

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO CON RIFAXIMINA EN PACIENTES CON SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

F.M. Fernández-Cano¹, M.C. López-Vega¹, A. Moreno-García¹, J.M. Rosales-Zabal¹, M.A. Romero-Ordóñez¹, M. González-Bárceñas¹, F. Rivas-Ruiz², J.M. Navarro-Jarabo¹, A. Pérez-Aisa¹

¹Unidad de Aparato Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella.

²Unidad de Apoyo a la investigación y CIBEResp. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella

Resumen

Introducción

El Sobrecrecimiento Bacteriano (SBID) genera malabsorción que conlleva malnutrición. La presencia de condiciones predisponentes condicionan una persistencia del cuadro, así se deben decidir estrategias oportunas en el diseño del tratamiento.

Objetivos

Evaluar las estrategias de tratamiento en el SBID. Identificar factores predictores de mala respuesta al mismo.

Material y métodos

De 220 test de Hidrógeno espirado con sobrecarga de glucosa para diagnóstico de SBID realizados en nuestro centro entre enero-2008 y diciembre-2010, se seleccionaron 170. Se recogieron variables demográficas y epidemiológicas. Se identificaron los casos de SBID tratados según la pauta

estándar de Rifaximina 400mg cada 8h durante 10 días. Un segundo test evalúa la persistencia o no de SIBD. Se analizaron las variables para identificar factores predictores de respuesta.

Resultados

De 122 pacientes (media de edad: 51,5 y de ellos el 50% hombres (61)) obtuvimos un total de 35 con diagnóstico de SBID, de éstos, 25 cumplían los criterios para ser incluidos en el análisis. 14 (56%) presentaron un test de control positivo. La mediana de edad de los pacientes que respondieron fue de 58, frente a no respondedores que fue de 68. Se analizó la patología predisponente a padecer SIBO (hepatopatía, cirugía resectiva, inflamatoria...) y en los pacientes hepatópatas se muestra una tendencia a una mejor respuesta a la primera línea de tratamiento ($p=0,18$).

Conclusiones

Es necesario comprobar la negativización de SBID tras tratamiento con rifaximina dada la probabilidad de mala respuesta (55'6%). Los pacientes con hepatopatía demuestran tener mejor respuesta a la primera línea de tratamiento ($p=0,18$).

Palabras clave: Sobrecrecimiento bacteriano, Rifaximina, test de aliento.

CORRESPONDENCIA

A. Pérez-Aisa
Unidad de Digestivo. Agencia Sanitaria Costa De Sol.
Autovía A7 km 187. 29603 Marbella, Málaga.
Teléfono fijo: 952976737

drapereza@hotmail.com

Introducción

El Sobrecrecimiento Bacteriano de Intestino Delgado (SBID o SIBO por sus siglas en inglés) se define como un síndrome malabsortivo secundario a una proliferación bacteriana del intestino, especialmente en el intestino delgado¹. El principal mecanismo de defensa contra la sobrecolonización intestinal es la existencia de un flujo unidireccional continuo, orocaudal que depende de una motilidad gastrointestinal preservada. Hay otros mecanismos de defensa para prevenir el SBID: la secreción ácida gástrica, la preservación de la válvula ileocecal, la producción de Ig A secretora específica (lisozima y análogos de los receptores epiteliales), la propia flora intestinal por interacción con los microorganismos patógenos, y las propiedades bacteriostáticas de la secreción biliar y pancreática. La etiología del SBID es compleja y puede asociarse a alteraciones de los mecanismos reguladores de la flora intestinal (ejemplo: aclorhidria², insuficiencia pancreática exocrina, síndromes de inmunodeficiencia), alteraciones anatómicas (ejemplo: obstrucción intestinal, divertículos, fistulas, asas ciegas quirúrgicas, resecciones ileocecales) y/o alteraciones en la motilidad intestinal (ejemplo: esclerodermia, neuropatía autonómica asociada a diabetes mellitus, enteritis rábrica, pseudobstrucción intestinal)^{3, 4}. En muchos de estos pacientes coinciden más de uno de estos factores.

Los síntomas que se asocian al SBID son la distensión abdominal, flatulencia, diarrea, malabsorción, pérdida ponderal y malnutrición. El patrón oro para establecer el diagnóstico es el cultivo del aspirado yeyunal pero su poca aplicación clínica ha hecho que los tests no invasivos de aliento espirado con hidrógeno y metano con sobrecarga de glucosa o lactulosa sean de mayor utilidad práctica⁵.

El tratamiento de esta situación continua siendo un reto ya que es una situación de alta complejidad ya que se unen múltiples factores en ocasiones no modificables, debe abarcar el soporte nutricional individualizado y el uso de antibióticos con selectividad gastrointestinal con aplicación cíclica que debe garantizar la erradicación del SBID¹.

Objetivo

Nuestro objetivo es evaluar en nuestra serie de pacientes la estrategia de tratamiento en el SBID siendo el tratamiento de primera línea la administración de rifaximina debido a ser este un antibiótico con baja absorción gastrointestinal y óptima actividad bactericida^{6, 7} lo que facilita su administración de forma cíclica. Se evalúan e identifican los factores predictores de mala respuesta al mismo.

Material y métodos

Se analizaron todos los test de aliento con Hidrógeno espirado con sobrecarga de glucosa (TAHG) para el

diagnóstico de SBID realizadas en nuestra Unidad de Pruebas Funcionales entre Enero de 2008 y Diciembre de 2010, siendo esta prestación realizada únicamente en nuestros servicios hospitalarios y que incluye, además del propio Hospital Costa del Sol, 10 Centros de Salud del Distrito distribuidos en los municipios de Benalmádena, Fuengirola, Mijas, Marbella y Estepona.

Para el diagnóstico de SBID se realiza un TAHG. Para minimizar la excreción basal de hidrógeno el paciente debe seguir durante las 48 horas previas a la realización del test una dieta pobre en fibra. Se evita también el consumo de carbohidratos (pasta y pan). Acude a la cita en ayuno de al menos 12 horas, sin fumar desde la noche anterior, recomendando no realizar ejercicio previamente. Por la mañana se lava los dientes con 20 ml de solución con clorhexidina al 0.05%. Se recoge una muestra alveolar basal de aliento inmediatamente antes de la ingestión de un preparado con glucosa. Esta muestra debe ser inferior a 10 ppm de H₂. Si la basal determinada es superior a 20 ppm se considerará que hay sobrecrecimiento bacteriano. Valores entre 10 y 20 sugieren ayuno incompleto antes de la prueba o ingesta de comida de lenta digestión el día anterior a la prueba. Se administra una dosis de 60 gr. de glucosa en forma de fórmula isosmótica (200 ml). Posteriormente se recogen y miden muestras alveolares de hidrógeno cada 15 minutos durante 2 horas después de que la dosis de glucosa haya sido ingerida. La interpretación de resultados se hará con variables categóricas: Positivo cuando se detecta un pico por encima de 10 ppm de la determinación basal de hidrógeno o bien si en la determinación basal los niveles son superiores a 20 ppm de hidrógeno; Negativo en caso contrario.

Los criterios de selección para los pacientes fueron: tener un TAHG positivo, tener constancia (según datos de Historia Clínica Informatizada, HPDoctor) de haber seguido un tratamiento estándar de Rifaximina 400mg cada 8 horas durante 10 días y tener el resultado de un segundo TAHG.

Se recogieron variables demográficas y epidemiológicas (antecedentes personales y factores de riesgo predisponentes a SBID) según Historia Clínica Informatizada (**Tabla 2**). Se analizaron las variables recogidas para identificar factores predictores de respuesta (**Tabla 1**).

Tabla 2

- Enterocolitis bacteriana resistente a tratamiento sintomático en pacientes de riesgo por: patología asociada, inmunodepresión o edad avanzada.
- Colitis pseudomembranosa en pacientes resistentes a vancomicina.
- Diverticulitis aguda.
- Profilaxis pre y post operatoria en cirugía del tracto gastrointestinal.
- Terapia coadyuvante en hiperamonemia.

Se realizó estudio descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. En el análisis bivariado, se tomó como variable principal el resultado del test de sobrecrecimiento TAHG tras primer tratamiento para comparación de subgrupos, utilizándose el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, y test de la chi-cuadrado, o de Fisher en caso de observaciones inferiores a 5, para variables cualitativas. Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron de forma retrospectiva un total de 224 TAHG en 170 pacientes diferentes (media de edad 51,5 años (DE 18,) y un 50% hombres (61)), de los que 35 fueron positivos (6,4%) y 25 cumplían criterios para ser incluidos en el análisis.

Los criterios de inclusión se cumplieron en 25 pacientes con diagnóstico de SBID que realizaron un tratamiento estándar de Rifaximina a dosis de 400mg/8h durante 10 días. Tras el tratamiento, al repetir el test, 14 de ellos (el 56%) persistían con TAHG positivo, es decir, el tratamiento no había sido eficaz a la hora de normalizar la flora bacteriana. Se analizaron en todos los pacientes variables epidemiológicas y clínicas recogidas en la **tabla 1** para intentar identificar cuáles de ellas pueden predecir una mala respuesta al tratamiento descrito con rifaximina.

La mediana de edad de los pacientes que respondieron fue de 58 años, frente a los no respondedores cuya mediana de edad fue de 68 años. La presencia de distensión abdominal muestra una tendencia sin significación estadística a peor respuesta ($p=0,12$).

En el análisis bivariado se analizó la patología predisponente a padecer SBID (hepatopatía, cirugía resectiva, enfermedad inflamatoria intestinal...) y es en los pacientes con hepatopatía donde se demuestra una tendencia a una mejor respuesta a la primera línea de tratamiento con rifaximina ($p=0,18$)

Discusión

Uno de los principales retos en el diagnóstico del SBID es que no existe una definición consensuada. Un cultivo de aspirado yeyunal proximal con más de 105 Unidades Formadoras de Colonia por ml (UFC/ml) de bacterias se considera el patrón oro del diagnóstico. No obstante hay que tener en cuenta, además del hecho de ser una prueba invasiva no exenta de complicaciones, la dificultad técnica de obtención del material a cultivar, fácilmente contaminable por la flora de otros tramos del tubo digestivo y difícilmente reproducible, de ahí que algunas técnicas genómicas y

metabólicas sugieren que hasta el 60% de la flora no se puede identificar por métodos de cultivo⁸. Con estas salvedades, otros grupos de investigadores, proclaman el diagnóstico de SBID con cifras, en cultivo de aspirado yeyunal, de tan sólo 103 UFC/ml⁹, basándose en que las especies de bacterias aisladas en el aspirado yeyunal normalmente no se encuentran en la saliva ni en el estómago y sí que son colonizadoras habituales del intestino grueso.

De forma alternativa, el diagnóstico puede estar basado no en el sobrecrecimiento en sí mismo, sino en las consecuencias de éste, como los tests de aliento, no invasivos, utilizando la evaluación de hidrógeno o metano espirado⁴. Estos test diagnósticos son sencillos de llevar a cabo. Un test de hidrógeno espirado consiste en la toma de un carbohidrato al inicio del estudio (glucosa o lactulosa), una medición basal de hidrógeno espirado y la recogida del mismo a intervalos regulares. Este test ha sido validado con el patrón oro¹⁰.

Una vez establecido el diagnóstico el siguiente reto es establecer un correcto tratamiento. Este debe valorar que el SBID es una situación de alta complejidad ya que se unen múltiples condiciones en ocasiones no modificables (cirugía resectiva, hepatopatía...), de allí que deba abarcar el soporte nutricional individualizado y el uso de antibióticos con selectividad gastrointestinal con facilidad para su aplicación cíclica y que debe garantizar la erradicación del SBID¹.

La Rifaximina es un antibiótico semi-sintético no absorbible con un amplio espectro de actividad contra microorganismos aerobios y anaerobios tanto Gram-positivos como Gram-negativos^{11, 12} que ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento de SBID¹², así como en la "diarrea del viajero"^{13, 14}, la colitis por *Clostridium difficile* 15 o la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁶⁻¹⁸.

Si bien existen estudios bien diseñados sobre la eficacia de este antibiótico en otras patologías como la enfermedad inflamatoria¹⁶, esto no es así en el caso del SBID donde no existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen el uso de este antibiótico frente a otros en el tratamiento de esta patología. En la ficha técnica del producto distribuido en España, éste no cuenta con indicación específica para el síndrome que nos ocupa, quedando su indicación restringida a las situaciones recogidas en la **tabla 2**.

En nuestra experiencia en clínica práctica habitual decidimos instaurar en el tratamiento de primera línea la administración de rifaximina debido a ser este un antibiótico con baja absorción gastrointestinal, óptima actividad bactericida^{6,7} además de ser bien tolerado y de facilidad en su utilización de forma cíclica. Nuestro interés estriba en evaluar en nuestra serie de pacientes esta estrategia de tratamiento comprobando su eficacia o no en la erradicación del SBID. Igualmente resulta de gran interés evaluar e identificar los factores predictores de mala respuesta al mismo.

Esta muestra estudiada es pequeña e incluye varias condiciones predisponentes pero lo que se evidencia con nuestros resultados es que el SBID es una condición con

Tabla 1.

Variables Epidemiológicas	Variables Clínicas
Edad Sexo	Cirugía gástrica
	Cirugía intestinal
	Cirugía del colon
	Tipo de reconstrucción
	Enteritis Rádica
	Fístula gastrocólica o yeyunocólica
	Hepatopatía crónica
	Síndrome de Intestino Irritable
	Enfermedad celíaca
	Pancreatitis Crónica
	Estenosis intestinal / de anastomosis
	Insuficiencia Pancreática Exocrina
	Intolerancia a Lactosa
	Intolerancia a Fructosa
	Otras intolerancias alimentarias
	Hipotiroidismo
Diverticulosis colónica	
Amiloidosis	
Dolor	
Distensión abdominal	
Diarrea	
Consistencia de las heces	

mala tasa de respuesta al tratamiento con rifaximina ya que el 55.6% no responden al tratamiento. Otros estudios han mostrado tasas superiores en torno al 80%^{19,20}. Sin embargo, estos resultados favorables se encuentran en el subgrupo de pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable que se asocian a SBID. En esta serie hay una tendencia a la mejor respuesta al tratamiento con rifaximina en los pacientes que asocian una hepatopatía aunque la escasa muestra hace que tengamos que tener cautela a la hora de valorar ese resultado.

Una lectura adicional de nuestros resultados establece la necesidad de comprobar siempre la negativización del SBID por su mala tasa de respuesta y así mantener ese tratamiento cíclico con el antibiótico que consiga su negativización. La tasa de recurrencia es elevada y algunos estudios sugieren cifras del 44% a los nueve meses de un tratamiento satisfactorio²¹. Se han identificado como factores de riesgo de recurrencia de SBID la edad avanzada, el antecedente de apendicectomía en la historia clínica del paciente y el tratamiento prolongado con antiseoretos. Por supuesto que la condición predisponente para el SBID es el factor de mayor trascendencia en el pronóstico final de esta entidad. Se tendrán que establecer medidas apropiadas según dicha condición (tratamiento intensivo en enfermedad inflamatoria intestinal, valoración de cirugía...) y un adecuado soporte nutricional¹.

Ante los pacientes con condiciones predisponentes para desarrollar un SBID debemos evaluar un correcto diagnóstico mediante TAHG y una valoración nutricional correcta puesto que la maldigestión asociada tendrá un impacto

directo. Es imprescindible establecer un tratamiento apropiado con antibióticos cíclicos, en este sentido el uso de rifaximina se debe recomendar con cautela, tal vez en el escenario de las hepatopatías puesto que las tasas de respuesta son limitadas aunque la facilidad de su administración y su aplicabilidad cíclica pudieran constituir un beneficio claro para pacientes determinados. No obstante siempre se debe comprobar su negativización para corregir esa pauta de tratamiento antibiótico inicial elegido y modificarla si fuera necesario. El otro pilar clave es optimizar el tratamiento de la condición predisponente y un adecuado soporte nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Forstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 28;16(24):2978-90.
- 2.-Lewis SJ, Franco S, Young G, O'Keefe SJ. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 557-561.
- 3.-Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 1-22.
- 4.-Rana SV, Bhardwaj SB. Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(9):1030-7.
- 5.- Braden B. Methods and functions: Breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23:337-352.
- 6.-Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion* 2006;73 Suppl 1:13-27.
- 7.-Adachi JA, DuPont HL. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Clin Infect Dis* 2006 Feb 15;42(4):541-7.
- 8.-Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130 (2 Suppl 1):S78-90.
- 9.- Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzel AK, Schwacha H, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2001 Oct;96(10):2962-7.
- 10.- Iivonen MK, Ahola TO, Matikainen MJ. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy. Comparison of a jejunal pouch with Roux-en-Y reconstruction in a prospective random study. *Scand J Gastroenterol.* 1998 Jan;33(1):63-70.
- 11.-Majewski M, Reddymasu SC, Sostarich S, Foran P, McCallum RW. Efficacy of rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Med Sci.* 2007 May; 333(5): 266-70.
- 12.- Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Apr 1;25(7):781-6.
- 13.- Castelli F, Saleri N, Tomasoni LR, Carosi G. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. Focus on antimicrobial agents. *Digestion.* [Review]. 2006;73 Suppl 1:109-18.
- 14.-DuPont HL, Haake R, Taylor DN, Ericsson CD, Jiang ZD, Okhuysen PC, et al. Rifaximin treatment of pathogen-negative travelers' diarrhea. *J Travel Med.* 2007 Jan-Feb;14(1):16-9.
- 15.-Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005 Apr;3(2):201-11.

16.- Prantero C, Lochs H, Campieri M, Scribano ML, Sturniolo GC, Castiglione F, et al. Antibiotic treatment of Crohn's disease: results of a multicentre, double blind, randomized, placebo-controlled trial with rifaximin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Apr 15;23(8):1117-25.

17.- Guslandi M. Rifaximin in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011 Nov 14;17(42):4643-6.

18.-Prantero C, Lochs H, Grimaldi M, Danese S, Scribano ML, Gionchetti P. Rifaximin-extended intestinal release induces remission in patients with moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012 Mar;142(3):473-81 e4.

19.-Peralta S, Cottone C, Doveri T, Almasio PL, Craxi A. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with rifaximina. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2628-2631.

20.-Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-358.

21.-Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sotilli S, Vitale G, Cesario V, Serricchio M, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A: Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2031-2035.