

## Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado en pacientes con diarrea crónica y sujetos controles normales

Rita Torres Lam\*, Raúl León Barúa\*, Roberto Berendson Seminario\*, Walter Curioso Vélchez\*, Eduardo Roe Battistini\*\*, Max Biber Poillevard\*.

### RESUMEN

El propósito del presente estudio fue investigar la prevalencia y el significado del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID) en pacientes con diarrea crónica y sujetos controles normales.

Para el efecto, se llevó a cabo una prueba de hidrógeno en el aire espirado con lactulosa en 54 pacientes con diarrea crónica y 16 sujetos controles normales. Se definió la presencia de SBID como un aumento en la concentración de hidrógeno de > 20 partes por millón por sobre el valor basal en cualquiera de las muestras de aire espirado después de la ingestión de lactulosa. Adicionalmente, se calcularon los logaritmos de las áreas bajo las curvas de concentraciones de hidrógeno.

SBID estuvo presente en 2 (el 12.5%) de los 16 sujetos controles normales. La frecuencia de SBID fue mayor en los pacientes con diarrea crónica (24.1%) que en los sujetos controles normales, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p: 0.27$ ). Finalmente, la media + d.s. de los logaritmos de las áreas bajo las curvas de concentraciones de hidrógeno fue significativamente mayor en los pacientes con diarrea crónica ( $6.485 + 0.751$ ) que en los sujetos controles normales ( $6.135 + 0.500$ ) ( $p < 0.05$ ).

Los resultados obtenidos indican que SBID ocurre en un cierto porcentaje de la población sin inducir diarrea. Para que SBID induzca diarrea, es probablemente necesario que tenga algunas características adicionales, ya sea en número, calidad o actividad metabólica de las bacterias implicadas. Sin embargo, desde ya, es recomendable sospechar e investigar SBID en todo caso de diarrea crónica.

**PALABRAS CLAVE:** Sobrecrecimiento bacteriano, intestino delgado, sujetos normales, diarrea crónica.

\* Universidad Peruana Cayetano Heredia.

\*\* Laboratorio Clínico Roe. Lima, Perú

## SUMMARY

The purpose of this study was to investigate the prevalence and meaning of small intestine bacterial overgrowth (SIBO) in patients with chronic diarrhea and normal control subjects.

To that effect, a hydrogen breath test was performed using lactulose on 54 patients with chronic diarrhea and 16 normal control subjects. The presence of SIBO was defined as an increase in the hydrogen concentration, of > 20 parts per million above the basal value in any of the breath tests after the ingestion of lactulose. In addition, the logarithms of the areas under the hydrogen concentration curves were calculated. SIBO was present in two (12.5%) of the 16 normal control subjects. The frequency of SIBO was higher in patients with chronic diarrhea (24.1%) than in the normal control subjects; however, this difference was not statistically significant ( $p:0.27$ ). Finally, the mean + sd of the logarithms of the areas under the hydrogen concentration curves was significantly higher in patients with chronic diarrhea ( $6.485 + 0.751$ ) than in normal control subjects ( $6.135 + 0.500$ ) ( $p<0.05$ ).

The results obtained show that SIBO occurs in a certain percentage of the population, without presenting diarrhea. For SIBO to produce diarrhea, it probably requires some additional characteristics. However, it is worth it to suspect and investigate for SIBO in all chronic diarrhea cases.

**KEY WORDS:** Bacterial overgrowth, small intestine, normal subjects, chronic diarrhea.

## INTRODUCCIÓN

**E**n países en desarrollo como Perú, donde hay alta prevalencia de gastritis crónica atrófica con hipoclorhidria asociada a infección por *Helicobacter pylori* (1) el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID) podría ser un problema importante.

Como es perfectamente sabido, la disminución en la secreción gástrica de ácido clorhídrico favorece la aparición del SBID (2). Otro factor determinante de SBID en países en desarrollo podría ser la contaminación del medio ambiente.

Se ha demostrado convincentemente que el SBID puede causar diarrea crónica, malabsorción y otros problemas intestinales (2). Para investigar la prevalencia y la significación de este desorden en el Perú, planeamos averiguar su presencia en pacientes con diarrea crónica y sujetos controles normales, usando la prueba bien validada y no invasiva de la determinación de hidrógeno en el aire espirado con lactulosa (3,4).

## MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación fue llevada a cabo en 54 pacientes con diarrea crónica y 16 sujetos controles normales, todos los cuales aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

Los pacientes con diarrea crónica, 35 mujeres y 19 hombres, tenían edades entre 22 y 85 años (media: 47.5 años). La diarrea crónica fue definida como el pasaje de deposiciones sueltas o líquidas continuamente durante un tiem-

po de > 3 semanas, o intermitentemente en episodios separados por períodos de calma de < 3 semanas de duración. Los pacientes no habían recibido antimicrobianos, preparados con bismuto, o cualquier otro agente terapéutico que pudiera haber alterado la motilidad o la microflora intestinal en por lo menos las últimas 2 semanas. Los sujetos controles normales, 8 mujeres y 8 hombres, tenían edades entre 19 y 78 años (media: 35.1 años).

En los pacientes y sujetos controles se llevó a cabo una prueba de determinación de hidrógeno en el aire espirado con lactulosa luego de un ayuno de por lo menos 8 horas (3,4). Se obtuvieron muestras de aire espirado antes y cada 15 minutos después de la ingestión de 10 g de lactulosa (15 ml de Lipebin, una solución de lactulosa al 66.6%; Laboratorios Farmindustria S.A.). El tiempo de colección total fue de 60 minutos, para asegurar que todo el hidrógeno presente en el aire espirado había sido producido en el intestino delgado (4). Se instruyó a las personas para que espiraran profundamente a través de una pieza bucal unida a un tubo de Haldane-Priestley modificado, y al final de la espiración se colectaron 30 ml de aire en una jeringa de plástico. Esta muestra fue inmediatamente inyectada dentro de un EC60 Bedford Gastrolyzer (Bedford Scientific Ltd.) para determinar concentraciones de hidrógeno en partes por millón.

Para definir presencia de el SBID, adoptamos el criterio aceptado de un incremento en concentración de hidrógeno de > 20 partes por millón sobre el valor basal en cualquiera de las muestras de aire espirado después de la ingestión de lactulosa (3,4). Adicionalmente, el área bajo la curva de concentraciones de hidrógeno fue calculada usando una fórmula algebraica simple. El área bajo la curva de concentraciones de hidrógeno determinadas basalmente y cada 15 minutos

durante una hora es, en realidad, el área de 4 trapezoides, cuyas bases más cortas y más largas son concentraciones de hidrógeno determinadas en partes por millón, y su altura común y constante, 15 minutos. Si las concentraciones de hidrógeno obtenidas son a (basal), b (a los 15 min), c (a los 30 min), d (a los 45 min) y e (a los 60 min), el área (A) puede ser calculada usando la fórmula:  $A = 7.5(a + e) + 15(b + c + d)$ .

Las frecuencias del SBID y las medias + d.s. de los logaritmos de las áreas bajo las curvas de concentraciones de hidrógeno obtenidas en los pacientes con diarrea crónica y los sujetos controles normales fueron determinadas y comparadas siguiendo técnicas matemáticas y estadísticas establecidas. Para las comparaciones, no se usaron las áreas bajo las curvas sino sus logaritmos, con el fin de reducir así la excesivamente amplia dispersión de los valores de las primeras.

## RESULTADOS

El SBID estuvo presente en 2 (el 12.5%) de los 16 sujetos controles normales (Tabla I).

La frecuencia de SBID fue más alta en los pacientes con diarrea crónica que en los sujetos controles normales, pero la diferencia no alcanzó significación estadística (Tabla I).

Tabla I  
Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID) en sujetos controles normales y pacientes con diarrea crónica

Personas (Números)	Nº (%) con SBID
Sujetos controles normales (16)	2 (12.5)
Pacientes con diarrea crónica (54)	13 (24.1)
P	N.S.

Finalmente, la media + d.s. de los logaritmos de las áreas bajo las curvas de concentraciones de hidrógeno fue significativamente más alta en los pacientes con diarrea crónica que en los sujetos controles normales (Tabla II).

Tabla II  
Media ± d.s. de logaritmos de áreas bajo las curvas de concentraciones de hidrógeno en sujetos controles normales y pacientes con diarrea crónica

Personas (Números)	Media ± d.s. de logaritmos
Sujetos controles normales (16)	6.135 + 0.500
Pacientes con diarrea crónica (54)	6.485 + 0.751
P	< 0.05

## DISCUSIÓN

La prueba de hidrógeno en el aire espirado con lactulosa, realizada en la forma como se empleó en el presente estudio, ha sido encontrada altamente sensible y específica para diagnosticar el SBID (3,4). De acuerdo con nuestras observaciones, pensamos, sin embargo, que para llevar a cabo comparaciones de resultados obtenidos en diferentes poblaciones, es mejor tomar en cuenta áreas bajo las curvas de concentraciones de hidrógeno y no simplemente ascensos por sobre niveles basales. Otros autores han empleado también exitosamente áreas bajo las curvas de concentraciones de hidrógeno (5-8).

Las determinaciones de hidrógeno en el aire espirado fueron hechas durante 60 minutos, para tener la seguridad de que todo el hidrógeno recuperado en las muestras de aire espirado era producido en el intestino delgado. En efecto, el tiempo de tránsito total en el intestino delgado con 10 gramos de lactulosa es de alrededor de una hora (4), y, por lo tanto, la posibilidad de que el disacárido alcance el colon antes de este tiempo es realmente muy pequeña.

Como se mencionó en la Introducción, en países en desarrollo como Perú, donde hay altas prevalencias de gastritis crónica atrófica con hipoclorhidria asociada a infección por *Helicobacter pylori*, y también alta contaminación bacteriana en el medio ambiente, éstos podrían ser factores determinantes de aparición de SBID.

Nuestros hallazgos en sujetos normales y pacientes con diarrea crónica nos permiten postular: primero, que en Perú SBID ocurre en un cierto porcentaje de población sin inducir diarrea; y segundo, que para que SBID induzca diarrea probablemente debe tener características adicionales, ya sea en número, calidad o actividad metabólica de los microorganismos presentes, y/o estar asociado a otros factores determinantes, v.g., predisposición en el huésped.

Por el momento, SBID debe ser sospechado en todo caso de diarrea crónica. Sin embargo, para una mejor comprensión de las condiciones necesarias para su aparición y papel patógeno, es indispensable llevar a cabo más estudios sobre este tema tan interesante e importante.

## AGRADECIMIENTOS

A Jaime García Sócola, Profesor de Matemáticas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, por su consejo y ayuda en los cálculos matemáticos efectuados.

A Laboratorios Farminindustria S.A., por su apoyo financiero para llevar a cabo la investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LEÓN-BARÚA R, BERENDSON-SEMINARIO R, RECAVARREN-ARCE S, et al. Geographic factors probably modulating alternative pathways in

- Helicobacter pylori-associated gastroduodenal pathology: a hypothesis. *Clin Inf Dis*, 1997; 25: 1013-6
2. SLEISENGER MH, BRANDBORG LL. Malabsorption. Bacteriology of the gastrointestinal tract. Volume XIII in the Series "Major Problems in Internal Medicine" (Ed: Smith LH, Jr). Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1977; 104-11
  3. RHODES JM, MIDDLETON P, JEWELL DP. The lactulose hydrogen breath test for small bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol*, 1979; 14: 333-6
  4. SOLOMONS NW. The use of H<sub>2</sub> breath-analysis tests in gastrointestinal diagnosis. *Curr Concepts Gastroenterol*, 1983; 8 (1): 30-4, 37-40.
  5. VOGELSANG H, FERENCI P, FROTZ S, et al. Acidic colonic microclimate -possible reason for false negative hydrogen breath tests. *Gastroenterology*, 1986; 90 (5): 1682
  6. GALVAO L, TRONCON L, FERNANDES M, et al. Absorcao de lactose e tolerancia a diferentes tipos de iogurtes em adultos com hipolactasia. *Arq Gastroenterol*, 1996; 33 (1): 10-6
  7. BRAND-MILLER J, MCVEAGH P, MCNEIL Y, et al. Digestion of human milk oligosaccharides by healthy infants evaluated by the lactulose hydrogen breath test. *J Ped*, 1998; 133 (1): 95-8
  8. SEVÁ-PEREIRA A, SILVA R, PEREIRA-FILHO R. Medida do H<sub>2</sub> expirado no diagnóstico da má absorcao de lactose. *Arq Gastroenterol*, 1999; 36 (1): 18-26