

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal un factor de riesgo de peritonitis bacteriana espontánea y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática

Ana María Madrid S.⁽¹⁾, Carolina Llanos M.⁽⁴⁾, Rodrigo Quera P.⁽¹⁾ y Álvaro Reyes P.⁽²⁻³⁾

INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IS A RISK FACTOR FOR SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS AND MORTALITY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a major and serious complication of liver cirrhosis. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) has been shown to occur with increased frequency in patients with cirrhosis. Studies have suggested that SIBO may contribute to the development of SBP. Aims: To assess the prevalence of SIBO and its relationship with the mortality in patients with cirrhosis. Patients and Methods: One hundred three cirrhotic patients, 62 male, mean age 56.6 (range 35-89) entered in the study in a four years period with a mean follow-up of 22.2 months (range 3-76). SIBO was evaluated by breath hydrogen test (BHT) with lactulose. A positive BHT was defined as an increase of 20 ppm during the first 60 min after lactulose ingestion. SBP was diagnosed by a polymorphonuclear leukocyte count of ≥ 250 cells/mm³ in ascitic fluid. Results: A 50% of cirrhotic patients had SIBO at the beginning of follow-up period. The prevalence of SIBO was similar in patients with Child-Pugh class A, B, or C (48%, 51%, and 48% patients respectively). The presence of SBP was significantly higher in patients with SIBO (17/54 patients) than patients without SIBO (1/53 patients), $p < 0.05$. The mortality of cirrhotic patients was higher in the SIBO group than in the non-SIBO group (25/50 versus 16/35 patients, $p < 0.05$). Conclusions: The results of this study confirm that the presence of SIBO is a risk factor for SBP and mortality in patients with liver cirrhosis. SIBO should be investigated and treated during the follow-up in these patients.

Key words: Small intestinal bacterial overgrowth, spontaneous bacterial peritonitis, liver cirrhosis.

Introducción

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación importante en pacientes con cirrosis hepática, la cual puede conducir a un deterioro de la función hepática y muerte

de estos pacientes. La prevalencia de PBE en pacientes cirróticos hospitalizados con ascitis es de un 10 a 25%. Una vez establecido el diagnóstico de PBE la mortalidad de los pacientes con cirrosis fluctúa entre un 20 a 40% durante el primer año dependiendo de la etio-

⁽¹⁾ Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina.

⁽²⁾ Oficina de apoyo a la investigación clínica (OAIC). Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁽³⁾ Universidad de Valparaíso.

⁽⁴⁾ Médico Becario.

Recibido: 11/12/2007

Aceptado: 30/01/2008

logía y el grado de severidad de la insuficiencia hepática¹. La mayoría de los gérmenes presentes en los cultivos de líquido ascítico de pacientes con PBE corresponden a flora aeróbica normal del intestino².

Un 30 a 70% de los pacientes con cirrosis hepática presentan SBI³⁻⁶. La presencia de SBI tiene efectos deletéreos en la evolución de los pacientes con cirrosis por su asociación con malabsorción de nutrientes y vitaminas, diarrea y anemia megaloblástica⁷. Además estudios han demostrado que su presencia se correlaciona con alteraciones de la motilidad del intestino delgado y un mayor riesgo de infecciones^{8,9}. La prevalencia de PBE es significativamente mayor en pacientes cirróticos con SBI que aquellos sin SBI^{3-5,10}. Un estudio prospectivo en pacientes con cirrosis hepática de etiología alcohólica demostró que la presencia de PBE fue más frecuente en el grupo con SBI comparado con aquellos sin SBI. Además, una selectiva descontaminación intestinal con antibióticos orales puede prevenir la recurrencia de la PBE¹¹.

Nuestros objetivos fueron estudiar en forma prospectiva en pacientes con cirrosis hepática la asociación entre la presencia de SBI diagnosticada al ingreso de su período de seguimiento, el desarrollo de PBE y su relación con la mortalidad en este grupo de pacientes.

abdominal y/o tomografía computarizada de abdomen), endoscopia (presencia de varices esofágicas, gastropatía portal) e histología (biopsia hepática). La etiología de la cirrosis fue mayoritariamente por alcohol, la distribución por etiologías se muestra en la Tabla 1. Una paciente tenía etiología por fármacos (metildopa). Al ingreso en cada paciente se determinó la severidad de la cirrosis según la clasificación de Child-Pugh¹² y se solicitó un estudio de test de hidrógeno en aire espirado con lactulosa (THE). Los pacientes fueron controlados por los autores al menos tres veces al año, evaluando grado de encefalopatía, presencia de ascitis y exámenes de laboratorio que incluyeron albúmina, protrombina, orina completa y pruebas hepáticas. Los pacientes que no acudieron a su control se les contactó telefónicamente para poder conocer su estado de salud. En cada paciente se registró los siguientes eventos en el tiempo: infecciones (respiratorias, urinarias y PBE), hemorragia digestiva alta, hepatocarcinoma y fallecimiento. La causa de la muerte fue obtenida de la ficha clínica cuando esta tuvo lugar durante la hospitalización o de los antecedentes entregados por los familiares en caso de suceder fuera de nuestro hospital.

Ante la sospecha de PBE por cuadro clínico se realizó un estudio de líquido ascítico. Se

Pacientes y Métodos

Pacientes

Ingresaron al estudio en forma prospectiva 103 pacientes con cirrosis hepática que consultaron a la Sección de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante 4 años (1998 al 2001) con un seguimiento promedio de 22,2 meses (rango 3-76 meses). Edad promedio de 56,6 años (rango 35-89), 62 hombres y 41 mujeres. El diagnóstico de cirrosis hepática estaba fundamentado en el cuadro clínico, estudio de imágenes (ecotomografía

Tabla 1. Distribución de pacientes según etiología y presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Etiología	n pacientes	%	Con SBI	Sin SBI
Alcohol	66	64	33	33
Virus C	15	14,6	10	5
Esteatohepatitis no OH	10	9,7	2	8
Cirrosis biliar primaria	4	3,9	1	3
Hepatitis autoinmune	2	1,9	1	1
Hemocromatosis	2	1,9	2	0
Virus B	1	1	0	1
Fármacos	1	1	1	0
Criptogenica	2	1,9	0	2
Total	103		50	53

Tabla 2. Distribución de pacientes según puntaje de Child-Pugh al ingreso y en último control y la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

	Child-Pugh ingreso				Child-Pugh en último control			
	A	B	C	Total	A	B	C	Total
Sin SBI	10	32	11	53	12	22	19	53
Con SBI	8	31	11	50	7	17	26	50
Total	18(17%)	63(62%)	22(21%)	103	19(18%)	39(38%)	45(44%)	103

considero PBE según normas internacionales con un recuento de polimorfonucleares ≥ 250 células/mm³, aún con cultivo negativo. Los pacientes con PBE fueron tratados con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxone) por cinco días, se completó un tratamiento por 10 días con ciprofloxacino. Iniciándose posteriormente profilaxis secundaria para PBE con quinolonas (ciprofloxacino o norfloxacino)^{1,2}.

Métodos

El estudio de SBI se realizó con THE con lactulosa según técnicas estandarizadas¹³. Previo ayuno de 12 hrs se tomó una muestra basal de aire al término de una espiración y luego de ingerir 10 gr de lactulosa se tomaron muestras cada 10 min durante 180 min. Las muestras fueron analizadas en un cromatógrafo de gases que mide concentración de hidrógeno (Quintron Microlyser US & Canada). Se consideró SBI la presencia de un aumento > 20 ppm durante los primeros 60 min¹⁴. La cuantificación del SBI se midió sumando las lectu-

ras de hidrógeno durante los primeros 60 min (H260). El tiempo de tránsito orocecal (TTOC) se consideró como el tiempo en que se inicia una elevación sostenida de la curva después de los 60 min (rango normal 80-100 min). En caso de existir SBI, la presencia de una segunda elevación en los valores de hidrógeno en las muestras de aire espirado sugería el TTOC. Una vez diagnosticado el SBI este no fue tratado.

El análisis estadístico de la presencia de SBI, PBE y la relación de mortalidad con la presencia de SBI se realizó con test de χ^2 . Para determinar las diferencias entre los grupos se utilizó t test para grupos pareados y la sobrevida se midió con curvas de Kaplan Meier.

Resultados

Cincuenta (49,5%) presentaron el diagnóstico de SBI al momento del ingreso al estudio, 27 hombres con una edad promedio de $59,5 \pm 8,2$ (rango 46-78) y 23 mujeres, edad promedio $59,7 \pm 6,9$ años (rango 47-72). El grupo sin SBI estaba formado por 53 pacientes (50,5%), 35 hombres con una edad promedio de $56,0 \pm 10,7$ (rango 34-89) 18 mujeres, edad promedio $60,0 \pm 12,6$ años (rango 34-89). No se apreciaron diferencias de edad o sexo entre ambos grupos. La mayoría de los pacientes en ambos grupos tenían una cirrosis hepática Child-Pugh B (50 y 47,3% respectivamente) Tabla 2. No hubo diferencias significativas al evaluar la severidad de la cirrosis según la clasificación de Child-Pugh, como tampoco entre cada una de las variables de esta clasificación (Tabla 3)

Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes al ingreso según presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

	SBI	Sin SBI
Nº total de pacientes	50	53
Ascitis	34	27
Encefalopatía	19	20
Bilirubina mg/dL	$2,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2$
Protrombina %	58 ± 10	60 ± 10
Albumina g/dL	$2,9 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$

Tabla 4. Complicaciones presentes en los pacientes en la evolución de la enfermedad

Complicaciones	n pacientes con SBI	n pacientes sin SBI
PBE	17	1 *
ITU	13	11
Hepatocarcinoma	7	6
Hemorragia digestiva alta	13	8
Otro cáncer	2	0
Trasplante	2	0
Tratamiento antibiótico	25	15 *

* p < 0,05

entre los pacientes con y sin SBI. La presencia de SBI fue de un 48,3% en pacientes Child A, 50% en los con Child B y 50% en los con Child C. El H260 en el grupo con SBI fue de $177,6 \pm 15,5$ ppm comparado con $32,4 \pm 3$ ppm en el grupo sin SBI, $p < 0,01$. El TTOC en los pacientes con SBI fue de $125,4 \pm 45,3$ min *versus* $122,3 \pm 4,8$ min en los pacientes sin SBI, sin diferencia significativa.

En relación a las complicaciones, la presencia de PBE fue significativamente mayor en el

grupo de pacientes con SBI al ingreso *versus* los pacientes que no presentaron SBI al momento del ingreso al estudio (34% *vs* 1,9% respectivamente, $p < 0,05$). La presencia de otras complicaciones como, hemorragia digestiva, hepatocarcinoma e infección urinaria no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (Tabla 4). La sobrevida fue significativamente mejor en el grupo sin SBI, al 50% del tiempo de estudio la sobrevida del grupo con SBI era de 61% *versus* 76% de sobrevida para el del grupo sin SBI diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) Figura 1. Las causas de muerte en ambos grupos se pueden observar en la Tabla 5, la principal causa de muerte de los pacientes con SBI fueron PBE y Hepatocarcinoma (HC), para el grupo sin SBI fueron el HC y la insuficiencia hepática.

Sobre el tratamiento médico recibido por ambos grupos, no hubo diferencias significativas en el uso de inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de los receptores de H_2 , lactulosa y beta bloqueadores. En relación al uso de antibióticos, el grupo con SBI recibió significativamente más antibióticos que el grupo sin SBI, 25 pacientes *versus* 15 pacientes respectivamente ($p = 0,02$).

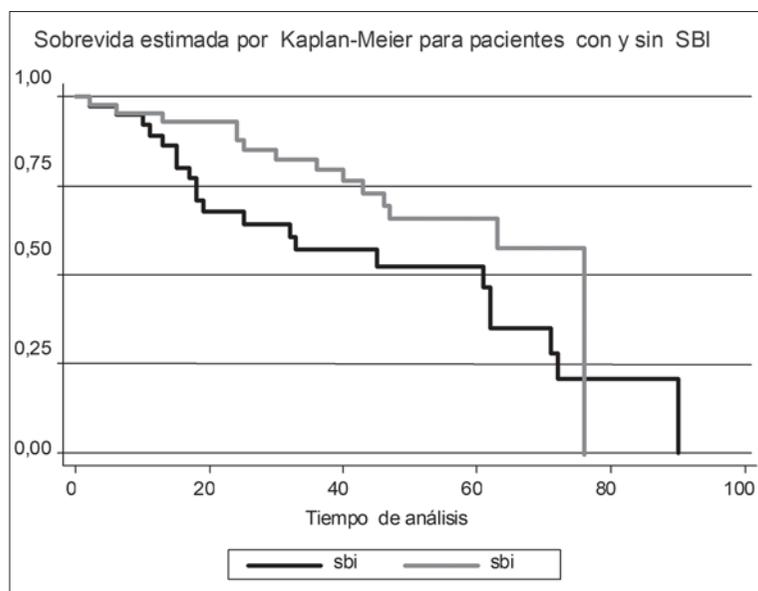


Figura 1. En la curva de sobrevida para ambos grupos se puede observar que los pacientes sin SBI tiene mejor sobrevida que los pacientes con SBI, la curva de los pacientes sin SBI cae antes que el otro grupo, como consecuencia de que el paciente con mayor sobrevida fallece antes del término del estudio.

Tabla 5. Causas de muerte según presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Causa fallecimiento	SBI	Sin SBI
PBE	6	1
Hepatocarcinoma	5	5
HDA	2	2
Insuficiencia hepática	2	4
Insuficiencia renal	2	0
DM descompensada	1	0
Sin información	2	1
Neumopatía	1	1
Causas no relacionada	4	2
Total	25	16

Discusión

Nuestro estudio confirma que los pacientes cirróticos con SBI poseen un mayor riesgo de presentar PBE y mortalidad comparado con pacientes cirróticos sin esta condición. En el estudio de Morencos y col, 8 (31%) de los 26 pacientes con SBI desarrollaron PBE comparado con 4 (9%) de los 44 pacientes sin SBI³. Chang y col, hicieron una observación similar: 15 (68%) de los 22 pacientes con PBE presentaron SBI comparado con 4 (17%) de los 23 pacientes sin SBI⁵. En nuestro estudio un 50% de los pacientes cirróticos presentaron un diagnóstico de SBI al momento de ingresar al estudio y este grupo presentó una mayor mortalidad que el grupo sin SBI.

Sin embargo, otros autores, utilizando aspirado yeyunal para el diagnóstico de SBI, no pudieron confirmar estos resultados⁶. La razón para explicar estas diferencias podría estar dada por las diferentes técnicas utilizadas en el diagnóstico de SBI. Aunque el aspirado y el cultivo directo del contenido intestinal son considerados el "gold Standard" para el diagnóstico de SBI, estos métodos poseen limitaciones como la potencial contaminación con flora bacteriana orofaríngea durante el procedimiento, el hecho de que las bacterias puedan estar localizadas en forma segmentaria y por lo tanto no ser captadas con un único aspirado del contenido intestinal. Además el cultivo de

las bacterias anaeróbicas requiere de una compleja técnica microbiológica y una proporción desconocida de gérmenes puede ser no cultivable en los métodos utilizados^{7,15}.

Varios factores pueden favorecer el desarrollo de SBI en pacientes con cirrosis hepática. El primer factor es la hipoacididad gástrica. Estudios han demostrado que la secreción gástrica basal y post estímulo se encuentran disminuidas en pacientes con cirrosis hepática¹⁶. La presencia de SBI se ha correlacionado con la presencia de hipo o aclorhidria y con fármacos que producen esta situación. Sin embargo, en esta condición el aumento de las bacterias a nivel gástrico e intestinal esta dado principalmente por flora proveniente de la orofaringe, teniendo esta situación una escasa traducción clínica^{15,17}. Campbell y cols, han demostrado recientemente que en pacientes cirróticos el uso de inhibidores de la bomba de protones no es factor de riesgo de PBE¹⁸. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre ambos grupos sobre la indicación del uso de inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de receptores H₂. Los pacientes cirróticos tienen un mayor riesgo de presentar un trastorno de la motilidad del intestino. Estudios han sugerido que este trastorno de la motilidad es uno de los factores que contribuye al desarrollo de SBI⁸. Nuestro grupo ha demostrado que a mayor disfunción hepática existe un mayor trastorno de la motilidad que va desde un aumento de la duración a la desaparición del complejo motor migratorio y un aumento en la frecuencia de contracciones agrupadas^{19,20}. Esta dismotilidad podría alterar la propagación durante la Fase II, la que estaría relacionada con la presencia de SBI⁸.

En el presente estudio no se apreciaron diferencias significativas entre el porcentaje de SBI y la severidad del daño hepático (48% en pacientes Child A, 50% pacientes Child B y 50% pacientes Child C), a diferencia de lo observado en un estudio anterior, situación que podría ser explicada por el pequeño número de pacientes ingresados en cada uno de los subgrupos de la clasificación de Child.

¿Cómo puede contribuir el SBI al desarrollo de la PBE? La pérdida del equilibrio de la flora bacteriana intestinal comensal parece ser

un factor importante en el desarrollo de translocación bacteriana y la predisposición a la aparición de infecciones^{21,22}. Estudios han demostrado la importancia de la flora bacteriana intestinal como factor patogénico de las infecciones en pacientes cirróticos. La PBE es consecuencia frecuentemente de una bacteremia transitoria a partir de la flora bacteriana intestinal comensal, generalmente de bacilos gram negativos aeróbicos^{1,2}. Aunque el desarrollo de PBE es facilitado por alteraciones a nivel de la actividad fagocítica del sistema retículo endotelial, complemento sérico, capacidad de opsonización del líquido ascítico, la translocación bacteriana intestinal parece ser el paso crítico inicial en el desarrollo de esta complicación. Estudios han demostrado que la descontaminación intestinal selectiva mediante la administración de antibióticos puede prevenir la translocación bacteriana en estudios experimentales y los episodios de PBE en pacientes cirróticos¹¹.

Sin embargo, algunos puntos deben ser considerados al momento de determinar el papel que tiene el SBI en el desarrollo de la PBE. De hecho, el significado del SBI como predictor de PBE podría ser cuestionado en caso de estar presentes otros factores de riesgo de esta complicación como son episodios previos de PBE, hospitalización por hemorragia digestiva, bilirrubina > 2,5 mg/dL y una concentración disminuida de proteínas en el líquido ascítico^{1,2}. Aunque en nuestro estudio los valores de bilirrubina y los episodios de hemorragia digestiva fueron mayores en el grupo con SBI estas diferencias no tuvieron significación estadística ($p > 0,05$). La falta de antecedentes sobre la concentración de proteínas del líquido ascítico en todos los pacientes nos impiden sacar conclusiones en ese sentido.

Además de la PBE, el SBI puede favorecer y perpetuar la injuria sobre el hígado. Endotoxinas derivadas del intestino y componentes de la pared de las bacterias son factores conocidos por su toxicidad hepática. El SBI puede ser un factor en el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica. Estudios han demostrado que el SBI puede resultar en la producción endógena de alcohol y que las bacterias intestinales pueden metabolizar etanol a acetal-

dehído²³. Además la producción de ácido biliares deconjugados como el litocólico por parte de las bacterias intestinales sugiere otro mecanismo que podría perpetuar el daño hepático⁷.

Sin duda la relevancia clínica de identificar factores de riesgo de PBE está basada en la posibilidad de poder seleccionar que pacientes pudiesen beneficiarse de una estrategia de prevención y de esta manera disminuir el riesgo de un mayor deterioro de su función hepática y la mortalidad. Un factor a considerar en el tratamiento del SBI en pacientes con cirrosis hepática es la duración de este. Nuestro grupo ha demostrado que debido a la presencia de trastornos de la motilidad intestinal en este grupo de pacientes, la duración del uso de procinéticos o antibióticos para poder erradicar el SBI no puede ser menor a 6 meses²⁴. Sin duda el temor al uso de antibióticos por un período prolongado es la preocupación de la aparición de bacterias resistentes, situación que puede ser disminuida con los antibióticos no absorbibles tipo rifaximin¹¹ (no disponible aún en nuestro país) y los procinéticos^{24,25}.

En conclusión, el riesgo de desarrollar PBE en pacientes con cirrosis hepática es multifactorial y su presencia implica un mayor deterioro y muerte de estos pacientes. Ya que no existen tratamientos, excepto el trasplante, para restaurar la función hepática de un paciente cirrótico, la identificación de los factores de riesgo de PBE es crucial para poder optimizar las estrategias de prevención. Basado en los resultados de nuestro estudio, el SBI es frecuente en pacientes con cirrosis hepática. Su diagnóstico y tratamiento precoz pueden evitar un mayor deterioro de la función hepática y la mortalidad en este grupo de pacientes.

Resumen

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es una complicación frecuente y grave en pacientes con cirrosis hepática. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) ha sido descrito con frecuencia en pacientes con cirrosis. Estudios han sugerido que el SBI puede ser un factor importante en el desarrollo de la PBE. **Objetivos:** Evaluar la prevalencia de

SBI y su relación con la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. **Pacientes y Métodos:** Ciento tres pacientes cirróticos, 67 hombres, edad promedio 58,6 (rango 35-89) entraron al estudio en un período de cuatro años con un seguimiento promedio de 22,2 meses (rango 3-76). El SBI fue evaluado por test de hidrógeno en aire espirado (THE) con lactulosa. Un examen era considerado positivo con un nivel mayor de 20 ppm después de la ingesta de lactulosa en los primeros 60 min. El diagnóstico de PBE se fundamentó en un recuento de polimorfonucleares ≥ 250 células/mm³ en muestra de líquido ascítico. **Resultados:** El 50% de los pacientes cirróticos presentó SBI al comienzo de su seguimiento. La prevalencia de SBI fue similar en pacientes cirróticos Child-Pugh A, B, o C (48%, 50% y 50% respectivamente). La presencia de PBE fue significativamente mayor en pacientes con SBI (17/50 pacientes) que en pacientes sin SBI (1/53 pacientes), $p < 0,05$. La mortalidad de los pacientes cirróticos fue mayor en el grupo con SBI que en el grupo sin SBI (25/50 *versus* 16/53 pacientes, $p < 0,05$). **Conclusiones:** Los resultados de este estudio confirman que la presencia de SBI es un factor de riesgo de PBE y mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. El SBI debería ser investigado y tratado durante el seguimiento de pacientes de estos pacientes.

Palabras clave: sobrecrecimiento bacteriano intestinal, peritonitis bacteriana espontánea cirrosis.

Agradecimientos

Se agradece al Sr. José Matus Figueroa, por su colaboración en el rescatar los datos de los pacientes y en la realización de los estudios de test de hidrogeno en aire espirado.

Bibliografías

- 1.- Mowat C, Stanley A J. Review article: spontaneous bacterial peritonitis-diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1851-1859.
- 2.- Caranturu F, Benea L. Spontaneous bacterial peritonitis: Pathogenesis, diagnosis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 51-56.
- 3.- Morencos F C, Castana G D, Ramos L M, et al. Small Bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1252-1256.
- 4.- Yang C Y, Chang C S, Chen G H. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 867-871.
- 5.- Chang C H, Chen G H, Lien H C, et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998; 28: 1187-1190.
- 6.- Bauer T M, Steinbrückner B, Brinkmann F E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis. Prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967.
- 7.- Quera R, Quigley E M M, Madrid A M. Small intestinal bacterial overgrowth: an update. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1361-1370.
- 8.- Stozer P O, Björnsson E S, Abrahamsson H. Interdigestive and postprandial motility in small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 875-880.
- 9.- Gunnarsdottir S A, Sadik R, Shev S, et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1362-1370.
- 10.- Chang C S, Yang S S, Kao C H, et al. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 92-96.
- 11.- Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51: Suppl 1: 36-66.
- 12.- Pugh R W H, Murray-Lyon I M, Dawson J L, et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
- 13.- Antezana C, Alegría S, Chesta J. Pruebas de hidrogeno en aire espirado: Una técnica simple para el Estudio de funciones intestinales. *Rev Gastr Latinoam* 1993; 6: 28-35.
- 14.- Pimentel M, Lezcano S. Irritable bowel syndrome: bacterial overgrowth: What's known and what to do. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 328-337.
- 15.- Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51: Suppl 1: 1-22.
- 16.- Savarino V, Mela G S, Zentilin P, et al. Evaluation of 24-hour acidity in patients with hepatic cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 25: 152-157.
- 17.- Williams C, McColl K E. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 3-10.
- 18.- Campbell M S, Obstein K, Reddy K R, et al. Association between Proton Pump Inhibitors use and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dig Dis Sci* 2007; in press.
- 19.- Madrid A M, Cumsille F, Defilippi C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 738-742.

- 20.- Madrid A M, Brahm J, Buckel E, et al. Orthotopic liver transplantation improves small bowel motility disorders in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1044-1045.
- 21.- Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 27-31.
- 22.- Almeida J, Galhenage S, Yu J, et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 14: 12: 1493-1502.
- 23.- Madrid A M, Hurtado C, Gatica S, et al. Endogenous ethanol production in patients with liver cirrhosis, motor alteration and bacterial overgrowth. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1329-1334.
- 24.- Madrid A M, Hurtado C, Venegas M, et al. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: the effect on small intestinal overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1251-1255.
- 25.- Sandhu B S, Gupta R, Sharma J, et al. Norfloxacin and cisapride combination decreases the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 599-605.

Correspondencia a:
Dra. Ana María Madrid S.
E-mail: amadrid@redclinicauchile.cl