

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 489**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/74** (2006.01)

**A61P 1/12** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

**G01N 33/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2003 E 10173966 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2251017**

54 Título: **Diagnóstico del estreñimiento por análisis de la concentración de metano**

30 Prioridad:

**20.05.2002 US 382172 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.05.2015**

73 Titular/es:

**CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER (100.0%)  
8700 Beverly Boulevard  
Los Angeles, CA 90048 , US**

72 Inventor/es:

**PIMENTEL, MARK y  
LIN, HENRY C.**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 535 489 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**

Diagnóstico del estreñimiento por análisis de la concentración de metano

5 Antecedentes de la invención

Análisis de la materia relacionada

10 El síndrome del intestino irritable (IBS) es un trastorno gastrointestinal común visto en más del 15% de la población (1,2).

15 Durante los últimos años, se han hecho progresos en la caracterización del síndrome del intestino irritable (IBS). Estudios han demostrado motilidad del intestino alterada (3), disfunción sensorial periférica (4) y central (5), así como también una respuesta exagerada al estrés (6) en este síndrome. Sin embargo, no existe un hallazgo que pueda identificarse en una mayoría de pacientes y por extensión, no existe prueba diagnóstica que se asocie con IBS. Como resultado, los investigadores crearon un esquema de diagnóstico complejo tal como los criterios de Roma para ayudar al diagnóstico y categorizar el síndrome (7,8).

20 Un hallazgo clínico consistente en IBS es el gas en combinación con hinchazón y distensión visible (9,10). Koide y otros descubrieron recientemente que el gas del intestino delgado se incrementa significativamente en IBS comparado con controles (11) independientemente de si los sujetos conforman los subgrupos de diarrea, estreñimiento o dolor.

25 El exceso de gas en el intestino delgado puede ocurrir como resultado de la producción incrementada de gas dentro del intestino por la fermentación bacteriana. El hidrógeno y el metano son gases comunes excretados durante la prueba de aliento (43). Aunque la producción de hidrógeno aparece más ubicua, la producción de metano se ve en el 36-50% de sujetos saludables (27, 41, 42). En particular, se nota que el metano es común en la diverticulosis (25), y es menos prevalente en condiciones diarreicas tales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerativa (26-28). Los datos recientes sugieren que los niños con encopresis tienen exceso de metano en el aliento en la prueba de aliento con lactulosa ("LBT"; 13). Este hallazgo no se ha extendido a adultos con IBS con estreñimiento predominante.

30 Una afección conocida por producir exceso de gas en el intestino delgado es el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO). El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es una condición en la que el intestino delgado es colonizado por cantidades excesivas de la flora del tracto gastrointestinal superior e inferior. Aunque existen muchas condiciones asociadas con SIBO, estudios recientes demostraron una prevalencia incrementada de SIBO en el síndrome del intestino irritable (IBS) (12) y es una causa reconocida de diarrea en la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (28, 39, 35 40).

40 Existe algún apoyo para la asociación entre los resultados alterados de la prueba de aliento y la flora entérica en IBS. En un estudio, se encontró que el 56% de los sujetos con IBS con diarrea predominante tiene una prueba de aliento positiva con xilosa C<sup>13</sup> (20). En otro estudio, se reportó que flagyl es superior al placebo en reducir los síntomas clínicos en IBS (21). Los autores en ese trabajo no estuvieron seguros de los mecanismos para esta mejoría.

45 Un método para diagnosticar SIBO es la prueba de aliento con lactulosa (LBT) donde se considera que el sobrecrecimiento está presente si se observa un aumento de más de 20 ppm en la concentración de hidrógeno o metano en el aliento dentro de 90 minutos de administración oral de lactulosa (19).

50 En un estudio reciente, se sugirió que un por ciento grande (78%) de los sujetos con IBS tienen SIBO según se diagnostica mediante la prueba de aliento con lactulosa (12). Algunos trabajadores criticaron la fiabilidad de la LBT para el diagnóstico de SIBO ya que en la identificación de cualquier proceso infeccioso, el cultivo es el estándar de referencia. El problema principal con el cultivo es la accesibilidad. Riordan, y otros compararon la prueba de aliento con el cultivo directo y encontraron que la prueba de aliento carece de fiabilidad (29). Este y otros estudios similares fueron confusos por la selección de sujetos quienes tenían anatomía alterada quirúrgicamente que predispone al desarrollo de SIBO del tracto GI superior. Ya que SIBO (en pacientes quirúrgicamente vírgenes) es frecuentemente una expansión de bacterias del colon, la dirección de la expansión es retrógrada que involucra primero al intestino delgado distal. Como tal, el cultivo directo es práctico solo en el paciente cuyo SIBO es tan grave que la bacteria se expande de forma proximal en el duodeno o el yeyuno proximal.

60 A pesar de algún escepticismo sobre la fiabilidad de la LBT para el diagnóstico de SIBO, existen similitudes entre SIBO e IBS. El hinchamiento, una característica de SIBO, se asocia clásicamente además con IBS (10). En SIBO, el hinchamiento de debe a la fermentación de nutrientes en el intestino delgado. Hasta recientemente, los estudios de gas en IBS se han limitado a la investigación de flatus. Todavía, aun estos estudios sugieren la presencia de exceso de bacterias en IBS. King,

y otros encontraron que la producción de hidrógeno por los sujetos con IBS se eleva cinco veces que implica exceso de bacterias entéricas (22). Recientemente, los datos sugieren que los pacientes con IBS tienen exceso de gas y que este gas se localiza en el intestino delgado (11). Sin embargo, los subgrupos con diarrea y estreñimiento predominantes contrastantes en IBS permanecen sin explicación.

5

La velocidad de tránsito a través del intestino delgado se regula normalmente mediante los mecanismos inhibidores localizados en el intestino delgado proximal y distal conocidos como el freno yeyuno y el freno ileal. La retroalimentación inhibitoria se activa para el tránsito lento cuando los productos finales de la digestión hacen contacto con sensores de nutrientes del intestino delgado. (Por ejemplo, Lin, H.C., patente de los Estados Unidos núm. 5,977,175; Dobson, C. L. y otros, *The effect of oleic acid on the human ileal brake and its implications for small intestinal transit of tablet formulations*, *Phann. Res.* 16(1):92-96 [1999]; Lin, H. C. y otros, *Intestinal transit is more potently inhibited by fat in the distal (ileal brake) than in the proximal (jejunal brake) gut*, *Dig. Dis. Sci.* 42(1):19-25 [1997]; Lin, H.C. y otros, *Jejunal brake: inhibition of intestinal transit by fat in the proximal small intestine*, *Dig. Dis. Sci.*, 41(2):326-29 [1996a]).

10

15

Nunca antes se ha reportado que el metano en el lumen intestinal afecte la velocidad de tránsito gastrointestinal.

#### Resumen de la invención

20

La presente invención se refiere a un método para distinguir entre el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante y síndrome del intestino irritable con diarrea predominante en un sujeto humano diagnosticado con síndrome del intestino irritable, el método que comprende detectar la presencia de metano en una muestra de aliento del sujeto; en donde la detección de la presencia de metano en la muestra de aliento indica que el sujeto tiene síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.

25

Estas y otras ventajas y características de la presente invención se describirán de forma más completa en una descripción detallada de las modalidades preferidas que sigue.

#### Breve descripción de las figuras

30

La figura 1 muestra un diagrama de flujo de pacientes para un estudio doble a ciegas, aleatorio, controlado con placebo que confirma que una prueba de aliento anormal con lactulosa es más prevalente en IBS que en controles normales, y que el tratamiento con antibiótico en IBS conduce a una mejoría en los síntomas y que esta se basa en la normalización de la prueba de aliento inducida por el antibiótico.

35

La figura 2 muestra el por ciento de mejoría en la puntuación del compuesto basado en el tratamiento y el éxito en la normalización de la LHBT. Datos = % de reducción medio en la puntuación del compuesto; la diferencia en la puntuación del compuesto fue significativa ( $p=0.01$ , ANOVA de 1 vía). La diferencia en la mejoría reportada del paciente también fue significativa ( $p<0.000001$ , ANOVA de 1 vía). En los grupos tratados con neomicina, los datos se analizaron de acuerdo con el éxito del tratamiento. Neo=Neomicina.

40

La figura 3 muestra una comparación del por ciento de la normalización del intestino reportada entre y dentro de los grupos de género; NS = no significativo.

La figura 4 muestra el patrón de producción de gas con el tipo de síntoma IBS, es decir, IBS con estreñimiento predominante (barras sin sombrear;  $p<0.00001$ ) contra IBS con diarrea predominante (barras sombreadas;  $p<0.001$ ).

45

La figura 5 muestra el patrón de producción de gas en pacientes con IBS ( $n = 65$ ) con respecto a la gravedad de los síntomas en aquellos con IBS con estreñimiento predominante (barras sin sombrear;  $p<0.00001$ ) contra aquellos con IBS con diarrea predominante (barras sombreadas;  $p<0.00001$ ).

La figura 6 ilustra el efecto sobre el tránsito intestinal en perros administrados con 180 ml de aire ambiental (círculo) o gas metano (cuadros) mediante el suministro por bolo al intestino distal. El metano ralentizó el tránsito intestinal.

50

La figura 7 muestra la media de las puntuaciones de la gravedad de la diarrea y el estreñimiento de todos los sujetos ( $n=551$ ) con SIBO como una función del tipo de patrón gaseoso producido en LBT;  $p<0.00001$  para la tendencia a la reducción de la diarrea con la presencia de metano (ANOVA de una vía);  $p<0.05$  para la tendencia al aumento del estreñimiento con la presencia de metano (ANOVA de una vía).

55

La figura 8 muestra la media de las puntuaciones de la gravedad de la diarrea y el estreñimiento de todos los sujetos con IBS ( $n=296$ ) con SIBO como una función del tipo de patrón gaseoso producido en LBT;  $p<0.001$  para la tendencia a la reducción de la diarrea con la presencia de metano (ANOVA de una vía);  $p<0.05$  para la tendencia al aumento del estreñimiento con la presencia de metano (ANOVA de una vía).

La figura 9 muestra la media de la puntuación de la gravedad del estreñimiento menos diarrea (C-D) para el grupo completo ( $n=551$ ) y sujetos con IBS ( $n=296$ ) como una función del tipo de patrón gaseoso producido en LBT;  $p<0.00001$  para la tendencia en C-D para el grupo completo (ANOVA de una vía);  $p<0.0001$  para la tendencia en C-D para sujetos con IBS (ANOVA de una vía).

La figura 10 muestra el porcentaje de sujetos con IBS (n = 296) que exhiben cada patrón gaseoso quienes reportaron síntomas de estreñimiento vs. diarrea predominante.

La figura 11 muestra el porcentaje de sujetos con IBD quienes produjeron cada de los tres patrones gaseosos anormales en LBT.

5

Descripción detallada de las modalidades preferidas

10

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para distinguir entre el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante y el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante en un sujeto humano diagnosticado con el síndrome del intestino irritable, el método que comprende detectar la presencia de metano en una muestra de aliento del sujeto; en donde la detección de la presencia de metano en la muestra de aliento indica que el sujeto tiene el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.

15

Como el término se usa comúnmente en la técnica, el segmento "proximal" del intestino delgado, o "intestino proximal", comprende aproximadamente la primera mitad del intestino delgado desde el píloro hasta el intestino medio. El segmento distal, o "intestino distal" incluye aproximadamente la segunda mitad, desde el intestino medio hasta la válvula íleo-cecal.

20

Los métodos representativos de administración incluyen dar, proporcionar, alimentar o alimentar a la fuerza, dispensar, insertar, inyectar, infundir, perfundir, prescribir, suministrar, tratar con, tomar, ingerir, tragar, comer o aplicar. La administración de inhibidores, agentes probióticos, o agentes prebióticos, es mediante medios bien conocidos, que incluyen con la máxima preferencia la administración oral y/o la administración entérica.

25

La detección de metano intestinal y otros gases, puede lograrse, si se desea, mediante cualquier medio adecuado o método conocido en la materia. Por ejemplo, un método preferido es la prueba de aliento. (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 y otros, *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 y otros, [1996]; P.J. Lewindon y otros, *Bowel dysfunction in cystic fibrosis: importance of breath testing*, J. Paediatr. Child Health 34(1):79-82 [1998]). Las pruebas de hidrógeno en aliento o metano en aliento se basan en el hecho de que muchas bacterias fermentativas de forma obligada o de forma facultativa encontradas en el tracto gastrointestinal producen cantidades detectables de gas hidrógeno o metano como productos de la fermentación de un sustrato consumido por el huésped, bajo ciertas circunstancias. Los sustratos incluyen azúcares tales como lactulosa, xilosa, lactosa, sacarosa, o glucosa. El hidrógeno o el metano producido en el intestino delgado entran entonces a la corriente sanguínea del huésped y se exhala gradualmente.

30

35

Típicamente, luego de un ayuno nocturno, el paciente ingiere una cantidad controlada de un azúcar, tal como lactulosa, xilosa, lactosa, o glucosa, y las muestras de aliento se toman a intervalos de tiempo frecuentes, típicamente cada 10 a 15 minutos por un período de dos horas a cuatro horas. Las muestras se analizan mediante cromatografía de gases o por cualesquiera otras técnicas adecuadas, solas o en combinación. Una fracción variable de la población fracasa en exhalar gas hidrógeno apreciable durante la fermentación intestinal de lactulosa; la microflora intestinal de estos individuos en cambio produce más metano. (G. Corazza y otros, *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 y otros, *The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth*, Am. J. Gastroenterol. 91(9):1795-1803 [1996]). Puede usarse opcionalmente un sustrato no digerible diferente a lactulosa.

40

45

Otro método útil para detectar gases intestinales, tales como metano, es mediante cromatografía de gases con la detección por espectrometría de masa y/o radiación para medir las emisiones de aliento de dióxido de carbono, metano, o hidrógeno marcado con isótopo, luego de administrar un sustrato marcado con isótopo que es metabolizable por las bacterias gastrointestinales pero poco digeribles por el huésped humano, tal como lactulosa, xilosa, manitol, o urea. (Por ejemplo., G.R. Swart y 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 y otros, *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 poco digerible es uno para el que existe una carencia relativa o absoluta de capacidad en un humano para la absorción del mismo o para la degradación enzimática o el catabolismo del mismo.

50

55

Los marcadores isotópicos adecuados incluyen C<sup>13</sup> o C<sup>14</sup>. Para medir metano o dióxido de carbono, los marcadores isotópicos adecuados pueden incluir además H<sup>2</sup> y H<sup>3</sup> o O<sup>17</sup> y O<sup>18</sup>, siempre que el sustrato se sintetice con el marcador isotópico colocado en un lugar metabólicamente adecuado en la estructura del sustrato, es decir, un lugar donde la biodegradación enzimática por la microflora intestinal resulte en el secuestro del marcador isotópico en el producto gaseoso. Si el marcador isotópico seleccionado es un radioisótopo, tal como C<sup>14</sup>, H<sup>3</sup>, u O<sup>15</sup>, las muestras de aliento pueden analizarse

60

mediante cromatografía de gases con instrumentos adecuados de detección de radiación. (Por ejemplo, C.S. Chang y otros, *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 y P.P. Toskes, *Comparison of the 1-gram [<sup>14</sup>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 y otros, *Value of the 14C-D-xylose breath test in patients with intestinal bacterial overgrowth*, Digestion 32(2):86-91 [1985]).

Los precedentes son ejemplos solamente ilustrativos y no exhaustivos de métodos para la detección del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

La invención ahora se describirá en mayor detalle en referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

#### Ejemplos

Ejemplo 1 La excreción de metano en la prueba de aliento tiene un valor predictivo positivo del 100% para IBS con estreñimiento predominante.

En un estudio doble a ciegas, aleatorio, controlado con placebo, se confirma que una prueba de aliento con lactulosa anormal es más prevalente en IBS que en controles normales, y que el tratamiento con antibiótico en IBS conduce a una mejoría en los síntomas y que esta se basa en la normalización de la prueba de aliento inducida por el antibiótico. En segundo lugar, los perfiles de la prueba de aliento con lactulosa se evalúan para mostrar que los constituyentes gaseosos varían entre los subgrupos de IBS. En este estudio, se muestra que la excreción de metano en la prueba de aliento tiene un valor predictivo positivo del 100% para IBS con estreñimiento predominante. Esta es otra etapa importante en el vínculo entre SIBO e IBS.

#### A. Materiales y Métodos

##### *Estudio de población*

Los sujetos de estudio se reclutaron al anunciar en periódicos locales, radio y grupos de apoyo a IBS a través de gran área de Los Ángeles. Para evitar sesgos de referencia, los sujetos no se reclutaron a través de la clínica de motilidad GI o cualquier consulta de gastroenterología con base en el Centro Médico Cedars-Sinai. Los sujetos se incluyeron si ellos cumplían con los criterios de Roma I para IBS (7). Roma I se escogió ya que no predispone entre diarrea y estreñimiento, y no estuvieron disponibles publicaciones revisadas por pares para validar Roma II como una estrategia de diagnóstico (14). Los sujetos se excluyeron si ellos consumieron antibióticos dentro de los tres meses previos, una prueba de aliento con lactulosa previa (LBT), o una historia de diabetes, enfermedad de la tiroides, cirugía intestinal (excepto colecistectomía o apendectomía), enfermedad del tejido conectivo, uso de narcóticos o enfermedad gastrointestinal conocida. Los sujetos con insuficiencia renal, discapacidad auditiva, uso de probióticos o alergia a aminoglucósidos también se excluyeron. Se obtuvo la aprobación de la junta de revisión institucional y el consentimiento informado escrito de los sujetos participantes.

En una comparación inicial, 15 controles combinados por el sexo se identificaron en base a la ausencia de todos los criterios de Roma I. Estos sujetos se sometieron a la prueba de aliento con lactulosa y la prevalencia de la prueba de aliento anormal se comparó con los sujetos con IBS.

##### *Diseño del Estudio*

Los sujetos presentados al Laboratorio de Motilidad GI estuvieron en ayunas desde las 7:00 p.m. de la noche anterior. Fueron instruidos de no ingerir legumbres o una comida pesada para la cena de la noche previa a la evaluación. Se recomendó higiene oral buena y no se permitió fumar en el día de la prueba.

Previo a la LBT, los sujetos completaron un cuestionario de síntomas que les pedía clasificar los nueve síntomas de IBS (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, hinchamiento, sensación de evacuación incompleta, tensión, urgencia, moco y gas) sobre una puntuación de la gravedad de 0-5 como se ha usado y recomendado previamente (15-17). Todas las preguntas se respondieron en base a sus recuerdos de los días precedentes (17).

Los sujetos entonces se sometieron a la LBT al ingerir 10 g de lactulosa (Inalco Spa, Milán, Italia, empaquetada por Xactdose Inc., South Beloit, IL) seguido por 1-2 onzas de agua luego de una muestra de aliento inicial de línea base. Las muestras de aliento se recolectaron después a intervalos de 15 minutos por 180 minutos. Las muestras de aliento espiratorias finales se tomaron para asegurar el muestreo del gas alveolar. Las muestras se analizaron para hidrógeno, metano y dióxido de carbono mediante el uso de un cromatógrafo de gases Quintron, Modelo SC (Quintron Instrument

Company, Milwaukee, WI). Las mediciones de dióxido de carbono se usaron para corregir la calidad del muestreo alveolar. Las mediciones se graficaron como se describió previamente (12). A los pacientes e investigadores se les impidió ver el resultado de la prueba de aliento.

5 Todos los sujetos se aleatorizaron por el personal no asociado con el estudio para recibir, en un modo doble a ciegas, ya sea neomicina (500 mg) (Teva pharmaceuticals, Estados Unidos, Sellersville, PA) o combinando placebo dos veces al día por 10 días. Siete días luego de la terminación del antibiótico o el placebo, los sujetos retornaron para repetir el cuestionario y la LBT. Se escogió un seguimiento de siete días ya que en la experiencia la prueba de aliento anormal en IBS puede recurrir tan temprano como dos semanas luego de la normalización con antibióticos. Como parte del cuestionario de  
10 seguimiento, a los sujetos se les pidió clasificar subjetivamente la cantidad de mejoría que ellos experimentaron como un por ciento de normalización de la función del intestino y repetir la gravedad percibida de los 9 síntomas del intestino antes descritos. El cumplimiento se evaluó mediante el conteo de las píldoras. Para cumplir con los requerimientos de la junta de revisión institucional, los resultados de la LBT de seguimiento podrían no ser a ciegas de manera que los pacientes puedan buscar la terapia médica adecuada para el resultado de sus pruebas.

15 En la terminación de la inscripción, todas las pruebas de aliento iniciales y de seguimiento se codificaron y se aleatorizaron por el personal no involucrado en la interpretación de la prueba. Un revisador ciego (M.P.) interpretó los resultados y se le pidió que categorizara las pruebas de aliento en base a si la prueba cumple el criterio para LBT normal. Una LBT normal se definió como, no aumento de la concentración de hidrógeno (H<sub>2</sub>) o metano (CH<sub>4</sub>) en el aliento antes de los 90 minutos de lactulosa, con un aumento definitivo nunca mayor que 20 ppm durante los 180 minutos de medición (18, 19, 37, 38). Los estudios que cayeron fuera de este intervalo se categorizaron como anormales. Un segundo conjunto de criterios para la interpretación de la prueba de aliento se usó además de manera que se requieren los 2 picos tradicionales para sugerir sobrecrecimiento bacteriano. Ya que el método de dos picos no se validó bien como una técnica (37) como las partes por  
20 millón (ppm), este hallazgo se usó solo para comparar la prevalencia de este hallazgo con controles saludables.

25 *Medidas de Resultado*

Los datos se analizaron mediante el uso de un método de intención para tratar. La medida de resultado primario se basó en una puntuación de compuesto (CS) calculado a partir de los 3 síntomas de IBS principales (dolor abdominal, diarrea y estreñimiento cada uno en la escala de 0-5) para generar una puntuación de 15 (más grave). Esto se hizo para explicar la gravedad de todos los subgrupos de IBS potenciales. Ya que otros síntomas de IBS (tal como tensión) podrían empeorar o mejorar en dependencia de si los pacientes comenzaron con diarrea o estreñimiento, respectivamente, no se incluyeron los criterios menores en la CS. En adición, como la reducción en organismos del colon podría resultar en una mejoría en el gas y el hinchamiento, independientemente del sobrecrecimiento bacteriano, los síntomas gaseosos también se excluyeron de la puntuación. El por ciento de mejoría en la CS se comparó después entre placebo y neomicina. En adición, se comparó de la misma manera el por ciento de normalización global del intestino según se determinó por el reporte del paciente.

La prevalencia de una respuesta clínica verdadera se determinó después y se comparó entre placebo y neomicina. Una respuesta clínica verdadera se definió como una reducción  $\geq 50\%$  en CS. De forma secundaria, una respuesta clínica verdadera se ensayó además en base a los sujetos que reportan su por ciento de normalización global del intestino. Una normalización  $\geq 50\%$  implicó una respuesta clínica verdadera. Este método de análisis siguió rigurosamente las directrices recomendadas por el consenso multinacional para el análisis de datos en estudios clínicos de IBS (16).

Los puntos finales secundarios incluyeron un análisis similar de subgrupos de género. Subsecuentemente, los subgrupos de IBS se identificaron de manera que la IBS con diarrea predominante se consideró presente cuando la gravedad de la diarrea (escala de 0-5) fue superior que la del estreñimiento en cualquier sujeto individual. La proporción opuesta determinó el predominio del estreñimiento. Este medio para identificar los subgrupos con diarrea y estreñimiento predominantes se escogió ya que los criterios para estos subgrupos no están validados y se basaron subjetivamente en la entrevista del médico (14). Este enfoque redujo adicionalmente el sesgo ya que los sujetos no estaban al tanto del interés en subagrupar su característica predominante.

Un análisis post hoc se realizó después en todos los resultados anormales de la prueba de aliento para determinar si el tipo de gas producido en la LBT estaba relacionado al subgrupo de IBS. Las pruebas de aliento anormales se dividieron en dos grupos de pruebas anormales: solo producción de hidrógeno y cualquier producción de metano. Se determinó la relación entre IBS con estreñimiento predominante e IBS con diarrea predominante para el tipo de gas. Subsecuentemente, en un modo más objetivo, la puntuación de la gravedad para la diarrea y el estreñimiento se comparó entre los tipos de gases. Finalmente, se determinó una puntuación basada en la diferencia entre la gravedad del estreñimiento y la diarrea (es decir, puntuación del estreñimiento menos la puntuación de la diarrea; "C-D"). La C-D se usó para examinar la ponderación relativa de estreñimiento a diarrea en sujetos individuales (a puntuación más positiva mayor dominio del estreñimiento en

comparación con la diarrea). Los sujetos con puntuación idéntica para la gravedad del estreñimiento y la diarrea se excluyeron de estos análisis. Esta puntuación C-D se comparó entre los tipos de gases.

5 Finalmente, para apoyar el principio de que la prueba anormal en IBS no se debió al tránsito rápido, se comparó el perfil medio de la prueba de aliento en IBS con estreñimiento y diarrea predominantes. Ya que se sugiere en la literatura que la IBS con diarrea predominante se asocia con tránsito rápido (34-36) y la IBS con estreñimiento predominante con tránsito lento (34, 35), el perfil de hidrógeno debería ser diferente en ambos grupos.

10 *Análisis Estadístico*

El número de sujetos inscritos en el estudio se determinó en base a la detección de una diferencia del 10% entre placebo y neomicina. Este asumió adicionalmente una varianza del 15% y una  $\alpha=0.05$  con potencia de 90% en un análisis de 2 caras.

15 Los datos cuantitativos se compararon mediante el uso de la prueba t de Student con los resultados expresados como media $\pm$ S.E. Las comparaciones de los datos cualitativos utilizaron la Prueba Exacta de Fisher para la comparación de los sujetos con IBS con controles saludables. Todas las otras comparaciones de los datos cualitativos utilizaron el chi cuadrado. Se usó una ANOVA de 1 vía para comparar los resultados de los 3 grupos: tratado con placebo tratado con neomicina con normalización fallida de LBT y tratado con neomicina con normalización exitosa de LBT.

20 B. Resultados

*Datos demográficos de los sujetos*

25 Se tamizaron doscientos treinta y un sujetos (figura 1). De estos, 111 cumplieron con los criterios de inscripción. Sin embargo, 10 de estos 111 sujetos tuvieron los datos incompletos (6 en el grupo neomicina y 4 en el grupo placebo). Las razones específicas para los datos incompletos fueron, retirada prematura voluntaria (n=3), prueba de aliento sin seguimiento (n=4), fracaso para presentarse al seguimiento (n=1), no cuestionario de seguimiento (n=1) y retirada prematura por el sujeto debido a diarrea grave (n=1). A pesar de los datos incompletos, estos sujetos se incluyeron en los análisis de intención para tratar y ellos se consideraron como sin mejoría (0%). Las características de la línea base fueron similares para los grupos neomicina y placebo (Tabla 1, más abajo).

Tabla 1. Comparación de los datos demográficos entre placebo y neomicina.

35	Característica	Placebo	neomicina	valor-p
	N	56	55	
	Edad	41.9 $\pm$ 0.2	44.7 $\pm$ 0.2	NS
40	Sexo (F/M)	27/29	34/21	NS
	Puntuación del compuesto en la línea base	8.7 $\pm$ 0.4	8.8 $\pm$ 0.3	NS
	Prueba de aliento anormal [n (%)]	47 (84)	46 (84)	NS
45	IBS con diarrea predominante [n (%)]	21 (40)>	25 (48)*	NS
	IBS con estreñimiento predominante [n (%)]	20 (38)>	18 (35)*	NS
50	Otro subgrupo de IBS [n (%)]	11 (21) >	7 (13)*	NS

Los datos son la media $\pm$ S.E. Puntuación del compuesto en la línea base=gravedad del dolor+puntuación de diarrea+puntuación de estreñimiento (cada uno en la escala de 0-5) antes del tratamiento. Otro subgrupo de IBS=sujetos con gravedad del estreñimiento=gravedad de la diarrea.

55 \*Sólo 52 sujetos en el grupo neomicina completaron el cuestionario lo suficientemente para determinar este resultado.

>Sólo 52 sujetos en el grupo placebo completaron el cuestionario lo suficientemente para determinar este resultado.

NS = no significativo.

60

*Comparación caso-control*

Los sujetos con IBS tuvieron una prevalencia superior de la LBT anormal que los controles combinados por sexo con 93 de 111 (84%) sujetos que cumplen con estos criterios comparados con los 3 de 15 (20%) controles combinados por sexo (OR=26.2, CI=4.7-103.9,  $p<0.00001$ ). Cuando se compara la prevalencia de la LBT anormal con doble pico, 55 de 111 sujetos con IBS (50%) fueron positivos comparados con los 2 de 15 controles saludables (13%) ( $p = 0.01$ ).

*Medidas de resultado primario*

En el análisis de intención para tratar, la neomicina resultó en una reducción de  $35.0\pm 0.7\%$  en CS comparado con una reducción de  $11.4\pm 1.3\%$  en el grupo placebo ( $p<0.05$ ). En el subgrupo de pacientes con LBT de línea base anormal, la neomicina produjo una reducción de  $35.4\pm 0.8\%$  en CS contra una reducción de  $3.7\pm 1.6\%$  en el grupo placebo ( $p<0.01$ ). No se observó diferencia en sujetos con una prueba de aliento línea base normal aunque se reportó una velocidad placebo superior en este grupo muy pequeño (51%).

Noventa y uno de los 111 sujetos completaron su pregunta del por ciento de normalización del intestino luego del tratamiento. De estos 91 sujetos, la neomicina resultó en una normalización del intestino reportada de  $40.1\pm 5.3\%$  comparada con  $15.1\pm 3.6\%$  para placebo ( $p<0.001$ ). Entre el subgrupo de sujetos con pruebas de aliento inicial anormal, la neomicina resultó en una normalización de  $44.8\pm 5.6\%$  comparada con  $11.0\pm 3.3\%$  para placebo ( $p<0.00001$ ).

La neomicina tuvo más probabilidad de resultar en una respuesta clínica verdadera que el placebo. Entre todo los sujetos que recibieron neomicina, 24 de 55 (43%) experimentaron una mejoría  $\geq 50\%$  en CS contra 13 de 56 (23%) en el grupo placebo (OR=4.3, CI=1.05-6.3,  $p<0.05$ ). En el subgrupo de sujetos con pruebas de aliento anormales, 21 de 46 (46%) que recibieron neomicina tuvieron una respuesta clínica comparado con 7 de 47 (15%) en el grupo placebo (OR=4.8, CI=1.62-14.7,  $p<0.01$ ). Mediante el uso del reporte subjetivo del paciente del por ciento de normalización del intestino, en el grupo completo de sujetos que respondieron esta pregunta ( $n=91$ ), 50% de los sujetos que recibieron neomicina tuvieron una respuesta clínica verdadera en contraste con el 17% de los sujetos que obtuvieron placebo (OR=4.8, CI=1.7-14.4,  $p<0.01$ ). En aquellos con prueba de aliento inicial anormal, el 55% de los sujetos tratados con neomicina y el 11% de los tratados con placebo tuvieron una respuesta clínica verdadera (OR=9.6, CI=2.5-39.7,  $p<0.00001$ ). Finalmente, 7 de los 8 sujetos (88%) que tuvieron una LBT de seguimiento normal luego de la neomicina reportaron más del 50% de normalización de la función del intestino.

De los 111 sujetos, solo los 101 sujetos con los datos completos se usaron en el resto de los análisis.

De 84 de 101 sujetos con una LBT línea base anormal, 41 se trataron con neomicina. Ocho de 41 (20%) lograron la normalización de la LBT. Uno de 43 sujetos en el grupo placebo fue de una prueba de aliento anormal a normal. Una diferencia significativa en la respuesta de los síntomas se observó en dependencia del resultado del tratamiento en estos sujetos anormales. Específicamente, el por ciento de reducción en CS fue diferente en los siguientes 3 grupos: sujetos que reciben placebo ( $4.1\pm 11.7\%$ ), grupo tratado con neomicina que no logró la normalización de LBT ( $34.4\pm 6.2\%$ ) y grupo tratado con neomicina con normalización de LBT ( $61.7\pm 9.4\%$ ) ( $p=0.01$ , ANOVA 1 vía) (figura 2). Mediante el uso del auto-reporte de los pacientes del por ciento de normalización del intestino, los 3 grupos fueron más diferentes. Los sujetos que recibieron placebo reportaron una normalización del  $11.0\pm 3.7\%$ , los sujetos que recibieron neomicina pero que la normalización de LBT no fue exitosa,  $36.7\pm 6.1\%$  y los sujetos con LBT de seguimiento normal luego de la neomicina reportaron una normalización del intestino de  $75.0\pm 6.4\%$  ( $p<0.0000001$ , ANOVA de 1 vía).

La neomicina, aunque más efectiva estadísticamente que el placebo, sólo fue capaz de normalizar la prueba de aliento el 20% de las veces. Esto puede deberse al gran número y tipos de organismos entéricos (30-33) o a la resistencia bacteriana.

*Comparación del tránsito*

Cuando se comparó el perfil medio de la prueba de aliento de hidrógeno entre los sujetos con IBS con diarrea y estreñimiento predominantes, no hubo evidencia de que el predominio de la diarrea tuviera aparición más temprana de hidrógeno (datos no mostrados). De hecho, los perfiles de diarrea y estreñimiento fueron ambos virtualmente superponibles y no fueron diferentes en cualquier punto de tiempo con una media de  $> 20$  ppm a los 90 minutos en ambos grupos.

*Eventos adversos*

Un sujeto desarrolló diarrea acuosa profusa mientras tomaba el placebo. Se encontró más tarde que la causa de la diarrea fue contaminación de la comida. Se encontró que dos de los sujetos inscritos tenían otros diagnósticos. El primer sujeto tuvo una masa de 8 cm en el abdomen. La muestra quirúrgica demostró linfoma no Hodgkin. Este sujeto estuvo en el grupo

placebo. Se notó que el segundo sujeto tenía retención urinaria, lo que precipitó las dolencias del intestino. El segundo sujeto estaba en el grupo con neomicina. Ambos sujetos tuvieron una LBT inicial normal. Ambos se incluyeron como parte del análisis de intención para tratar.

5 *Efecto del género*

Se notó que los sujetos masculinos y femeninos tuvieron una mejoría significativamente más grande en el por ciento de normalización del intestino sobre el placebo (figura 3). Además, no existió diferencia en la velocidad de respuesta entre pacientes masculinos y femeninos.

10

*Tipo de gas y subgrupo de IBS*

15

El tipo de gas producido por los sujetos con IBS en LBT fue predictivo del subtipo de IBS entre los 84 sujetos con línea base anormal. Luego de la exclusión de los sujetos sin producción de gas (n=4) y los sujetos donde la gravedad del estreñimiento fue igual a la diarrea (n=15), se analizaron 34 sujetos con IBS con diarrea predominante y 31 con estreñimiento predominante. Doce de 31 sujetos con estreñimiento predominante (39%) excretaron metano mientras que no se observó excreción de metano en los 34 sujetos con diarrea predominante (OR=∞, CI=3.7-4.3, p<0.001, valor predictivo positivo=100%) (Tabla 2, más abajo; y figura 4). La gravedad del estreñimiento fue 4.1±0.3 en sujetos con excreción de metano pero sólo 2.3±0.2 en no excretores de metano (p<0.01) (Tabla 3, más abajo). En una comparación similar, el C-D fue 2.8±0.5 en excretores de metano y -0.7±0.3 para excretores de hidrógeno (p<0.00001) (Tabla 3; y ver figura 5).

20

25

Tabla 2: Comparación de los subgrupos de IBS basado en la excreción de metano y de hidrógeno con prueba de aliento anormal.

	hidrógeno	Metano
(n=65)*		
Diarrea	34	0
Estreñimiento	19	12

30

35

\*Luego de la exclusión de sujetos sin producción de gas (n=4), con prueba de aliento normal (n=17) y sujetos donde la gravedad de la diarrea=gravedad del estreñimiento (es decir ninguno predominante) (n=15). P<0.001 entre grupos.

40

Tabla 3. Evaluación de la gravedad del estreñimiento o la diarrea basado en la producción de metano sobre la prueba de aliento de línea base.

	No metano	Metano	valor-p
Gravedad del estreñimiento	2.3±0.2	4.1±0.3	<0.001
Gravedad de la Diarrea	3.0±0.2	1.4±0.4	<0.001
Puntuación C-D*	-0.7±0.3	2.8±0.5	<0.00001

45

50

\*La puntuación C-D representa la diferencia entre la gravedad del estreñimiento y la diarrea. Esto se hizo para mostrar una ponderación relativa aumentada de estreñimiento a diarrea con los excretores de metano.

55

A pesar de cualquier argumento de si la prueba de aliento detecta o no a SIBO de forma fidedigna, los datos en el estudio apoyan un papel de la LBT en el tratamiento ya que sólo cuando la LBT subsecuente es normal se notan las mejorías más grandes de los síntomas.

60

Aunque la discusión se ha enfocado hasta ahora en la prueba de aliento anormal que representa la flora intestinal anormal, necesita discutirse otra interpretación posible. Las pruebas de aliento anormales vistas en el estudio podrían representar tránsito rápido. Los estudios sugirieron que el tránsito en el intestino delgado se acelera en IBS con diarrea predominante

(34-36). Estudios similares sugieren que los sujetos con IBS con estreñimiento predominante tienen retardo en el tránsito (34, 35). Si el tránsito es la explicación para los hallazgos de la prueba de aliento anormal entonces los sujetos con IBS con estreñimiento predominante pudieran tener retardo del aumento de gas en la prueba de aliento. Por el contrario, en el estudio, las pruebas de aliento fueron anormales independientemente del subgrupo de IBS lo que sugiere que el tránsito por sí solo no puede explicar los hallazgos. Además, la mejoría clínica en una puntuación de compuesto (que consiste en diarrea, estreñimiento y dolor abdominal) que depende de la normalización de la LBT no puede explicarse sobre la base del tránsito por sí solo.

En resumen, en este estudio doble a ciegas, aleatorio, controlado con placebo, se encontró una prevalencia superior de las pruebas de aliento con lactulosa anormales en pacientes con IBS que en controles, indicativo de SIBO. En adición, se encontró que los antibióticos fueron más efectivos que el placebo en términos de mejoría de los síntomas y que la normalización de la prueba de aliento produjo una mejoría aun superior de los síntomas de IBS, que apoyan los resultados de un estudio previo (12). Además, se encontró que la excreción de metano en la prueba de aliento se asoció altamente con el subgrupo de IBS con estreñimiento predominante. La capacidad para identificar subgrupos de IBS basado en LBT apoya adicionalmente la asociación entre SIBO e IBS. La presencia de SIBO en pacientes con IBS es consistente con la existencia de un reto antigénico persistente en IBS.

#### Ejemplo 2 La administración de metano al intestino distal enlentece el tránsito gastrointestinal.

Ahora se sabe que el metano administrado directamente al intestino distal produce un enlentecimiento del tránsito gastrointestinal. En perros equipados con fístulas duodenales (10 cm de píloro) y del intestino medio (160 cm de píloro), se comparó el tránsito intestinal a través de un segmento de prueba de 150 cm aislado (entre fístulas) mientras que el segmento proximal del intestino se perfundió con tampón amortiguador pH 7.0 a 2 mL/min por 90 minutos. El aire ambiental (n = tres perros) o el metano (n = tres perros) se suministró dentro del intestino distal como un bolo de 180 ml en tiempo 0. Sesenta minutos luego del inicio de la perfusión, se suministró 20  $\mu$ Ci de  $^{99m}$ Tc-DTPA (dietilentriaminapentaacético) como un bolo dentro del segmento proximal del intestino. El tránsito intestinal se midió después al contar la radioactividad de muestras de 1 ml recolectadas cada 5 minutos de la salida desviada de la fístula del intestino medio.

El tránsito intestinal se calculó al determinar el área bajo la curva (AUC) del por ciento de recuperación acumulativa del marcador radioactivo en los perros controles (administración de aire) y experimentales (administración de metano). Los valores de raíz cuadrada de la AUC (Sqrt AUC), fueron 0 = no recuperación por 30 minutos y 47.4 = teórico, recuperación completa instantánea en el tiempo 0, se compararon para los animales controles y experimentales, mediante el uso de la ANOVA de mediciones repetidas de 2 vías.

Los resultados mostrados en la figura 6, demuestran que la administración de metano al intestino distal enlentece sustancialmente la velocidad de tránsito intestinal en el grupo experimental, comparado con el control.

#### Ejemplo 3

El estudio siguiente confirmó e investigó adicionalmente la relación entre las dolencias gastrointestinales (específicamente, diarrea y estreñimiento) en sujetos diagnosticados con IBS con SIBO y excreción de gas en LBT en una gran base de datos probablemente recolectada. Se compararon además la prevalencia de los patrones de excreción de gas en IBS y las condiciones diarreicas de forma predominante de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.

#### A. Materiales y métodos.

##### *Población de pacientes*

Los pacientes consecutivos referidos para una prueba de aliento con lactulosa (LBT) al Centro Médico Cedars-Sinai, Programa de Motilidad GI de 1998-2000 completaron un cuestionario diseñado para ensayar los síntomas del intestino según se describió previamente (12) luego de la aprobación por la junta de revisión institucional. A los sujetos se les solicitó considerar la gravedad de los nueve síntomas (diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, hinchazón, sensación de evacuación incompleta, tensión, urgencia, moco, y gas) en una escala de 0-5, 0 que significa la ausencia del síntoma. El cuestionario preguntó además si los sujetos tuvieron la enfermedad de Crohn (CD) o la colitis ulcerativa (UC). De los sujetos que reportan una historia de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), se incluyeron en el análisis sólo aquellos cuyo diagnóstico había sido confirmado por Centro de la Enfermedad Inflamatoria del Intestino Cedars-Sinai. El diagnóstico de IBS se identificó si el sujeto cumplió con los criterios de Roma I (7). Los sujetos con IBD e IBS se asignaron al subgrupo IBD.

Se excluyeron los sujetos con condiciones que predisponen al tránsito rápido (síndrome del intestino delgado, gastrectomía, etc.), aquellos que toman medicamentos narcóticos, y aquellos sin evidencia de sobrecrecimiento en LBT.

#### 5 *Prueba de aliento con lactulosa (LBT)*

10 Luego de un ayuno nocturno, los sujetos completaron el cuestionario. Una muestra de aliento línea base se obtuvo después luego de que los sujetos ingirieron 10 g de jarabe de lactulosa (Inalco Spa, Milán, Italia, empaquetado por Xactdose Inc., South Beloit, IL). Esto fue seguido de 1 onza de agua estéril. Las muestras de aliento se recolectaron cada 15 minutos por 180 minutos. Cada muestra se analizó para la concentración de gas de hidrógeno, metano, y dióxido de carbono dentro de los 15 minutos de recolección mediante el uso de un cromatógrafo de gases Quintron Modelo SC (Quintron Instrument Company, Milwaukee, WI). Se analizó el CO<sub>2</sub> para corregir la calidad del muestreo alveolar.

15 Se describieron tres patrones gaseosos anormales diferentes tras la terminación de la prueba:

1. Prueba de aliento positiva a hidrógeno: Aumento en la concentración de hidrógeno en el aliento de > 20ppm dentro de los 90 minutos de ingestión de lactulosa (18, 19, 37, 38).
2. Prueba de aliento positiva a hidrógeno y metano: Aumento en ambas concentraciones de hidrógeno y metano en el aliento de > 20 ppm dentro de los 90 minutos de ingestión de lactulosa.
- 20 3. Prueba de aliento positiva a metano: Aumento en la concentración de metano en el aliento de > 20ppm dentro de los 90 minutos de ingestión de lactulosa.

#### *Análisis de Datos*

25 Para todos los sujetos con SIBO, se compararon las puntuaciones medias de la gravedad de la diarrea y el estreñimiento entre los tres patrones gaseosos anormales.

30 Basado en las puntuaciones de la gravedad de los síntomas, el grupo de IBS completo fue subdividido adicionalmente en subgrupos con diarrea predominante y con estreñimiento predominante. El IBS con estreñimiento predominante se identificó si una puntuación de la gravedad del sujeto excedió su puntuación de la gravedad de la diarrea, mientras que lo inverso aplicó para el IBS con diarrea predominante. Los sujetos que tuvieron una puntuación de la gravedad del estreñimiento igual a la puntuación de la gravedad de la diarrea (patrón indeterminado) se excluyeron del análisis del subgrupo de IBS. Se tabuló el porcentaje de sujetos con IBS dentro de cada patrón gaseoso anormal quienes reportaron síntomas de estreñimiento predominante o diarrea predominante. Se comparó además la prevalencia de la producción de metano entre 35 los subgrupos de IBS.

Subsecuentemente, se obtuvo una puntuación C-D media al calcular la diferencia entre las puntuaciones de la gravedad del estreñimiento y de la diarrea. Esto se usó para examinar la ponderación relativa de estreñimiento a diarrea en sujetos individuales. La puntuación C-D se comparó entre los tres patrones gaseosos de aliento anormales en el grupo como un 40 todo y entre los sujetos con IBS.

Finalmente, se evaluó la prevalencia de cada uno de los tres patrones gaseosos anormales en sujetos con CD y UC. La prevalencia de la producción de metano se contrastó entre sujetos con IBS e IBD.

#### 45 *Análisis Estadístico*

Una ANOVA de una vía se realizó para comparar las puntuaciones de la gravedad de los síntomas entre los tres patrones gaseosos en LBT. Los datos de prevalencia se analizaron con una prueba de chi cuadrado.

#### 50 **B. Resultados:**

##### *Sujetos*

55 En el tiempo de análisis, se refirieron 772 pacientes para una LBT y se entraron en la base de datos. Se excluyeron ciento ochenta y tres sujetos con pruebas de aliento negativas, y 38 sujetos que tomaban medicamentos narcóticos o con condiciones que predisponen el tránsito rápido. Permanecieron para el análisis un total de 551 sujetos. De estos, 78 tenían el diagnóstico de IBD (49 con CD y 29 con UC) y 296 sin IBD cumplieron con los criterios de Roma I para IBS. De los sujetos con IBS, 120 reportaron síntomas de estreñimiento predominante, 111 tuvieron síntomas de diarrea predominante, y 65 tuvieron una puntuación de la gravedad del estreñimiento igual a la puntuación de la gravedad de la diarrea.

60

*Análisis del sobrecrecimiento bacteriano*

5 Cuando se evaluó el grupo entero de sujetos con SIBO (n = 551), las puntuaciones de la gravedad de la diarrea difirió significativamente entre los tres patrones de pruebas de aliento anormales (ANOVA de una vía, p < 0.00001) (figura 7). Los sujetos que excretaron metano reportaron puntuaciones de la gravedad de la diarrea significativamente inferiores a los que sólo producen hidrógeno. La gravedad del estreñimiento difirió además significativamente entre los patrones de la prueba de aliento (p < 0.05), con puntuaciones de la gravedad superiores reportadas por los sujetos que produjeron metano.

10 Entre todos los sujetos con IBS (n = 296), las puntuaciones de la gravedad de la diarrea difirieron además de forma similar (ANOVA de una vía, p < 0.001) con la gravedad inferior reportada por los que produjeron metano que por los que sólo produjeron gas hidrógeno (figura 8).

15 Cuando se evaluó la puntuación C-D como un reflejo del grado de estreñimiento con respecto a la diarrea, el efecto del metano fue aun más obvio (figura 9). En el grupo total y los sujetos con IBS, el estreñimiento fue por mucho el síntoma prevalente en los individuos, mientras que la diarrea fue el síntoma prevalente en sujetos sólo con hidrógeno.

20 Cuando se compararon los subgrupos de IBS, el IBS con estreñimiento predominante se reportó por 91 (37%) de los sujetos excretores de hidrógeno, 23 (52.3%) de los sujetos excretores de hidrógeno y metano y 6 (100%) de los sujetos excretores se metano. En contraste, el IBS con diarrea predominante se observó en 105 (42.7%) de los excretores de hidrógeno, 6 (13.6%) de los excretores de hidrógeno y metano, y ninguno de los excretores de metano (figura 10).

*Enfermedad inflamatoria del intestino y metano*

25 El gas predominante excretado por pacientes con IBD fue sólo hidrógeno, detectado en 47 de 49 sujetos (95.9%) con la enfermedad de Crohn y 29 de 29 (100%) de los sujetos (100%) con colitis ulcerativa. (Figura 11).

*Producción de metano entre sujetos con IBS e IBD*

30 Se tabuló el porcentaje de sujetos con IBS que produjeron cada uno de los tres patrones gaseosos. De 296 sujetos con IBS, 246 (83.1%) produjeron sólo gas hidrógeno, 44 (14.9%) produjeron gas hidrógeno y metano, y 6 (2.0%) produjeron sólo gas metano. La producción de metano dependió significativamente de si los sujetos tenían o no IBS o IBD. Los sujetos con IBS fueron más propensos a producir gases metano que los sujetos con colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn (OR 7.7, CI 1.8 - 47.0, p < 0.01) (Tabla 4).

35 Tabla 4. Comparación de la prevalencia de la producción de gas metano a la no producción de metano entre sujetos con IBS e IBD.

Tipo de enfermedad	CH4	No-CH4
IBS (n = 296)	50	246
UC o CD (n = 82)	2	76
Chi cuadrado 9.4, OR 7.7, CI 1.8 - 47.0, valor p < 0.01		

REFERENCIAS CITADAS

50 1. Drossman DA, Sandler RS, McKee DL, Lovitz AJ. Bowel patterns among subjects not seeking health care. *Gastroenterology* 1982;83:529-34.

2. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980;79:283-8.

3. Kumar D, Wingate DL. The irritable bowel syndrome: a paroxysmal motor disorder. *Lancet* 1985;2:973-77.

55 4. Grundy D. Mechanisms for the symptoms of irritable bowel disease-possible role of vagal afferents. En, *Neurogastroenterology from the Basics to the Clinics*. H-J Krammer y MV Singer, Editores, Klumer Academic Publishers, Boston, 2000, págs. 659-663.

5. Silverman DHS, Munakata JA, Ennes H, Mandelkern MA, Hoh CK, Mayer EA. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997;112:64-72.

6. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: Subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992;33:825-30.
7. Drossman DA, Richter JE, y otros, eds. *Functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment: a multinational consensus*. Boston: Little, Brown, 1994.
8. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:1143-47.
9. Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M, Schüssler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1984;87:1-7.
10. Sullivan SN. A prospective study of unexplained visible abdominal bloating. *N Z Med J* 1994;107:428-30.
11. Koide A, Yamaguchi T, Odaka T, y otros Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1735-41.
12. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastro* 2000;95:3503-6.
13. Fiedorek SC, Pumphrey CL, Casteel HB. Breath methane production in children with constipation and encoparesis. *J Pediatr Gastroenterol* 1990;10:473-77.
14. Fass R, Longstreth GF, Pimentel M, Fullerton S, Russak SM, Chiou C-F, Reyes E, Crane P, Eisen G, McCarberg B, Ofman J. Evidence and consensus-based practice guidelines for the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:2081-8.
15. Veldhuyzen Van Zanten SJO, Talley NJ, Bytzer P, Klein KB, Whorwell PJ, Zinsmeister AR. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:1169-77.
16. Whitehead WE, Corazziari E, Prizont R, Senior JR, Thompson WG, Veldhuyzen Van Zanten SJO. Definition of a responder in clinical trials for functional gastrointestinal disorders: report on a symposium. *Gut* 1999;45(Suppl II):1178-9.
17. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-40.
18. Bond JH Jr., Levitt MD. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H<sub>2</sub>) measurements. *J Lab Clin Med* 1975;85:546-555.
19. Joseph F Jr, Rosenberg AJ. Breath testing: diseased versus normal patients. *J Pediatr Gastroenterol* 1988;7:787-8.
20. Galatola G, Grosso M, Barlotta A, y otros Diagnosis of bacterial contamination of the small intestine using the 1g [14C] xylose breath testing in various gastrointestinal diseases. *Menerva Gastroenterologic Dietologica* 1991;37:169-75.
21. Nayak A, Karnad D, Abraham P, Mistry FP. Metronidazole relieves symptoms in irritable bowel syndrome: the confusion with so-called 'chronic amebiasis'. *Indian J Gastroenterol* 1997;16:137-9.
22. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-9.
23. Neal KR, Hebden J, Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ* 1997;314:779-82.
24. Collins SM, Barbara G, Vallance B. Stress, inflammation and the irritable bowel syndrome. *Canadian Journal of Gastroenterology* 1999;13:47A-49A.
25. Weaver GA, Krause JA, Miller TL, Wollin MJ. Incidence of methanogenic bacteria in a sigmoidoscopy population: an association of methanogenic bacteria and diverticulosis. *Gut* 1986;27:698-704.
26. Bjorneklett A, Fausa O, Midtvedt T. Bacterial overgrowth in jejunal and ileal disease. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:289-98.
27. McKay LF, Eastwood MA, Brydon WG. Methane excretion in man-a study of breath, flatus and faeces. *Gut* 1985;26:69-74.
28. Castiglione F, Blanco GDV, Rispo A, y otros Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:63-66.
29. Riordan SM, McIvor CJ, Walker BM, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. The lactulose hydrogen breath test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1795-1803.
30. Bentley DW, Nichols RL, Condon RE, Gorbach SL. The microflora of the human ileum and intrabdominal colon: results of direct needle aspiration at surgery and evaluation of the technique. *J Lab Clin Med* 1972;79:421-9.
31. Gorbach SL. Intestinal Microflora. *Gastroenterology* 1971;60:1110-29.
32. Nichols RL, Condon RE, Bentley DW, Gorbach SL. Ileal microflora in surgical patients. *J Urol* 1971;105:351-3.
33. Plaut AG, Gorbach SL, Nahas L, Weinstein L, Spanknebel G, Levitan R. Studies of intestinal microflora. 3. The microbial flora of human small intestinal mucosa and fluids. *Gastroenterology* 1967;53:868-73.
34. Cann PA, Read NW, Brown C, Hobson N, Holdsworth CD. Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. *Gut* 1983;24:405-11.
35. Read NW, Al-Janabi MN, Hogate AM, Barber DS, Edwards CA. Simultaneous measurement of gastric emptying, small bowel residence and colonic filling of a solid meal by the use of the gamma camera. *Gut* 1986;27:300-8.

- 5
- 10
- 15
36. Hutchinson R, Notghi A, Smith NB, Harding LK, Kumar D. Scintigraphic measurement of ileocaecal transit in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Gut* 1995;36:585-9.
  37. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:333-6.
  38. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterol* 1988;95:982-8.
  39. Rutgeerts P, Ghoo Y, Vantrappen G, Eyssen H. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *European J Clin Invest* 1981;11:199-206.
  40. Funayama Y, Sasaki I, Naito H, y otros Monitoring and antibacterial treatment for postoperative bacterial overgrowth in Crohn's disease. *Diseases of the Colon and Rectum* 1999;42:1072-7.
  41. Peled Y, Weinberg D, Hallak A, y otros Factors affective methane production in humans. *Gastrointestinal diseases and alterations of colonic flora. Dig Dis Sci* 1987;32:267-71.
  42. Melcher EA, Levitt MD, Slavin JL. Methane production and bowel function parameters in healthy subjects on low- and high fiber diets. *Nutrition and Cancer* 1991;16:85-92.
  43. Levitt MD, Ingelfinger FJ. Hydrogen and methane production in man. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1968;150:75-81.

Reivindicaciones

- 5
1. Un método para distinguir entre el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante y el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante en un sujeto humano diagnosticado con el síndrome del intestino irritable, el método que comprende detectar la presencia de metano en una muestra de aliento del sujeto; en donde la detección de la presencia de metano en la muestra de aliento indica que el sujeto tiene el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.
- 10
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un sujeto, después de un ayuno nocturno, ingiere una cantidad controlada de azúcar; las muestras de aliento se toman cada 10 a 15 minutos por un período de dos a cuatro horas; y las muestras se analizan para la presencia de metano.
- 15
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2 en donde que el azúcar es uno de lactulosa, xilosa, lactosa, o glucosa.
- 20
4. El método de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones 2 - 3, en donde el metano se detecta mediante cromatografía de gases.
- 25
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un sujeto tiene administrado un sustrato marcado con isótopo que es metabolizado por las bacterias gastrointestinales pero es poco digerible por el sujeto; las muestras de aliento se toman a intervalos frecuentes; y las muestras se analizan para la presencia de metano marcado con isótopo mediante cromatografía de gases con detección por espectrometría de masa y/o por radiación.
- 30
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el sustrato es uno de lactulosa, xilosa, manitol o urea.

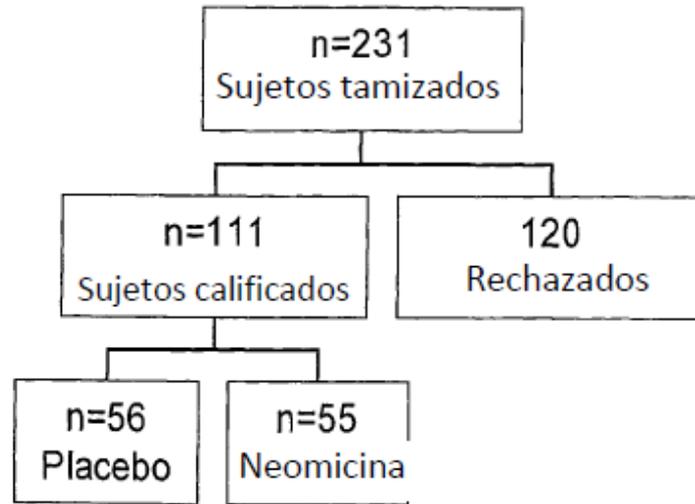


Figura 1

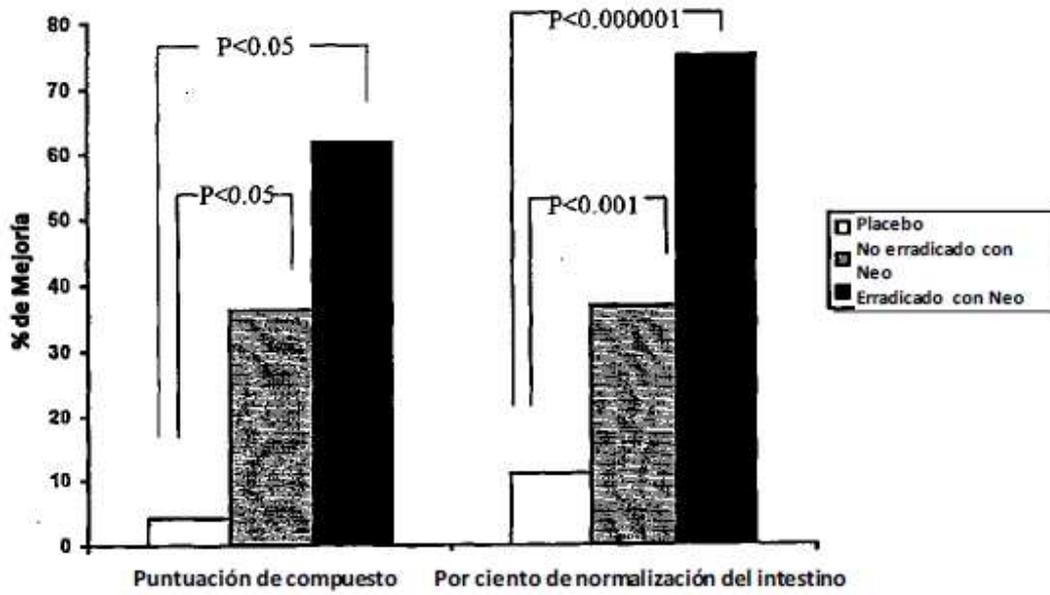


Figura 2

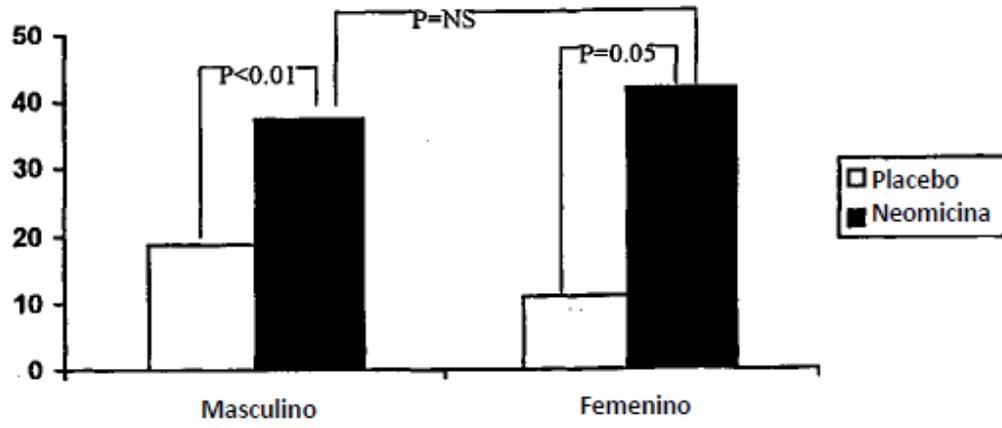
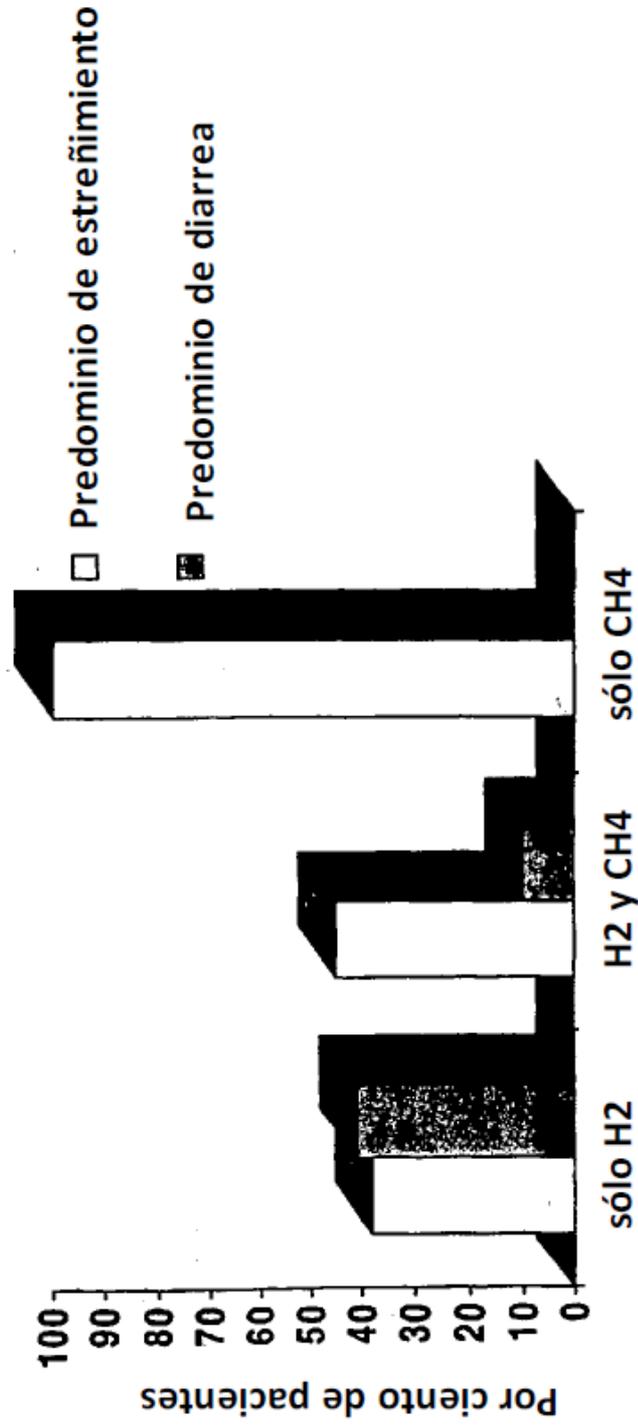


Figura 3

# PATRÓN DE PRODUCCIÓN DE GAS Y TIPO DE SÍNTOMA

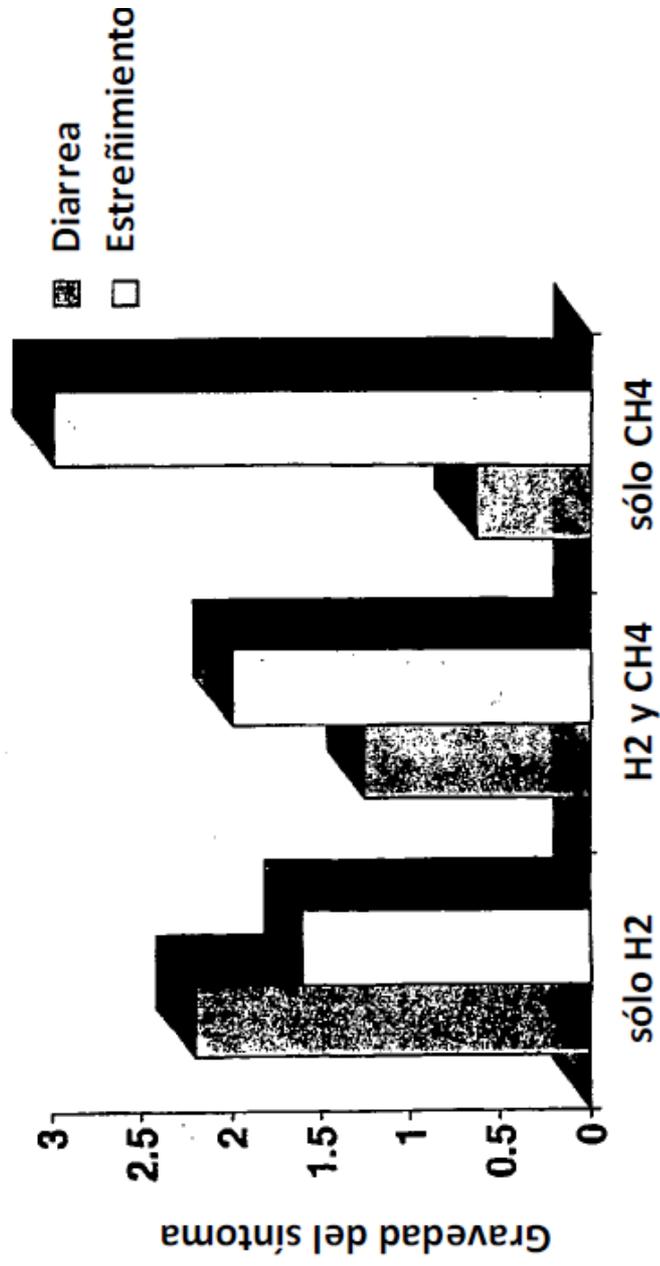


**P<0.001 para diarrea, p<0.00001 para estreñimiento, ANOVA**

Programa de Motilidad GI Cedars-Sinai

figura 4

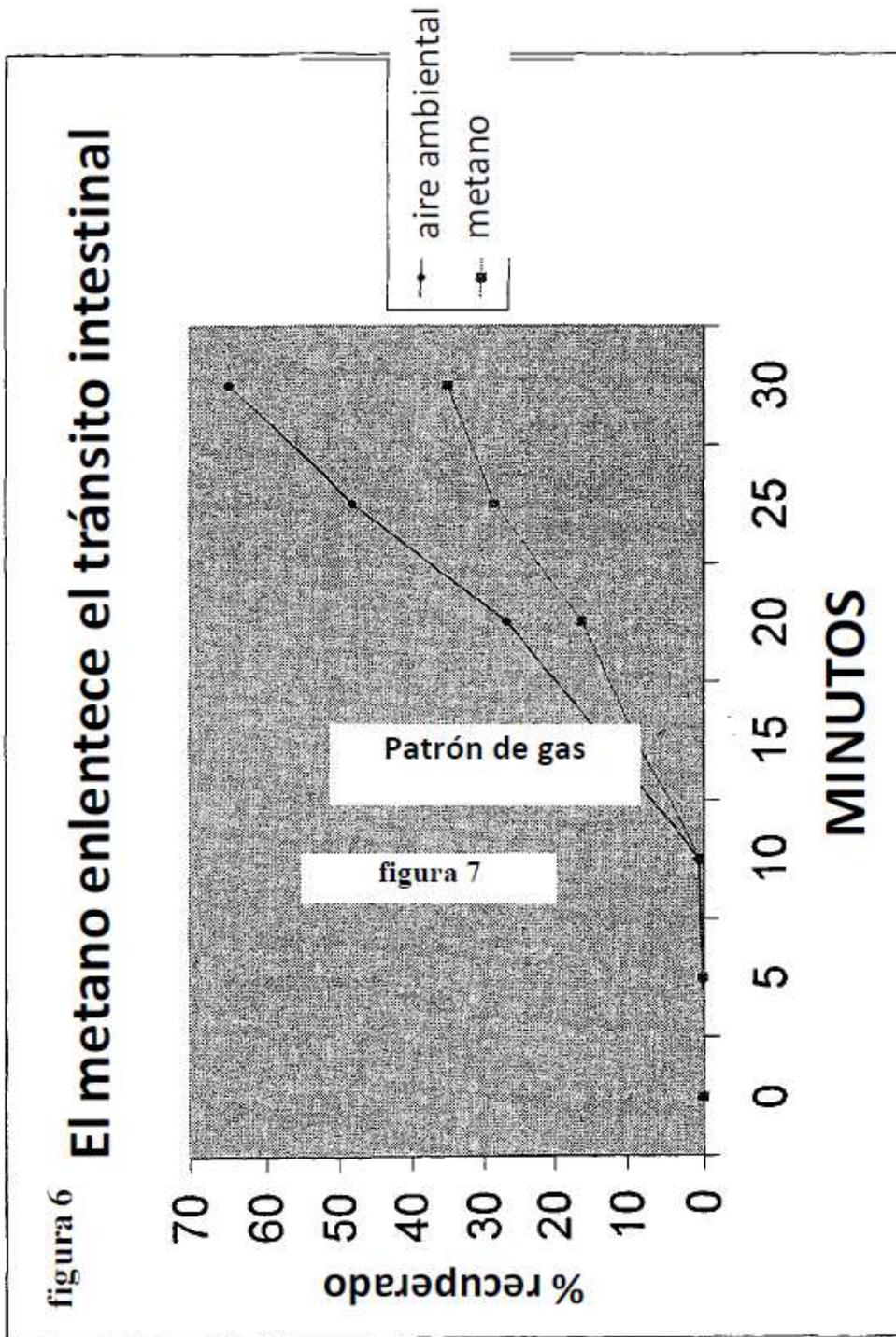
# IBS CON DIARREA PREDOMINANTE Y ESTREÑIMIENTO PREDOMINANTE



**p<0.00001, ANOVA**

Programa de Motilidad GI Cedars-Sinai

figura 5



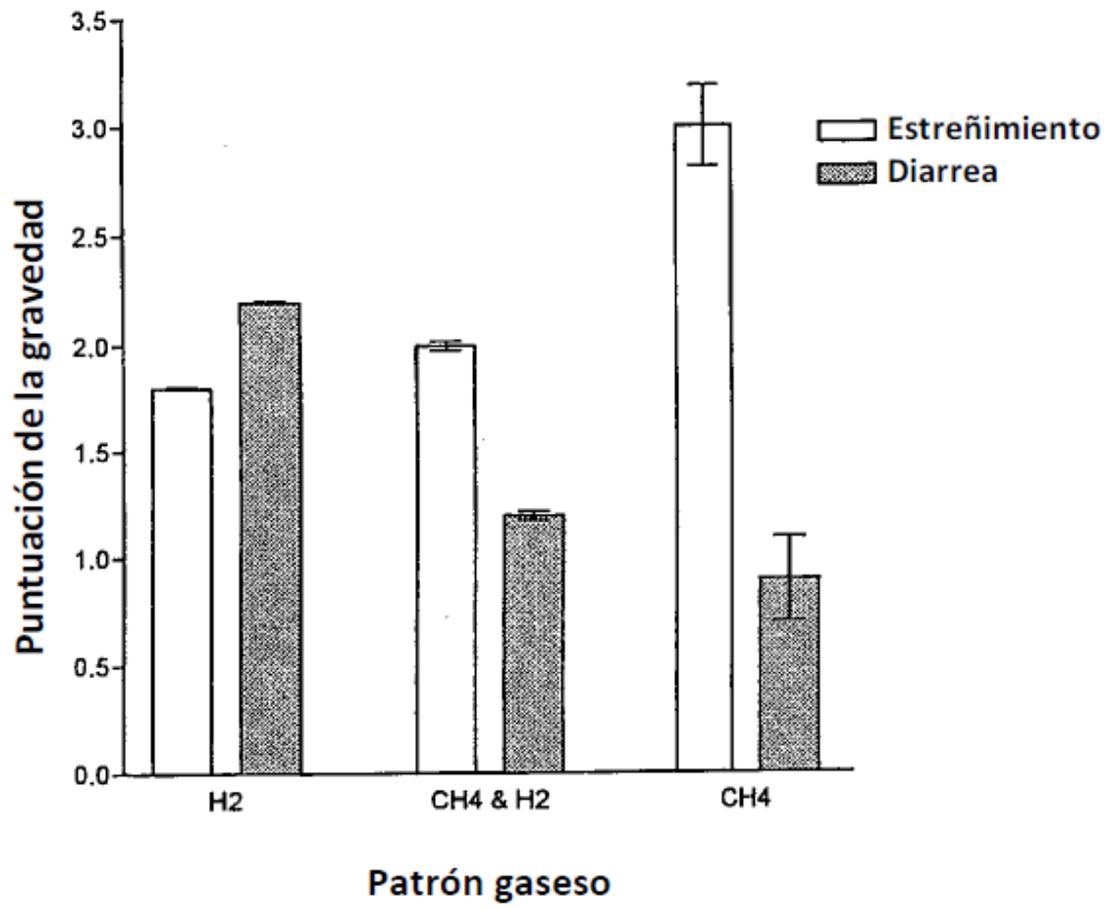


Figura 7

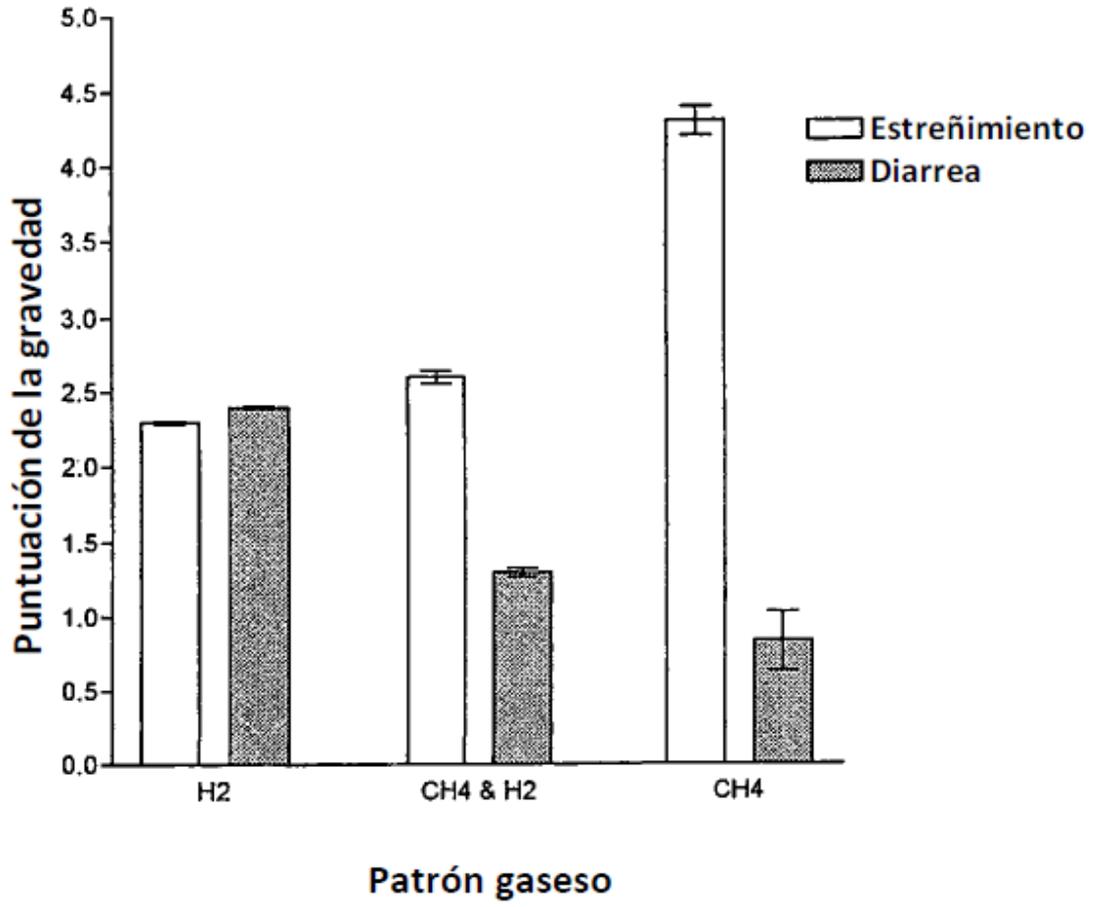


Figura 8

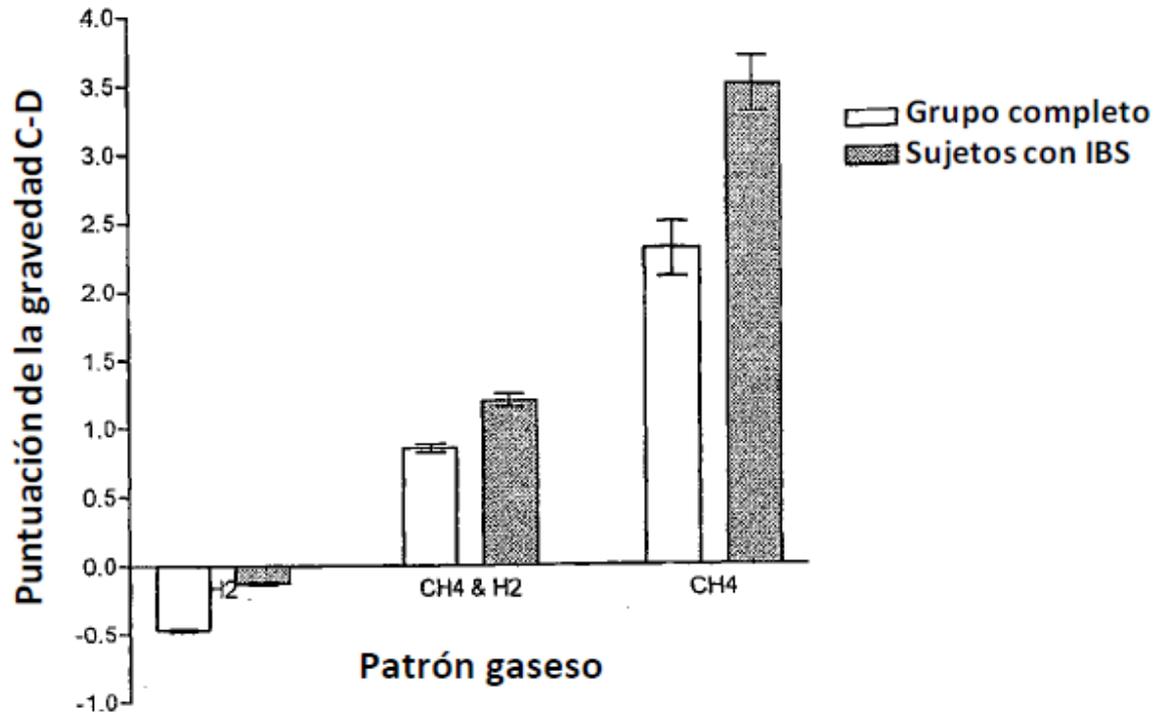


Figura 9

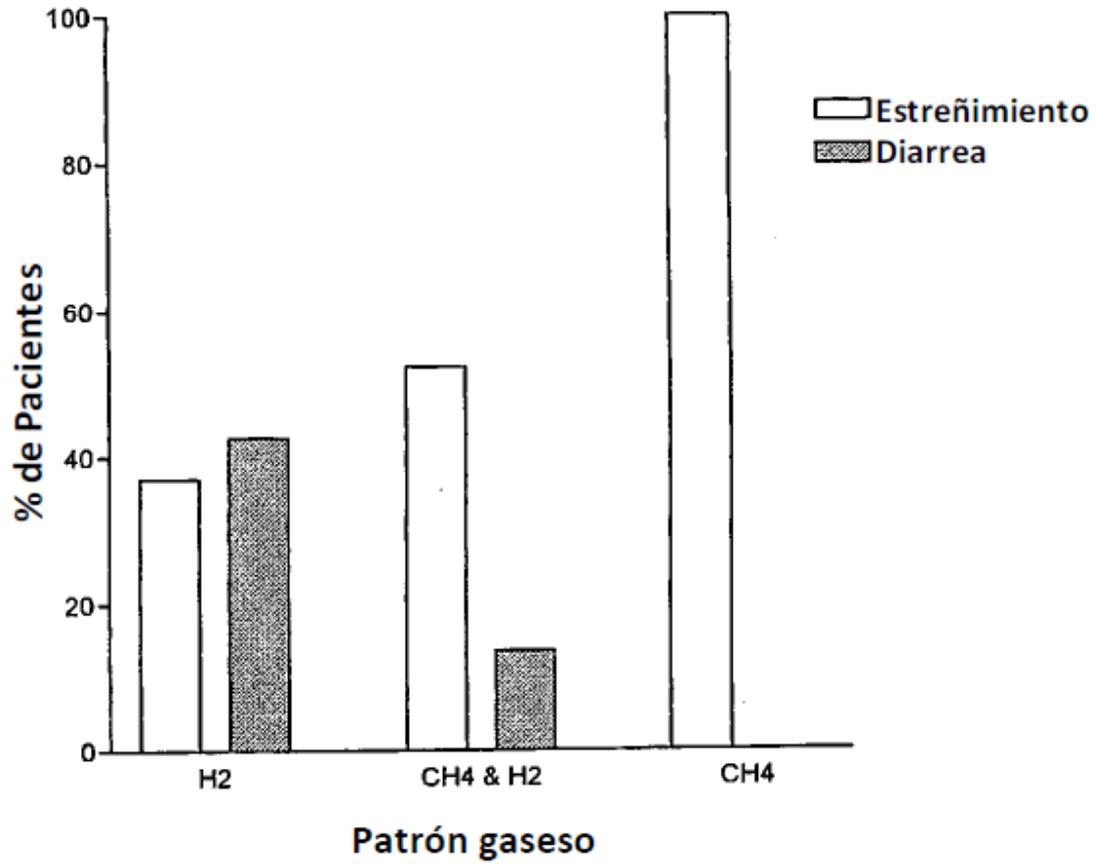


Figura 10

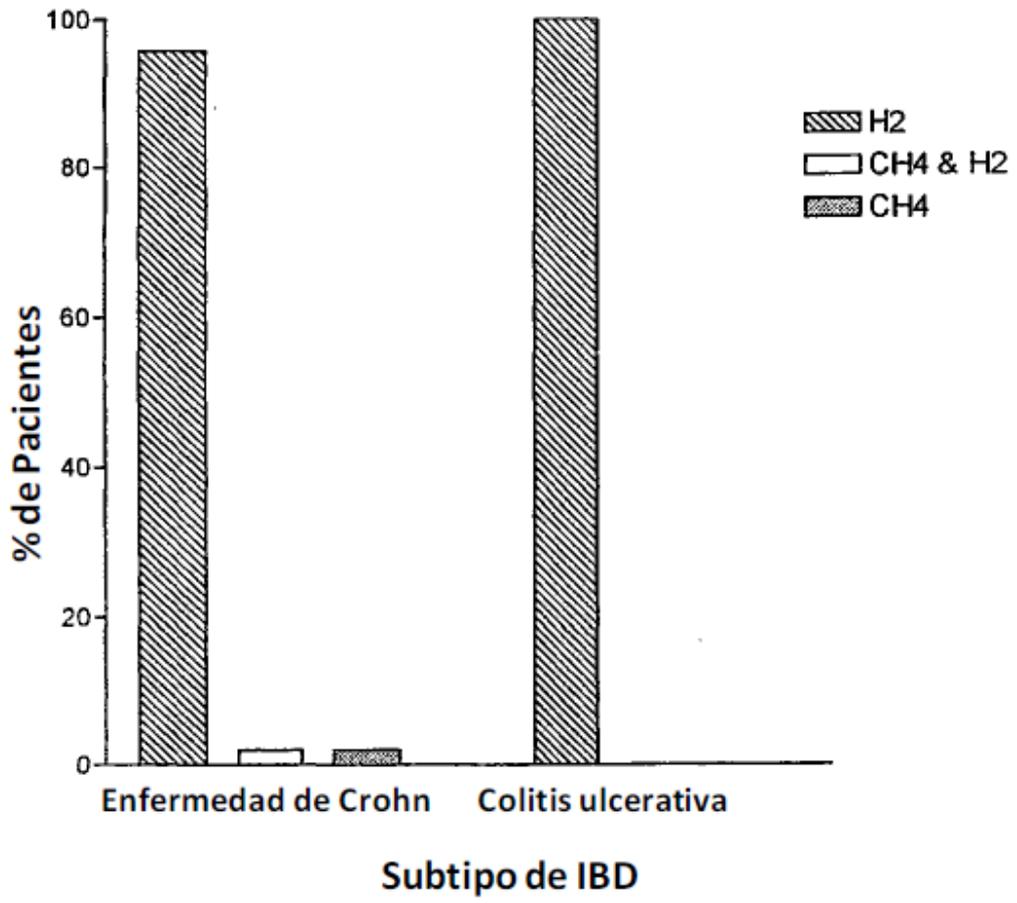


Figura 11