



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Tratamiento de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado en pacientes chilenos con síndrome de intestino irritable: un estudio prospectivo y comparativo



C. von Muhlenbrock<sup>a,b</sup>, G. Landskron<sup>a,c</sup> y A.M. Madrid<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Enfermedades Digestivas y Motilidad, Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Centro de Enfermedades Digestivas, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Centro de Investigación en Biomedicina (CIBMED), Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

Recibido el 30 de mayo de 2024; aceptado el 12 de agosto de 2024

Disponible en Internet el 12 de noviembre de 2024

### PALABRAS CLAVE

Prueba de aliento;  
Sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado;  
Síndrome de intestino irritable;  
Rifaximina;  
Metronidazol

### Resumen

**Introducción y objetivos:** Los pacientes con trastornos del eje intestino-cerebro, como el síndrome de intestino irritable (SII), a menudo muestran sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID). Su tratamiento incluye rifaximina (RF), ciprofloxacino (CF), neomicina, sulfametoxazol-trimetoprima y metronidazol (MZ). La RF es un antibiótico no absorbible, que se ha observado que tiene pocos efectos secundarios. Nuestro objetivo fue evaluar la respuesta sintomática y la erradicación del SBID en pacientes con SII, utilizando 3 regímenes antibióticos.

**Métodos:** Se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado y prospectivo con pacientes con SII mayores de 18 años, utilizando el cuestionario de Roma IV y la prueba de aliento con lactulosa. Los pacientes diagnosticados con SBID fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con antibiótico. El grupo A recibió tratamiento con RF, el grupo B con CF y el grupo C con MZ, cada uno durante 10 días. La respuesta al tratamiento fue evaluada en función de la tasa de erradicación del SBID 15 días después de completar la terapia, utilizando pruebas de aliento con hidrógeno y metano con lactulosa. Los síntomas autorreportados fueron registrados en una escala de Likert de 10 puntos, antes, durante y después del tratamiento.

\* Autor para correspondencia. Dr. Carlos Lorca Tobar 999, Independencia, Santiago, Chile. Código Postal 8380456. Teléfono: 56229770204. Correo electrónico: [amadrid@hcuch.cl](mailto:amadrid@hcuch.cl) (A.M. Madrid).

**Resultados:** Se incluyó a 97 pacientes con SII y SBID, de los cuales el 81% completó el tratamiento. El 59% de los pacientes tratados con RF logró la erradicación del SBID, frente al 53% y 79% de los pacientes tratados con CR y MZ, respectivamente. En el grupo de metronidazol los niveles de metano disminuyeron más que en los otros 2 grupos. Sin embargo, la mayor disminución en dolor abdominal e inflamación fue observada en el grupo de RF, con un menor porcentaje de eventos adversos.

**Conclusiones:** Los pacientes con SII y SBID se benefician de la terapia con antibióticos. El MZ mostró la mejor tasa de erradicación de SBID, pero la RF mostró una mejoría sintomática más importante y una menor tasa de eventos adversos.

© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Breath test;  
Small intestinal  
bacterial overgrowth;  
Irritable bowel  
syndrome;  
Rifaximin;  
Metronidazole

## Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in Chilean patients with irritable bowel syndrome: A prospective and comparative study

### Abstract

**Introduction and objectives:** Patients with disorders of the gut-brain axis, such as irritable bowel syndrome (IBS), often exhibit small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Its treatment includes rifaximin (RF), ciprofloxacin (CF), neomycin, sulfamethoxazole-trimethoprim, and metronidazole (MZ). RF is a non-absorbable antibiotic, postulated to have fewer adverse effects. Our aim was to assess symptomatic response and SIBO eradication in patients with IBS, using three antibiotic regimens.

**Methods:** A prospective, randomized, double-blind study was conducted on IBS patients over 18 years of age, utilizing the Rome IV questionnaire and lactulose breath test. Those diagnosed with SIBO were randomly assigned to receive antibiotic treatment. Group A was treated with RF, group B with CF, and group C with MZ, each for 10 days. Treatment response was evaluated based on the SIBO eradication rate 15 days after completing therapy, utilizing hydrogen and methane breath tests with lactulose. Self-reported symptoms were recorded on a 10-point Likert scale before, during, and after treatment.

**Results:** Ninety-seven patients with IBS and SIBO were included, 81% of whom completed treatment. Fifty-nine percent of the patients treated with RF achieved SIBO eradication, compared with 53% and 79% of those treated with CR and MZ, respectively. Metronidazole reduced more methane levels, compared with the other groups. However, the greatest reduction in abdominal pain and bloating was observed in the RF group, with a lower percentage of adverse events.

**Conclusions:** Patients with IBS and SIBO benefit from antibiotic therapy. MZ exhibited the best SIBO eradication rate, but RF demonstrated greater symptomatic improvement and a lower rate of adverse effects.

© 2024 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Las enfermedades del eje intestino-cerebro (EIC) se definen como alteraciones en la comunicación de la microbiota del EIC, las cuales se manifiestan como síntomas digestivos crónicos y recurrentes. El síndrome de intestino irritable (SII) es el más común y se define según los criterios de Roma IV como un dolor abdominal crónico asociado con cambios en el hábito intestinal, en los patrones de defecación, o ambos, con una duración de al menos 12 semanas en los últimos 6 meses<sup>1</sup>. El SII representa el 28% de las consultas gastroenterológicas en Estados Unidos. De manera local, una encuesta de los criterios de Roma II aplicada aleatoriamente en Santiago de Chile mostró una incidencia similar, con 29% para SII

y 64% para síntomas digestivos compatibles con un trastorno funcional<sup>2</sup>.

El origen de los síntomas es multifactorial y varios mecanismos fisiopatológicos han sido demostrados en estos pacientes. Estos incluyen la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID), el cual ha sido descrito en hasta en el 78%<sup>3-7</sup>. El diagnóstico de SBID se define como la presencia de más de 103 unidades formadoras de colonias (UFC) en la luz del intestino delgado, determinadas por medio de cultivos de aspirado yeyunal<sup>4,8,9</sup>. Sin embargo, existen técnicas indirectas menos invasivas como las pruebas de aliento, que detectan productos del metabolismo bacteriano con varios hidratos de carbono (lactulosa, xilosa o glucosa), como son el hidrógeno y el metano<sup>9-11</sup>.

El SBID provoca síntomas que principalmente incluyen alteraciones en los hábitos intestinales, inflamación, dolor abdominal, y de manera poco frecuente, en casos severos, malabsorción. Estos síntomas pueden coincidir con síntomas de otros trastornos del EIC. Ante la presencia de SBID las guías clínicas sugieren dirigir las estrategias de terapia a las causas posibles, las cuales se reporta que incluyen estreñimiento crónico, daño hepático crónico, obesidad y esclerosis sistémica, entre otras<sup>12</sup>. Existe evidencia en la literatura de que los tratamientos con antibióticos ayudan a mejorar los síntomas de estos pacientes, una vez que el SBID ha sido erradicado, especialmente en casos recurrentes, atribuido a la presencia de disbiosis en el intestino delgado<sup>13</sup>.

Se recomiendan múltiples antibióticos para el tratamiento del SBID, los cuales incluyen metronidazol y ciprofloxacino, ambos con una tasa de respuesta de cerca del 50%<sup>14</sup>. El uso de la rifaximina está creciendo rápidamente en el entorno médico. Es un antibiótico no absorbible de amplio espectro, administrado por vía oral, que ha probado ser efectivo para tratar microorganismos aeróbicos y anaeróbicos, grampositivo y gramnegativo, con un perfil de seguridad más favorable. Algunos estudios han reportado una tasa de erradicación del 84% para SBID y una mejoría en los síntomas con un rango del 33% al 92% en pacientes con SII<sup>15</sup>. Sin embargo, en nuestro entorno, la tasa de respuesta para estos antibióticos y su tolerancia oral, con respecto a los síntomas asociados al SII, se desconoce. Por lo tanto, nuestro objetivo fue comparar el uso de rifaximina con el de metronidazol y ciprofloxacino como tratamiento para el SBID en pacientes con SII y determinar su efecto en la disminución de síntomas digestivos.

## Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado, de doble ciego, con pacientes mayores de 18 años que presentarían un panorama clínico compatible con el SII, según los criterios de Roma IV<sup>1</sup>.

Se utilizó la lista de verificación CONSORT. El diagnóstico de SBID fue confirmado por medio de la prueba de aliento de hidrógeno y metano con lactulosa, en el Laboratorio de Enfermedades Funcionales del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. El cuestionario de Roma IV para enfermedades gastrointestinales, validado en español, fue utilizado para el diagnóstico de SII<sup>2</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados en ciego en 3 grupos: con tratamiento oral de 400 mg de rifaximina- $\alpha$  cada 12 horas por 10 días (grupo A), 500 mg de ciprofloxacino cada 12 horas por 10 días (grupo B) y 500 mg de metronidazol cada 8 horas por 10 días (grupo C). Los pacientes recibieron un kit que contenía la dosis del tratamiento correspondiente indicado solamente por un número, junto con un cuestionario de síntomas y un reporte de efectos adversos. Se levantó el ciego una vez que se utilizaron los 97 kits y se realizó el control de la prueba de aliento de hidrógeno y metano con lactulosa. Los criterios de exclusión fueron el uso de antibióticos en las últimas 12 semanas y/o uso de procinéticos en los últimos 15 días, pacientes con otras enfermedades gastrointestinales o cardiovasculares, diabetes, nefropatía o cirrosis, uso prolongado de fármacos cardiotónicos, mujeres embarazadas o dando pecho e

individuos o miembros de la familia con alergia conocida a cualquiera de los antibióticos a utilizar en el ensayo.

## Prueba de aliento de hidrógeno y metano con lactulosa

Todos los pacientes se sometieron a una prueba de aliento de hidrógeno y metano, con lactulosa como sustrato, utilizando una técnica estandarizada por 180 minutos<sup>8,9,15,16</sup>, al comienzo del estudio y 15 días después de completar el tratamiento antibiótico. Se les pidió a los pacientes hacer ayuno durante 12 horas, seguir una dieta baja en hidratos de carbono 48 horas antes de la prueba, no utilizar antibióticos en los 15 días anteriores a la prueba y evitar someterse a preparación intestinal para colonoscopia en el mes anterior. Se obtuvieron muestras de aliento de línea de base utilizando una jeringa con una boquilla, y después cada 10 minutos, hasta completar 180 minutos. Esto se realizó con la ingesta de 10 g de lactulosa disuelta en 20 ml de agua destilada. Las muestras fueron analizadas utilizando un cromatógrafo de gas (Quintron BreathTracker®, EE. UU.) y los resultados fueron expresados en partes por millón (ppm). Una prueba se consideró positiva para SBID cuando existieron 2 o más lecturas > 20 ppm de H<sub>2</sub> o > 10 ppm de CH<sub>4</sub> por encima de las líneas de base, durante los primeros 60 minutos, o los valores de las lecturas fueron 20 ppm por encima de la línea de base<sup>15</sup>.

Además, se evaluó el tiempo de tránsito orocecal (OCTT, por sus siglas en inglés), el cual corresponde al tiempo transcurrido entre la ingesta de lactulosa y el inicio de la curva de elevación después de 60 minutos (rango normal de referencia 80-100). Dicho tiempo refleja el metabolismo de lactulosa por parte de la flora bacteriana normal del colon. En presencia de SBID se observan 2 elevaciones en la curva de la línea de base: una elevación temprana causada por la degradación de la lactulosa por parte de las bacterias del intestino delgado, y una segunda elevación sostenida determinada por el OCTT.

## Evaluación de la respuesta clínica a la terapia y eventos adversos

Se realizó diariamente una encuesta de autorreporte de síntomas al inicio del estudio, durante el estudio y 10 días después de completar el tratamiento. La encuesta evaluó la intensidad del dolor, la inflamación o meteorismo, el número de movimientos intestinales por día y la consistencia de las heces en función de la escala de heces de Bristol. Los síntomas fueron reportados usando una escala de intensidad de tipo Likert del 0 al 10. Los síntomas y los eventos adversos relacionados con los fármacos fueron registrados durante el periodo de ingesta del antibiótico, observando la presencia de síntomas digestivos como náuseas, ardor epigástrico, acidez, sabor metálico en la boca y vómitos. También se evaluaron los síntomas no digestivos como dolor de cabeza, dolor de articulaciones, erupción alérgica y fiebre.

## Análisis estadístico

La tasa de respuesta al tratamiento de comparación de los 3 grupos fue evaluada utilizando la prueba de Chi cuadrado. Los niveles de línea de base y de postratamiento de H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> y el OCTT fueron comparados en los 3 tratamientos, utilizando la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, después de la prueba de normalidad de D'Agostino-Pearson. Los niveles pretratamiento y postratamiento de H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> durante la prueba de hidrógeno control fueron evaluados utilizando un modelo de efectos mixtos (ANOVA de 2 vías) con un postest Sidak para comparaciones múltiples. La reducción de síntomas fue evaluada en los 3 grupos de pacientes utilizando un modelo de regresión lineal, calculando las pendientes de los síntomas durante y después del tratamiento. La asociación entre el uso de drogas, la presentación de efectos adversos y la tasa de respuesta SBID fue evaluada utilizando la prueba Baptista-Pike para la razón de momios. Se consideró estadísticamente significativo el resultado con valor de  $p < 0.05$ .

## Consideraciones éticas

Se solicitó a los pacientes su consentimiento informado para recibir el tratamiento y participar en la investigación descrita anteriormente. No se incluyó a menores de edad. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, con el número de aprobación OAIC N°546/16. Los autores declaran que el presente artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes.

## Resultados

Erradicación del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en respuesta a diferentes regímenes de tratamiento.

Noventa y siete pacientes fueron incluidos en el estudio: 32 en el grupo A, 32 en el B y 33 en el C. En la [tabla 1](#) se describen las características clínica y demográficamente relevantes. De los 97 pacientes 41 (42%) cumplieron con los criterios para diagnóstico de SII-D, 36 para el diagnóstico de SII-E y 20 (21%) se consideraron SII-M. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los 3 grupos de tratamiento, sin diferencias entre ellos. Del número total de pacientes, 27, 28 y 24 pacientes en los grupos A, B y C respectivamente, terminaron el estudio, sin diferencias en términos de edad, sexo o tipo de SII. Respecto a la erradicación del SBID ([tabla 1](#)), el 79% de los pacientes que recibieron metronidazol tuvo una prueba control de lactulosa sin SBID, en comparación con 59% del grupo rifaximina y el 54% de los tratados con ciprofloxacino ([fig. 1 A](#)). En la comparación de los niveles de H<sub>2</sub> en la prueba de aliento postratamiento el metronidazol redujo los niveles de H<sub>2</sub> significativamente, en comparación con la rifaximina y el ciprofloxacino, haciendo mediciones a 120, 130 y 140 minutos (valor de  $p = 0.04$ , 0.03 y 0.04, respectivamente) ([fig. 1 B](#)), sin diferencias en los tiempos restantes. No se presentaron diferencias postratamiento en la reducción de CH<sub>4</sub> entre los 3 grupos ([fig. 1 A del material suplementario](#)), o en los niveles pretratamiento de H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> ([figs. 1 B y C del material suplementario](#)).

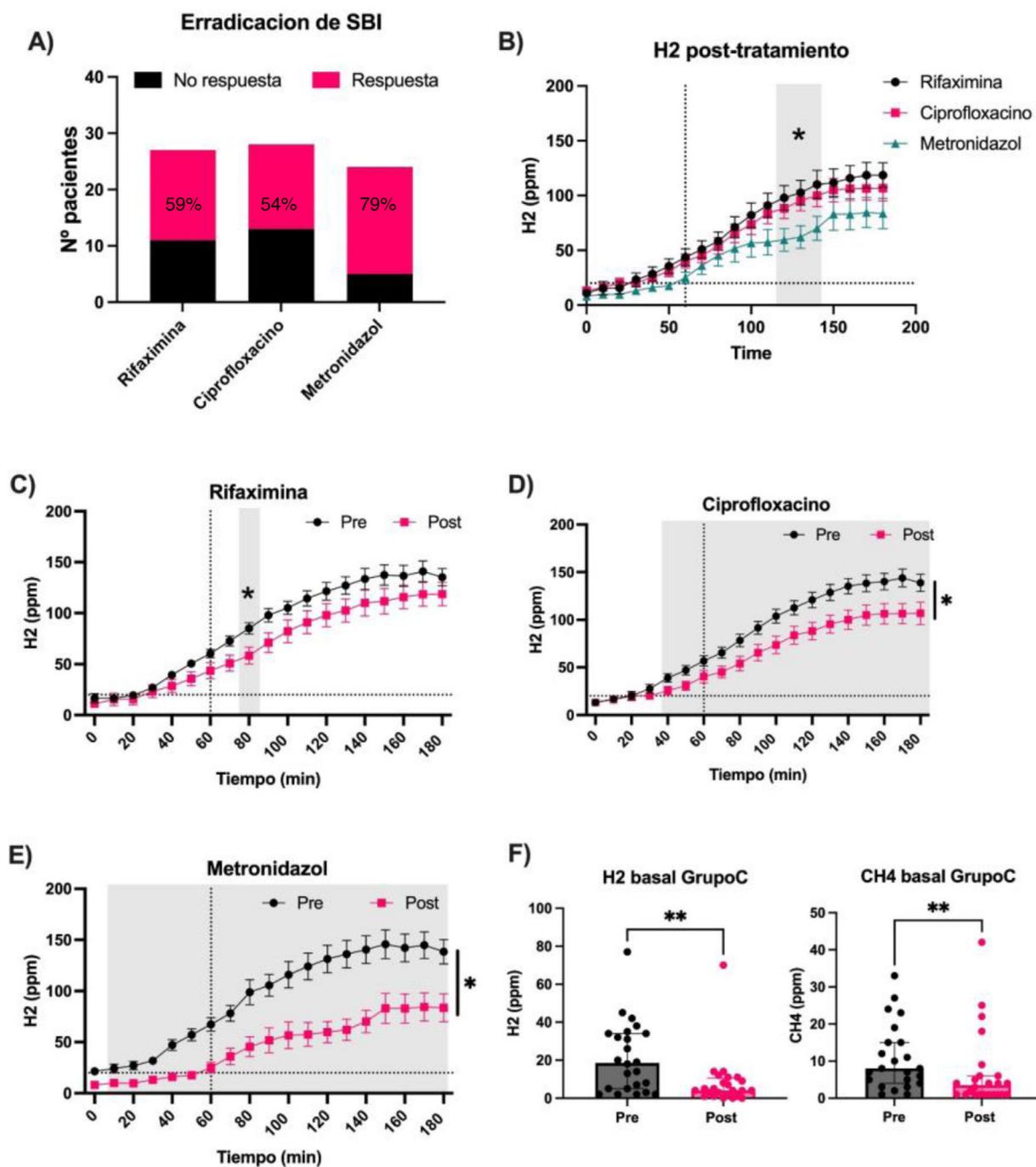
Respecto a la producción de H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> postratamiento, la rifaximina redujo la producción de H<sub>2</sub> en la medida de los 80 minutos, en comparación con la prueba de aliento pretratamiento ( $p = 0.0492$ ), sin diferencias en las medidas a otros tiempos ([fig. 1 C](#)). El tratamiento con ciprofloxacino disminuyó significativamente los niveles de H<sub>2</sub> a partir de los 40 minutos ( $p = 0.0143$ ) ([fig. 1 D](#)). Por otro lado, observamos una disminución significativa en H<sub>2</sub> ([fig. 1 E](#)) y en CH<sub>4</sub> ([fig. 1 F del material suplementario](#)) en sujetos tratados con metronidazol, tanto en la línea de base ([fig. 1 F](#)) como a los minutos 20 ( $p \leq 0.02$ ) y 110 ( $p < 0.05$ ), respectivamente, hasta el final de la prueba, lo cual sugiere una reducción efectiva tanto del SBID como de la microbiota del colon que produce ambos gases. No observamos diferencias significativas en los niveles de CH<sub>4</sub> pretratamiento y postratamiento en los grupos tratados con rifaximina o ciprofloxacino ([figs. 1 D y E del material suplementario](#)). También determinamos el OCTT antes y después del tratamiento, sin observar diferencias entre los grupos y sin efectos adversos atribuibles al tratamiento con antibiótico ([tabla 1](#)).

## Respuesta sintomática

No existieron diferencias significativas respecto a los síntomas al inicio del estudio, en términos de la puntuación del dolor abdominal o la Escala de Heces de Bristol ([figs. 2 A y B del material suplementario](#)). Sin embargo, los sujetos del grupo con ciprofloxacino reportaron una mayor intensidad de meteorismo antes del tratamiento antibiótico ([fig. 2 A](#)). Utilizamos un modelo de regresión lineal para evaluar la sintomatología a lo largo del tiempo, en relación con cada antibiótico, observando una disminución significativa en la intensidad del dolor abdominal ([fig. 2 B](#)) y meteorismo ([fig. 2 C](#)) en todos los grupos durante el tratamiento, alcanzando el mínimo dolor abdominal al cuarto día de tratamiento con rifaximina ([fig. 2 D](#)), en comparación con el ciprofloxacino. A la terminación del tratamiento, la puntuación para cada síntoma permaneció baja por 15 días previo a la prueba control de aliento, sin diferencias entre los grupos, independientemente de la erradicación del SBID. No se presentaron cambios en la frecuencia y consistencia de movimientos intestinales, de acuerdo con la Escala de Heces de Bristol, durante o después de los tratamientos ([figs. 2 C y D del material suplementario](#)).

## Descontinuación del tratamiento e inicio de efectos adversos

Solamente 3 de los 32 sujetos tratados con rifaximina (9%) reportaron efectos adversos debidos al tratamiento ([tabla 1](#)), 2 de ellos presentaron cefalea y uno presentó vómitos. Al contrario, 13 de los sujetos tratados con metronidazol y 13 de los tratados con ciprofloxacino reportaron efectos adversos (41% y 40%, respectivamente) ( $p = 0.0026$ ) que incluyeron náuseas y cefalea, al igual que otros efectos, aunque en menor medida.



**Figura 1** A) Tasa de erradicación del SBID en los grupos tratados con rifaximina (n=27), ciprofloxacino (n=28) y metronidazol (n=24). Los datos están graficados como número de pacientes. El rosa ilustra el porcentaje que logró erradicar SBID y el negro representa los que mantuvieron el SBID después del tratamiento. B) Los niveles de H<sub>2</sub> en partes por millón (ppm), obtenidos al medir H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> en aliento con lactulosa, en los sujetos después del tratamiento. Los valores están expresados como media con desviación estándar. Prueba con modelo de ajuste para efectos mixtos y *post hoc* de Tukey para comparaciones múltiples. \*Valor de p < 0.05. C) La comparación entre niveles de H<sub>2</sub> en ppm antes y después del tratamiento antibiótico con rifaximina. Los valores están expresados como media y desviación estándar. Prueba con ANOVA de 2 colas y Bonferroni *post hoc* para comparaciones múltiples. \*Valor de p < 0.05. D) Comparación de niveles de H<sub>2</sub> en ppm antes y después de tratamiento con ciprofloxacino. Los valores están expresados como media y desviación estándar. Prueba con modelo de ajuste para efectos mixtos y *post hoc* de Tukey para comparaciones múltiples. \*Valor de p < 0.05. E) comparación de niveles de H<sub>2</sub> en ppm antes y después de tratamiento antibiótico con metronidazol. Los valores están expresados como media y desviación estándar. Prueba con modelo de ajuste para efectos mixtos y *post hoc* de Tukey para comparaciones múltiples. \*Valor de p < 0.05. F) Comparación de niveles de H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> de línea de base en ppm antes y después del tratamiento con antibiótico con metronidazol. Los valores están expresados como mediana con rango intercuartílico y analizados con la prueba de Wilcoxon. \*\*Valor de p < 0.01.

**Tabla 1** Características clínicas de los pacientes, eficacia del tratamiento y efectos adversos. Los pacientes fueron aleatorizados en ciego en 3 grupos, recibiendo tratamiento oral con 400 mg de rifaximina cada 12 horas por 10 días (grupo A), 500 mg de ciprofloxacino cada 12 horas por 10 días (grupo B) y 500 mg de metronidazol cada 8 horas por 10 días (grupo C)

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	
Pacientes al inicio del estudio	32	32	33	
Pacientes al finalizar el estudio	27	28	24	
Pacientes perdidos en el seguimiento	5	4	9	
Edad mediana (rango)	43 (20-68)	42 (18-66)	47 (20-66)	
Sexo (M:F)	(2:25)	(0:27)	(3:21)	
IMC	26 (19- 46)	25 (17-32)	25 (17-37)	
OCTT de línea de base (min)	80 (70-150)	90 (70-140)	85 (70-170)	
OCTT postratamiento (min)	80 (60- 170)	80 (60-120)	70 (60-130)	
H2 de línea de base (ppm)	16.56 ± 23.17	12.33 ± 15.09	21.42 ± 18.64	
H2 postratamiento	11.04 ± 14.89	11.63 ± 13.78	8.04 ± 13.92	
CH4 de línea de base	9.89 ± 10.28	9.3 ± 10.44	10.83 ± 8.93	
CH4 postratamiento	9.81 ± 10.11	6.44 ± 7.02	6.83 ± 10.09	
SBID negativo postratamiento, n (%)	16 (59%)	15 (54%)	19 (79%)	
SBID positivo postratamiento, n (%)	11 (41%)	13 (46%)	5 (21%)	
Efectos adversos	Con base en el número total de pacientes por grupo			
Total	N (%)	3 (9%)	13 (41%)	13 (40%)
Náuseas	0	4 (12%)	6 (18%)	
Vómitos	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	
Diarrea	0	1 (3%)	2 (6%)	
Alergia/erupción	0	2 (6%)	1 (3%)	
Cefalea	2 (6%)	4 (12%)	3 (9%)	
Fiebre	0	1 (3%)	0	

CH4: metano; F: femenino; H2: hidrógeno; IMC: índice de masa corporal; M: masculino; OCTT: tiempo de tránsito orocecal; SBID: sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado.

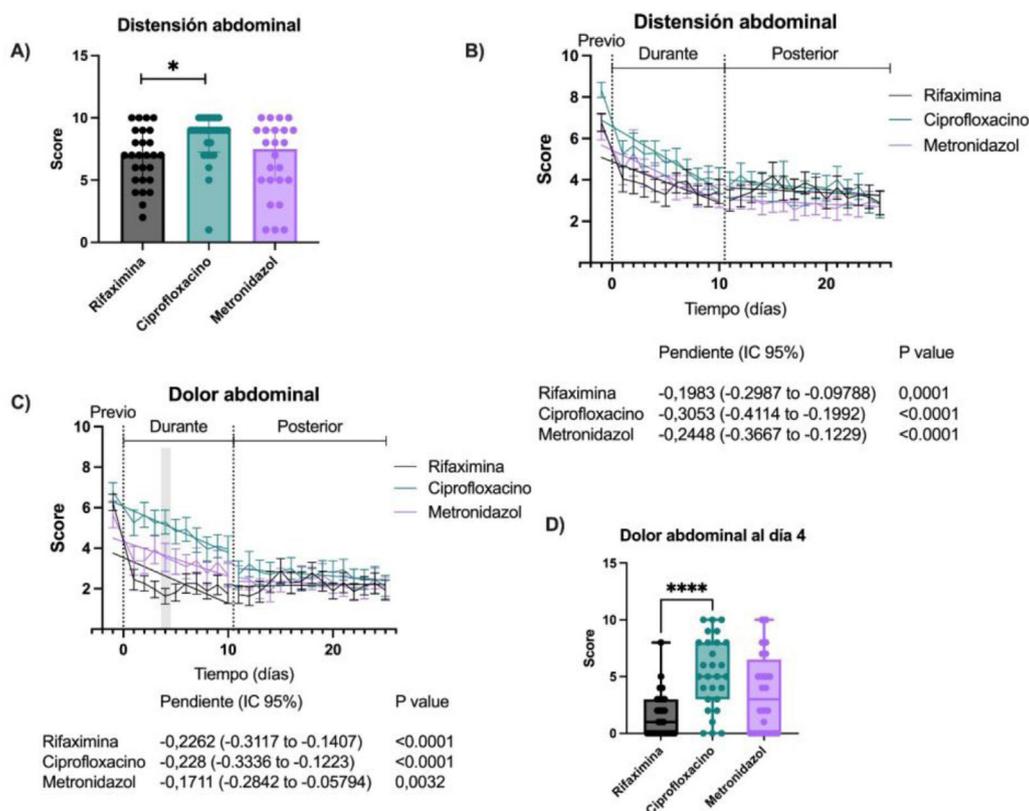
## Discusión

Los pacientes con SII y SBID mostraron una mejoría de síntomas significativa con el uso de los diferentes antibióticos en nuestro estudio, y la presencia de SBID medida por medio del H2 se redujo. Los pacientes con SII a menudo experimentan síntomas relacionados con el SBID<sup>16</sup>, pero también pueden estar presentes en individuos aparentemente sanos, con una frecuencia del 3% al 20%<sup>10,12</sup>. El presente estudio evaluó la respuesta a 3 antibióticos (rifaximina, ciprofloxacino y metronidazol) en sujetos con SII y SBID, con miras a profundizar en nuestra comprensión de la efectividad de dichos tratamientos en una población chilena. Nuestros hallazgos coinciden con los de investigaciones anteriores, que sugieren que el SBID es una comorbilidad significativa en pacientes con SII. Nuestro grupo ha observado un alto porcentaje de SBID en pacientes con SII, dispepsia funcional e intolerancia a la lactosa, entre otras enfermedades<sup>17–20</sup>.

En nuestro estudio demostramos un alto porcentaje de erradicación de SBID en 3 grupos de pacientes tratados con antibióticos orales. También observamos una mejoría sintomática significativa durante el tratamiento en los 3 grupos, particularmente respecto al dolor abdominal y el meteorismo. Esto permaneció sin cambios a lo largo del estudio, independientemente de los resultados subsiguientes en las pruebas de aliento, lo cual nos llevó a concluir que otros mecanismos fisiopatológicos están involucrados, más allá del SBID. La rifaximina demostró ser particularmente efectiva

al reducir síntomas después del tratamiento, independientemente de la erradicación de SBID, lo cual coincide con estudios previos que destacan su selectividad bacteriana y su perfil de seguridad<sup>21–25</sup>.

Al comparar la eficacia de los 3 antibióticos, en términos de erradicación del SBID, encontramos que el metronidazol tuvo mejor eficacia, en comparación con la rifaximina y el ciprofloxacino, mientras que estos 2 últimos mostraron respuestas comparables. Este hallazgo podría atribuirse a las diferencias en el espectro de actividad y la absorción en los tejidos de los antibióticos<sup>26–28</sup>. Un estudio sistemático, recientemente publicado<sup>29</sup>, demostró una mayor respuesta sintomática al SBID en pacientes con SII, como se observó en nuestro estudio. En un metaanálisis realizado por Shah et al.<sup>14</sup>, el 51% de los pacientes tratados con metronidazol presentaron remisión, identificada con una prueba de aliento. La tasa de remisión después del tratamiento con quinolonas es más difícil de evaluar debido al número limitado de estudios al respecto. Se sabe que el ciprofloxacino es efectivo contra las bacterias gramnegativas, mientras que el metronidazol es efectivo contra los microorganismos anaeróbicos o microaerófilos. Otro estudio aleatorizado mostró que la normalización de la prueba de aliento ocurre más frecuentemente después del tratamiento con rifaximina que con el metronidazol (63.4% vs. 43.7%, respectivamente)<sup>30</sup>. Otro aspecto a considerar es el costo del tratamiento en Latinoamérica, lo cual nos motiva a buscar alternativas a la rifaximina. El precio promedio en Chile de un tratamiento de 14 días con metronidazol es de 4.80 dólares norteamer-



**Figura 2** A) La escala de distensión abdominal previa al tratamiento en sujetos tratados con rifaximina, ciprofloxacino o metronidazol. Los valores están expresados como mediana y rango intercuartílico, analizados con la prueba de Kruskal-Wallis y *post hoc* de Dunn. \*Valor de  $p < 0.05$ . B) Distensión abdominal antes, durante y después del tratamiento antibiótico. Los valores están expresados como media con desviación estándar y se aplicó un modelo de regresión lineal para evaluar la disminución de síntomas a lo largo del tiempo, además de comparar las diferencias entre tratamientos. C) Dolor abdominal antes, durante y después del tratamiento antibiótico. Los valores están expresados como media y desviación estándar y se aplicó un modelo de regresión lineal para evaluar la disminución de síntomas a lo largo del tiempo, además de comparar las diferencias entre los tratamientos. El día 4 está en gris, donde se observa la mayor diferencia entre los tratamientos. D) La comparación de la escala de dolor abdominal al cuarto día después del tratamiento antibiótico de la figura 2 C. Los valores están expresados como mediana y rango intercuartílico, y fueron analizados con la prueba de Kruskal-Wallis y *post hoc* de Dunn. \*\*\*\*Valor de  $p < 0.001$ .

canos, en comparación con los significativamente más altos 70.9 dólares de la rifaximina.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra no haber incluido un grupo placebo, lo cual nos puede haber llevado a sobrevalorar la mejoría de los síntomas relacionada con los tratamientos. Aunque los pacientes fueron aleatorizados sin saber qué tratamiento recibían, eran conscientes de que recibirían antibióticos. Aunque en la práctica clínica de rutina en Chile utilizamos 400 mg 2 o 3 veces al día, el Instituto de Salud Pública Nacional solo ha aprobado la rifaximina a dosis de 200 mg cada 8 horas, o 600 mg por día para el tratamiento de diarrea del viajero, pero no para SBID. Por lo tanto, para la presente intervención nuestro comité de ética aceptó un máximo de 800 mg por día, o 400 mg cada 12 horas, sin exceder esta dosis, lo cual es similar a los 550 mg cada 12 horas recomendado internacionalmente. La eficacia de este régimen demostró ser similar a lo descrito en estudios con dosis de 550 mg 2 veces al día. Esta dosis también ha sido probada en la población asiática, con buena respuesta.

Por otro lado, la duración limitada del seguimiento (15 días) podría no ser suficiente para evaluar la erradicación sostenida de SBID o la reparación de síntomas futuros. Por lo tanto, se requieren estudios de mayor alcance en nuestra población para evaluar la durabilidad de la respuesta de los antibióticos que analizamos y para evaluar las posibles combinaciones terapéuticas. Nuestros hallazgos mostraron la efectividad de la rifaximina, reflejada en los niveles reducidos de hidrógeno, pero no de metano, a diferencia del metronidazol, el cual disminuyó los niveles de ambos gases. Por lo tanto, investigaciones futuras sobre el perfil de la microbiota intestinal resistente a terapia podrían contribuir a optimizar el uso de la rifaximina en esta población. En resumen, nuestro estudio destaca la efectividad de la rifaximina, ciprofloxacino y metronidazol para mejorar síntomas del SII en pacientes con SBID. Nuestros resultados respaldan la consideración de la rifaximina como el tratamiento de preferencia para el tratamiento de pacientes con SII y SBID, dada su eficacia y perfil de seguridad. Sin embargo, la elección del antibiótico debe estar basada en la evaluación

individual del paciente y en el análisis de posibles efectos secundarios y resistencia bacteriana. Estos hallazgos respaldan de manera colectiva la necesidad de considerar el tratamiento con antibióticos en el manejo amplio de pacientes con SII. Sin embargo, se requiere de más investigación para mejorar nuestra comprensión de dichos tratamientos y optimizar las estrategias terapéuticas en casos de recurrencia.

## Declaración de contribución de autoría CRediT

CVM: Redacción, revisión y traducción. GL: Reclutamiento pacientes, procedimientos y análisis estadístico. AM: Idea original, Revisión, reclutamiento de pacientes.

## Declaración sobre el uso de la IA

No se utilizaron herramientas de IA.

## Financiación

El presente estudio fue financiado por la Sección de Gastroenterología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, con fondos internos destinados a la investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [doi:10.1016/j.rgmx.2024.08.004](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.08.004).

## Bibliografía

- Drossman DA, Tack J. Rome Foundation clinical diagnostic criteria for disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2022;162:675–9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.019>.
- Madrid-Silva AM, Defilippi-Caffri C, Landskron-Ramos G, et al. Prevalencia de síntomas de intestino irritable en población asistente a centros comerciales de Santiago de Chile. *Rev Gastroenterol Mex*. 2013;78:203–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.07.004>.
- Madrid AM, Defilippi CC, Defilippi GC, et al. Sobrecrecimiento bacteriano en trastornos funcionales del intestino. *Rev Med Chil*. 2007;135:347–55, <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872007001000003>.
- Takakura W, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – an update. 2020;11:1–9, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.00664>.
- Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: Expert review. *Gastroenterology*. 2020;159:1526–32, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.090>.
- Quera PR, Quigley EM, Madrid SAM. Small intestinal bacterial overgrowth. An update. *Rev Med Chil*. 2005;133:1361–70, <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872005001100013>.
- Gurusamy SR, Shah A, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. 2021;935–42, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000001197>.
- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:775–84, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.46>.
- Ghoshal UC, Sachdeva S, Ghoshal U, et al. Asian-Pacific consensus on small intestinal bacterial overgrowth in gastrointestinal disorders: An initiative of the Indian Neurogastroenterology and Motility Association. *Indian J Gastroenterol*. 2022;41:483–507, <http://dx.doi.org/10.1007/s12664-022-01292-x>.
- Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, et al. Breath tests for the non-invasive diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review with meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26:16–28, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm19113>.
- Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: Pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4:223–31, <http://dx.doi.org/10.1177/2040622313496126>.
- Von Mühlbrock C, Madrid AM, Defilippi C, et al. Diffuse gastrointestinal motor compromise in patients with scleroderma: Utility of minimally invasive techniques. *Dig Dis Sci*. 2023;69:1–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-023-08151-5>.
- Bushyhead D, Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth—pathophysiology and its implications for definition and management. *Gastroenterology*. 2022;163:593–607, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.002>.
- Shah SC, Day LW, Somsouk M, et al. Meta-analysis: Antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:925–34, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.12479>.
- Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18:349–58, <http://dx.doi.org/10.1517/13543780902780175>.
- Leite G, Rezaie A, Mathur R, et al. Defining small intestinal bacterial overgrowth by culture and high throughput sequencing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:259–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2023.06.001>.
- Madrid AM, Landskron G, Klapp G, et al. Lactulose hydrogen breath test and functional symptoms in pediatric patients. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1330–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-012-2032-8>.
- Quigley EMM, Bytzer P, Jones R, et al. Irritable bowel syndrome: The burden and unmet needs in Europe. *Dig Liver Dis*. 2006;38:717–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2006.05.009>.
- Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy. 2017;11:196–208, <http://dx.doi.org/10.5009/gnl16126>.
- Muñoz PD, Collado RH, Landskron GR, et al. Actualización en sobrecrecimiento bacteriano intestinal y dificultades en su diagnóstico. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2012;23:134–8.
- Pérez de Arce EO, Defilippi CC, Madrid AMS. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal y pseudoobstrucción intestinal crónica. Una relación poco conocida. *Gastroenterol Latinoam*. 2014;25:257–63.
- Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A, et al. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:922–31, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.14938>.
- Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: An evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:96–134, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.01.004>.
- Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, et al. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with

- irritable bowel syndrome with diarrhea. 2019;114:1886–93, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.000000000000444>.
25. Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:781–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03259.x>.
  26. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: A narrative review. 2020;13, 1756284819897531.
  27. Richard N, Desprez C, Wuestenberghs F, et al. The effectiveness of rotating versus single course antibiotics for small intestinal bacterial overgrowth. 2021;9:645–54, <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12116>.
  28. Zafar H, Jiménez B, Schneider A. Small intestinal bacterial overgrowth: Current update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2023;39:522–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MO.G.,0000000000000971>.
  29. Takakura W, Rezaie A, Chey WD, et al. Symptomatic response to antibiotics in patients with small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30:7–16, <http://dx.doi.org/10.5056/jnm22187>.
  30. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: Rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:111–6. PMID: 19499846.