas o lactando.

### **Criterios de eliminación**

1. Se eliminaron del análisis los pacientes que no tuvieron alguna de las pruebas diagnósticas al final del estudio.

### **REALIZACION DEL ESTUDIO**

Los pacientes con diagnóstico de EII, que cumplieron con los criterios y que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado, fueron evaluados por un gastroenterólogo, se les realizó historia clínica, se les realizaron mediciones básicas de laboratorio y prueba en aliento para SBI con lactulosa.

### **Evaluación**

A todos los pacientes se les realizó:

- a) Evaluación clínica completa (Anexo 3).
- b) Estudio bioquímico:
  - Biometría hemática completa
  - Velocidad de sedimentación, Proteína C Reactiva
  - Química sanguínea completa y electrolitos séricos
- c) Prueba de aliento con H<sub>2</sub> y metano.

## **Evaluación clínica**

Se aplico a cada sujeto el formato de historia clínica (HC), el cual debió de ser llenado por el investigador responsable. Los datos recolectados de la HC fueron concentrados en una base de datos.

## **Muestra de sangre para estudio bioquímico**

El día de la entrevista se obtuvo de cada sujeto en ayuno una muestra de sangre (20ml). Dos muestras de sangre de 5ml serán colectadas en tubos heparinizados para medir parámetros bioquímicos: Biometría hemática, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular, PCR. Las muestras se procesaron de acuerdo a la rutina utilizada por el Laboratorio Central del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI y los resultados se obtendrán en el término de 24hr.

## **Prueba de SBI**

Después de un periodo de ayuno de 8 horas se les suministro a los pacientes 10 g de lactulosa por vía oral. Previo a la administración de la lactulosa y después a los 20, 40, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos se tomarán muestras de aire espirado para medir la concentración de Hidrógeno ( $H_2$ ) y metano ( $CH_4$ ). El diagnóstico de sobrepoblación se estableció cuando los sujetos presentaron incremento en la excreción de hidrógeno y/o combinación de metano más hidrógeno antes de los 90 minutos, o si muestran un incremento de 12 *ppm* con respecto al nivel basal en cualquiera de las muestras obtenidas durante las 3 horas después de la administración de la lactulosa.

## **DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

Variable: Enfermedad inflamatoria intestinal

Definición conceptual

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico idiopático del tracto digestivo, comprende a dos entidades:

Colitis ulcerativa (CU): se caracteriza por un proceso inflamatorio que afecta en su inicio principalmente el recto, pudiendo extenderse en forma continua y difusa hacia el colon. Cursa con infiltrado linfocitario



que se extiende de manera continua a través de la mucosa y una pérdida total de la arquitectura normal de criptas con desarrollo de microabscesos en el fondo de éstas, e infiltrado inflamatorio en la lámina propia.

Enfermedad de Crohn (EC): se caracteriza por el desarrollo de una inflamación crónica y transmural, que puede comprometer todos los segmentos del tracto digestivo, afectando preferentemente el íleon terminal, colon y región perianal. Las zonas dañadas forman lesiones inflamatorias en parches; pueden presentar granulomas no caseificantes en la submucosa, úlceras profundas y fisuras con infiltrado inflamatorio inespecífico

#### Definición operacional

El diagnóstico de CU se realiza con base en la sospecha clínica apoyado con los hallazgos macroscópicos por rectosigmoidoscopia o colonoscopia, y las características histológicas típicas. Los Pacientes generalmente presentan diarrea, hematoquezia, pérdida de peso; los hallazgos endoscópicos característicos son: eritema y friabilidad de la mucosa, pérdida del patrón vascular, granularidad de la mucosa, úlceras, pseudopólipos y estenosis. El diagnóstico se establece mediante una biopsia, en cuyo examen histopatológico se observan datos de inflamación limitados a la mucosa y submucosa, con infiltrado de neutrófilos y abscesos en las criptas.

El diagnóstico de EC se realiza con base en la sospecha clínica apoyado con los hallazgos macroscópicos por endoscopia, a los hallazgos radiológicos, y las características histológicas típicas. Los pacientes generalmente presentan dolor abdominal, pérdida de peso; es una enfermedad que puede afectar todo el tubo digestivo; los hallazgos endoscópicos son: lesiones en parches, úlceras aftoides o serpiginosas, se pueden observar fistulas o estenosis. El diagnóstico se establece mediante una biopsia, en cuyo examen histopatológico se observa presencia de granulomas no caseificantes, daño con inflamación transmural, presencia de úlceras profundas.

La actividad en la enfermedad de CU se determinara por el índice Truelove-Witts

	LEVE	MODERADO	GRAVE
Num de evacuaciones	4	4-6	6
Sangre en heces	+	++	+++
Temperatura	<38		>38
Pulso	<90		>90
VSG	<30		>30
HEMOGLOBINA	>10 gdl		<10 grdl

La actividad de la EC, se documento por el índice de CDAI con las siguientes variables:

Numero de deposiciones

Dolor abdominal

Estado general

Complicaciones

Uso de difenoxilato, loperamida

Hematocrito

Peso general

Masa abdominal.

Así una puntuación de 150 a 250 se clasifica como actividad leve; moderada es de 250 a 350 puntos; y grave más de 450 puntos.

Variable: Sobrepopulación bacteriana en intestino delgado

Se estableció el diagnóstico de sobrepopulación bacteriana mediante pruebas en aliento cuando los sujetos presentaron cualquier incremento en la excreción de hidrógeno y/o combinación de metano antes de los 90 minutos, o si mostraron un incremento mayor de 12 ppm con respecto al nivel basal en

cualquiera de las muestras obtenidas durante las 3 horas de observación después de la administración de la lactulosa.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

### **Tamaño de muestra**

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta:

1. La prevalencia de sobrepoblación encontrada en un estudio previo en pacientes con enfermedad de Crohn.
2. Una precisión del  $\pm 5\%$
3. Intervalo de confianza al 95%

Con los supuestos anteriores se requiere estudiar un mínimo de 72 pacientes.

Fórmula utilizada:

$$n = \frac{z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2}$$

Donde:

$z^2_{1-\alpha/2}$  = número de error estándar alejados de la media

$P$  = Porcentaje de pacientes con la patología de interés

$d^2$  = precisión, diferencia esperada del valor calculado y la proporción real

Sustituyendo en la fórmula:

$$z^2_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$P = 25\%$

$d^2 = 10\%$

$$n = \frac{1.96 (0.25) * (1 - 0.25)}{(0.10)d^2} = 72$$

### **Análisis estadístico**

Las características demográficas de los sujetos se describió en términos de promedios ( $\pm$  desviación estándar), mediana (intervalos), y porcentajes. Se calculó la prevalencia de SBI con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Las variables cualitativas se compararon entre grupos con prueba de  $X^2$  y prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon utilizando pruebas paramétricas o no paramétricas con base a la distribución de los resultados. Se consideró estadísticamente significativa a un valor de  $p \leq 0.05$ . El análisis se realizó utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

### **Ética.**

Todos los procedimientos se hicieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, título segundo, capítulo uno, artículo 17, fracción: investigación con riesgo mayor que el mínimo. Se contó con el consentimiento informado de cada uno de los pacientes del grupo de estudio (Anexo 1 y 2). El protocolo fue evaluado y autorizado por el comité de ética del HE CMN SXXI con folio R - 2012360153

### **Consentimiento Informado.**

Antes de su inclusión al estudio, se les explicó a cada paciente y al familiar responsable, los motivos de la investigación, la naturaleza del estudio, el propósito, y los procedimientos a realizar, su duración,

beneficios y riesgos posibles, al participar en el estudio. El paciente y el familiar pudieron formular preguntas y se le informo de su derecho de abandonar el estudio en cualquier momento, sin detrimento en la calidad de la atención médica que el hospital le proporciona (Anexo 1). Después de esta explicación y antes de incorporarse al estudio, se pidió al paciente y al familiar responsable que firme una hoja de consentimiento informado (Anexo 2).

## RESULTADOS

Se evaluaron 44 pacientes con EII y se incluyeron en el estudio 22 pacientes, 21 con CU y 1 con EC, que cumplieron con los criterios de inclusión; la edad promedio fue de 50 años ( $\pm 17.8$ ), el 50% fueron hombres. El IMC promedio fue de 26.1 ( $\pm 3.9$ ). El tiempo de evolución promedio de la enfermedad en años fue de 5.96 ( $\pm 7$ ). Los datos demográficos se muestran en la tabla 1. Con respecto al grupo de CU, el 72% tenía afección pancolónica, el 19% variedad izquierda, y el 9% proctosigmoidea. El 95% de la población se encontraba inactiva clínicamente, y solo 1 paciente (5%) presentó datos de actividad clínica. Con respecto a la actividad endoscópica, el 24% se encontraba inactiva, y el 76% con actividad, de los cuales el 43% grado I, y el 33% grado II. En la actividad histológica el 20% se encontraba activa, de los cuales actividad leve el 35%, actividad moderada el 20% y actividad grave el 5%, en remisión se encontraba el 20%.

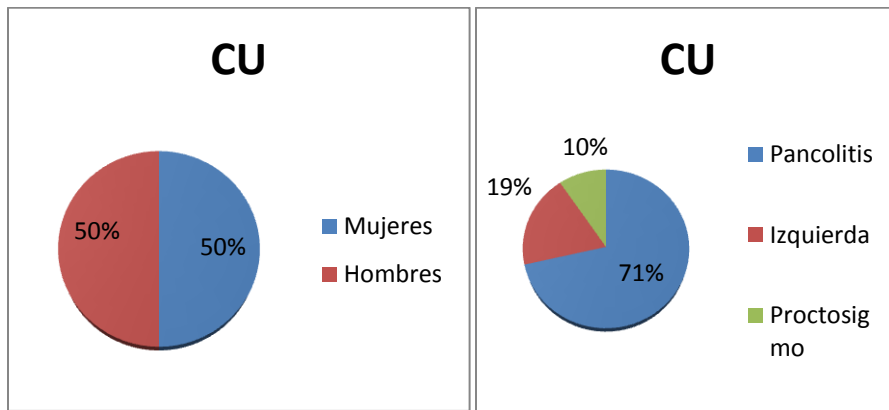
En lo que respecta al paciente con EC, la localización fue ileo-colónica, con actividad clínica, histológicamente se presento inactivo.

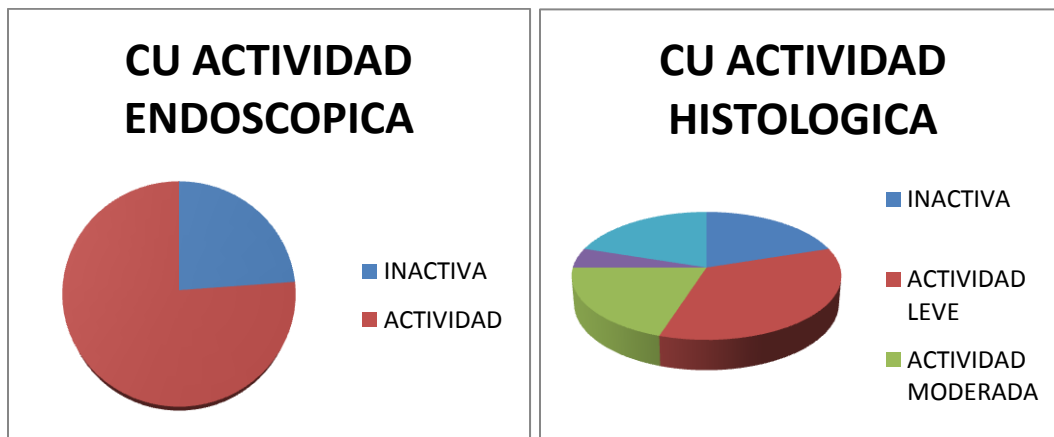
El 32% de la población general tuvo el antecedente de tabaquismo, y el 5% de alcoholismo.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población.**

<b>Variables</b>	<b>Total N=22 (100%)</b>	<b>CU n=21 (100%)</b>	<b>EC n= 1 (100%)</b>
<b>Edad</b> , años ( $\pm$ DE)	50 ( $\pm 17.8$ )	49.8 ( $\pm 18$ )	62
<b>Género Masc/Fem</b>	11/11	11/10	0/1
IMC	26.1 ( $\pm 3.9$ )	26.1 ( $\pm 3.8$ )	27.3
Tiempo de evol, años	5.96( $\pm 7$ )	6.22 ( $\pm 7$ )	8 m
Localización		Pancolitis (72%) Izquierda (19%)	L1

Proctosigmoiditis (9%)			
<b>Actividad clínica</b>			
Inactiva	21 (95%)	20 (95%)	1(100%)
Activa	1 (4.5%)	1 (5%)	0
Leve	0	0	0
Moderada-Grave	1 (4.5%)	1 (5%)	0
<b>Actividad endoscópica</b>			
Inactiva	5 (23%)	5 (24%)	0
Actividad	17 (77%)	16 (76%)	1
Grado I	9(40%)	9 (43%)	0
Grado II	8 (37%)	7 (33%)	1
<b>Actividad histológica</b>			
Inactiva	5 (24%)	4 (20%)	1
Actividad leve	7(33%)	7 (35%)	0
Actividad moderada	4 (19%)	4 (20%)	0
Actividad grave	1 (5%)	1(5%)	0
Remisión	4 (19%)	4 (20%)	0
<b>Tabaquismo</b>			
Si	7 (32%)	7 (33%)	0
No	15 (68%)	14 (67%)	1
<b>Alcoholismo</b>			
Si	1 (5%)	1(5%)	0
No	21 (95%)	20 (95%)	1





Las características clínicas y demográficas de la población con SIBO, se muestran en la tabla 2.

Se realizó prueba en aliento a 22 sujetos y 15 pacientes con CU reportaron la prueba positiva para SBI, y 6 pacientes con CU y uno con EC presentaron la prueba negativa. Se estableció que la prevalencia de SIB en pacientes con CU fue del 71.4%.

De los pacientes con CU y SIB positivo tenían una edad promedio de 47.6 años ( $\pm 18.5$ ), con un IMC 26 ( $\pm 3.2$ ), el 60% eran hombres y 40% mujeres, el tiempo promedio de evolución fue de 6.5 ( $\pm 8$ ), el 80% presentaban afección pancolonica y el 19% afección izquierda. El 100% eran inactivos clínicamente; endoscópicamente el 73% tenía actividad, y el 27% eran inactivos; histológicamente el 20% estaban en remisión, el 13% se encontraban inactivos, y el 54% tenían actividad. El 40% tenían antecedente de alcoholismo.

De los pacientes con CU y SIB negativo la edad promedio fue de 52.1( $\pm 14.2$ ) años, el 33% eran hombres y el 77% eran mujeres. Con un IMC promedio de 26.3 ( $\pm 5.4$ ), el tiempo promedio de evolución en años fue de 5.4 ( $\pm 4.6$ ). Con afección pancolonica en un 50%, izquierda en un 17% y proctosigmoiditis en un 33%. El 83% se encontraban sin datos de actividad clínicamente, y el 17% con actividad clínica. A nivel histológico se encontraba inactiva el 33%, en remisión se encontraba el 17%, y con actividad el 67%. Tenían antecedente de tabaquismo en un 17%, y un 33% apendicetomía.

**Tabla 2. Características clínicas y demográficas de la población con SIBO.**

Variables	CU n=21	CU	
		SIBO n=15	Sin SIBO n=6
<b>Edad</b> , años ( $\pm$ DE)	49.8 ( $\pm$ 18)	47.6 ( $\pm$ 18.5)	52.1( $\pm$ 14.2)
<b>Género Masc/Fem</b>	11/10	9/6	2/4
IMC	26.1 ( $\pm$ 3.9)	26 ( $\pm$ 3.2)	26.3 ( $\pm$ 5.4)
Tiempo de evol, años	5.96 ( $\pm$ 7)	6.5 ( $\pm$ 8)	5.4 ( $\pm$ 4.6)
Localización			
Pancolitis	15(72%)	12 (80%)	3 (50%)
Izquierda	4 (19%)	3 (20%)	1 (17%)
Proctosigmoiditis	2 (9%)	0	2 (33%)
Actividad clínica			
Inactiva	20 (95%)	15 (100%)	5(83%)
Activa	1 (5%)	0	1(17%)
Leve	0	0	0
Moderada-Grave	1 (5%)	0	1 (17%)
Actividad endoscópica			
Inactiva	5 (24%)	4 (27%)	1 (17%)
Actividad	16 (76%)	11 (73%)	5 (83%)
Grado I	9 (43%)	6 (40%)	3 (50%)
Grado II	7 (33%)	5 (33%)	2 (33%)
Actividad histológica			
Inactiva	4 (20%)	2 (13%)	2 (33%)
Actividad leve	7 (35%)	4 (27%)	3 (50%)
Actividad moderada	4 (20%)	3 (20%)	1 (17%)
Actividad grave	1(5%)	1 (7%)	0
Remisión	4 (20%)	3 (20%)	1 (17%)
Síntomas Intestinales	2 (9%)	1 (7%)	1 (17%)
Tabaquismo			
Si	7 (33%)	6 (40%)	1 (17%)
No	14 (67%)	9 (60%)	5 (83%)
Alcoholismo			
Si	1(5%)	1(7%)	0
No	20 (95%)	14(93%)	6 (100%)
Apendicectomía	2 (9%)	0	2 (33%)

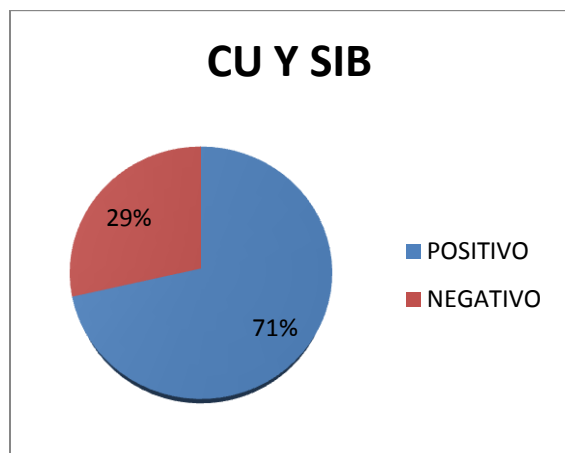
No hubo diferencias estadísticamente significativas(  $p < 0.05$ ) entre los grupos de pacientes con CU con SIB o sin SIB, con respecto a parámetros bioquímicos como albumina, TP, glucosa, urea, creatitina, plaquetas, hemoglobina, leucocitos, PCR, y VSG, como se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3. Características bioquímicas de la población con EII y SIBO**

Variables	Total	CU	CU	p
-----------	-------	----	----	---



	<b>N= 22</b>	<b>N=21</b>	<b>SIBO n=15</b>	<b>Sin SIBO n=6</b>	
Albúmina, media(±DE)	4.4 (±0.5)	4.4 (±0.4)	4.5 (±0.4)	4.2 (±0.5)	0.2
TP, media(±DE)	13.3 (±0.5)	13.3 (±0.5)	13.4 (±0.6)	13.1(±0.3)	0.1
Glucosa, media(±DE)	97 (±21.5)	98 (±21.8)	92.7 (±12)	103 (±33)	0.4
Urea, media(±DE)	28.4 (±9.3)	29.1 (±10)	30.3 (±8.5)	23.2 (±10.6)	0.1
Creatinina, media(±DE)	0.86 (±0.2)	0.87 (±0.2)	0.85 (±0.15)	0.86 (±0.4)	0.9
Hb, media(±DE)	14.4 (±1.6)	14.4 (±1.6)	14.6 (±1.4)	13.9 (±2)	0.4
Plaquetas, media(±DE)	284 (±156)	255 (±101)	258 (±115)	338 (±222)	0.4
Leucocitos, media(±DE)	6.65 (±2)	6.44 (±2)	6.25 (±2)	7.51 (±1.7)	0.1
PCR	0.47 (±0.7)	0.44 (±0.7)	0.5 (±0.8)	0.42 (±0.4)	0.7
VSG	15.2 (±10)	14.4 (±10)	14.4 (±8)	16.9 (±14)	0.7



## DISCUSION.

El sobrecrecimiento bacteriano (SIB) se ha asociado con una variedad de desordenes, entre ellos la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerativa crónica (CU), principalmente en pacientes con estenosis y entero-entero fistula; sin embargo, hay poca información en la literatura y se desconocen datos publicados en México. En nuestra población encontramos una alta prevalencia de SIBO hasta el 71% en pacientes con CU.

En este estudio se evaluó la prevalencia, y los factores asociados, a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y sobrecrecimiento bacteriano(SIB). En nuestra población encontramos que la prevalencia de SIB en CU es del 71.1%.

A diferencia de lo reportado por Castiglione et al y Rutgeerts et al (49), los cuales reportaron una prevalencia de SIB del 23% al 25% en pacientes con EC, sin tener el antecedente de resección intestinal.

Acerca de CU Lisowska et al( 84), reporto que los pacientes con CU y antecedente de ileal poucho-anal anastomosis, presentan baja prevalencia de SIB, reportada en 3.6%, concluyendo que la pouchitis cronica asintomática no esta relacionada con SIB,

La prueba de aliento para SIB con lactulosa, utilizada en este estudio, tiene una sensibilidad del 62 % al 93% y una especificidad del 48% al 78% para detectar SIB. Los resultados falsos positivos se pueden presentar en ausencia de SIB en pacientes con: vaciamiento gástrico acelerado, con transito oro- cecal acelerado, con antecedente de resección intestinal extensa, en síndrome de intestino corto, y en pacientes con antecedente de consumo de antibióticos. Nosotros utilizamos la prueba de lactulosa y medición de Hidrogeno y metano en aire espirado, lo que podría ser un factor para la alta prevalencia reportada nuestro grupo de sujetos evaluados, ya que en los estudios previamente reportados solo se ha utilizado la medición de H2 en aire espirado.

Se han reportado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con EII, los cuales incluyen el antecedente de resecciones intestinales, estenosis, fistulas, cirugías que afectan la integridad de la válvula ileocecal, lo que puede ser seguido de

cambios en la colonización bacteriana, caracterizado por un incremento en las especies gram (-), el remover la barrera fisiológica, representada por la válvula ileocecal, permite el regreso de bacterias de origen colonico al intestino delgado, por lo que este fue un criterio de exclusión en nuestro estudio. Otro factor de riesgo es el transito colonico prolongado, particularmente en pacientes con cirugías previas; sin embargo, esto no pudo ser evaluado en nuestro estudio.

Desconocemos el papel que juega otras cirugías abdominales en nuestros pacientes con SIB, pero consideramos que podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de SIB, lo cual se deberá evaluar en estudios posteriores.

## CONCLUSIONES

El Sobrecrecimiento bacteriano representa una complicación importante de EII, debido a su alta prevalencia; sin embargo, es subestimada en la mayoría de los casos debido a que clínicamente no sugiere ser significativa. En nuestra población la prevalencia de SIB en CU es del 71.1%, mayor a lo previamente reportado.

Pacientes típicamente muestran síntomas que son difíciles de distinguir de la actividad inflamatoria del intestino, y son tratados con regímenes anti inflamatorios, como esteroides tópicos o sistémicos, reconocer y dar tratamiento específico a SIB, puede tener una importancia decisiva y siempre debe ser considerada en estos pacientes.

Diagnosticar SIB en pacientes con EII, es importante en el manejo clínico de estos pacientes, ya que el SIB puede contribuir a los cuadros de agudización de síntomas abdominales (diarrea, distensión abdominal y dolor abdominal), podría aumentar la desnutrición.

La SIB en EII es una condición tratable en la mayoría de los casos, pero aun se desconoce el impacto en la historia natural de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. **Consens J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al.** *Epidemiology and Natural History of inflammatory Bowel Diseases*. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 140, pp. 1785-94.
2. **DK, Podolsky.** *Inflammatory bowel disease*. 2002, Vol. 347, pp. 417-429.
3. **Strober W, A Kitani, I Fuss, et al** *The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn's disease*. 2008 1 (Suppl 1), S5–S9, *Mucosal Immunology* (2008) 1 (Suppl 1), S5–S9, pp. (Suppl 1), S5–S9.
4. **Newman WG, Zhang Q, Liu X, Amos CI, Siminovitch KA.** *Genetic variants in IL-23R and ATG16L1 independently predispose to increased susceptibility to Crohn's disease in a Canadian population*, *J Clin Gastroenterol.*, 2009, Vol. (5), pp. 444-7.
5. **Rugeerts R, Feagan B, et al.** *Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's Disease.*, *Gastroenterology*, 2004, pp. 402-13.
6. **Xavier RJ, Podolsky DK.** *Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease.*, *Nature*, 2007, Vol. 448, pp. 427–434.
7. **Kaufmann HJ, Taubin HL.** *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease*. *Ann Intern Med*, 1987, Vol. 107, pp. 513-516.
8. **G, Macdonald TT Monteleone.** *Immunity, inflammation and allergy in the gut*. *Science*, 2005, Vol. 307, pp. 1920-1925.
9. **Taugog JD, Richardson JA, Croft JT et al.** *The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats*. *J Exp Med*, 1994, Vol. 180, pp. 2359-2364.
10. **Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS.** *The immunology of mucosal models of inflammation*. *Ann Rev Immunol* 2002, Vol. 20, pp. 495-549.

11. **Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al.** *Recognition of comensal flora by tolllike receptors is required for intestinal homeostasis.* Cell, 2004, pp. 229-241.
12. **Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J.** *Reduction in diversity of colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease.* Gut, 2004, Vol. 53, pp. 685-693.
13. **Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, et al.** *Clinical features and natural history of Crohn's disease.* Gastroenterology , 1979, p. 77:898.
14. **Burgmann T, Clara I, Graff L, et al.** *The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis--how much is irritable bowel syndrome? .*Clin Gastroenterol Hepatol , 2006, p. 4:614.
15. **Kornbluth A, Sachar DB** *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults.* American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol, 2004, Vol. 99, p. 1371.
16. **Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM.** *Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study.* N Engl J Med, 1987, p. 1625.
17. **Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr.** *Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases.* Gastroenterology, 1975 p. 68:627.
18. **MacDermott, RP, Stenson,** *Surgical management of ulcerative colitis.* In: *Inflammatory Bowel Disease.* [book auth.] JM. Becker. *Surgical management of ulcerative colitis. In: Inflammatory Bowel Disease.* s.l. : WF Elsevier, New York, 1992, p. 599.
19. **SH., Danovitch.** *Fulminant colitis and toxic megacolon,* Gastroenterol Clin North Am, 1989, Vol. 18, pp. 73-79.
20. **Canavac C, Abrams KR, Mayberry JF.** *Meta-analysis: mortality in Crohn's disease.* Aliment Pharmacol Ther, 2007, pp. 861-870.

21. **Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al.** *Mortality and causes of death in Crohn's Disease: follow up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark* Gastroenterology, 1999, pp. 1564-1569.
22. **Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF.** *Meta-analysis: mortality in Crohn's disease*, Aliment Pharmacol Ther, 2007, p. 25:861.
23. **Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al** *Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark..* Gastroenterology, 2002, p. 122:1808.
24. **Nugent FW, Roy MA.** *Duodenal Crohn's disease: an analysis of 89 cases.* Am J Gastroenterol, 1989, Vol. 84, p. 249.
25. **Campieri M, Ferguson A, Doe W, et al.** *Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group*, Gut, 1997, p. 41:209.
26. **Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al.** *A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease.* N Engl J Med, 1994, pp. 331-342.
27. **Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al.** *Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group.* N Engl J Med, 1994, p. 331:836.
28. **D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al.** *Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial.* [ed.] North-Holland Gut Club. 2008, Lancet, p. 243.
29. **PP., Toskess.** *Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract.* Adv Int Med, 1993, pp. 387-407.
30. **WA, WALKER.** *Role of nutrients and bacterial colonization defense.* J Paediatr Gastroenterol Nutr, 2000, pp. S 2-7.
31. **Kholoussy AM, YANG Y, BONACQUISTI K, WITKOWSKI.** *The competence and bacteriologic effect of the telescoped intestine valve after small bowel resection.* valve after small bowel resection., 1989, pp. 555-9.

32. **Riordan SM, MCIVER CJ, WAKEFIELD D, BOLIN TD,**. *Small intestinal bacterial overgrowth in the symptomatic elderly.* Am J Gastroenterology, 1997, pp. 47-51.
33. **Pimentell M, CHOW EJ, LIN HC.** *Normalization of lactulosa breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.* Am J Gastroenterol , 2003, pp. 412-419.
34. **ursi A, BRANDIMARTE G, GIORGETTI G***High prevalence prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in symptoms after gluten withdrawal.* T, Am J Gastroenterol, 2003, pp. 839-843.
35. **Bauer TM, STEINBRUCKNER B, BRINKMANN FE, DITZEN.** *Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis.* Am J Gastroenterol , 2001, pp. 2962-7.
36. **M., Kirch.** *Bacterial overgrowth.* Am J Gastroenterol, 1990, pp. 231-37.
37. **Wolters M, STROHLE A, HAHN.***Cobalamin: a critical vitamin in the elderly.* Prev Med 2004, pp. 1256-66.
38. **Riordan SM, MCIVER CJ, WAKEFIELD D, DUNCOMBE.** *Mucosal cytokine production in small-intestinal bacterial overgrowth.* Scand J Gastroenterol , 1996, pp. 977-84.
39. **Corazza GR, MENOZZI MG, STROCCHI A, RASCITI L** *The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth.* Gastroenterology , 1990, pp. 302-309.
40. **Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ.** *Using Breath Tests Wisely in Gastroenterology Practice: An Evidence Based Review Indications and Pitfalls in Interpretation.* Am J Gastroenterol, 2002, pp. 1113-1126.
41. **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, pp. 1113-26.

42. **Attar A, FLOURIE B, RAMBAUD JC, FRANCHISSEUR C.** *Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial.* Gastroenterology, 1999, pp. 794-7.
43. **Soudah HC, HASLES WL, OWYANG C.** *Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma.* N Engl J Med ,1991, pp. 1461-1467.
44. **Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A et al.** *Orocoecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease.* J Clin Gastroenterol 2000, pp. 63-66.
45. **Mishkin D, Boston FM, Blank D et al.** *The glucose breath-test:a diagnostic test for small bowel strictures in Crohn's disease.* Dig Dis Sci , 2002, pp. 489–94.
46. **Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré J-M.** *Changes in the Bacterial Flora of the Neoterminal Ileum Ileocolonic Resektion for Crohn's Disease.* Am J Gastroenterol, 2002, pp. 939-946.
47. **Mishkin D, Boston FM, Blank D et al.** *The glucose breath-test:a diagnostic test for small bowel strictures in Crohn's disease.* Dig Dis Sci 2002., pp. 489-494.
48. **Daniel Mishkin, Francis M. Boston.** *The Glucose Breath Test A Diagnostic Test for Small Bowel Stricture(s) in Crohn's Disease.* Digestive Diseases and Sciences, 2002, pp. 489-494.
49. **Castiglione, A. Rispo, E. Di Girolamo, A. Cozzolino.** *Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease.* Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 1107–1112., pp. 1107-112.
50. **Funayama Y, Sasaki I, Naito H et al.** *Monitoring and antiantibacterial treatment for postoperative bacterial overgrowth in Crohn's disease.* Dis Col Rectum , 1999, pp. 1072-1077.
51. **Sellin JH, Hart R** *Glucose malabsorbtion associated with rapid intestinal transit..* Am J Gastroenterol, 1992, pp. 584-589.



52. **Timmer A, Sutherland LR, Martin F.** *Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease Study Group.* The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease. *Gastroenterology* , 1998, Vol. 114, pp. 1143-1150.
53. **Rhodes JM, Middleton T, Jewell DP.** *The lactulose breath test as a diagnostic test for small bowel bacterial overgrowth.* *Scand J Gastroenterol* , 1979, pp. 333-336.
54. **Bouhink Y, Alain S, Attar A, et al** *Bacterial Populations Contaminating the Upper Gut in Patients with small Intestinal Bacterial .* *J Gastroenterol.*1999, pp. 1327-1331.
55. **Singh VV, Toskes PP.** *Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation Diagnosis, and Treatment.* *Curr Gastroenterol Rep*, pp. 2003 365-372.
56. **Sands.** *Inflammatory bowel disease: past, present, and future.* *J Gastroenterol*, 2007, Vol. 42, pp. 16-25.
57. **D.K., Podolsky.** *Inflammatory bowel disease.* *N Eng J Med*, 2002, pp. 417-29.
58. **Fonseca JE, Canhão H, Silva C, Miguel et al.** *Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience].* *Acta Reumatol Port.*, 2006, Vol. 31, p. 247.
59. **Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto MJ, et al.** *Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies.* *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, p. 22:84.
60. **Abraham C, Cho JH,** *Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations.* *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Vol. 12, pp. 641-650.
61. **Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al.** *Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists.* *Clin Infect Dis.* 2004 Vol. 38(9), p. 1261.
62. **Keane J, Gershon S, Wise RP, et al.** *Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent.* *N Engl J Med.* 2001, Vol. 345, p. 1098. .

63. **Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al, BIOBADASER Group.** 8 *Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report.* Arthritis Rheum., 2003, Vol. 48, p. 2122.
64. **Desales AL, Mendez J, Mendez L, et al.** *Pneumocystosis in a patient with Crohn's disease treated with combination therapy with adalimumab.* J. Crohn's colitis. 2011, pag 213-216
65. **Brassard P, Kezouh A, Suissa S** *Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis.* Clin Infect Dis., 2006, Vol. 43, p. 717.
66. **Dixon WG, Hyrich KL, et al** *Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR).* Ann Rheum Dis., 2010, Vol. 69, p. 522.
67. **Simon GL, GORVACH SL.** *The human intestinal microflora.* Dig Dis Sci, 1968:31, pp. 147-62.
68. **Gunnarsdottirs, SADIK R, SHEV S, SIMREN M, SJOVALL.** *Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension.* Am J Gastroenterol 2003;98, pp. 1362-1370.
69. **Bouknik Y, ALAIN S, ATTAR A, FLOURIE B, RASKINE L,** *Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal overgrowth syndrome.* Am J Gastroenterol, 1999, pp. 1327-1331.
70. **Rutgeerts, P , Diamond R, et al.** *Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease.* Gastrointestinal Endoscopy, 2006, pp. 433-42.
71. **Lichtenstein GR, Hanauer SB, et al.** *Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology.* Am J Gastroenterol., 2009, Vol. 104, p. 465.
72. **Bruining DH, Sandborn WJ.** *Do not assume symptoms indicate failure of antitumor necrosis factor therapy in Crohn's disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2011 , Vol. 9, pp. 395-9.

73. **Danese S, Fiocchi C.** *Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases.* World Journal of Gastroenterology, 2006, Vol. 12, pp. 4807-4812.
74. **Monteleone G, Biancone L, Marasco R et al.** *Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's Disease intestinal lamina propria mononuclear cells.* 1997, Gastroenterology, 1997, Vol. 112, pp. 1169-1178.
75. **Pizarro TT, Michie MH, Bentz M, et al.** *IL-18 a novel immunoregulatory cytokine, is up regulated in Crohn's disease: expression and localization in intestinal mucosal cells.* J Immunol, 1999, pp. 6829-6835.
76. **PJ, Sansonetti.** *War and peace at mucosal surfaces* Nat Rev Immunol, 2004, Vol. 4, pp. 953-64.
77. **Kawai T, Akira S.** *The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors.* Nat Immunol, 2010, Vol. 11, pp. 373-84.
78. **Takeuchi O, Akira S.** *Pattern recognition receptors and inflammation* Cell, 2010, Vol. 140, pp. 805-20.
79. **Keogh B, Parker AE.** *Toll-like receptors as targets for immune disorders.* Trends Pharmacol Sci, 2011, Vol. 32, pp. 435-42.
80. **Truelove SC, Witts LJ.** *Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial.* Br Med J, 1979, pp. 1041-8.
81. **Best WR, Beckett JM, Singleton JW.** *Rederived values of eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI).* 77, Gastroenterology, 1979, pp. 843-846.
82. **Strober W, Peter J. Murray, Atsushi Kitani & Tomohiro Watanabe.** *Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2.* Nature Reviews Immunology, 2006, pp. 9-20.
83. **Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, et al.** *Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease.* Proc Natl Acad Sci US A, 2005 Vol. 102, pp. 18129-34.

84. Lisowska A, Tomasz Banasiewicz et al. Chronic Pouchitis is not related to small intestine bacterial overgrowth, 2008, pp.1102-1104