

# VALORACIÓN INICIAL DE LA UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL TEST DE HIDROGENO ESPIRADO CON GLUCOSA EN EL DIAGNÓSTICO DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE EVOLUCIÓN NO SATISFACTORIA.

A.M. Moreno-García, A. Pérez-Aisa, F. Fernández-Pérez, J.M. Navarro-Jarabo, A.M. Sánchez-Cantos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

## Resumen

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** En la EII existen situaciones donde los síntomas no se pueden enmarcar completamente con un brote, y podrían ser secundarios a la presencia del Síndrome de Sobrecrecimiento Bacteriano (SIBO) como desencadenante.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Analizamos retrospectivamente, el periodo Enero-2007 y Diciembre-2009, incluyendo pacientes con EII de evolución no satisfactoria: disminución de la consistencia de las heces, distensión abdominal, meteorismo o artralgias, a los que se les practicaba un Test de Hidrogeno Espirado con Sobrecarga de Glucosa.

**RESULTADOS:** Incluimos 19 pacientes: 16 Enfermos Crohn y 3 Colitis Ulcerosa. Del total, 11 pacientes (57,89%) habían sufrido cirugía de resección. Los síntomas fueron: distensión abdominal 12 casos (63,16%); alteración consistencia heces 7 casos (36,84%) y dolor abdominal 4 casos (21,05%). Presentaban artralgias 10 pacientes (52,63%). El Test fue positivo en 4 casos (21,05%), todos con Crohn y antecedentes de cirugía. Se pautó tratamiento con Rifaximina o Metronidazol. Tras la consecución de erradicación del sobrecrecimiento, mejoró el dolor abdominal en 3 de los 3 casos en que estaba presente (100%), la distensión abdominal en 1 caso de los 2 pacientes que la presentaban (50%) y artralgias en los 4 (100%).

**CONCLUSIONES:** El SIBO parece implicado en la sintomatología de estos pacientes. Presenta una prevalencia del 21,05%, en pacientes de Crohn con antecedentes de estenosis intestinales y cirugía previa

**ABREVIATURAS:**

- SIBO: sobrecrecimiento bacteriano

## CORRESPONDENCIA

Antonio M. Moreno García  
Hospital Costa del Sol, Secretaria Endoscopias  
Ctra. Nacional 340, Km 187. 29600 Marbella (Málaga)  
Teléfono: 606 851 278

antonio\_mmg@hotmail.com

- EII: Enfermedad Inflamatoria intestinal.
- EC: Enfermedad de Crohn.
- CU: Colitis ulcerosa.
- UFC: unidades formadoras de colonias.
- CH4: metano
- H2: hidrogeno
- ppm: partes por millón.
- TPMT: tiopurim metil transferasa.
- TLR: receptor Toll-like.

#### PALABRAS CLAVES:

Sobrecrecimiento bacteriano; Enfermedad inflamatoria intestinal; Artropatía; Artralgias; Test respiratorios H2; aspirado yeyunal.

## Introducción

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es el resultado de la interacción de factores ambientales y la flora intestinal en un individuo genéticamente predispuesto.

En el manejo de la EII nos podemos encontrar situaciones complejas, donde no siempre los síntomas son enmarcables dentro de una exacerbación de la patología de base, planteándonos el dilema de si cambiar o no la terapia basal del enfermo. Así mismo, las manifestaciones articulares y musculoesqueléticas, son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes, estando presentes hasta en el 25-33% de estos pacientes<sup>1,2</sup>. Las artralgias, definidas como dolor articular sin inflamación, suelen estar presentes hasta el 16-20% de los pacientes<sup>3</sup>, teniendo un gran impacto en su calidad de vida<sup>4</sup> y presentando dificultad en su manejo.

Estas manifestaciones no justificables por un brote o las musculoesqueléticas, suelen ser más patentes en aquellos pacientes con Enfermedad de Crohn con antecedentes de estenosis de intestino delgado, fístulas enteroentéricas y/o cirugía previa en la zona ileocecal. Sería en estas condiciones, donde la flora bacteriana puede jugar un papel importante. En condiciones normales, la concentración de bacterias se va incrementando gradualmente en el intestino delgado hasta alcanzar su exponente máximo en el colon, donde aparece también la flora anaerobia. El íleon se convierte en la frontera, en el área de transición a la flora colónica<sup>6</sup>. Los mecanismos de control de la ecología bacteriana derivan de la acción conjunta de la secreción ácida gástrica, la integridad anatómica, la

actividad motora intestinal y la secreción de inmunoglobulina A<sup>7,8</sup>. Las situaciones que afectan a estos mecanismos, como la EII, particularmente en situaciones en las que existen estenosis o fístulas, pueden favorecer el desarrollo de un sobrecrecimiento bacteriano (SIBO). Este sobrecrecimiento bacteriano, sería el desencadenante de una cascada inflamatoria que originaría dichas manifestaciones clínicas.

Se define el SIBO, como un crecimiento de más de 100.000UFC/mL en aspirado del intestino delgado proximal<sup>5</sup>. Consiste en un desbalance en la flora intestinal habitual del aparato digestivo, en el que bacterias derivadas de la flora colónica colonizan segmentos del intestino delgado. Según las series recogidas en la literatura, en un 20% de los pacientes con Enfermedad de Crohn presentan un SIBO positivo, elevándose hasta el 30% en aquellos sometidos a cirugía<sup>9</sup>.

No solo encontramos manifestaciones musculoesqueléticas como expresión de un SIBO. Sus manifestaciones clínicas, aunque pueden ser inespecíficas, la combinación de diarrea, distensión abdominal, meteorismo, dolor abdominal y artralgias pueden sugerirnos su presencia, aunque nos pueden hacer dudar con un síndrome de intestino irritable<sup>10</sup>.

La técnica considerada como gold standard para el diagnóstico del SIBO, es el cultivo del aspirado del jugo yeyunal. Dicho método tiene dificultad para su aplicación en la práctica diaria, ya que es una técnica invasiva, la distribución de bacterias no es homogénea y muchas de las bacterias no son cultivables en los medios de cultivo habituales, entre otras dificultades. Esto hace que su reproductibilidad sea baja, aproximadamente de un 38%<sup>10</sup>. Por este motivo, se han ido desarrollando métodos indirectos no invasivos y reproductibles como son los Test de Hidrógeno Espirado, consistentes en administración de una solución con una concentración de carbohidratos conocida y posteriormente medir la concentración en aire de gases derivados de su fermentación. Dichas técnicas, se basan en que cuando ocurren desórdenes en el intestino delgado, existe una colonización por una flora bacteriana distinta, con bacterias anaeróbicas, que normalmente se encuentran en el colon. Además, se retrasa la absorción de carbohidratos permaneciendo en altas concentraciones en el intestino delgado, siendo usados en reacciones de fermentación por dichas bacterias. Esto ocasiona un aumento de la producción de H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub>, ácidos orgánicos y ácido láctico. Si los gases no son usados por las propias bacterias, son absorbidos por el torrente sanguíneo y luego son excretados en los pulmones. El H<sub>2</sub>, se aclara completamente en el primer paso pulmonar. Por tanto, la excreción pulmonar de H<sub>2</sub> es equivalente a su absorción intestinal y por tanto a su producción<sup>11-14</sup>.

Dada la disponibilidad en nuestro centro, de un método sencillo, inocuo, reproductible y de costes asequibles, como es el test de H<sub>2</sub>, intentamos descartar el SIBO, en el grupo de pacientes con EII, donde los síntomas no son explicables por un brote de su enfermedad.

## Objetivo

El objetivo del presente estudio, era valorar la prevalencia del SIBO en los pacientes diagnosticados de EII, con una sintomatología no completamente explicable por un brote: presencia de distensión abdominal, disminución de la consistencia de las heces, meteorismo y/o artralgias.

## Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo-retrospectivo, analizando el periodo comprendido entre Enero 2007 y Diciembre de 2009. Incluimos pacientes de nuestro centro, con EII, tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa, de evolución no satisfactoria. Los pacientes con CU debían tener un patrón extenso de enfermedad o sobre todo, antecedentes de una colectomía con realización de un reservorio, como situación especial que podría condicionar el SIBO. Definimos la evolución no satisfactoria como la presencia de distensión abdominal, disminución de la consistencia de las heces, meteorismo y/o artralgias, no justificable como un brote de la enfermedad de base.

En estos pacientes recogimos sus características demográficas, tipo de enfermedad, tiempo de evolución desde el diagnóstico, medicación, presencia de síntomas de evolución no satisfactoria y cirugías previas entre otras variables.

A los pacientes seleccionados se les practicaban coprocultivos, detección de parásitos y detección de toxina de

*Clostridium difficile*. En aquellos con dichas determinaciones negativas, se les practicaba un Test de Hidrógeno en aire espirado tras administración oral de una solución que contenía 50 gramos de glucosa diluida en 200 mL de suero fisiológico. El test se realizaba bajo unas condiciones específicas que debían cumplir los pacientes seleccionados: no estaba permitida la toma de laxantes en los treinta días previos, realización de una dieta pobre en fibra 48 horas antes, mantener ayuno las 12 horas previas, no estaba permitido fumar desde la noche anterior al test ni tomar antibióticos cuatro semanas antes. Tras la toma de la solución oral de glucosa, se realizaba una determinación basal y posteriormente, realizaban espiraciones repetidas cada 15 minutos durante 180 minutos, en un cromatógrafo, para medir la concentración de H<sub>2</sub> en aire espirado. Para ello, en nuestro centro usamos un Cromatógrafo Gastro Lyzer de laboratorios ISOMED.

En el análisis consideramos patológica una curva de H<sub>2</sub> en aire espirado de 20 ppm ó una determinación basal mayor o igual a 10 ppm (Figura 1) según lo recogido en la literatura<sup>14-16</sup>, correspondiendo 1 ppm a aproximadamente 0.05µmol de H<sub>2</sub> por cada litro de aire espirado. Cuando el resultado era positivo, se indicaba un ciclo de tratamiento antibiótico. Tras el mismo se evaluaba la mejoría o no de los síntomas de evolución no satisfactoria (la distensión abdominal, disminución de la consistencia de las heces, meteorismo y/o artralgias) y se volvía a repetir el Test de Hidrogeno espirado, bajo las condiciones anteriormente descritas, para comprobar la eficacia del tratamiento (Figura 2). Como antibióticos empleamos la rifaximina y el metronidazol.

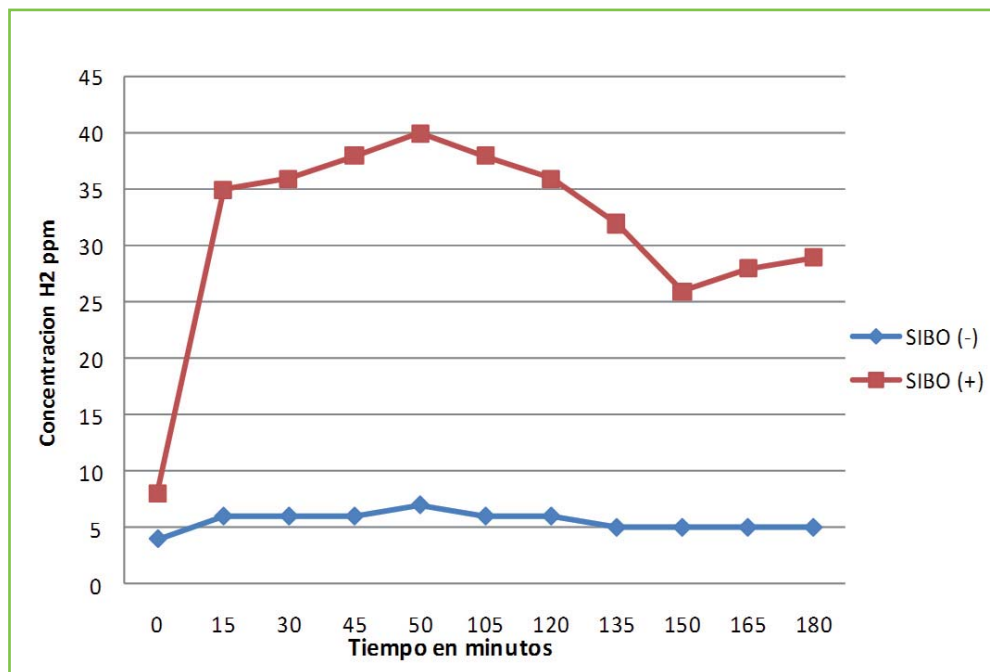
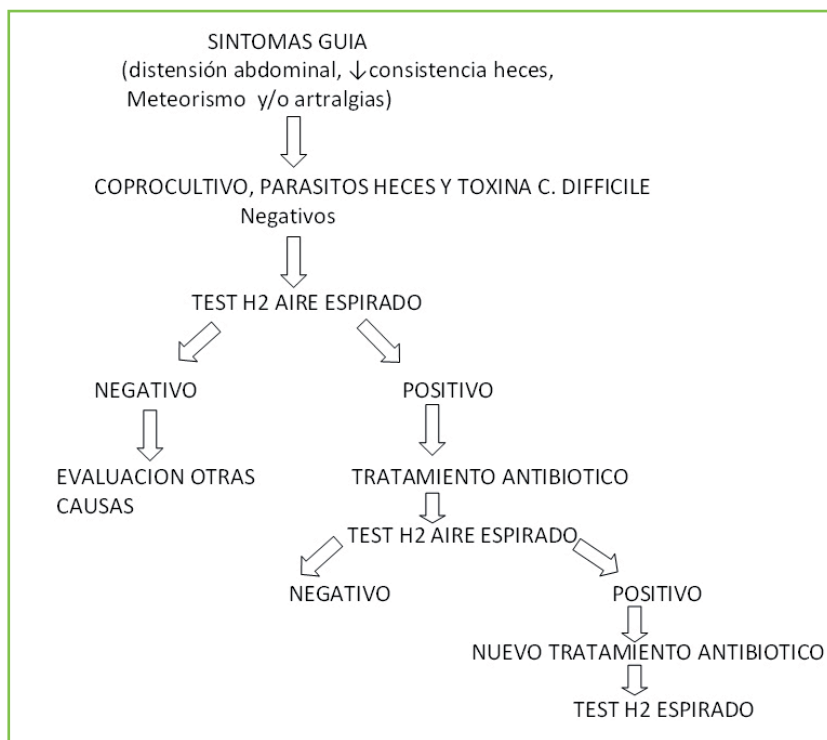


Figura 1

registro de espirométrico de la concentración de H<sub>2</sub> en un paciente con SIBO y otro sin él. El criterio diagnóstico se define como una curva de concentración de H<sub>2</sub> mayor de 20 ppm ó una concentración de 10 ppm en la primera espiración registrada.



**Figura 2**

Algoritmo diagnóstico y tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyen 19 pacientes con EII, con una edad media de 38,94 años (DE= 12,52). Respecto al tipo de enfermedad recogimos 16 enfermos de Crohn y 3 de colitis ulcerosa, cuyas características demográficas, de distribución y patrón se recogen en la (Tabla 1). El tiempo medio de evolución de ambas entidades fue de 10 años (DE= 5,48).

Del total de pacientes, 11 (57,89%) tenían antecedentes de cirugía previa (Tabla 2). Respecto a la clínica, la distensión abdominal estaba presente en 12 casos (63,16%), la disminución de la consistencia de las heces en 7 casos (36,84%), dolor abdominal en 4 casos (21,05%) y las artralgias las presentaban 10 pacientes (52,63%). Se realizó el Test de H2 espirado, siendo positivo en 4 casos (21,05%). Todos los casos con SIBO positivo eran pacientes con Crohn y con antecedentes de cirugía resectiva intestinal en los 5 años

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS		
Nº PACIENTES	19	
DISTRIBUCIÓN SEXOS	5 Hombres	14 Mujeres
EDAD MEDIA	48 semanas	38,94 años (DE=12,52)
ENFERMEDAD DE CROHN n:16	DISTRIBUCIÓN	-L1 (ileon distal y ciego): 8 -L2 (colon): 3 -L3 (ileon distal y colon): 1 -L4 (si afecta tubo digestivo alto): 4
	PATRÓN	-Inflamatorio: 7 -Estenosante: 3 -Fistulizante: 3 -Mixto: 3
COLITIS ULCEROSA n:3	Extensa/Pancolitis: 3	

**Tabla 2. Antecedentes de cirugía y tipo distribuida según enfermedad.**

CIRUGIAS PREVIAS	n (% total pacientes)
TOTAL	11 (57,89%)
ENF. CROHN	8 (42,10%)
- Resección ileocecal	5 (26,32%)
- Resección ileal	2 (10,53%)
- Hemicolectomía derecha	1 (5,26%)
COLITIS ULCEROSA	2 (10,53%)
- Colectomía subtotal con reservorio en J	2 (10,53%)

previos. Respecto a la cirugía a la que fueron sometidos, en 3 casos fue una resección ileocecal y 1 caso con resección ileal. Realizamos un análisis de los síntomas presentes en los 4 casos con SIBO positivo, observamos que en 3 de los 4 pacientes (75%) estaba presente el dolor abdominal, en 2 de los 4 pacientes (50%) existía distensión abdominal, 3 de los 4 pacientes (75%) presentaban alteración de la consistencia de las heces y en los 4 pacientes (100%) existían artralgias.

Se estudiaron las características de las artralgias en los pacientes con Test H2 Espirado positivo, clasificándolas en Periféricas tipo 1, periféricas tipo 2, axiales o mixtas (Tabla 3). En 2 casos (50%) presentaban afectación articular periférica tipo 1, en un caso (25%) afectación axial y en el otro caso (25%) tanto afectación periférica y axial.

A aquellos con un resultado positivo para sobrecrecimiento bacteriano, se les aplicó un ciclo con antibióticos, en 2 casos se administró rifaximina 400 mg/8horas durante 7 días, en otro caso se indicó rifaximina 200mg/8horas durante 7 días y en el paciente restante se indicó metronidazol 500mg/8horas durante 10 días. Una vez concluida la antibioterapia, se volvió a realizar un nuevo Test de H2 Espirado con sobrecarga oral de glucosa con las condiciones previas enumeradas anteriormente.

El resultado fue Negativo (ausencia de SIBO) en 2 casos y Positivo (presencia de SIBO) en otros 2 pacientes. Se trataba del paciente tratado con metronidazol y el paciente tratado con Rifaximina 200mg/8horas durante 7 días. Se indicó rifaximina 400 mg/8horas durante 7 días en paciente con fallo a Metronidazol y al paciente con fallo tras ciclo de rifaximina se le indicó metronidazol 500mg/8horas durante 10 días. En Test de H2 tras concluir el tratamiento se consiguió un resultado negativo (ausencia de SIBO) en los dos pacientes.

Analizamos la evolución de los síntomas guía de evolución no satisfactoria tras el tratamiento antibiótico y corrección comprobada del SIBO, mediante Test de H2 en aire espirado tras sobrecarga oral de glucosa. Así el dolor abdominal desapareció en 3 de los 3 casos (100%) que lo presentaban, la distensión abdominal mejoró en 1 de los 2 pacientes (50%) que lo presentaban, la consistencia de las heces se normalizó en 3 de los 3 pacientes (100%) con dicho síntoma y las artralgias mejoraron en los 4 pacientes (100%).

Respecto al tratamiento bajo el que se encontraban los pacientes con SIBO positivo, 2 de ellos estaban en tratamiento con Azatioprina y los otros 2 estaban en tratamiento con Infliximab a dosis de 5mg/kg/8 semanas.

## Discusión

Los datos obtenidos en nuestro estudio, con la limitación del bajo número de pacientes incluidos, apoyan el papel del SIBO en parte de la sintomatología que presentan los pacientes diagnosticados de EII, cuando esta no es justificable por la actividad inflamatoria. En este trabajo investigamos la prevalencia, los factores predisponentes y la clínica del SIBO en la EII. Encontramos una prevalencia del 21,05% de pacientes con SIBO. Estos datos son similares a la prevalencia del 23-25% descrita en la literatura<sup>9,17</sup>. Todos nuestros pacientes eran enfermos de Crohn y con antecedentes de cirugía previa de la zona ileocecal. En la literatura no existen series importantes para colitis ulcerosa, donde se relacione la misma con el SIBO.

**Tabla 3. Afectación articular en la enfermedad inflamatoria intestinal.**

PERIFÉRICA TIPO 1 (pauciarticular)	PERIFÉRICA TIPO 2	AXIAL
Menos de 5 articulaciones afectas	5 ó más articulaciones	Incluye espondiloartropatías
Afectación asimétrica	Duración de meses o años	Duración de meses o años
Preferentemente afecta a miembros inferiores	Puede ser erosiva	Puede ser deformante o no deformante
Duración < 10 semanas	Afecta a grandes y pequeñas articulaciones	Curso independiente de la EII
Suele tener curso paralelo a brote EII.	Asimétrica o simétrica	Puede existir cambios radiológicos sin clínica
Se asocia con frecuencia a otras manifestaciones extraintestinales.	Curso independiente de la EII	
	Se puede asociar a uveítis	

Para el diagnóstico del SIBO existen diversas técnicas, que podemos dividir en dos grupos: invasivas y no invasivas. Dentro del primer grupo encontramos el cultivo del aspirado yeyunal, que es considerado el gold standard, requiere intubación intestinal para obtener la muestra y presentando una sensibilidad y especificidad del 100%. Pese a ello la técnica presenta limitaciones como: es el riesgo de contaminación de la muestra por la flora orofaríngea; posibilidad de no tomar una muestra significativa, al no ser la distribución bacteriana homogénea pudiendo no alcanzar zonas distales en caso de proliferación distal; no hay que olvidar la dificultad para cultivar que presentan algunas bacterias anaeróbicas y que existen bacterias no cultivables por los medios actuales<sup>10, 16</sup>. Esto hace que la reproductibilidad del aspirado yeyunal sea de un 38%, lo que es otro factor que limita su aplicación en la práctica diaria. Dentro del grupo de técnicas no invasivas, se encuentra el que usamos en nuestro centro, que es el Test de H<sub>2</sub> en aire espirado tras sobrecarga oral con una solución que contenía 50 gr de glucosa disuelta en 200mL suero fisiológico. Este test presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad entre 80-100%<sup>12, 14, 16, 18</sup>. La reproductibilidad de este test es del 92%<sup>10</sup>, lo que lo hace aplicable en la actividad diaria.

Una limitación que presenta nuestro trabajo, es que con el cromatógrafo usado, únicamente podemos determinar la concentración de H<sub>2</sub>, pudiendo estar infradiagnosticando el SIBO, ya que existe aproximadamente un 10-20% de pacientes no productores de H<sub>2</sub>. Esta población son formadores de metano (CH<sub>4</sub>), gracias a que tienen bacterias metanogénicas, que consumen 4 moléculas de H<sub>2</sub> y una de CO<sub>2</sub> para producir una molécula de metano, por lo que la concentración de H<sub>2</sub> en aire espirado se reduce<sup>19</sup>. Aunque la prevalencia del 21,05% que hallamos en este trabajo, posiblemente si pudiéramos determinar el metano obtendríamos datos mayores<sup>9, 10, 11, 14, 20</sup>.

Encontramos que dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de SIBO, se encontraba la cirugía previa de la región ileocecal. Estos datos coinciden con los descritos en el estudio de Klaus J et al<sup>11</sup> y en el estudio de Castiglione et al<sup>9</sup>. La válvula ileocecal es la zona de transición entre la flora del intestino delgado y la colónica, con sus bacterias anaeróbicas. Tras la resección de la válvula, se favorece la colonización de tramos del intestino delgado a través del neointestino. Además, al igual que cuando existe una estenosis, dicho neointestino puede presentar una motilidad disminuida favoreciendo un retraso en el vaciamiento intestinal, aumentando el tiempo de tránsito ileocecal y favoreciendo la fermentación del contenido<sup>9, 11, 21, 22</sup>. Incluso existen algunos pocos trabajos, como el Mishkin et al<sup>11</sup>, donde se propone el uso del Test de H<sub>2</sub> espirado con sobrecarga oral de glucosa para el diagnóstico de estenosis intestinales en pacientes de Crohn<sup>21</sup>.

Respecto a las manifestaciones articulares, el 52,63% del total de pacientes las presentaban y estaban presentes en todos los casos con SIBO positivo (21,05%) y todos mejoraron tras el tratamiento antibiótico con corrección del sobrecrecimiento bacteriano. La patogenia de dicha manifestación es compleja, interviniendo factores ambientales y bacterianos en un sujeto genéticamente predispuesto. Existe una interacción entre las células presentadoras de antígenos y la flora intestinal, en un

individuo genéticamente susceptible, provoca una activación incontrolada de células CD4, lo que conduce a una producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ ; IL-6, IL-12, IL-23 y IL-17<sup>23</sup>. Dichas citoquinas inician y perpetúan la actividad inflamatoria intestinal y articular. Otras moléculas que se han involucrado son los Receptores Toll-like (TLRs), como muestran algunos estudios donde se comprueba un aumento en la expresión de TLR-4 y TLR-2 en las células presentadoras de antígenos de pacientes con espondiloartropatías sin EII<sup>24</sup> y en pacientes con EII con manifestaciones articulares<sup>1, 25, 26</sup>. Esto convierte a la flora intestinal en una posible diana terapéutica para controlar la actividad de la EII y de sus manifestaciones articulares.

El tratamiento antibiótico que empleamos fueron el metronidazol y la rifaximina, esta última con distinta dosificación, siendo ambos eficaces para el tratamiento del SIBO, pudiendo emplearse como alternativa mutua, si fallase el tratamiento con uno de ellos. El metronidazol es un antibiótico efectivo contra gérmenes Gram negativos, Gram positivos y anaerobios, su papel en el tratamiento del SIBO en pacientes con enfermedad de Crohn fue demostrado en el estudio de Castiglione et al<sup>9</sup>. La rifaximina es un antibiótico que alcanza altas concentraciones fecales alcanzando hasta el 97% de la dosis ingerida, con baja absorción sistémica, con espectro de acción contra Gram negativos, Gram positivos y anaerobios, con la ventaja de no precisar ajuste de dosis en las patologías hepáticas<sup>27</sup>.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo, con la limitación del bajo número de pacientes y de tratarse de un estudio descriptivo-retrospectivo, muestran que el SIBO está implicado en aquellas situaciones, donde la clínica que presenta el paciente de EII no se puede enmarcar dentro de una exacerbación de la patología de base. Creemos, por tanto que la corrección del SIBO es útil en la práctica diaria.

## Conclusiones

El SIBO presenta una prevalencia considerable, en pacientes con EC con presencia de síntomas tales como la disminución de la consistencia de las heces, la distensión abdominal, el dolor abdominal y/ o las artralgiás; sobre todo aquellos con estenosis y antecedentes de cirugía de la zona ileocecal, alcanzando una prevalencia en nuestra serie del 21,05%. No parece tener implicaciones en la Colitis Ulcerosa. Deberíamos pensar en esta situación sobre todo en pacientes con síntomas no totalmente atribuibles a un brote de la enfermedad de base y/o cuando existen manifestaciones articulares. Sería recomendable que antes de considerar que un fármaco ha perdido su eficacia habría que considerar la realización del Test de H<sub>2</sub> espirado con sobrecarga oral de glucosa, dada su inocuidad, fácil realización, coste asequible y reproductibilidad; pudiendo mejorar la calidad de vida del paciente y no incrementar los costes del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes CM, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(44):5517-5524.
2. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Gruoso MJ, Carrobbles JM, Martínez-Potenciano JL. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:510-517.
3. M de Vos. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27:511-515.
4. Palm O, Bernklev T, Moum B, Gran JT. Non inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health-related quality of life. *J Rheumatol* 2005; 32:1755-59.
5. Quigley EM et al. *Gastroenterology* 2006; 130(2 suppl 1) S78-90.
6. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol* 2004; 268:491-502.
7. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51:1-22.
8. Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré J-M, Ledermann E, Gambiez L, Cortot a, Quandalle P, Van Kurininger H Colombel J-F. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:939-946.
9. Castiglione F, Rispo A, Di Girolomano E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1107-1112.
10. Rodrigo Quera P, Eamonn MM Quigley, Ana María Madrid. *Rev Med Chile* 2005; 133:1361-70.
11. Jochen Klaus, Ulrike Spaniol; Guido Adler, Richard A Mason, Max Reinshagen, Christian von Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2009; 9:61-70.
12. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth in the small intestine. *Gastroenterology* 1988; 95:982-988.
13. Bouhink Y, Alain S, Attar A, Flourié B, Raskine L, Sansons-Le Pors MJ, Rambaud JC. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1327-1331.
14. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome consensus conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 suppl 1:1-49.
15. Stotzer PO, Kilander Af. Comparison of the 1-gram (14) C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2000; 61:165-71.
16. Romagnuolo J, Dan Schiller MSC, Bailey R. Using breath test wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1113-26.
17. Rutgeerts P, Ghooos Y, Vantrappen G, Eysen H. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Inv* 1981; 11:199-206.
18. Mac Mahon M, Gibbons N, Mullins E, et al. Are hydrogen breath tests valid in the elderly? *Gerontology* 1996;42:40-5.
19. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo a et al. Orocoecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin gastroenterol* 2000; 31:63-4.
20. Bauer TM, Schawacha H, Steinbruckner B et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000; 33:382-6.
21. Mishkin D, Boston FM, Blank D, Yalovsky M, Mishkin S. The glucose Breath test, a diagnostic test ofr small boel structure in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47:489-494.
22. Orchard TR and Jewell DP. The importance of ileocaecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease. *Inf Bowel Dis* 1999; 5:92-97.
23. Mielants H, Veys EM, De VosM, Cuvelier C. Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis. *Gut* 1992;33:1150.
24. Yang Zx, Liang Y, Zhu Y, Li C, Zhang LZ, et al. Increased expression of Toll-like receptor 4 in peripheral blood leucocytes and serum levels of some cytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 2007; 149:48-55.
25. Muratov V, Ulfgren AK, Engström M, Elvin k et al. Decreased numbers of FOxP3-positive and TLR2-positive cells in intestinal mucosa are associated with improvement in patients with active inflammatory bowel disease following selective leukocyte apheresis. *J Gastroenterol* 2008; 43:277-282.
26. Frolova L, drastich p, Rossmann P, klimesova k et al. Expression of Toll-like receptor 2(TLR2), TLR4 and CD14 in biopsy samples of patients with inflammatory bowel diseases: upregulated expression of TLR2 in terminal ileum of patients with ulcerative colitis. *J Histochem cytochem* 2008; 56:267-274.
27. Loo HL et Dupont HL. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:17-25.