



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 235**

51 Int. Cl.:  
**G01N 33/569** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07075358 .7**

96 Fecha de presentación : **11.08.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1811303**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Compuestos para tratar el síndrome de intestino irritable.**

30 Prioridad: **11.08.1999 US 374142**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.10.2011**

73 Titular/es: **Cedars-Sinai Medical Center  
8700 Beverly Boulevard  
Los Ángeles, California 90048-1865, US**

72 Inventor/es: **Lin, Henry C. y  
Pimental, Mark**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 366 235 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos para tratar el síndrome de intestino irritable

**Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a técnicas médicas. Se refiere al uso para tratar el síndrome de intestino irritable en un sujeto humano.

2. Debate de la técnica relacionada

El síndrome de intestino irritable es una afección clínica de etiología poco clara.

10 El síndrome de intestino irritable (IBS) es el más común de todos los trastornos gastrointestinales, que afecta el 11-14% de los adultos y representa más del 50% de todos los pacientes con malestares digestivos. (G. Triadafilopoulos et al., Bowel dysfunction in fibromyalgia, *Digestive Dis. Sci.* 36(1):59-64 [1991]; W.G. Thompson, irritable bowel syndrome: pathogenesis and management. *Lancet* 341:1569-73 [1993]). Se piensa que solamente una minoría de la gente con IBS realmente busca tratamiento médico. Los pacientes con IBS presente con síntomas dispares, por ejemplo, dolor abdominal predominantemente relacionado con defecación, diarrea alternante y estreñimiento, 15 distensión abdominal, gas, y excesiva mucosa en la deposición.

Se ha propuesto un número de posibles causas para IBS, pero ninguna ha sido aceptada completamente. (W.G. Thompson [1993]). Estas hipótesis incluyeron una dieta occidental pobre en fibras, mal funcionamiento de la motilidad intestinal, percepción de dolor anormal, psicología o comportamiento anormal, o respuesta psicofisiológica al estrés.

20 Una dieta alta en fibras aumenta el volumen de deposición y acorta el tiempo de tránsito intestinal. Sin embargo la presencia de IBS en países occidentales, tales como China e India, y la falta de suplementos dietarios de fibras para tratar IBS en ensayos clínicos de doble ciego son inconsistentes con la "hipótesis de fibra" para la causa de IBS. (W. Bi-zhen y P. Qi-Ying, *Functional bowel disorders in apparently healthy Chinese people*, *Chin. J. Epidemiol.* 9: 345-49 [1988]; K. W. Heaton, *Role of dietary fibre in irritable bowel syndrome*. In: R.W. Read [ed.], *Irritable Bowel Syndrome*, Grune y Stratton, London, páginas 203-[1985]; W.G. Thompson et al., *Functional bowel disorders and functional dolor abdominal*, *Gastroenterol. Int.* 5:75-92 [1992]).

30 Aquellos que experimentan dolor de IBS crónico a menudo están deprimidos y ansiosos. El tratamiento con antidepresivos tricíclicos se ha utilizado para elevar el umbral de dolor de algunos pacientes con IBS. (W.G. Thompson [1993]). Abreu et al. y Rabinovich et al. enseñaron uso de antagonistas del factor liberador de corticotropina para aliviar los síntomas relacionados con el estrés, incluyendo la depresión y ansiedad, en IBS, anorexia nerviosa, y otros trastornos. (M.E. Abreu, *Corticotropin-releasing factor antagonism compounds*, Patente Estadounidense N° 5.063.245; A.K. Rabinovich et al. . *Benzoperimidine-carboxylic acids and derivatives there-of*, Patente Estadounidense N° 5.861.398). Becker et al. enseñó el uso de antagonistas de serotonina para tratar la depresión y ansiedad asociadas al IBS y otras afecciones. (D.P Becker et al., *Meso-azacyclic aromatic acid amides and esters as serotonergic agents*, Patente Estadounidense N° 5.612.366).

35 Aquellos con síntomas de IBS no han demostrado tener una estructura psicológica o psicosocial diferente de la población normal. (W.E. Whitehead et al., *Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome: comparison of community and medical clinic samples*, *Gastroenterol.* 95:709-14 [1988]). Pero muchos pacientes con IBS parecieron percibir como dolorosa la actividad intestinal normal. Por ejemplo, los pacientes con IBS experimentan actividad motora compleja de fase III. (W. E. Whitehead et al., *Tolerance for rectosigmoid distension in irritable bowel syndrome*, *Gastroenterol.* 98:1187-92 [1990]; J.E. Kellow et al., *Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome*. *Gastroenterol.* 101(6):1621-27 [1991]).

40 La motilidad intestinal en pacientes con IBS difiere de los controles normales en respuesta a diversos estímulos tales como fármacos, hormonas, alimento, y estrés emocional. (D.G. Wangel y D.J. Deller, *Intestinal motility in man, III: mechanisms of constipation and diarrhea with particular reference to the irritable bowel*, *Gastroenterol.* 48:69-84 [1965]; R.F. Harvey y A.E. Read, *Effect of cholecystokinin on colon motility on and symptoms inpatients with irritable bowel syndrome*. *Lancet* i: 1-3 [1973]; R.M. Valori et al., *Effects of different types of stress and "prokinetic drugs" on the control of the fasting motor complex in humans*, *Gastroenterol.* 90:1890-900 [1986]).

45 Evans et al. y Gorard y Farthing reconocieron que el síndrome de intestino irritable está frecuentemente asociado a la motilidad gastrointestinal desordenada. (P.R. Evans et al., *Gastroparesis and small bowel dysmotility in irritable bowel syndrome*, *Dig. Dis. Sci.* 42 (10):2087-93 [1997]; DA. Gorard y M.J. Farthing, *Intestinal motor function in irritable bowel syndrome*, *Dig. Dis.* 12(2):72-84 [1994]). El tratamiento dirigido a la dismotilidad intestinal en IBS incluye el

5 uso de antagonistas de serotonina (D.P Becker et al., Meso-azacyclic aromatic acid amides and esters as serotonergic agents, Patente Estadounidense N° 5.612.366; M. Ohta et al., Method of treatment of intestinal diseases, Patente Estadounidense N°5.547.961) y antagonistas de la colecistoquinina (Y. Sato et al., Benzodiazepine derivatives, Patente Estadounidense N° 4.970.207; H. Kitajima et al., Thienylazole compound and thienotriazolodiazepine compound, Patente Estadounidense N° 5.760.032). Pero el índice de motilidad colónica, actividad mioeléctrica alterada en el colon, y dismotilidad del intestino delgado no han probado ser herramientas de diagnóstico confiables, debido a que no son específicas de IBS. (W. G. Thompson [1993]).

Debido a que no ha habido ninguna causa subyacente para IBS, el tratamiento de IBS ha sido básicamente dirigido a síntomas de dolor, estreñimiento o síntomas de diarrea.

10 Por ejemplo, la administración de la hormona polipéptida relaxina, utilizada para relajar los músculos involuntarios de los intestinos, es un tratamiento enseñado para aliviar el dolor asociado al IBS. (S.K. Yue, Method of treating myofascial pain syndrome with relaxin, Patente Estadounidense N°5.863.552).

15 Borody et al. enseñó el uso de una preparación laxante que contenía picosulfato para tratar el estreñimiento en IBS, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, y infecciones intestinales bacterianas crónicas o agudas. (T.J. Borody et al., Picosulfate-containing preparation for colonic evacuation, Patente Estadounidense N°5. 858.403). Borody también enseñó el uso de un agente antiinflamatorio para tratar IBS. (T.J. Borody, Treatment of non-inflammatory and non-infectious bowel disorders, Patente Estadounidense N° 5.519.014). Además, el estreñimiento en IBS ha sido tratada con compuestos de amidinourea. (J. Yelnosky et al., Amidinoureas for treating irritable bowel syndrome, Patentes Estadounidenses N°4.701.457 y 4.611.011).

20 Kuhla et al. enseñó el uso de compuestos de triazinona para aliviar los síntomas de IBS de estreñimiento, diarrea, y dolor abdominal. (D.E. Kuhla et al., Triazinones for treating irritable bowel syndrome, Patente Estadounidense N° 4.562.188). Y Kitazawa et al. enseñó el uso de compuestos de ácido nafti- y fenil- sulfonilalcanoico para tratar los síntomas de IBS. (M. Kitazawa et al., Naphthysulfonylalkanoic acid compounds and pharmaceutical compositions thereof, Patente Estadounidense N° 5.177.069; M. Kitazawa et al., Phenylsulfonylalkanoic acid compounds and pharmaceutical compositions thereof, Patente Estadounidense N°5.145.869). Day enseñó un tratamiento de IBS que incluía la administración de un polímero de unión a aniones y un polímero hidrofílico. (C.E. Day, Method for treatment of irritable bowel syndrome, Patente Estadounidense N° 5.380.522). Y Borody et al. enseñó el uso de derivados de ácido salicílico para tratar IBS. (T.J. Borody et al., Treatment of non-inflammatory and non-infectious bowel disorders, Patente Estadounidense N°5.519.014).

30 También se ha ensayado un abordaje probiótico para el tratamiento de IBS. Por ejemplo, Allen et al. describió el uso de una cepa de *Enterococcus faecium* para aliviar los síntomas. (W.D. Allen et al., Probiotic containing *Enterococcus faecium* strain NCIMB 40371, Patente Estadounidense N° 5.728.380 y Probiotic, Patente Estadounidense N° 5.589.168). Borody enseñó un método para tratar el síndrome de intestino irritable mediante al menos la eliminación parcial de la microflora intestinal existente mediante lavado y reemplazo con una nueva comunicada bacteriana introducida mediante inóculo fecal de un dador humano de detección de enfermedad o mediante una composición que comprende las especies *Bacteroides* y *Escherichia coli*. (T.J. Borody, Treatment of gastro-intestinal disorders with a fecal composition or a composition of bacteroides and *E. coli*, Patente Estadounidense N°5.443.826).

El dolor es un síntoma común asociado al síndrome de intestino irritable.

40 Si bien la experiencia de dolor está entrelazada con las emociones, memoria, cultura y situación psicosocial de una persona (D.A. Drossman y W.G. Thompson, irritable bowel syndrome: a graduated, multicomponent treatment approach, *Ann. Intern. Med.* 116:1009-16 [1992]), la evidencia muestra que ciertas respuestas inmunes mediadas por citoquina pueden afectar la percepción de dolor. Las citoquinas pueden liberarse en respuesta a una variedad de irritantes y pueden modular la percepción de dolor. Por ejemplo, la exposición de las células epiteliales humanas a irritantes, incluyendo pH ácido, da como resultado una liberación de citoquinas inflamatorias IL-6, IL-8, y TNF- $\alpha$  mediada por receptores, (B. Veronesi et al., Particulate Matter initiates inflammatory cytokine release by activation of capsaicin and acid receptors in a human bronchial epithelial cell line, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 154:106-15 [1999]). Los receptores irritantes en las superficies celulares, por ejemplo, receptores sensibles a los estímulos dañinos, tales como capsaicina y pH, median la liberación de citoquinas y también median la liberación de neuropéptidos de las fibras nerviosas sensoriales, que se sabe que da como resultado procesos inflamatorios neurogénicos e hiperalgesia (sensibilidad excesiva al dolor). (Id.; R.O.P. de Campos et al., Systemic treatment with *Mycobacterium bovis bacillus calmett-guerin* (BCG) potentiates kinin B1 receptor agonist-induced nociception and oedema formation in the formalin test in mice, *Neuropeptides* 32(5):393-403 (1998)).

55 La percepción de dolor, también está influenciada por la mediación de receptores B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub> de quinina, que se unen a péptidos denominados quininas, por ejemplo, el nonapeptido bradiquinina o el decapeptido calidina (lisil

bradiquinina). Si bien el mecanismo preciso de acción es desconocido, las quininas causan la liberación de otros mediadores pro-inflamatorios e hiperalgésicos tales como neuropéptidos. Las citoquinas IL-1 ( $\alpha$  y  $\beta$ ), IL-2, IL-6, y TNF- $\alpha$  se piensa que activan el receptor B<sub>1</sub> de quinina, y de ese modo pueden contribuir a la potenciada percepción de dolor. (R.O.P. de Campos et al. [1998]. La endotoxina de *Escherichia coli* significativamente activó las respuestas al dolor inflamatorio y neurogénico mediados por el receptor B<sub>1</sub> de quinina en animales. (M.M. Campos et al., Expression of B1 kinin receptors mediating paw oedema formalin-induced nociception. Modulation by glucocorticoids, *Can. J. Physiol.Pharmacol.* 73:812-19 [1995]).

También se ha demostrado que IL-1p, IL-6, y TNF- $\alpha$ , administrados a cerebro de mamífero, pueden modular la percepción de dolor a través de procesos dependientes de prostaglandina. (T. Hori et al., Pain modulatory actions of cytokines and prostaglandin E2 in the Brain, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 840:269-81 [1998]). Los granulocitos que se acumulan en casi todas las formas de inflamación, son amplificadores no específicos y efectores de respuestas inmunes específicas, y también pueden modular la percepción de dolor. Los neutrófilos, un tipo de célula de granulocito, se sabe que se acumulan en respuesta a IL-1 $\beta$  y la acumulación de neutrófilos juega un rol positivo crucial en el desarrollo de hiperalgesia inducida por el factor de crecimiento nervioso (NGF). (G. Bennett et al., Nerve growth factor induced hyperalgesia in the rat hind paw is dependent on circulating neutrophils, *Pain* 77 (3):315-22 [1998]; véase también E. Feher et al., Direct morphological evidence of neuroimmunomodulation in colonic mucosa of patients with Crohn's disease, *Neuroimmunomodulation* 4(5-6):250-57 [1997]).

La hiperalgesia (visceral, musculoesquelética, y/o cutánea) es una observación clínica común en IBS. Tanto como el 60% de los sujetos con IBS han reducido los umbrales sensoriales para la distensión rectal. (H. Mertz et al., Altered rectal perception is a biological marker of patients with the irritable bowel syndrome, *Gastroenterol.* 109: 40-52 [1995]). Si bien la etiología para esta hiperalgesia ha permanecido evasiva, se ha llegado a la hipótesis de que existe una sensibilización de las vías aferentes en IBS. (E.A. Mayer et al., Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia, *Gastroenterol* 1994;107: 271-93 [1994]; L. Bueno et al., Mediators and pharmacology of visceral sensitivity: from basic to clinical investigations. *Gastroenterol.* 112:1714-43 [1997]).

Nunca se ha realizado ninguna asociación entre cualquiera de las categorías de diagnóstico precedentes y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO). SIBO, también conocido como sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBBO), es una afección anormal en la que la bacteria entérica aerobia y anaerobia del colon prolifera en el intestino delgado, que normalmente está libre de contaminación bacteriana. SIBO se define como mayor que 10<sup>6</sup> CFU/ml de efluente de intestino delgado (R.M. Donaldson, Jr., Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function, *N. Engl. J. Med.* 270:938-45 [1964]). Típicamente, los síntomas incluyen dolor abdominal, distensión abdominal, gas y alteración en los hábitos intestinales, tales como estreñimiento y diarrea.

SIBO, hasta recientemente, mayormente se ha sospechado en sujetos con significativas secuelas de malabsorción. La mayoría de los casos descritos de SIBO incluyen alteraciones anatómicas tales como obstrucción física (E.A. Deitch et al., Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection, *Am. J. Surg.*159:394 [1990]), cambios quirúrgicos (por ejemplo, L.K. Enander et al., The aerobic and anaerobic microflora of the gastric remnant more than 15 years after Billroth 11 resection, *Scand. J. Gastroenterol.* 17:715-20 [1982]), comunicación directa del intestino delgado con contenidos colónicos tales como fístulas (O. Bergesen et al., Is vitamin B12 malabsorption in bile fistula rats due to bacterial overgrowth? A study of bacterial metabolic activity in the small bowel, *Scand. J. Gastroenterol.* 23: 471-6 [1988]) y disfunción de la válvula ileocecal (quirúrgica o no) (W.O. Griffin, Jr, et al., Prevention of small bowel contamination by ileocecal valve, *S. Med. J.*64: 1056-8 [1971]; P. Rutgeerts et al., Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease, *Eur. J. Clin. Invest.* 11: 199-206 [1981]). Menos comúnmente, SIBO se ha asociado a la pancreatitis crónica (E. Trespi and A. Ferrieri, Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis, *Curr. Med. Res. Opin.* 15:47-52 [1999]), hipocloridria (por ejemplo, S.P. Pereira et al., Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly, *Aliment. Pharmacol. Ther.*12:99-104 [1998]), e inmunodeficiencia (C. Pignata et al., Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes, *Gut* 31:879-82 [1990]; G.M. Smith et al., Small intestinal bacterial over-growth in patients with chronic lymphocytic leukemia, *J. Clin. Pathol.* 43:57-9 [1990]).

SIBO se ha asociado a infecciones de la cavidad abdominal en casos de cirrosis alcohólica. (F. Casafont Morencos et al., Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 40(6):1252-1256 [1995]; J. Chesta et al., Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis, *Hepatology* 17 (5):828-32 [1993]; C.S. Chang et al., Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis, *Hepatology* 28(5):1187-90 [1998]). SIBO también se ha asociado a síntomas de diarrea crónica, anorexia o náuseas en pacientes de edad avanzada, y les informa que la frecuencia del sobrecrecimiento en sujetos arriba de 75 años es tan alta como el 79% aún en ausencia de indicios clínicamente evidentes de sobrecrecimiento o aclorhidria. (S.M. Riordan et al., Small intestinal bacterial overgrowth in the symptomatic elderly, *Am. J. Gastroenterol.* 92 (1):47-51 [1997]). SIBO también está asociado a síntomas digestivos crónicos en niños, especialmente infantes por debajo

de los dos años de edad (D. De Boissieu et al., Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic digestive diarrhea, dolor abdominal, or both, J. Pediatr. 128(2): 203-07 [1996]), y con diarrea crónica después del trasplante de hígado en niños. (D.R. Mack et al., Small bowel bacterial overgrowth as a cause of chronic diarrhea after liver transplantation in children, Liver Transpl. Surg. 4 (2):166-69 [1998]).

5 Aunque se sabe que la enteropatía diabética (F. Goldstein et al., Diabetic diarrhea and steatorrhea. Microbiologic and clinical observations. Ann. Intern. Med. 1970;72:215-8 [1970]), pseudoobstrucción intestinal idiopática (A.J. Pearson et al., Intestinal pseudo-obstruction with bacterial overgrowth in the small intestine, Am. J. Dig. Dis. 14:200-05 [1969]) y escleroderma (I.J. Kahn et al., Malabsorption in intestinal scleroderma: Correction with antibiotics, N. Engl. J. Med. 274: 1339-44 [1966]) producen alteraciones de motilidad lo que lleva a SIBO. Dos informes previos han  
10 examinado la motilidad del intestino delgado entre sujetos con SIBO anatómicamente y médicamente sin afectación. (G. Vantrappen et al., The interdigestive motor complex of normal subjects and patients with bacterial overgrowth of the small intestine, J. Clin. Invest. 59: 1158-66 [1977]; P.O. Stotzer et al., Interdigestive and postprandial motility in small-intestinal bacterial overgrowth, Scand. Gastroenterol. 31:875-80 [1996]). Estos autores sugieren que la mayoría de los sujetos con SIBO en ausencia de otras afecciones de predisposición, carecen de la fase III de motilidad  
15 interdigestiva durante los registros a corto plazo.

La fase III de motilidad interdigestiva es un período de contracciones físicas que se propagan a través de la longitud del intestino delgado, aproximadamente una vez cada  $87,2 \pm 5,4$  minutos en estado de ayuno. (E.E. Soffer et al., Prolonged ambulatory duodeno-jejunal manometry in humans: Normal values and gender effect, Am. J. Gastroenterol. 9:1318-23 [1998]). En ayuno es responsable de barrer el residuo incluyendo contaminantes del  
20 intestino delgado, tales como bacterias acumuladas, en el colon en preparación para la próxima comida. (V.B. Nieuwenhuijs et al., The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats, Ann. Surg. 228: 188-93 [1998]; E. Husebye, Gastrointestinal motility disorders and bacterial overgrowth, J. Intern. Med. 237:419-27 [1995]). El péptido endógeno, motilina, está involucrado en la mediación de este evento. (G. Vantrappen et al., Motilin and the interdigestive migrating motor  
25 complex in man, Dig. Dis. Sci. 24:497-500 [1979]). Se cree que otros agentes proquinéticos, tales como eritromicina, actúan sobre el receptor motilina y han demostrado que inducen rápidamente un evento de motilidad interdigestiva en perros y seres humanos. (M.F. Otterson and S.K. Sarna, Gastrointestinal motor effect of erythromycin, Am. J. Physiol. 259: G355-63; T. Tomomasa et al., Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract, Dig. Dis. Sci. 31 : 157-61 [1986]).

30 Sigue habiendo una necesidad de un factor causal subyacente, al que pueda dirigirse el ensayo diagnóstico y tratamiento, para el síndrome de intestino irritable.

Este y otros beneficios de la presente invención se describen en la presente memoria.

### **Resumen de la invención**

35 La presente invención se refiere a antibióticos seleccionados de neomicina y rifaximina para el uso en el tratamiento de síndrome de intestino irritable (IBS), donde el antibiótico erradica al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO).

La presente invención se refiere al uso para el tratamiento de síndrome de intestino irritable, incluyendo un régimen terapéutico para erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Este régimen de terapia incluye el tratamiento con antibióticos seleccionados de neomicina y rifaximina para erradicar al menos  
40 parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. El tratamiento mejora los síntomas, incluyendo hiperalgesia relacionada con SIBO y el síndrome de intestino irritable.

Estas y otras ventajas y características de la presente invención se describirán más completamente en una descripción detallada de las realizaciones preferibles que siguen.

### **Breve descripción de los dibujos**

45 La Figura 1 muestra una escalas visuales analógicas informadas por sujetos con IBS y SIBO antes y después del tratamiento con antibiótico.

La Figura 2 muestra escalas analógicas visuales de sujetos con IBS y SIBO en un estudio piloto, antes y después del tratamiento con antibiótico.

### **Descripción detallada de las realizaciones preferibles**

50 El método para diagnosticar el síndrome de intestino irritable incluye detectar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado en un sujeto humano que tiene al menos un síntoma asociado al un diagnóstico

sospechado de IBS.

En conformidad con el método, la detección de SIBO en el sujeto humano corrobora el diagnóstico sospechado sostenido por un médico calificado quien, previo a la detección de SIBO en el sujeto humano, sospecha a partir de más evidencia clínica que el sujeto humano posee síndrome de intestino irritable.

- 5 Mediante la aplicación del método, el diagnóstico sospechado se corrobora, es decir, se conforma, sostiene, sub-basa, soporta, evidencia, fortalece, afirma o se hace más firme.

10 El médico experto es consciente de los criterios diagnósticos recientes apropiados por los que se alcanza un diagnóstico sospechado. Estos criterios diagnósticos se basan en una presentación de síntoma(s) por un sujeto humano. Por ejemplo, estos criterios incluyen, pero no se limitan a, los criterios de Roma para IBS (W.G. Thompson, Irritable bowel syndrome: pathogenesis and management, *Lancet* 341:1569-72 [1993]) y los criterios para CFS establecidos por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). (K. Fukuda et al., The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study, *Ann. Intern. Med.* 121:953-59 [1994]).

15 La detección de la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (es decir, SIBO) se logra mediante cualquier método apropiado. Por ejemplo, un método preferible para detectar SIBO es el ensayo de hidrógeno en respiración. (Por ejemplo, P. Kerlin y L. Wong, Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine, *Gastroenterol.* 95(4):982-88 [1988]; A. Strocchi et al., Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H<sub>2</sub> criteria, *Gastroenterol.* 105(5):1404-1410 [1993]; D. de Boissieu et al., [1996]; P.J. Lewindon et al., Bowel dysfunction in cystic fibrosis: importance of breath testing, *J. Paediatr. Child Health* 34 (1):79-82 [1998]). Los ensayos de hidrógeno en respiración o metano en respiración se basan en el hecho de que muchas bacterias obligadamente o facultativamente encontradas en el tracto gastrointestinal producen cantidades detectables de hidrógeno o gas metano como productos de fermentación a partir de un sustrato consumido por el huésped, en ciertas circunstancias. Los sustratos incluyen azúcares tales como lactulosa, xilosa, lactosa, o glucosa. El hidrógeno o metano producido en el intestino delgado después ingresa al torrente sanguíneo del huésped y son exhalados gradualmente.

25 Típicamente, después de un ayuno durante la noche, el paciente traga una cantidad controlada de azúcar, tal como lactulosa, xilosa, lactosa, o glucosa, y se toman muestras de respiración en intervalos de tiempo frecuentes, típicamente cada 10 a 15 minutos durante un período de dos a cuatro horas. Las muestras se analizan mediante cromatografía gaseosa o mediante las técnicas apropiadas, solas o en combinación. Las representaciones de hidrógeno en respiración en pacientes con SIBO típicamente muestran un pico doble, es decir, un pico de hidrógeno temprano más pequeño seguido por un pico de hidrógeno más grande, pero un único pico de hidrógeno también es un indicador útil de SIBO, si el hidrógeno en respiración pico excede el intervalo normal de hidrógeno para un protocolo de ensayo particular. (Véase, G. Mastropaolo and W.D. Rees, Evaluation of the hydrogen breath test in man: definition and elimination of the early hydrogen peak, *Gut* 28(6):721-25 [1987]).

35 Una fracción variable de la población no exhala gas hidrógeno apreciable durante la fermentación intestinal de lactulosa; la microflora intestinal de estos individuos produce en vez más metano. (G. Corazza et al., Prevalence and consistency of low breath H<sub>2</sub> excretion following lactulose ingestion. Possible implications for the clinical use of the H<sub>2</sub> breath test, *Dig. Dis. Sci.* 38 (11):2010-16 [1993]; S. M. Riordan et al., The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth, *Am. J. Gastroenterol.* 91 (9):1795-1803 [1996]). En consecuencia, en el caso de un resultado inicial negativo para el hidrógeno en respiración, o como precaución, los contenidos de metano y/o dióxido de carbono en cada muestra de respiración se miden opcionalmente, así como hidrógeno, o se utiliza opcionalmente un sustrato distinto de lactulosa. También, en carácter de un control, la presencia de SIBO es demostrada por una reducción relativa en los valores de exhalación de hidrógeno pico para un sujeto individual después del tratamiento antimicrobiano, en conformidad con la presente invención, en comparación con los valores de pretratamiento.

45 Otro método preferible para detectar el sobrecrecimiento bacteriano es por cromatografía gaseosa con espectrometría en masa y/o detección por radiación para medir las emisiones de respiración del dióxido de carbono, metano, o hidrógeno etiquetados con isótopos, después de la administración de un sustrato etiquetado con isótopos que es metabolizable por las bacterias gastrointestinales pero pobremente digeribles por el huésped humano, tales como lactulosa, xilosa, manitol, o urea. (Por ejemplo, G.R. Swart and J.W. van den Berg, <sup>13</sup>C breath test in gastrointestinal practice, *Scand. J. Gastroenterol. [Suppl.]* 225:13-18 [1998]; S.F. Dellert et al., The <sup>13</sup>C-xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 25(2): 153-58 [1997]; C.E. King and P.P. Toskes. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth, *Crit. Rev. Lab. Sci.* 21 (3):269-81 [1984]). Un sustrato pobremente digerible es uno para el que hay una falta relativa o absoluta de capacidad en un ser humano para la absorción del mismo o para la degradación enzimática o catabolismo del mismo.

55 Las etiquetas isotópicas apropiadas incluyen <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C. Para medir metano o dióxido de carbono, las etiquetas

isotópicas apropiadas también pueden incluir  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$  o  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , siempre que el sustrato sea sintetizado con la etiqueta isotópica colocada en una ubicación metabólicamente apropiada en la estructura del sustrato, es decir, una ubicación donde la biodegradación enzimática por la microflora intestinal genera que la etiqueta isotópica sea secuestrada en el producto gaseoso. Si la etiqueta isotópica seleccionada es un radioisótopo, tal como  $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ , o  $^{15}\text{O}$ , las muestras de respiración pueden analizarse mediante cromatografía gaseosa con medios de detección de radiación apropiados. (Por ejemplo, C.S. Chang et al., Increased accuracy of the carbon-14 D-xylose breath test in detecting small-intestinal bacterial overgrowth by correction with the gastric emptying rate, *Eur. J. Nucl. Med.* 22(10):1118-22 [1995]; C.E. King and P.P. Toskes, Comparison of the 1-gram [ $^{14}\text{C}$ ]xylose, 10-gram lactulose-H<sub>2</sub>, and 80-gram glucose-H<sub>2</sub> breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterol.* 91(6):1447-51 [1986]; A. Schneider et al., Value of the  $^{14}\text{C}$ -D-xylose breath test in patients with intestinal bacterial overgrowth, *Digestion* 32(2):86-91 [1985]).

Otro método preferible para detectar sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es muestreo intestinal directo del sujeto humano. El muestreo directo se realiza por intubación seguida por raspado, biopsia, o aspiración de los contenidos del lumen intestinal, incluyendo el lumen del duodeno, yeyuno o ilion. El muestreo es de cualquiera de los contenidos del lumen intestinal incluyendo material de naturaleza celular, fluida, fecal, o gaseosa, o el muestreo es de la misma pared luminal. El análisis de la muestra para detectar el sobrecrecimiento bacteriano es mediante técnicas microbiológicas convencionales incluyendo microscopía, cultivo, y/o técnicas de numeración celular.

Otro método preferible para detectar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es mediante inspección visual endoscópica de la pared del duodeno, yeyuno, y/o ilion.

Los anteriores son ejemplos meramente ilustrativos y no exhaustivos de los métodos para detectar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

La presente invención se refiere a antibióticos seleccionados de neomicina y rifaximina para el uso en el tratamiento de síndrome de intestino irritable, y erradicar al menos parcialmente el SIBO.

Después de que la afección SIBO es erradicada al menos parcialmente, típicamente dentro de un par de semanas, hay una mejora en los síntomas del síndrome de intestino irritable.

Es un beneficio del presente tratamiento que después del tratamiento, los sujetos informan en forma rutinaria que se sienten mejor de lo que se habían sentido en años.

La erradicación de SIBO al menos parcialmente se logra mediante un antibiótico seleccionado de neomicina y rifaximina, que puede administrarse por vía oral, intravenosa, o rectal. (R.K. Cleary [1998]; CP. Kelly y J.T. LaMont, Clostridium difficile infection, *Annu. Rev. Med.* 49:375-90 [1998]; C.M. Reinke and C.R. Messick, Update on Clostridium difficile induced colitis, Part 2, *Am. J. Hosp. Pharm.* 51(15):1892-1901 [1994]).

Opcionalmente, después de la erradicación al menos parcial del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, puede continuarse el uso de agentes antimicrobianos para prevenir el desarrollo adicional o reincidencia de SIBO.

Los anteriores son meramente ilustrativos de los medios apropiados mediante los que el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado se erradica al menos parcialmente mediante el tratamiento en conformidad con el presente método.

Los métodos representativos de administración incluyen dar, proporcionar, alimentar o alimentarse a la fuerza, dispensar, insertar, inyectar, infundir, prescribir, suministrar, tratar con, tomar, tragar, comer o aplicar.

La erradicación del sobrecrecimiento bacteriano se determina mediante los métodos de detección descritos más arriba, particularmente en comparación con los resultados registrados a partir de la detección previa al tratamiento. Después de erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano, en conformidad con el presente uso, el/los síntomas del síndrome de intestino irritable se mejora/n. La mejora en un síntoma/s típicamente se determina mediante autoreporte por el sujeto humano, por ejemplo por puntuación VAS u otro cuestionario. La mejora en el funcionamiento social, profesional o académico, por ejemplo, en casos de ADHD o depresión también puede ser informada por otros u puede ser observada por el clínico.

La invención ahora describirá en mayor detalle mediante referencia a los siguientes ejemplos no restrictivos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Composición de la base de datos:

Se reunieron los datos de 202 sujetos humanos del Programa de Motilidad GI del Centro Médico Cedars-Sinai GI

quienes completaron un cuestionario extensivo de antecedentes de salud. Estos pacientes fueron todos derivados al ensayo de hidrógeno lactulosa en respiración (LBHT) por más de 30 gastroenterólogos particulares. Estos pacientes fueron seleccionados por sus gastroenterólogos para pasar por el ensayo de respiración, debido a que tenían síntomas compatibles con SIBO. Sin embargo, el cuestionario se concentró en los factores de riesgo generales, afecciones asociadas, y síntomas encontrados en estos pacientes y no específicamente la incidencia de SIBO. Después de la terapia con antibiótico, 59 sujetos realmente regresaron para un LBHT de seguimiento y un cuestionario de seguimiento. Esto probablemente resultó en una desestimación de receptividad al tratamiento, debido a que sólo aquellos que no respondieron adecuadamente probablemente regresaron para evaluar la erradicación de SIBO.

10 Ejemplo 2: Ensayo de hidrógeno en respiración.

Se ensayaron los sujetos después de un ayuno durante toda la noche. En el tiempo cero, cada sujeto tragó 15 ml de la fórmula Chronulac, administrando 10 g de lactulosa; cada 5-20 minutos a partir de ese momento, durante 2-4 horas, se tomó una muestra de respiración espiratoria final de 50 cm<sup>3</sup> con una bolsa de muestreo hermética. Cada muestra de respiración después se analizó en cuanto a contenido de hidrógeno con una cromatografía gaseosa (Quintron Model DP, Quintron Instrument Co., Division of E.F. Brewer Co, Menomonee Falls. WI 53051), estandarizada que utiliza un estándar QuinGas según las instrucciones del fabricante. Los picos de hidrógeno se representaron antes y después de un régimen de tratamiento antimicrobiano para la comparación. El intervalo normal para el segundo pico de hidrógeno fue 0 a 20 ppm.

Ejemplo 3: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de intestino irritable.

20 Los doscientos dos (202) sujetos humanos se evaluaron en cuanto a SIBO con LBHT. De los 202 sujetos en la base de datos, 95 reclamaban que se les había dado un diagnóstico de IBS. Además, se utilizó un cuestionario sobre síntomas para determinar si estos sujetos completaron los criterios de Roma para IBS, y cuatro de los sujetos no cumplían con los criterios de Roma. La enfermedad de Crohn estaba presente en 14 de los sujetos y cuatro tenían un antecedente de colitis ulcerativa. Después fueron excluidos estos 22 sujetos, permanecieron 73 sujetos.

25 Entre los 107 sujetos que declararon que no se les había dado previamente un diagnóstico de IBS, 78 cumplían con los criterios de Roma. Después de que se excluyeron 21 que habían tenido enfermedad de Crohn, cinco que habían tenido colitis ulcerativa y uno con tránsito intestinal corto, permanecieron 51 sujetos. Los datos recopilados de estos sujetos se combinaron con los datos de los 73 sujetos previos con IBS sospechado, produciendo un total de 124 de los 202 (61%) sujetos originales con un diagnóstico sospechado de IBS.

30 De los 124, 92 (74%) dieron positivo para SIBO. Sin embargo, de los 32 sujetos que cumplían con los criterios de Roma, que fueron negativos para SIBO, 14 habían sido tratados con antibióticos dentro de 3 meses previo a LBHT. Por ello, la incidencia de SIBO entre los 110 sujetos no tratados fue 92 (84%), lo que mostró una fuerte asociación entre un diagnóstico sospechado de IBS y la presencia de SIBO.

35 Después del tratamiento con neomicina (500 mg dos veces por día durante diez días), 23 de estos 92 regresaron para el ensayo de seguimiento. En una escala visual analógica (VAS), a los sujetos se les solicitó clasificar su grado de mejora posterior al tratamiento. Estos 23 sujetos informaron un 60 ± 31 % de mejora, aunque 17 solamente tuvieron una erradicación parcial de SIBO, en base a sus resultados de LBHT. (Figura 1).

40 Hubo una probable parcialidad de selección en la base de datos debido al hecho de que los sujetos fueron derivados a LBHT, porque sus médicos sospechaban que tenían SIBO. Para corregir esta parcialidad, también se condujo un estudio piloto observando la incidencia del sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con IBS. A todos los pacientes entre las edades de 18 y 65 derivados al Programa de Motilidad GI Cedars-Sinai que cumplían con los criterios de Roma en cuanto a IBS, y quienes habían tenido un GI superior previo (intestino delgado) con seguimiento (es decir, análisis por imágenes con Gastrografina o bario) a la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, se les solicitó que se presentaran al laboratorio de motilidad GI para LBHT. Ocho sujetos humanos con un diagnóstico sospechoso de IBS, en base a los criterios de Roma, fueron probados para SIBO, mediante la utilización de LBHT tal como se describe en el Ejemplo 2. Se encontró que siete de estos pacientes (87,5%) tenían SIBO en base a picos de hidrógeno en un intervalo de 80-250 ppm de hidrógeno. Seis de los 7 sujetos que tuvieron ensayos positivos para SIBO regresaron aproximadamente 10 días después de completar un curso de 10 días de neomicina tal como se describió anteriormente. Tratamiento con neomicina erradicó por completo SIBO en cada uno de los seis sujetos, en base a picos de hidrógeno de respiración posterior al tratamiento en el rango normal de 0-20 ppm. Los seis sujetos informaron una mejora promedio de sus síntomas de IBS de 65.28% (intervalo: 10-100%) en la puntuación VAS. La Figura 2 muestra VAS para los seis sujetos, en base a una escala de 0-5, donde 0 implica ningún dolor y 5 el mayor dolor de la vida. Esta claro a partir de estos resultados que al menos la erradicación parcial del sobrecrecimiento bacteriano da como resultado una mejora en los síntomas gastrointestinales incluyendo distensión abdominal, gas, diarrea, dolor abdominal, sensación de evacuación incompleta y aún

estreñimiento, asociados al IBS. Adicionalmente, los síntomas extraintestinales significativos de IBS, tales como dolor de articulaciones y fatiga, también fueron mejorados sustancialmente, y el grado de mejora fue mayor en sujetos que tuvieron erradicación completa de SIBO.

Ejemplo de referencia 4: Diagnóstico y tratamiento de fibromialgia y síndrome de fatiga crónica.

- 5 **Fibromialgia:** De los 202 pacientes en la base de datos. 37 (18%) tuvieron un diagnóstico sospechado de fibromialgia. De estos 37, 28 dieron positivo para SIBO. Sin embargo, de los nueve que dieron negativo para SIBO, seis habían tomado antibióticos dentro de los 3 meses anteriores, y fueron excluidos. Por ello, 28 de los 30 (93%) de los sujetos con fibromialgia sospechada tenían SIBO, demostrando una fuerte asociación entre un diagnóstico sospechado de fibromialgia y la presencia de SIBO.
- 10 Después del tratamiento con neomicina (500 mg dos veces por día, tratamiento de 10 días), diez de estos 28 sujetos regresaron, y el LBHT posterior al tratamiento confirmó que SIBO había sido erradicado al menos parcialmente. Estos diez sujetos informaron una mejora general del  $63 \pm 19\%$  en sus síntomas mediante puntuación VAS. La Figura 3 compara la puntuación VAS en cuanto a diversos síntomas informados por los sujetos con un diagnóstico sospechado de fibromialgia antes y después del tratamiento con neomicina. Los síntomas incluyeron
- 15 distensión abdominal, gas, diarrea, dolor de articulaciones y fatiga al tratamiento. A los sujetos se les pidió identificar el síntoma mucho más mejorado. Cinco sujetos informaron que el dolor fue el más mejorado; tres sujetos informaron que el nivel de fatiga fue el más mejorado, y los otros dos informaron que sus malestares abdominales fueron lo que más mejoró. Hubo una correlación negativa entre el grado de mejora en la puntuación VAS y la cantidad de hidrógeno residual pico visto en LBHT. (Pearson=-0,689, p=0,02; Figura 4).
- 20 Posteriormente, cuarenta y seis sujetos humanos con FM (criterios ACR) ingresaron a un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego. Cada sujeto pasó por LBHT, un examen de puntos sensible y completaron un cuestionario al inicio (evaluación basal) y en cada visita posterior. Los sujetos fueron randomizados para recibir neomicina (500 mg dos veces por día, en forma líquida) o un placebo de aspecto idéntico, durante 10 días. Después de la finalización de este tratamiento, los sujetos con SIBO persistente recibieron antibióticos (etiqueta
- 25 abierta) hasta que se confirmó la erradicación al menos parcialmente por LBHT. Se utilizó ensayo T para comparar las puntuaciones de síntomas de los pacientes cuya afección de SIBO fue erradicada al menos parcialmente con aquellos cuyo SIBO no fue erradicado al menos parcialmente. Se encontró que cuarenta y dos de los 46 pacientes FM (91,3%) tenían SIBO. Seis de 20 pacientes (30%) en el grupo de neomicina lograron la completa erradicación al menos parcialmente en el brazo ciego. Solamente 6 sujetos no mostraron ninguna diferencia en la puntuación de
- 30 síntomas antes y después del tratamiento de 10 días. Veintiocho sujetos fueron al tratamiento con etiqueta abierta, donde 17 (60,7%) lograron la completa erradicación al menos parcialmente de SIBO. Cuando las puntuaciones de síntomas después de la erradicación de SIBO al menos parcialmente en el tratamiento abierto o doble ciego se compararon con la evaluación basal, hubo significativa mejora en los puntos sensibles. La Puntuación de Puntos Sensibles, Escala de Depresión de Hamilton, Cuestionario del Impacto de Fibromialgia (FIQ), escala de Depresión
- 35 Beck, Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ), Dolor-VAS, Memoria/Concentración- VAS y Calidad de Vida por IBS (QOL). (Datos iniciales en la Tabla 1). Estos resultados confirman que SIBO está asociado a la fibromialgia, y que la erradicación de SIBO al menos parcialmente mejora los síntomas en fibromialgia.

Tabla 1. Puntuaciones de Síntomas Seleccionados. Ensayo controlado con placebo, randomizado, doble ciego con sujetos a los que se les diagnosticó fibromialgia.

		SIBO erradicado (n=25)			SIBO no erradicado (p=15)		Erradicado vs. no erradicado
Observación	Evaluación basal	erradicado	Valor P	Evaluación basal	erradicado	Valor P	Valor P
Puntos sensibles (TP)	13,3 ± 2,9	10,3 ± 4,2	0,01	13,6 ± 2,0	12,1 ± 4,1	NS	NS
Puntuación de TP	20,3 ± 7,0	15,0 ± 9,1	0,01	23,7 ± 8,0	19,9 ± 9,7	NS	NS
FIQ	66,8 ± 18,2	49,5 ± 17,7	0,0001	72,7 ± 19,9	64,1 ± 20,9	0,04	0,02

(Continuación)

Dolor-VAS (mm)	80,7 ± 22,7	52,4 ± 28,5	0,00005	87,5 ± 19,6	76,2 ± 25,2	NS	0,01
HAQ	42,4 ± 10,5	37,7 ± 10,1	0,005	45,1 ± 11,2	43,9 ± 12,1	NS	NS

5 Síndrome de fatiga crónica: Treinta de 202 sujetos en la base de datos (15,9%) habían recibido un diagnóstico de síndrome de fatiga crónica. De estos 30 sujetos, 21 (70%) tenían SIBO según lo indicado por LBHT, pero cuatro de nueve sin SIBO habían tomado recientemente antibióticos. Por ello, la frecuencia de SIBO fue 21 de 26 (81 %) sujetos con un diagnóstico de CFS. Después del tratamiento con neomicina (500 mg dos veces por día, tratamiento de 10 días), nueve de los 21 sujetos diagnosticados con CFS, regresaron para el LBHT seguimiento y el cuestionario. LBHT mostró que todos los nueve sujetos experimentaron la erradicación de SIBO al menos parcialmente, y los síntomas importantes de CFS se mejoraron sustancialmente después del tratamiento. (Tabla 2).

Tabla 2. Puntuaciones VAS por pacientes con CFS que informaron antes y después del tratamiento con antibiótico

Síntoma	Antes del antibiótico	Después del antibiótico	Valor P
Distensión abdominal	4,3 ± 1,0	2,3 ± 1,7	0,002
Fatiga	4,6 ± 1,0	3,5 ± 1,4	0,02

10

Ejemplo de referencia 5: Enfermedades autoinmunes, depresión, y ADHD.

15 SLE. Quince de los 202 (7,4%) sujetos en la base de datos habían sido diagnosticados con SLE. De estos 15 sujetos, 13 (87%) tenían sobrecrecimiento bacteriano, según lo indicado por LBHT. Cuatro de los 15 sujetos con SLE regresaron para el LBHT de seguimiento y el cuestionario después del tratamiento con neomicina (500 mg dos veces por día durante 10 días). Los resultados de LBHT para estos cuatro fueron negativos para SIBO, y los otros síntomas significativos fueron mejorados significativamente después del tratamiento. (Tabla 3).

Tabla 3. Puntuaciones VAS por pacientes con SLE que informaron antes y después del tratamiento con antibiótico

Síntoma	Antes del antibiótico	Después del antibiótico	Valor P
Distensión abdominal	3,0 ± 2,0	1,3 ± 1,3	0,1
Dolor de articulaciones	2,5 ± 1,5	0,5 ± 0,6	0,04
Gas	3,3 ± 1,7	1,9 ± 1,7	0,3
Fatiga	4,6 ± 1,0	3,5 ± 1,4	0,3

20 Esclerosis múltiple: Una mujer de 22 años que se presentó con un antecedente de síntomas de esclerosis múltiple y con placas demostradas en imagen MRI. Un neurólogo había realizado un diagnóstico sospechado de esclerosis múltiple, el que se basó en diversas neuropatías del sistema nervioso periférico, incluyendo entumecimiento, hormigueo, y debilidad en las extremidades inferiores, pero este sujeto también tenía distensión abdominal, gas, distensión y alteración en los hábitos intestinales asociados. El sujeto también se quejó de una significativa fatiga y náuseas. El sujeto pasó por LBHT, que detectó SIBO. Posteriormente fue tratada con neomicina (500 mg dos veces por día durante 10 días), lo que erradicó al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano. Esto fue seguido por la completa resolución de sus náuseas, fatiga, distensión abdominal, distensión de gas y alteración en los hábitos intestinales. Además, el sujeto mostró mejora dramática y resolución de sus neuropatías. No tubo más entumecimiento o hormigueo en las manos o pies y estaban funcionando bastante bien. Aproximadamente 6-8 semanas después de su respuesta inicial, el paciente tuvo una recaída de sus síntomas, incluyendo la distensión abdominal, gas, distensión y neuropatía. Tuvo un LBHT de repetición que confirmó una recurrencia de SIBO. Con

30

el re-tratamiento con neomicina (500 mg dos veces por día durante 10 días), una vez más experimentó nuevamente la resolución completa de sus síntomas.

Depresión: Una mujer de 73 años se presentó con distensión abdominal, gas, distensión abdominal, y calambres durante un período de 3 años previo al LBHT. Los síntomas de depresión primero aparecieron concurrentemente con la primera aparición de los síntomas intestinales, y fueron lo suficientemente graves que su psiquiatra había considerado y se estaba sintiendo muy deprimida y estaba convencida de que la vida no valía la pena vivirla. El LBHT del sujeto indicó la presencia de una afección de SIBO. Después del tratamiento con neomicina (500 mg dos veces por día durante 10 días), el sujeto declaró que se sentía "100% mejor." Informó que su depresión estaba completamente resuelta y que su energía había vuelto a lo normal. Además, sus síntomas intestinales también fueron completamente mejorados. Al sujeto se le habían prescrito ocho medicaciones antidepresivas diferentes, todas las que fueron discontinuadas como resultado de su mejora.

ADHD: Una mujer de 13 años fue traída por su madre con un diagnóstico sospechado de déficit de atención /trastorno de hiperactividad (del tipo AD), realizado por un pediatra. Concurrentemente, también tenía significativa distensión abdominal, gas y alguna alteración en los hábitos intestinales. Inicialmente había sido derivada para diagnóstico por sus maestros y consejeros del colegio, porque había estado teniendo desempeño dificultoso en la escuela durante los previos dos a tres años, después de haber sido previamente una estudiante muy buena. Previo a la detección de SIBO, el sujeto había sido tratado con múltiples agentes farmacológicos para la depresión, incluyendo amitriptilina, con ninguna mejora notable en sus síntomas.

El sujeto pasó por LBHT que demostró la presencia de SIBO. El sujeto fue tratado con neomicina (500 mg dos veces por día durante 10 días) y después de la completa erradicación al menos parcialmente del sobrecrecimiento bacteriano, tuvo la resolución de sus síntomas intestinales. Fue capaz de concentrarse mejor, y sus maestras observaron una diferencia en su foco y actitud. Aproximadamente dos meses después el sujeto tuvo una recaída en su problema de atención que fue concurrente con la recurrencia de sobrecrecimiento bacteriano, según lo detectado mediante LBHT. Después del tratamiento de repetición con neomicina (500 mg dos veces por día durante 10 días), el sujeto nuevamente respondió con una mejora en la concentración y resolución de los síntomas intestinales.

#### Ejemplo de referencia 6: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn.

De los 202 sujetos en la base de datos, 39 (19%) tuvieron un diagnóstico sospechado de enfermedad de Crohn. De estos 39, ocho demostraron tránsito de intestino corto y un sujeto no produjo ni hidrógeno ni metano en LBHT; estos nueve fueron excluidos. De los 30 sujetos restantes, 22 tenían SIBO. Sin embargo, de los ocho sujetos que tuvieron un resultado de LBHT negativo, cinco habían sido tratados con antibióticos dentro de los 3 meses precedentes. Si estos sujetos son excluidos, 22 de los 25 (88%) sujetos con un diagnóstico sospechado de enfermedad de Crohn tenían SIBO, lo que muestra una fuerte asociación entre un diagnóstico sospechado de enfermedad de Crohn y la presencia de SIBO.

De los 22 pacientes que dieron positivo para la presencia de SIBO, nueve regresaron después del tratamiento con neomicina (tratamiento de 10 días de 500 mg dos veces/día) para LBHT, lo que demostró la erradicación de SIBO al menos parcialmente. Estos nueve pacientes informaron un  $57 \pm 32\%$  ( $n=8$  porque un paciente no reportó la mejora porcentual) de mejora general en sus síntomas mediante VAS. Si estos sujetos permanecieron positivo después del tratamiento antibiótico con neomicina, metronidazol (Flagyl®), o ciprofloxacina, su mejora fue solamente el  $20 \pm 0\%$  en oposición al  $69 \pm 27\%$  si el ensayo de respiración fue negativo ( $p<0,05$ ). La Figura 5 muestra una mejora dramática en los síntomas de los pacientes después del tratamiento. Hubo una reducción especialmente notable en las deposiciones con sangre, diarrea y fatiga.

Tal como con los sujetos con fibromialgia, hubo una correlación negativa entre el grado de mejora en la puntuación VAS y la cantidad de producción de hidrógeno residual (Pearson=-0,787,  $p=0,02$ ; Figura 6).

Para corregir la parcialidad de selección, se condujo un estudio piloto para determinar la incidencia de SIBO en sujetos que habían recibido un diagnóstico sospechado de la enfermedad de Crohn en el Centro IBD del Centro Médico Cedars-Sinai dentro de los tres meses precedentes. Seis de estos sujetos pasaron por LBHT, de quienes cinco (83%) dieron positivo para SIBO.

Dos de los seis sujetos regresaron para el seguimiento después de la terapia con antibiótico (tratamiento de 10 días de neomicina). Los LBHTs posteriores al tratamiento demostraron que SIBO había sido erradicado completamente al menos parcialmente en ambos sujetos. Los mismos informaron, respectivamente, un 60% y 80% de mejora general en sus síntomas. Se estableció que esta mejora incluía reducción sustancial en diarrea, gas y distensión abdominal.

Ejemplo de referencia 7: estratificación de respuesta.

5 Hay una estratificación en el grado de sobrecrecimiento y producción de hidrógeno entre las diversas categorías diagnósticas. Por ejemplo, durante el estudio doble ciego en el tratamiento de SIBO en fibromialgia (Ejemplo de referencia 4), se observó que el nivel de producción de hidrógeno durante LBHT fue mucho mayor en este grupo de sujetos en comparación con aquellos en los sujetos en el estudio de incidencia de IBS descrito en el Ejemplo 3. Dado que la carga bacteriana está relacionada con el nivel de producción de hidrógeno, esto implica que el grado de sobrecrecimiento es mayor en pacientes con fibromialgia en comparación con sujetos con IBS.

10 La estratificación de los niveles de hidrógeno en respiración con respecto a las categorías diagnósticas es la siguiente: EBS/Enfermedad de Crohn (40-70 ppm de hidrógeno); CFS (50-100 ppm de hidrógeno); y FM (100-250 ppm de hidrógeno).

Ejemplo de Referencia 8: Dismotilidad intestinal asociada al IBS y FM.

15 La experiencia clínica demostró que SIBO tiende a recurrir después del tratamiento con antibiótico dentro de alrededor de 2 meses. Para demostrar que una falta de motilidad interdigestiva de fase III es responsable de SIBO en sujetos con IBS o fibromialgia, se condujo una manometría antroduodenal en sujetos humanos diagnosticados con IBS o FM.

20 Manometría antroduodenal. La motilidad (en ayunas) interdigestiva de fase III se evaluó en 15 sujetos humanos. Se llevó a cabo una manometría antroduodenal mediante la colocación de un catéter de manometría de intestino delgado de 8 canales (cada canal espaciado 5 cm) en el intestino delgado mediante la utilización de guía fluoroscópica. Después de la colocación del catéter, se realizaron registros manométricos con un sistema de perfusión Amdorffer con señales recolectadas mediante la utilización de Medtronic/Synectics Polygraf y software asociado Polygram. Se evaluaron los datos en cuanto a las características de motilidad interdigestiva.

25 IBS. Se evaluó la motilidad interdigestiva de fase III durante un período de seis horas en 15 sujetos humanos que tenían un diagnóstico sospechado de IBS, según lo definido por los Criterios de Roma, corroborados por SIBO. De estos 15 sujetos, 13 (86%) no tenían motilidad interdigestiva de fase III detectable durante el período de estudio. Un sujeto (7%) tenía motilidad interdigestiva de fase III de corta duración (<3 minutos), y un sujeto (7%) tenía motilidad interdigestiva de fase III normal.

30 Fibromialgia. Se evaluó la motilidad interdigestiva de fase III en siete sujetos humanos que tenían un diagnóstico sospechado de fibromialgia corroborada por la presencia de SIBO. De estos siete sujetos, seis (86%) carecían de motilidad interdigestiva de fase III detectable, y un sujeto (14%) tenía motilidad menor que la amplitud peristáltica normal. La duración del estudio en los pacientes con fibromialgia promedió  $216 \pm 45$  minutos en estado de ayunas.

Se presentan las siguientes reivindicaciones.

35

40

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Antibiótico seleccionado de neomicina y rifaximina para su uso en el tratamiento de síndrome de intestino irritable, en el que el antibiótico al menos parcialmente erradica sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO).
2. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 1, en el que el antibiótico mejora un síntoma asociado al síndrome de intestino irritable seleccionado del grupo que consiste en diarrea, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, y combinaciones de los mismos.
3. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 1, en el que el antibiótico es una dosificación oral.
- 10 4. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 1, en el que el antibiótico comprende una cantidad unificada de rifaximina o neomicina.
5. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 1, en el que el antibiótico está deshidratado.
6. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 1, en el que el antibiótico está liofilizado.
- 15 7. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 1, en el que el antibiótico mejora los síntomas extraintestinales de síndrome de intestino irritable.
8. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 7, en el que los síntomas extraintestinales incluyen dolor de articulaciones y fatiga.
9. Antibiótico para su uso en conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el antibiótico es para el tratamiento profiláctico del síndrome de intestino irritable.
- 20 10. Antibiótico para su uso en conformidad con la reivindicación 9, en el que el antibiótico da como resultado una mejora del síndrome de intestino irritable en base a puntuaciones analógicas visuales.
11. Uso de un antibiótico seleccionado de neomicina y rifaximina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
- 25 12. El uso de un antibiótico en conformidad con la reivindicación 11, en el que el medicamento es para su uso según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 2-11.

Figura 1

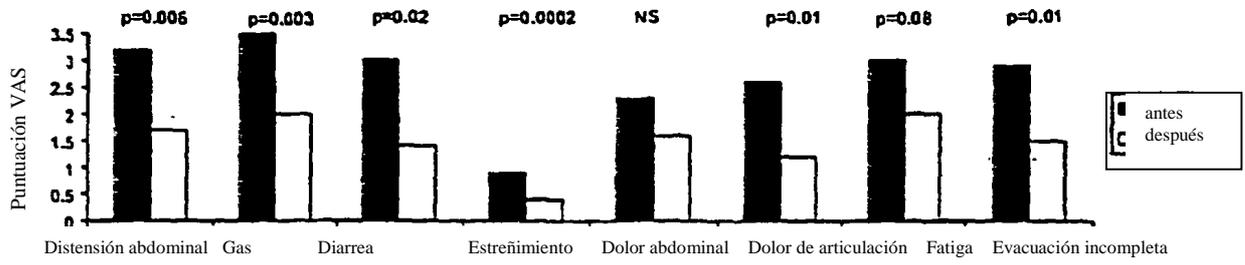


Figura 2

