



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“COMPARACIÓN DE PRUEBAS DE HIDROGENIONES EN ALIENTO ANTES Y DESPUÉS DEL
TRATAMIENTO CON SECNIDAZOL Y DIETA MODIFICADA BAJA EN FODMAPS
(FERMENTABLE, OLIGOSACÁRIDOS, DISACÁRIDOS, MONOSACÁRIDOS, POLIOLES) EN
NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ ALVA

TUTOR:

DR. ERICK TORO MONJARAZ



CIUDAD DE MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



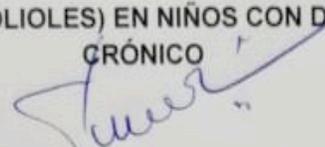
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

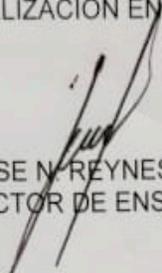
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

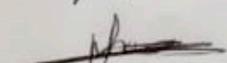
COMPARACIÓN DE PRUEBAS DE HIDROGENIONES EN ALIENTO ANTES Y
DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON SECNIDAZOL Y DIETA MODIFICADA
BAJA EN FODMAPS (FERMENTABLE, OLIGOSACÁRIDOS, DISACÁRIDOS,
MONOSACÁRIDOS, POLIOLES) EN NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL
CRÓNICO



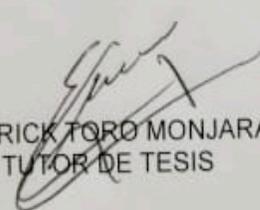
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



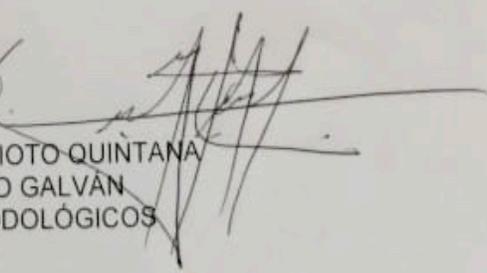
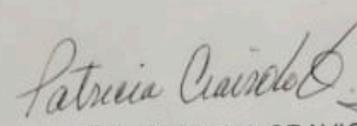
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ERICK TORO MONJARAZ
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
F.M. FERNANDO GALVÁN
ASESORES METODOLÓGICOS

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen ----- | 3 |
| 2. Antecedentes ----- | 4 |
| 3. Planteamiento del problema ----- | 11 |
| 4. Justificación ----- | 12 |
| 3. Objetivo general y específicos ----- | 12 |
| 4. Material y métodos ----- | 13 |
| 5. Resultados ----- | 16 |
| 6. Discusión ----- | 19 |
| 7. Conclusión ----- | 25 |
| 8. Bibliografía ----- | 26 |

Resumen

| Componentes de la tesis | Descripción |
|---------------------------------------|---|
| Título de tesis | Comparación de pruebas de hidrogeniones en aliento antes y después del tratamiento con Secnidazol y dieta modificada baja en FODMAPS (Fermentable, Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos, Polioles) en niños con dolor abdominal crónico |
| Autor y Tutor | Dra. María José Sánchez Alva Dr. Erick Toro Monjaraz |
| Asesores metodológicos | Físico Matemático Fernando Galván C., Dra. Patricia Cravioto Quintana, Dra. Isabela Medina Vera |
| Introducción | El dolor abdominal crónico se agrupa dentro de los desórdenes funcionales gastrointestinales, padecimientos que carecen de patología orgánica demostrable, pero que repercuten de manera desfavorable en la calidad de vida del paciente. Dentro de los anteriores, se encuentra el síndrome de intestino irritable, que se ha identificado como la causa más común de dolor abdominal recurrente en la población pediátrica. Recientemente, se ha observado correlación etiológica con la alteración del eje cerebro-intestino-microbiota, y a su vez, con la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, definido como: presencia de $>10^3$ UFC/mL en un aspirado yeyunal, o de manera no invasiva, mediante el test de hidrogeniones con lactulosa. |
| Justificación | La fisiopatología del dolor abdominal crónico permanece poco clara, sin embargo, la alteración en la microbiota gastrointestinal parecer jugar un papel indispensable; nueva evidencia sugiere que el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es la etiología. El uso de antibióticos intraluminales, así como de dietas bajas en carbohidratos fermentables, reduce temporalmente la sintomatología clínica. La literatura muestra asociación más no ha demostrado causalidad directa. |
| Planteamiento del problema | El tratamiento se basa en el uso de antibióticos, por lo que se busca documentar cómo es que dicho tratamiento, aunado a una dieta baja en FODMAPS disminuyen la sintomatología en pacientes con dolor abdominal crónico. Lo anterior se traduce mediante el uso de curvas de pruebas de hidrogeniones en aliento. Es relevante debido a que se genera conocimiento partiendo de la premisa que el tratamiento antibiótico y el cambio dietético producen disminución en la población bacteriana intestinal reflejado mediante la producción de hidrogeniones medibles en el intestino. |
| Objetivo general y específicos | General: comparar las curvas de la prueba de hidrogeniones en aliento después del tratamiento con Secnidazol y dieta baja en FODMAPS en niños con síndrome de intestino irritable. Específicos: encontrar relación directa entre la presencia de sobrepoblación bacteriana y las manifestaciones de dolor abdominal crónico; comparar la disminución de sobrecrecimiento en pacientes tratados con el tratamiento dietético y antibiótico. |
| Tipo de estudio | Estudio retrospectivo observacional y descriptivo |
| Criterios de selección | Inclusión: cualquier sexo, mayores de 2 años, menores de 18 años, que presenten elevación de hidrogeniones después del minuto 90 en el test de aliento, pacientes cuyos padres firmen el consentimiento informado Exclusión: pacientes que no cumplan con los criterios de Roma IV para dolor abdominal crónico o síndrome de intestino irritable, que no cumplan con especificaciones necesarias para haberse realizado el test de hidrogeniones en aliento, pacientes que no hayan seguido el tratamiento farmacológico o dietético de manera adecuada, que no cumplan con los criterios de inclusión |
| Análisis estadístico | Se construirá una base de datos mediante la revisión de expedientes institucionales, seleccionando las variables descritas en el protocolo en extenso. Posteriormente se realizará un análisis estadístico mediante el uso de SPSS versión 20.0. Se presentarán cuadros y gráficas con estadística descriptiva de variables categóricas y cuantitativas. |

Título: Comparación de pruebas de hidrogeniones en aliento antes y después del tratamiento con Secnidazol y dieta modificada baja en FODMAPS (Fermentable, Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos, Polioles) en niños con dolor abdominal crónico

Nombre: María José Sánchez Alva

Tutor: Dr. Erick Toro Monjaraz

Asesores metodológicos: Dra. Patricia Cravioto Quintana, Físico-matemático Fernando Galván C., Dra. Isabela Medina Vera

Antecedentes

Definición

Los desórdenes funcionales gastrointestinales (DFGI) comprenden un espectro amplio de trastornos del tracto digestivo crónicos y de sintomatología variable caracterizados por carecer de anomalías estructurales o bioquímicas; el diagnóstico se basa en la historia clínica y en la exploración física. Su detección es relevante ya que producen malestar significativo en la calidad de vida del paciente y su familia, así como un alto impacto económico asociado al tratamiento. Actualmente, el diagnóstico de los DFGI se basa en parámetros clínicos establecidos por los Criterios de Roma IV los cuales se fundamentan únicamente en la sintomatología debido a la falta de evidencia subyacente de una patología orgánica. Dicha clasificación divide estos desórdenes funcionales en dos grupos de acuerdo a edad: neonatos y lactantes por un lado, niños y adolescentes por otro. Dentro del segundo grupo se encuentra el dolor abdominal funcional (DAF) que a su vez agrupa otras entidades, de entre las que se destaca el Síndrome de intestino irritable (SII).[1]

Las causas identificables de DAF son las siguientes: dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, migraña abdominal y dolor abdominal funcional. De acuerdo con los criterios Roma IV, el SII se diagnostica en presencia de todas las siguientes: dolor abdominal durante al menos cuatro días al mes asociado a la defecación, a cambios en la frecuencia de las evacuaciones o en el hábito de las mismas; dolor abdominal acompañado de constipación que no cede con el

tratamiento de ésta; y que después de una evaluación médica adecuada, los síntomas no pueden ser explicados por otra condición médica. [2]

Una de las principales referencias que se encuentra acerca del SII es aquella de una enfermedad de origen psicosomático causante de diarrea, dolor abdominal y constipación sin una causa aparente, la cual fue descrita en el Rocky Mountain Medical Journal en 1950. Posteriormente, en 1958, Apley y Naish llevaron a cabo un estudio con una cohorte de mil niños en Bristol, Reino Unido, en el que se definió como “dolor abdominal recurrente” a la presencia de al menos tres episodios de dolor abdominal en un lapso de tres meses, con intensidad suficiente para producir limitación de la funcionalidad del paciente. Sin embargo, hasta este momento el dolor abdominal funcional y todos los subgrupos ahí comprendidos, se consideraban padecimientos propios del adulto y estaban muy poco descritos en la población pediátrica. Fue en 1995 en Roma cuando se llevó a cabo un consenso por gastroenterólogos pediatras para definir los DFGI en niños. Así, se estableció por primera vez lo que en 1999 se publicaría como los Criterios de Roma II. Años más tarde se modificaron en función de la reducción del tiempo de duración de los síntomas, considerando dos meses en vez de tres, ya que éstos reflejan mejor la experiencia clínica, permiten un diagnóstico más temprano y a la vez es tiempo suficiente para detectar un proceso infeccioso agudo o la instalación de síntomas crónicos; estos se publicaron como Criterios de Roma III. Hoy en día empleamos la definición de SII como establecen los Criterios de Roma IV antes mencionados.[3]

Epidemiología

Inicialmente se estableció al SII como la causa más común de dolor abdominal recurrente, basándose en un estudio llevado a cabo por El-Matary en el 2000, de 103 niños en Bristol en el que se encuentra que 51% cumplían criterios diagnósticos.[4] A éste le siguieron otros estudios llevados a cabo en países como Sri Lanka y China en los cuáles se describía una prevalencia general similar. Es importante recalcar que dichos resultados demográficos ya no aplicarían para nuestros días ya que los criterios diagnósticos han cambiado y el concepto de dolor abdominal recurrente ya no se emplea hoy en día. Actualmente, la literatura internacional describe una prevalencia de SII en pacientes de edad escolar que oscila entre el 4.9 y 5.4% empleando los criterios diagnósticos de Roma III. Existe mayor prevalencia de esta enfermedad en Occidente;

considerando además que los diferentes subtipos varían según las distintas regiones del mundo. Dhroove, et. al., llevó a cabo un estudio en escolares mexicanos entre dos y once años mediante la realización de un cuestionario de síntomas gastrointestinales (QPGS-III). Se encontró una prevalencia de SII del 6.4%, sin predominio de sexo, sin embargo se ha descrito predominancia femenina en otras poblaciones.[5] Dong en 2005, reportó prevalencia de SII del 13.25% con predominancia de género 1:1.8, mayor en mujeres. Rajindrajith en 2012, registró una prevalencia del 6.23% con predominancia de género en mujeres en la población estudiada.[6]

La etiología exacta de los DGFI aún está por determinarse, con algunos autores considerando un componente hereditario primordial, mientras que otros se decantan por factores ambientales como causa principal; sin embargo, se ha descrito la posibilidad etiológica de una interacción entre ambos componentes. Hablando de epidemiología, se ha visto que el SII se observa con mayor frecuencia en niños con antecedentes heredofamiliares de este mismo diagnóstico; tiene mayor peso cuando el familiar en cuestión es un padre, incluso por encima de un hermano monocigótico.[7] En 2001, Levy llevó a cabo un estudio en gemelos mediante la aplicación de cuestionarios en la que se encontró concordancia del 17.2% en gemelos monocigóticos, 8.4% en gemelos dicigóticos, y 15.2% con padres que padecían esta entidad. Debido al componente hereditario antes mencionado, se despertó interés por encontrar una etiología genética. Se ha descrito una asociación entre un polimorfismo del IL-10 y SII. Así mismo, se cree que una mutación en el gen del canal de sodio 5A (SCN5A) puede ser un factor contribuyente, reportándose síntomas gastrointestinales y dolor abdominal frecuente en la población en cuestión.[8]

En cuanto a factores socioeconómicos y socioculturales, se observa más frecuentemente en sujetos de clase socioeconómica elevada con una alta asociación con factores psicosociales y antecedentes de abuso sexual. Los niños con esta patología son menos capaces de lidiar con el estrés cotidiano y cuentan con pobres mecanismos de tolerancia a la frustración. La población pediátrica con diagnóstico de SII tiene alta propensión al ausentismo escolar, disminución de la calidad de vida y mayor prevalencia de comorbilidades psiquiátricas como ansiedad, depresión y trastornos de la personalidad y del sueño. De ahí la importancia del manejo adecuado de la enfermedad ya que potencialmente puede disminuir la calidad de vida del niño y de sus familiares. [9] En presencia de trastornos depresivos, se observa aumento de biomarcadores proinflamatorios:

elevación de IL-6, TNF-a y PCR, lo cual produce la desregulación de lo antes mencionado. La interrogante de si los pacientes con diagnóstico de SII en presencia de comorbilidad psiquiátrica caerían en remisión al resolverse la segunda patología aún está por resolverse.[10]

Se ha descrito la presencia de un antecedente infeccioso como gatillo de los DFGI. En países en vías de desarrollo se ha descrito una asociación entre SII y antecedente de infecciones parasitarias tales como Giardiasis o Triquinelosis, o bacterianas como *Campylobacter*. Se ha propuesto que la inflamación persistente y de bajo grado que este último microorganismo ocasiona, aún siendo indetectable por endoscopia, probablemente dispara la estimulación de fibras aferentes intestinales, produciendo los síntomas de SII. Guzyeyeva en 2009, en Rusia, realizó detección de anticuerpos contra *Giardia Lamblia* mediante ELISA y encontró prevalencia de SII en 28% en niñas y 17% en niños. Posteriormente, en 2011, Schiwille-Kiuntke realizó un cuestionario en 576 individuos con antecedente de infección por *Salmonella* o *Campylobacter*, encontrando síntomas compatibles con SII hasta diez años después en alrededor de 10% de la población estudiada.[11] En 2010, realizó un estudio similar en el que siguió durante ocho años a una cohorte con antecedente de gastroenteritis por *E. coli* cepa O157:H7; estos estudios apoyan una potencial etiología infecciosa, sin embargo, otros estudios sugieren que la presencia de SII post-infeccioso es de naturaleza transitoria y por lo tanto, autolimitada.[12]

Con todo lo anteriormente mencionado, no se ha identificado un mecanismo fisiopatológico bien descrito. No obstante, sabemos que los DFGI son un estado de desregulación entre el eje cerebro-intestino-microbiota y de estos, el SII es la enfermedad prototípica de alteración en dicho eje. Éste es esencialmente una comunicación bidireccional que permite a la microbiota establecer contacto con el cerebro, y a su vez, al cerebro con el intestino. Los mecanismos mediante los cuales esto se lleva a cabo no están completamente descritos, sin embargo tienen componente endocrino, inmune, metabólico y neural. La microbiota tiene la capacidad de regular la actividad de neurotransmisores centrales: se ha descrito la capacidad de *Bifidobacterium spp* de producir GABA y triptófano, *Escherichia*, *Bacillus* y *Saccharomyces spp* producen noradrenalina y *Lactobacillus* puede producir serotonina. Esto se traduce en que los neurotransmisores sintetizados pueden atravesar la mucosa intestinal y de alguna manera actuar sobre el sistema nervioso entérico. Específicamente en SII se han observado niveles elevados de citocinas proinflamatorias

plasmáticas, exceso de respuesta hipofisaria-adrenal a la ACTH, con aumento de la producción de cortisol y, por consiguiente, con aumento en la respuesta visceral al dolor. El estrés altera el funcionamiento de la barrera intestinal, permitiendo que los lipopolisacáridos tengan acceso al torrente sanguíneo y estimulen receptores Toll-like que producen citocinas inflamatorias. Existen cambios en las aferencias intestinales, la motilidad y una probable disfunción del sistema inmune. Todo lo anterior desemboca en una hipersensibilidad visceral y percepción anormal de la sensibilidad visceral. [13, 14] Recientemente, se ha descrito la asociación entre la sobrepopulación bacteriana en el intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés: Small Intestine Bacterial Overgrowth) y los trastornos funcionales gastrointestinales. Sin embargo, ha sido descrito mayormente en adultos; en niños esto solo ha sido explorado en países desarrollados y nunca en donde inferimos que, por las condiciones higiénicas, pudiera ser más frecuente.

Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO)

Definición

El estómago y el intestino delgado en su parte proximal, son sitios relativamente estériles, los cuales presentan una cuenta bacteriana de $<10^3$ unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro (ml) de bacteria; incluye organismos tales como *Lactobacilos*, *Enterococos*, *Streptococos* orales, bacterias gram-positivas y anaerobias facultativas. La cantidad y variedad de bacterias incrementa de manera caudal, alcanzando 10^9 UFC/mL en el íleon, comprendiendo una variedad de bacterias como gram-negativas y anaerobias. Finalmente en el colon, la microbiota se conforma de bacterias anaeróbicas tales como *Bacteroides*, *Porfiromonas*, *Bifidobacterias*, *Lactobacilos* y especies del género *Clostridium*, alcanzando cuentas bacterianas de hasta 10^{12} UFC/mL.[14, 15] Múltiples mecanismos del tracto gastrointestinal previenen el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano por medio de la modulación de la cantidad y del tipo de bacterias presentes en el intestino delgado. Existen mecanismos gastrointestinales encargados de mantener una eubiosis intestinal: supresión del crecimiento bacteriano por medio del ácido gástrico, complejo motor migratorio íntegro, tracto gastrointestinal funcional (válvula cecal competente, ausencia de divertículos o fístulas), inmunidad de la mucosa sin alteraciones, y supresión del crecimiento bacteriano por medio de la secreción apropiada de jugos biliares y pancreáticos.[14]

La definición actual de SIBO es la presencia de $>10^3$ UFC/mL en el cultivo de aspirado yeyunal, el cual es considerado el estándar de oro para el diagnóstico.[15] Existen distintos mecanismos intrínsecos que protegen al huésped de la sobrepoblación, entre los cuáles destaca la producción de ácido gástrico que destruye organismos provenientes de la dieta e impide su paso hacia el intestino proximal, la digestión mediante enzimas proteolíticas, la motilidad anterógrada ileal propia de la válvula ileocecal que impide la traslocación retrógrada del colon al intestino delgado y la secreción de IgA que previene la proliferación bacteriana intestinal. El compromiso o la pérdida de cualquiera de estos componentes protectores significa un facilitador para la presencia de sobrecrecimiento.

Epidemiología

La epidemiología es incierta ya que no es un padecimiento que cuente con estudios suficientes para detallar éste aspecto demográfico. Sin embargo, se ha visto asociada a distintas enfermedades funcionales o propias de la motilidad, como son el SII, la pancreatitis crónica, la Diabetes Mellitus tipo 2 con neuropatía, inmunodeficiencias, entre otras. La prevalencia de SB ha ido en aumento ya que cada día el personal de salud tiene un mayor conocimiento de esta patología por lo que se sospecha en ella. En niños la prevalencia no está bien establecida, sin embargo se ha estimado en alrededor de 0-35% en pacientes asintomáticos. Fundamentalmente, cualquier alteración en el tracto gastrointestinal que favorezca el crecimiento anormal de bacterias en el intestino delgado puede conducir al desarrollo de SIBO. Existen distintos escenarios que constituyen un factor de riesgo para el desarrollo del SIBO: la presencia de ácido gástrico es un factor protector que limita el número de bacterias presentes en el intestino delgado, por lo que la hipoclorhidria y supresión de ácido gástrico facilitan la sobrepoblación y la colonización por *H. pylori*. Igualmente, el tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones parece asociarse, sin embargo no hay resultados francamente concluyentes. La motilidad gastrointestinal está conformada por una serie de movimientos peristálticos que asisten al vaciamiento y que están destinados a trasladar material de desecho residual dentro del tracto digestivo. Padecimientos como la gastroparesia, la gastropatía diabética, la pseudo-obstrucción o la enfermedad celíaca predisponen al desarrollo de SIBO ya que las bacterias no son barridas hasta el colon de manera efectiva. De forma similar, las alteraciones estructurales como son la Y en Roux u otras derivaciones que implican asas ciegas, resecciones gástricas, divertículos o estenosis intestinales

o resecciones de la válvula ileocecal, causan estasis y por lo tanto, sobrecrecimiento. Finalmente, las disfunciones orgánicas sistémicas como la cirrosis, pancreatitis crónica, falla renal, desnutrición o inmunodeficiencias, promueven la presencia de SIBO.

Cuadro clínico

El cuadro clínico de sobrecrecimiento bacteriano en niños es variable. Los síntomas más comunes son diarrea crónica, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, flatulencias, esteatorrea y eructos o pirosis. [14] Collins et al. encontraron una prevalencia del 91% de SIBO en niños con dolor abdominal crónico. [17] Scarpellini et al. encontraron una prevalencia del 65% en niños con síntomas compatibles con SII. [18] Sin embargo, un estudio más reciente en una cohorte de pacientes alemanes con SII describió una prevalencia de 14.3%, lo cual varía significativamente con los resultados previamente citados. [19] Dicho diagnóstico es relevante ya que la presencia de anaerobios facultativos y bacterias aerobias puede causar citotoxicidad del epitelio así como producción de endotoxinas. Esto se traduce en malabsorción de nutrientes debido al daño del enterocito o a la pobre digestión en el lumen intestinal. La malabsorción lipídica conlleva esteatorrea, pérdida de peso y depleción de vitaminas liposolubles, mientras que la de carbohidratos está ligada a la producción de ácidos grasos, dióxido de carbono y metano, que produce heces ácidas y flatulencias. Las consecuencias nutricionales del SIBO varían desde malabsorción y pobre digestión de nutrientes hasta manifestaciones carenciales por deficiencia de vitaminas (hipocalcemia, ceguera nocturna, neuropatía, gastritis atrófica), menos comúnmente.

Diagnóstico

El método diagnóstico de elección para SIBO es el cultivo de aspirado yeyunal; de acuerdo con el consenso norteamericano, es considerado positivo cuando existe la presencia de $>10^3$ UFC/mL de bacterias. [15, 20] Sin embargo, este procedimiento también tiene sus deficiencias, como son la invasividad, el costo y la casi forzosa necesidad de sedación, que expone al paciente a un riesgo adicional. Su reproducibilidad se ha reportado de hasta un 38%, lo cual produce resultados falsos positivos con frecuencia. La contaminación del aspirado yeyunal durante la intubación puede contribuir a esto de forma importante. [15] El test de hidrogeniones con lactulosa es otro método diagnóstico no invasivo que mide el hidrógeno exhalado producido en el intestino y difundido a la circulación. [21] Existen cuatro fuentes principales de gas en el intestino: el aire tragado, las

reacciones químicas, la difusión de gas del torrente sanguíneo hacia el intestino, y el metabolismo bacteriano. Los individuos sanos tienen de 30 a 200 ml de gas intestinal, lo cual consiste principalmente en hidrógeno (H₂), dióxido de carbono (CO₂) y metano (CH₄). El H₂ y CH₄ son principalmente producidos por las bacterias intestinales por medio de la fermentación de los carbohidratos.[15] Se ha propuesto la glucosa como el sustrato óptimo para el test de hidrogeniones [20], con una sensibilidad y especificidad del 20-93% y 30-86%, respectivamente.[22] La glucosa es un monosacárido fácilmente absorbido en el intestino delgado proximal, por lo que no alcanza zonas más distales donde el SIBO puede estar presente, ocasionando resultados falsos negativos.[23] Por esta razón, diferentes instituciones, incluyendo el Instituto Nacional de Pediatría, emplean la lactulosa como sustrato. Ésta es un disacárido sintético no absorbible el cual pasa a través del tracto gastrointestinal hasta llegar al colon donde es fermentado por las bacterias colónicas. La sensibilidad y especificidad del test de hidrogeniones con lactulosa es de 31-68% y 44-100%, respectivamente.[22] Los resultados falsos negativos se presentan por la presencia de bacterias no productoras de H₂, disminución de la excreción del H₂, y cuando el surgimiento del primer pico (intestino delgado) coincide con el segundo pico del colon. Los resultados falsos positivos se deben a un tránsito intestinal acelerado.[20]

Actualmente existe controversia acerca del test de hidrogeniones ya que se han propuesto múltiples criterios de positividad, además, la información que respalda dichos valores proviene de estudios realizados en adultos. Los diferentes criterios de positividad son los siguientes: incremento de >20 PPM sobre el valor basal antes de los 90 minutos, doble pico de >20 PPM (intestino delgado y colon, respectivamente), incremento basal de >20 PPM, elevación sostenida de >10 PPM del valor basal.[15, 16, 21] En cuanto al test de hidrogeniones con lactulosa, el criterio que tiene mayor validez es una elevación de >20 PPM por encima de la medición basal antes de los 90 minutos (asumiendo que todos los pacientes tienen un tránsito oro-cecal de más de 90 minutos), por lo que pacientes con un tránsito oro-cecal aumentado recibirán erróneamente el diagnóstico de SIBO, es decir un falso positivo. [15, 20] Por otro lado, el criterio de positividad más común para el test de hidrogeniones con glucosa, es una elevación de >10-12 PPM sobre la medición basal.[24]

Planteamiento del problema

El tratamiento del SIBO se basa en el uso de antibióticos, en especial la Rifaximina, sin embargo en lo observado en el servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría, nos ha permitido estudiar cómo el Secnidazol, así como la modificación de la alimentación, empleando una dieta baja en FODMAPS disminuye la sintomatología de los pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable. Se ha definido como FODMAPS a aquella dieta baja en alimentos fermentables, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles). Dicho cambio en la presentación clínica se traduce mediante las curvas de pruebas de hidrogeniones en aliento, ya que es el estándar de oro para el diagnóstico de dicho padecimiento.

Pregunta de investigación: ¿cuál es el cambio en la producción de hidrogeniones en el intestino grueso de los pacientes con dolor abdominal crónico posterior al tratamiento con Secnidazol y dieta baja en FODMAPS?

Justificación

El dolor abdominal funcional y los trastornos funcionales gastrointestinales relacionados (síndrome de intestino irritable, dispepsia funcional y dolor abdominal funcional) son un problema frecuente en adolescentes y escolares que afectan su calidad de vida. La fisiopatología es poco clara, sin embargo, la alteración cuantitativa, cualitativa o funcional de la microbiota gastrointestinal parece jugar un papel clave en la génesis de esta entidad. En relación a la cantidad de bacterias en el tracto gastrointestinal, nueva evidencia sugiere que el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) puede ser causa de estos trastornos. El SIBO es una entidad en donde existe una alteración cuantitativa de la microbiota gastrointestinal, denominada como disbiosis, y se caracteriza por una elevación de más de 10^5 unidades formadoras de colonias en el duodeno. El uso de antibióticos como la Rifaximina y el Secnidazol puede ser una opción para esta entidad. Otra opción terapéutica es la dieta baja en carbohidratos fermentables (FODMAPS, por sus siglas en Inglés) lo que puede reducir de forma temporal la sintomatología en estos pacientes. No obstante, es una dieta difícil de llevar a cabo, particularmente en niños. Se ha visto que el tratamiento con un antibiótico con espectro para bacterias anaerobias asociado a una dieta modificada baja en FODMAPS disminuye la producción de hidrogeniones a nivel colónico y es

auxiliar en la remisión de la sintomatología.

Objetivo general

Comparar las curvas de la prueba de hidrogeniones en aliento antes y después del tratamiento con Secnidazol y dieta baja en FODMAPS en niños con síndrome de intestino irritable.

Objetivos específicos

1. Comparar la sintomatología antes y después del tratamiento con Secnidazol y dieta baja en FODMAPS en niños con síndrome de intestino irritable.
2. Comparar la disminución de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes tratados con dieta baja en FODMAPS y tratamiento con Secnidazol.
3. Encontrar una relación clínica entre la presencia de sobrecrecimiento bacteriano y la sintomatología de SII.
4. Encontrar que existe una relación directa entre la presencia del SIBO y las manifestaciones clínicas de SII.

Material y métodos

A. Clasificación de la investigación:

- a. Estudio retrospectivo observacional y descriptivo

B. Universo de estudio:

a. Criterios de inclusión

- i. Pacientes de cualquier sexo, mayores de 2 años y menores de 18 años, pacientes que presenten elevación de hidrogeniones después del minuto 90 en el test en aliento, pacientes cuyos padres accedan a firmar el consentimiento informado, pacientes que firmen el asentimiento informado.

b. Criterios de exclusión

- i. Pacientes que no cumplan con los criterios de Roma IV para dolor abdominal/síndrome de intestino irritable, pacientes que no cumplan especificaciones necesarias para realizarse el test de hidrogeniones en aliento,

pacientes que no hayan seguido adecuadamente el tratamiento farmacológico o dietético, pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

c. Selección de sujetos de estudio

- i. Se realizará una muestra por conveniencia no aleatoria ya que se revisarán expedientes clínicos y se realizará una base de datos institucional en la cual se recaben los datos de los pacientes conocidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica con diagnóstico de síndrome de intestino irritable de acuerdo a los criterios de Roma IV que cumplan con los criterios de selección mencionados anteriormente.

d. Variables

| Nombre de la variable | Definición conceptual | Tipo de la variable | Medición de la variable |
|-----------------------------------|--|----------------------------|---|
| Edad | Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual | Intervalo | Años |
| Sexo | De acuerdo a los genitales externos de los pacientes | Nominal | 1: masculino 2: femenino |
| Tratamiento | Conjunto de medios utilizados para curar la enfermedad o disminuir la sintomatología ocasionada por la misma. Variables clínicas: dolor abdominal, saciedad temprana, distensión abdominal, flatulencias | Nominal | 1: dieta baja en FODMAPS 2: tratamiento con Secnidazol |
| Mejoría con el tratamiento | Efecto del tratamiento (Dieta/Fármaco) | Nominal | 1: Total 2: Parcial |
| Elevación de hidrogeniones | Se mide de acuerdo a la elevación de más | Ordinal | ppm |

| | | | |
|---|--|---------|----------------|
| | de 20 ppm respecto al basal | | |
| Mediciones de elevación de hidrogeniones | Se realiza una medición basal y posteriormente cada 20 minutos hasta completar 180 minutos | Ordinal | ppm |
| Hidrogeniones en aliento: elevación de hidrogeniones después del minuto 90 | Prueba realizada para valorar sobrecrecimiento bacteriano. Elevación de hidrogeniones de más de 20 ppm respecto al basal después del minuto 90 | Nominal | 1: Sí 2: No |

Análisis estadístico

Con las variables seleccionadas del estudio, se construirá una base de datos en el programa Excel que posteriormente se analizará con la herramienta de análisis estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0. Se llevará a cabo dicho análisis cuyos resultados se presentarán en cuadros y gráficas. Se reportará estadística descriptiva: para las variables categóricas se reportará en forma de frecuencias y proporciones; en el caso de las variables cuantitativas se reportará en medidas de resumen y de distribución.

Cronograma de actividades

Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

Instituto Nacional de Pediatría

| Actividad | Meses (febrero 2017-febrero 2019) | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Feb | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep | Oct | Nov | Dic | Ene |
| Elección de tema de | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| tesis | | | | | | | | | | | | |
| Elección de tutor de tesis | | | | | | | | | | | | |
| Familiarización con el marco teórico | | | | | | | | | | | | |
| Búsqueda bibliográfica | | | | | | | | | | | | |
| Antecedentes | | | | | | | | | | | | |
| Planteamiento del problema | | | | | | | | | | | | |
| Justificación | | | | | | | | | | | | |
| Objetivos (General y específicos) | | | | | | | | | | | | |
| MATERIAL Y MÉTODOS | | | | | | | | | | | | |
| Plan de análisis | | | | | | | | | | | | |
| Recolección de información | | | | | | | | | | | | |
| Base de datos | | | | | | | | | | | | |
| Procesamiento de la información | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de la información | | | | | | | | | | | | |
| Redacción de la tesis | | | | | | | | | | | | |
| Presentación de la tesis | | | | | | | | | | | | |

Resultados

Se realizó la revisión de expedientes institucionales y se recolectaron las variables en una base de datos construida en Excel y posteriormente exportada al software SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL), en el cuál se realizó el análisis estadístico. La diferencia entre los tiempos se evaluó mediante la prueba de T de Student de muestras pareadas, y el área bajo la curva (ABC) entre número de síntomas con ANOVA de una vía, empleando la regla trapezoidal [25]. Para la comparación de porcentaje de pacientes con SIBO antes y después del tratamiento se utilizó el análisis de Chi cuadrada (X^2). Los resultados se expresaron como media y error estándar de la media (SEM). Un

valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Se revisaron expedientes de los pacientes del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de 2017 a 2019, de los cuáles se recopiló una muestra de 33 pacientes ($n=33$). De éstos, 19 son mujeres, 57.6%, y 14 hombres, 42.4%. La edad promedio fue de 6.6 años \pm 4.9. Entre los síntomas registrados, siendo como principal queja o motivo de consulta, se encontró que la mayoría de los pacientes cursaba con dolor abdominal (72.7%), que correspondía a 24 pacientes del total. El segundo síntoma más registrado fue distensión abdominal, seguido de diarrea, posteriormente constipación y con igual incidencia, regurgitación, pirosis y flatulencias. Únicamente dos pacientes cursaron con singulto. La mayoría de los pacientes, que corresponde a un 48.4%, cursó con dos síntomas al momento del diagnóstico; la minoría cursó con entre tres y cuatro síntomas.

| Participantes (n=33) | |
|----------------------------------|---------------|
| Edad, años | 6.6 \pm 4.9 |
| Sexo, n (%) | |
| Mujer | 19 (57.6) |
| Hombre | 14 (42.4) |
| Síntomas, n (%) | |
| Dolor abdominal | 24 (72.7) |
| Distensión abdominal | 13 (39.3) |
| Diarrea | 7 (21.2) |
| Constipación | 6 (18.1) |
| Regurgitación/Pirosis | 4 (12.1) |
| Flatulencias | 4 (12.1) |
| Singulto | 2 (6) |
| Número de síntomas, n (%) | |
| 1 | 12 (36.3) |
| 2 | 16 (48.4) |
| 3 | 3 (9) |
| 4 | 2(6) |

Como descrito anteriormente, a todos los pacientes se les realizan dos medidas terapéuticas: cambio a dieta FODMAPS y tratamiento médico con Secnidazol. Posterior a esto, se realiza nuevamente la prueba de hidrogeniones en aliento, de manera que los 33 pacientes cuentan con

una medición basal y una posterior a la intervención médica y dietética. Del total de pacientes, 12 reportó una mejoría total; sin embargo la mayoría, 63.6%, reportó una mejoría parcial, con persistencia de la sintomatología en algunas ocasiones o con remisión únicamente de algunos de los síntomas al diagnóstico.

| Mejoría (n=33) | |
|-------------------------------|-----------|
| Mejoría total, <i>n</i> (%) | 12 (36.4) |
| Mejoría Parcial, <i>n</i> (%) | 21 (63.6) |

Se realiza la prueba de hidrogeniones antes y después del tratamiento antes descrito. En ésta, se mide la exhalación de hidrogeniones en aliento en ppm al minuto 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 y 180. Se realizó una comparación de datos pareados por minuto en ambas mediciones que corresponde a los resultados antes y después del cambio dietético y el tratamiento antimicrobiano. Se calculó el área bajo la curva (ABC) al minuto 120 debido a que en algunas ocasiones la prueba se detiene antes de tiempo ya que se cumple el criterio diagnóstico y no es necesario continuarla, salvo por motivo académicos, o debido a que el paciente presenta sintomatología clínica compatible con SII posterior a la carga de lactulosa, interrumpiéndose en este momento el test. Por lo anterior, se calculó el ABC únicamente hasta el minuto 120 ya que los datos faltantes corresponden a un porcentaje mayor al 20% por lo que su ausencia sí es estadísticamente significativa y modificaría los resultados de ser tomados en cuenta. Se encuentra mejoría significativa con una $p < 0.05$ del minuto 80 al minuto 120, encontrando valores más bajos posterior a la intervención terapéutica en la segunda medición. Se reevalúa a los pacientes posterior a la segunda medición, encontrando que un 42.4% de ellos ya no cumpliría criterios diagnósticos para DFGI.

| Comparación de hidrogeniones en aliento (H₂ ppm) | | | |
|--|------------------------------|--------------------------------|----------|
| (n=33) | | | |
| Tiempo | Antes del tratamiento | Después del tratamiento | p |
| 0 | 5.4 ± 1.0 | 4.5 ± 0.9 | 0.5 |
| 20 | 6.4 ± 1.9 | 5.9 ± 1.1 | 0.8 |

| | | | |
|-------------|------------|------------|--------------|
| 40 | 8.9 ± 1.3 | 6.2 ± 1.6 | 0.11 |
| 60 | 17.4 ± 2.4 | 10.6 ± 1.9 | 0.022 |
| 80 | 28.1 ± 3.3 | 14.3 ± 3 | 0.001 |
| 100 | 30.1 ± 3.1 | 16.2 ± 3.3 | 0.012 |
| 120 | 33.9 ± 4 | 11.8 ± 1.7 | 0.001 |
| ABC* | 2161 ± 232 | 1182 ± 162 | 0.005 |
| SIBO, n (%) | 26 (78.8) | 14 (42.4) | 0.003 |

Resultados están expresados como media y error estándar de la media (SEM). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. ABC: Área bajo la curva. *el ABC fue calculada al minuto 120.

Se realiza nuevamente la comparación antes y después del tratamiento y se encuentra una reducción relevante con respecto a la sintomatología que presentan los pacientes posterior a la intervención terapéutica, reportándose un 57.1% de los pacientes únicamente con un síntoma, comparado con una mayoría de dos síntomas (53.8%) en el análisis pre-tratamiento.

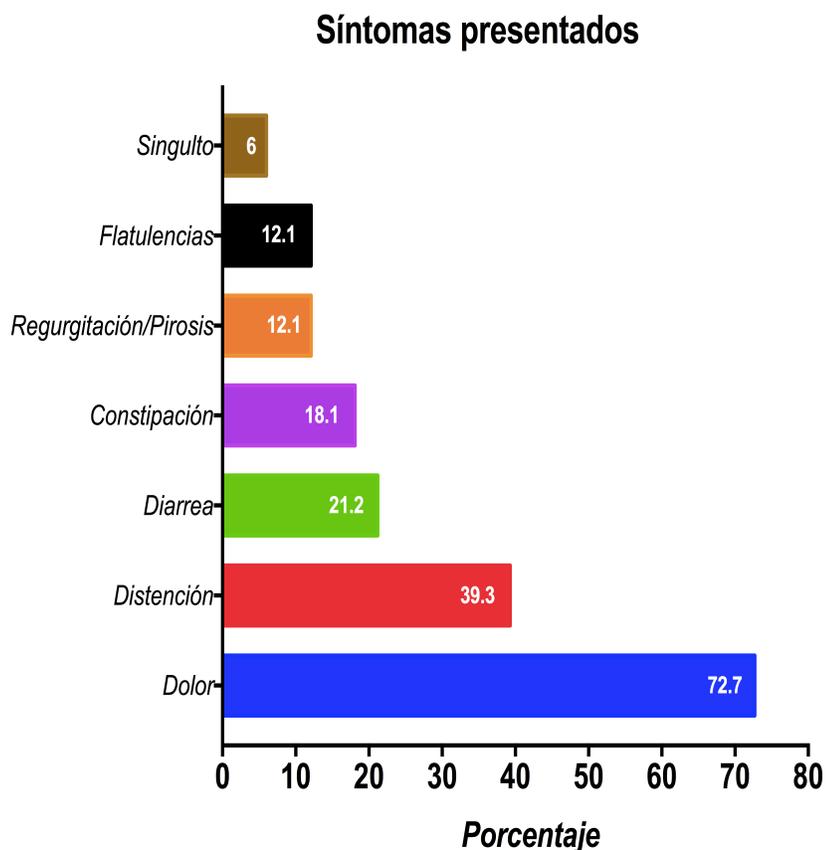
Comparación de participantes con presencia de SIBO y número de síntomas presentados

| Número de síntomas | SIBO | Sin SIBO |
|--------------------|-----------|----------|
| 1 | 8 (30.8) | 4 (57.1) |
| 2 | 14 (53.8) | 2 (28.6) |
| 3 | 2 (7.7) | 1 (14.3) |
| 4 | 2 (7.7) | 0 (0) |

Discusión

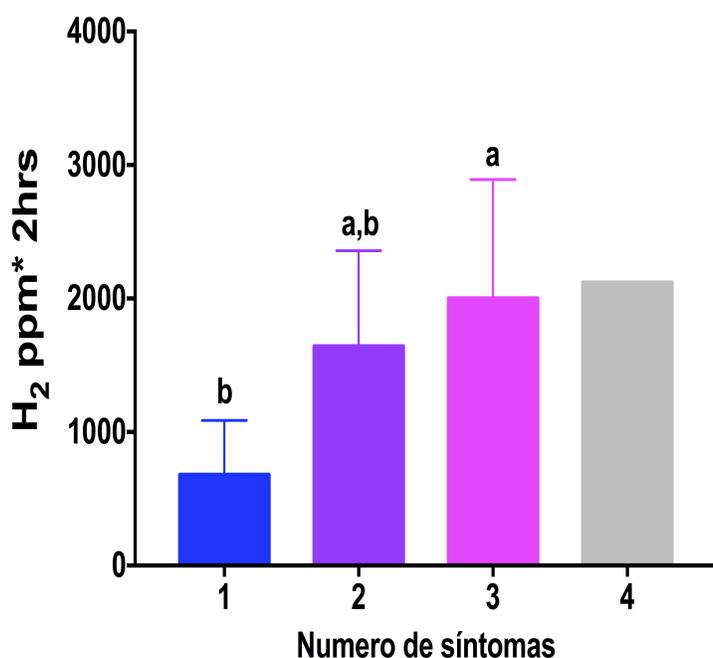
De los 33 pacientes a los que corresponde la muestra, un 72.7%, cursa con dolor abdominal, encontrándose como principal manifestación de los desordenes funcionales gastrointestinales y teóricamente, de SIBO. En segundo lugar en incidencia, 39.3% cursa con distensión abdominal; en un menor porcentaje, se encuentra sintomatología gastrointestinal alta que corresponde a regurgitación y/o pirosis con 12.1%. Los síntomas más frecuentemente descritos sin considerar

dolor y distensión abdominal son flatulencias (12.1%), constipación (18.1%) y diarrea (21.2%). El síntoma menos presentado dentro de la muestra fue el singulto con solo un 8%. Dicha distribución corresponde a lo encontrado en la literatura ya que se reportan como principales criterios diagnósticos la presencia de dolor y distensión abdominal y diarrea alternando con constipación. Es relevante considerar en este punto que los pacientes menores de cinco años de edad difícilmente expresan la sintomatología de forma verbal, por lo que las manifestaciones más fáciles de registrar son la anteriormente mencionadas, que corresponden a la mayoría.



De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico de los pacientes del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica que cumplían criterios diagnósticos para algún desorden

funcional gastrointestinal (DFGI), la mayoría cursaba con tres síntomas clínicos al diagnóstico; posteriormente, en la medición realizada después de la intervención terapéutica, la mayoría de la muestra se encuentra con únicamente un síntoma. Dicho hallazgo es compatible con la propuesta de que la sintomatología compatible con DFGI correlaciona con la disminución de ppm en la prueba diagnóstica, así como con la disminución de SIBO.



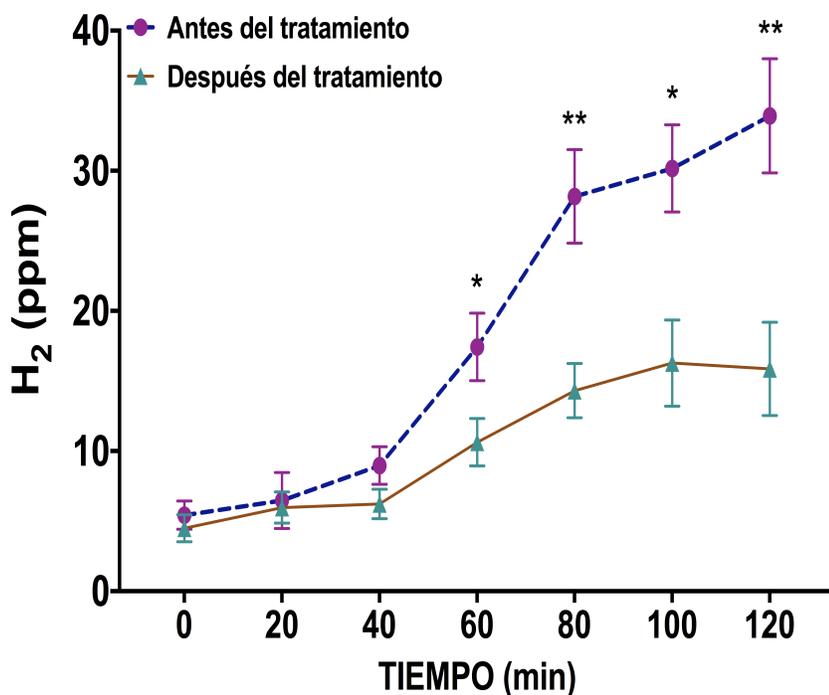
Comparación del ABC de H₂ ppm 2hrs. de acuerdo al número de síntomas presentados.*
Los resultados están expresados como media y error estándar de la media (SEM). a > b (n=33)

De acuerdo a lo encontrado en las pruebas de exhalación de hidrogeniones en la prueba antes y después del tratamiento con dieta FODMAPS y Secnidazol, se encontró una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con menor registro de ppm después del minuto 80, 100 y 120, lo cuál correlaciona directamente con la disminución en la sintomatología también registrada en esos pacientes.

Esta gráfica muestra los resultados del ABC de H₂ ppm de acuerdo al número de síntomas que

presentaron los pacientes; en la cuál se observa una correlación entre la sintomatología y la elevación de ppm. Es decir, los pacientes que presentaron más de 2 síntomas (2, 3, 4 síntomas), tuvieron un ABC mayor, mayor producción de H₂ ppm, en comparación con aquellos que solamente presentaron un síntoma.

En la siguiente gráfica se observa claramente la disminución en los valores de ppm de exhalación de hidrogeniones a partir del minuto 60 en la comparación de curvas antes y después del tratamiento. Se evidencia la disminución de ppm registradas por minuto de medición, lo cuál correlaciona con la mejoría clínica en reducción de la sintomatología.

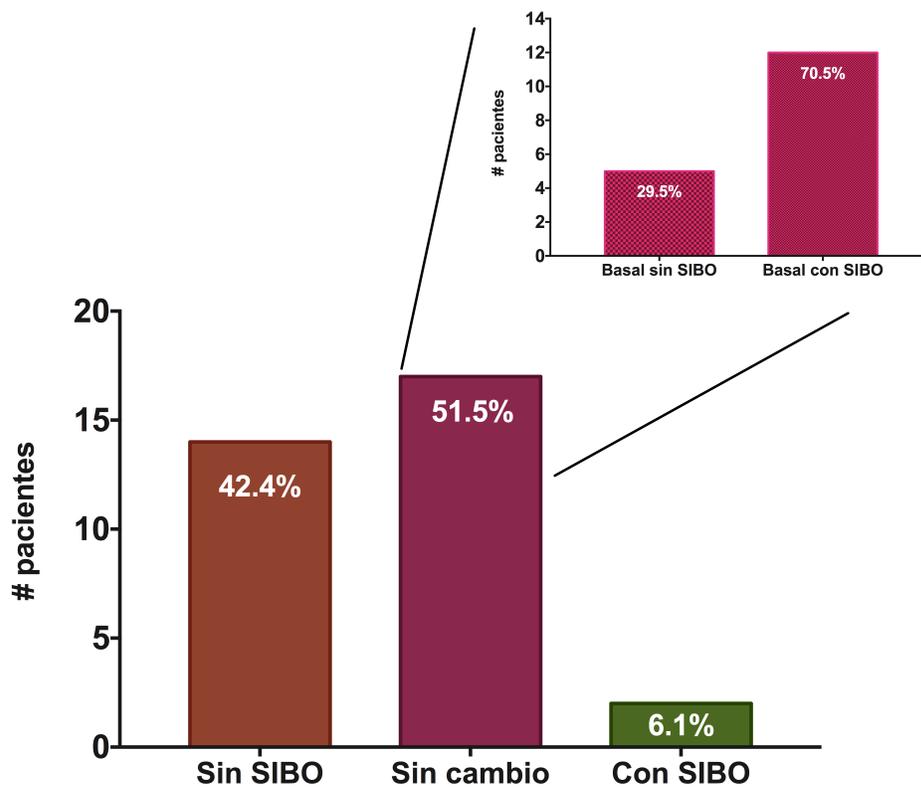


Comparación del test de lactulosa en aliento antes y después del tratamiento.

Tratamiento: Secnidazol + Dieta baja en FODMAPS

Los resultados están expresados como media y error estándar de la media (SEM). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. (n=33)

Cambio después del tratamiento

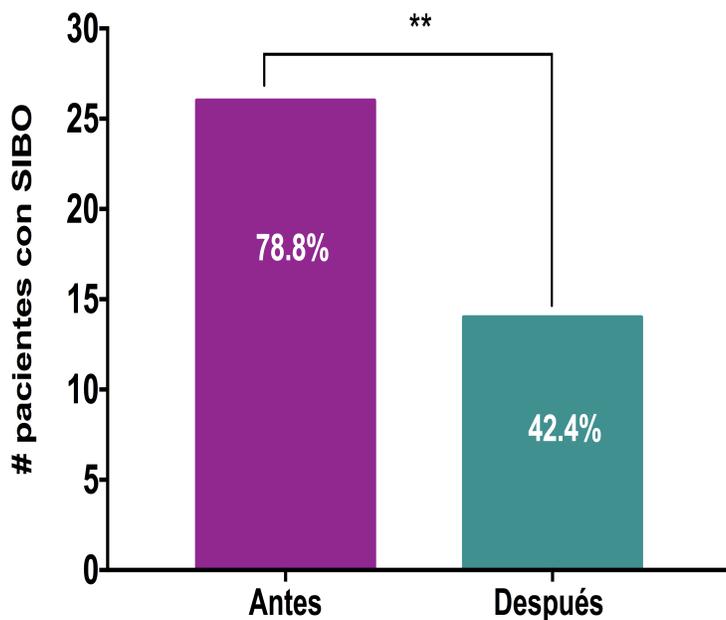


Comparación de porcentaje de participantes que cambiaron con respecto al basal de diagnóstico de SIBO.

Consideramos como estándar el valor de corte de 20 ppm antes del minuto 90 con respecto al basal para el diagnóstico de SIBO. En esta gráfica se estratificó con las curvas basales y finales de acuerdo a la presencia del diagnóstico. Representa el cambio de los pacientes, en porcentaje, que cambió de diagnóstico: 42.4% ya no cumple con diagnóstico de SIBO, 51.5% permaneció sin modificaciones, y 6.1% cambió a diagnóstico de SIBO. Sin embargo, de los

pacientes que no presentaron cambios con respecto a su basal, que corresponde a la gráfica en menor escala, 70.5% de los pacientes contaba con el diagnóstico.

De manera global, se compara la mejoría con respecto a la sintomatología clínica y mejoría en cuanto a la prueba de exhalación de hidrogeniones en aliento con respecto a registro de valores más bajo de ppm. Previo al tratamiento, se encuentra que un 78.8% de los pacientes cumple con el diagnóstico de SIBO. Posterior a la intervención terapéutica, únicamente un 42.4% se encuentra con criterios diagnósticos, encontrándose una reducción del 36.4% posterior a la cambio en la dieta libre de FODMPAS y el tratamiento con Secnidazol.



Comparación del porcentaje de participantes con SIBO antes y después del tratamiento.
Tratamiento: Secnidazol + Dieta baja en FODMAPS. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

Es importante recalcar que nuestro estudio se realizó de manera retrospectiva y observacional, con información recabada de manera secundaria, no intencionadamente para este estudio, por lo cuál existe un gran sesgo de recolección de datos. Adicionalmente, los pacientes incluidos en la

muestra oscilan entre 2 y 18 años por lo que la manifestación en cuanto a la verbalización y expresión de la sintomatología y la mejoría o desaparición de la misma no es comparable entre sujetos y en aquellos de menor edad, depende completamente de la apreciación de los padres o los cuidadores.

Las limitaciones de nuestro estudio consisten en haber sido realizado retrospectivamente mediante una revisión del expediente institucional, con valores recabados con fines distintos a los de este estudio de investigación. Este estudio plantea la necesidad de realizar un ensayo clínico controlado para evaluar algún antibiótico y dieta reducida en carbohidratos fermentables en niños con desordenes funcionales gastrointestinales y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

Conclusión

Nuestro estudio cumple con sus objetivos en el sentido de correlacionar la disminución en la exhalación de ppm de hidrógeno en aliento directamente con la mejoría en la sintomatología gastrointestinal alta o baja. Lo anterior es significativo debido a que sugiere que una reducción en la población bacteriana intestinal (disminución de SIBO) lo que se traduce en una menor exhalación de hidrogeniones en aliento y menos síntomas gastrointestinales, aunque también es importante mencionar que no hay completa mejoría de síntomas.

Concluimos que la reducción en la población bacteriana a nivel intestinal producida mediante el tratamiento con Secnidazol y dieta baja en FODMAPS produce una mejoría en la sintomatología gastrointestinal la cual correlaciona directamente con la disminución en la exhalación de hidrogeniones en aliento medida en ppm. Se encontraron datos compatibles con lo descrito en la epidemiología mundial: la presencia de SIBO y DFGI fue más prevalente en mujeres, y los síntomas más frecuentemente registrados al diagnóstico fueron dolor y distensión abdominal. La mejoría en cuanto a la sintomatología clínica y los hallazgos químicos apunta a que un estado de eubiosis o mejoría en cuanto a disbiosis correlaciona directamente con mejoría en la sintomatología y menor registro de ppm en la prueba de exhalación de hidrógeno en aliento. Aún

existen interrogantes en cuanto a la etiología y causalidad de dicha enfermedad, así como una comparación en cuanto al tratamiento farmacológico y dietético, por lo que futuros estudios realizados de manera prospectiva son necesarios e imperativos.

Bibliografía

1. Ilan J. N. Koppen, Samuel Nurko, Miguel Sapa, Carlo Di Lorenzo & Marc A. Benninga (2017) The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11:3; 193-201.
2. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15.
3. Kridler J, Kamat D. Irritable Bowel Syndrome: A Review for General Pediatricians. *Pediatr Ann*. 2016 Jan;45(1):e30-3.
4. El-Matary W, Spray C, Sandhu B. Irritable bowel syndrome: the commonest cause of recurrent abdominal pain in children. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 584-588
5. Dhroove G, Saps M, Garcia-Bueno C, Leyva Jiménez A, Rodríguez-Reynosa LL, Velasco-Benítez CA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Mexican schoolchildren. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017 Jan - Mar;82(1):13-18.
6. Dong L, Dingguo L, Xiaoxing X, Hanming L. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in adolescents and children in China: a school-based study. *Pediatrics* 2005; 116: e393-e396 .
7. Sandhu BK, Paul SP. Irritable bowel syndrome in children: pathogenesis, diagnosis and evidence-based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6013-23.
8. Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001; 121: 799-804.
9. Chiou E, Nurko S. Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Therapy*. 2011 May 1;8(3):315-331.

10. Kim JH, Lin E, Pimentel M. Biomarkers of Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Jan 30;23(1):20-26.
11. Thompson JR. Is irritable bowel syndrome an infectious disease? *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28;22(4):1331-4.
12. Krajicek EJ, Almazar AE, Larson JJ, Atkinson EJ, Talley NJ, Saito YA. Early Infections and the Risk of Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Jun 21.
13. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 Apr-Jun;28(2):203-209.
14. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):77-89.
15. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 28;16(24):2978-90.
16. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2007 Feb;3(2):112-22.
17. Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013 Sep;4(5):223-31.
18. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni. A Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 May; 17 (10): 1314-20.
19. Siniewicz-Luzeńczyk K, Bik-Gawin A, Zeman K, Bąk-Romaniszyn L. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children. *Prz Gastroenterol.* 2015;10(1):28-32.
20. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000 Dec;95(12):3503-6.
21. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Apr; 52 (4): 382-6.
22. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB. Randomized clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Aug; 42(4); 418-27.
23. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G. *Fist Rome H2-Breath Testing consensus Conference*

Working Group. Methodology and Indications of H₂-breath testing in gastrointestinal disease: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009, Mar 30; 29 Suppl 1:1-49.

24. Ghosal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011 Jul; 17 (3): 312-17.
25. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse R. The glycemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54:846–54.