

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 471**

51 Int. Cl.:

G01N 33/569 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2000 E 10177153 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2256498**

54 Título: **Procedimientos de diagnóstico o tratamiento del síndrome del intestino irritable y otros trastornos**

30 Prioridad:

11.08.1999 US 374142

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

20.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 541 471 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

Procedimientos de diagnóstico o tratamiento del síndrome del intestino irritable y otros trastornos

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 del intestino irritable en un sujeto humano. Se refiere a un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina para el uso continuado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable causado por sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado tras al menos la erradicación parcial del sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado en un sujeto para prevenir el posterior desarrollo o recaída del sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado.

10 2. Debate de la técnica relacionada

El síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, el síndrome de fatiga crónica, la fibromialgia, la depresión, el trastorno de hiperactividad/déficit de atención y enfermedades autoinmunes, por ejemplo esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico son todas ellas afecciones clínicas de etiología poco clara.

15 El síndrome del intestino irritable (SII) es el más frecuente de de todos los trastornos gastrointestinales, que afecta al 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 SII realmente busca tratamiento médico. Los pacientes con SII se presentan con síntomas dispares, por ejemplo, dolor abdominal predominantemente relacionado con la defecación, diarrea
20 alternante y estreñimiento, distensión abdominal, gas, y excesiva moco en las heces.

Se ha propuesto un número de posibles causas para el SII, 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.

25 Una dieta alta en fibras aumenta el volumen de la deposición y acorta el tiempo de tránsito intestinal. Sin embargo, la presencia de SII en países no-occidentales, tales como China e India, y la falta de suplementos dietarios de fibras para tratar el SII en ensayos clínicos de doble ciego son inconsistentes con la "hipótesis de la fibra" para la causa del SII. (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
30 disorders and functional dolor abdominal, Gastroenterol. Int. 5:75-92 [1992]).

Aquellos que experimentan dolor de SII 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 SII. (W.G. Thompson [1993]). Abreu et al. y Rabinovich et al. enseñaron uso de antagonistas del factor liberador de
35 corticotropina para aliviar los síntomas relacionados con el estrés, incluyendo la depresión y ansiedad, en SII, 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 thereof, Patente Estadounidense N° 5.861.398). Becker et al. enseñó el uso de antagonistas de serotonina para tratar la depresión y ansiedad asociadas al SII y otras afecciones. (D.P Becker et al., Meso-azacyclic aromatic acid
40 amides and esters as serotonergic agents, Patente Estadounidense N° 5.612.366).

Aquellos con síntomas de SII 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
45 syndrome: comparison of community and medical clinic samples, Gastroenterol. 95:709-14 [1988]). Pero muchos pacientes con SII parecieron percibir como dolorosa la actividad intestinal normal. Por ejemplo, los pacientes con SII 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]).

La motilidad intestinal en pacientes con SII 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
50 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]).

Evans et al. y Gorard y Farthing reconocieron que el síndrome del 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 SII incluye el 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 SII. (W. G. Thompson [1993]).

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

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

Borody et al. enseñó el uso de una preparación laxante que contenía picosulfato para tratar el estreñimiento en SII, 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 SII. (T.J. Borody, *Treatment of non-inflammatory and non-infectious bowel disorders*, Patente Estadounidense N° 5.519.014). Además, el estreñimiento en SII 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).

Kuhla et al. enseñó el uso de compuestos de triazinona para aliviar los síntomas de SII 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- sulfonilalkanoico para tratar los síntomas de SII. (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 SII 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 SII. (T.J. Borody et al., *Treatment of non-inflammatory and non-infectious bowel disorders*, Patente Estadounidense N° 5.519.014).

También se ha ensayado un abordaje probiótico para el tratamiento de SII. 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 procedimiento para tratar el síndrome del intestino irritable mediante al menos la eliminación parcial de la microflora intestinal existente mediante lavado y reemplazo con una nueva comunidad bacteriana introducida mediante inóculo fecal de un donante humano sometido a detección selectiva para la 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). Galatola et al., *Minerva Gastroenterol Dietol*, vol. 37, No. 3, 1991, p. 169-175 describen la detección de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado usando la prueba del aliento con 1 gramo de [¹⁴C] xilosa en enfermedades intestinales. G. DI FEBO et al., *Italian J. Gastroenterol.*, vol. 24, No. 9, Suppl. 2, 1992, p. 10-13, describen nuevas tendencias en antibióticos no absorbibles en enfermedades gastrointestinales. G. R. Corazza et al., *Journal of International Medical Research*, vol. 16, No. 4, 1988, p. 312-316, describen el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado con rifaximina, una rifampicina no absorbible. La fibromialgia (FM) es un síndrome de intenso dolor generalizado y sensibilidad local generalizada, generalmente asociada a rigidez matutina, fatiga y trastornos del sueño. (F. Wolfe, *Fibromyalgia: the clinical syndrome*, *Rheum. Dis. Clin. N. Amer.* 15(1):1-17 [1989]). La fibromialgia se asocia a menudo con el SII (34-50 % de los casos de FM) u otros síntomas gastrointestinales, fenómeno de Raynaud, dolor de cabeza, hinchazón subjetiva, parestesias, anomalía psicológica o incapacidad funcional, a veces con síntomas solapantes de la artritis coexistente, trastornos lumbares y cervicales, y tendinitis. La fibromialgia afecta al 1-5 % de la población y es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres. (G. Triadafilopoulos *et al.* [1991]).

Como en el SII, un diagnóstico de FM se correlaciona con un umbral de dolor disminuido entre los pacientes de FM en comparación con los no pacientes. (F. Wolfe et al., Aspects of Fibromyalgia in the General Population: Sex, Pain Threshold, and Fibromyalgia Symptoms. *J. Rheumatol.* 22:151-56 [1995]). Pero otras evaluaciones de laboratorio convencionales de los pacientes con FM son uniformemente normales. (G. Triadafilopoulos et al. [1991]). Los síntomas de los pacientes de FM típicamente se tratan con agentes antiinflamatorios y dosis bajas de antidepressivos tricíclicos. La administración de relaxina para la disfunción involuntaria del músculo es también un tratamiento enseñado para aliviar el dolor asociado con la fibromialgia. (S.K. Yue, *Method of treating myofascial pain syndrome with relaxin*, patente de EE.UU. N° 5.863.552). Sin embargo, no se conoce ninguna causa de la FM a la que dirigir el diagnóstico y / o el tratamiento.

El síndrome de fatiga crónica (SFC) afecta a más de medio millón de estadounidenses. (P. H. Levine, What we know about chronic fatigue syndrome and its relevance to the practicing physician, *Am. J. Med.* 105(3A):100S-03S [1998]). El síndrome de fatiga crónica se caracteriza por la aparición repentina de fatiga persistente, debilitante y pérdida de energía que dura al menos seis meses y no se puede atribuir a otras afecciones médicas o psiquiátricas; Los síntomas incluyen dolor de cabeza, alteración cognitiva y conductual, dolor de garganta, dolor en los ganglios linfáticos y las articulaciones y fiebre baja. (M. Terman et al., Chronic Fatigue Syndrome and Seasonal; Affective Disorder: Comorbidity, Diagnostic Overlap, and Implications for Treatment, *Am. J. Med.* 105(3A):115S-24S [1998]). La depresión y los síntomas relacionados también son comunes, incluyendo trastornos del sueño, ansiedad y empeoramiento de los síntomas premenstruales u otras complicaciones ginecológicas. (A.L. Komaroff and D. Buchwald, Symptoms and signs of chronic fatigue syndrome, *Rev. Infect. Dis.* 13:S8-S11 [1991]; B.L. Harlow et al., Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome, *Am. J. Med.* 105(3A):94S-99S [1998]). Otras anomalías fisiológicas también están asociados con el SFC en muchos pacientes, incluyendo hipotensión mediada neuralmente, hipocortisolismo y alteración de la regulación inmunológica. (P.H. Levine [1998]). Un subgrupo de pacientes con SFC se quejan de estado de ánimo exacerbado, disminución de la capacidad para trabajar y dificultad para despertar durante los meses de invierno, que recuerdan el trastorno afectivo estacional. (M. Terman et al. [1998]).

La etiología del SFC ha sido desconocida, y la heterogeneidad de los síntomas del SFC ha impedido el uso de cualquier prueba de laboratorio de diagnóstico en particular. (P.H. Levine [1998]). Se han sugerido paralelismos sintomáticos entre el SFC y una serie de otras condiciones de enfermedad, resultantes de Infección viral, exposición tóxica, hipotensión ortostática, y estrés, pero no se ha demostrado que alguno de ellos tenga un papel causal en el SFC. (Por ejemplo, I.R. Bell et al., Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia, *Am. J. Med.* 105(3A):74S-82S [1998]; R.L. Bruno et al., Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology?, *Am. J. Med.* 105(3A):66S-73S [1998]; R. Glaser and J.K. Kiecolt-Glaser, Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome, *Am. J. Med.* 105(3A):35S-42S [1998]; P.C. Rowe and H. Calkins, Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome, *Am. J. Med.* 105(3A):15S-21S [1998]; L.A. Jason et al., Estimating the prevalence of chronic fatigue syndrome among nurses, *Am. J. Med.* 105(3A):91S-93S [1998]). En un estudio se informó de que no se respaldaba un papel etiológico en el SFC de la infección por *Yersinia enterocolitica*. (C.M. Swanink et al., *Yersinia enterocolitica* and the chronic fatigue syndrome, *J. Infect.* 36(3):269-72 [1998]). En consecuencia, no existe ninguna causa conocida a la que dirigir el diagnóstico y / o tratamiento del SFC.

En consecuencia, se ha seguido dirigiendo el diagnóstico y el tratamiento del SFC a los síntomas, más que a una causa tratable subyacente. Por ejemplo, se ha descrito el uso de relaxina para la relajación de los músculos involuntarios y de este modo aliviar el dolor asociado con el SFC. (S.K. Yue, *Method of treating myofascial pain syndrome with relaxin*, Patente de EE.UU. N° 5.863.552).

El trastorno de déficit de atención / hiperactividad (TDAH) es un trastorno conductual heterogéneo de etiología desconocida, que siempre aparece primero en la infancia, que afecta a 20,3% de los niños en edad escolar primaria, y sigue afectando hasta a un 3 % de los adultos. (Revisado en L.L. Greenhill, Diagnosing attention deficit/hyperactivity disorder in children, *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 7:31-41 [1998]). Los afectados con síntomas de TDAH suelen presentar falta de atención y distracción (tipo AD), comportamiento hiperactivo e impulsivo (tipo III), o una combinación de éstos, en un grado que afecta al funcionamiento normal y con frecuencia es socialmente perjudicial. (M.L. Wolraich et al., Examination of DSM-IV criteria for attention deficit/hyperactivity disorder in a county-wide sample, *J. Dev. Behav. Pediatr.* 19(3):162-68 [1998]; J.J. Hudziak et al., Latent class and factor analysis of DSM-IV TDAH: a twin study of female adolescents, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 37(8):848-57 [1998]). A menudo se prescriben estimulantes del sistema nervioso central, antidepressivos tricíclicos, antihipertensivos, analgésicos o medicamentos antimaniacos, pero no se conoce una causa del TDAH a la que dirigir el diagnóstico y / o tratamiento. (S.C. Schneider and G. Tan, Attention deficit/hyperactivity disorder. In pursuit of diagnostic accuracy, *Postgrad. Med.* 101(4):231-2,235-40 [1997]; W.J. Barbaresi, Primary-care approach to the diagnosis and management of attention deficit/hyperactivity disorder, *Mayo Clin. Proc.* 71(5):463-71 [1996]).

Tampoco se conocen causas de las enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso

sistémico. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes menores de 35 años. Afecta a 350.000 americanos, la EM es la causa más frecuente de discapacidad neurológica a excepción de las lesiones traumáticas; la EM afecta al doble de mujeres que de hombres. (S.L. Hauser, Multiple Sclerosis and other demyelinating diseases In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed., K.J. Isselbacher et al. (eds.), McGraw-Hill, pp.2287-95 [1994]). La enfermedad se caracteriza por inflamación crónica, cicatrización y destrucción selectiva de la vaina de mielina alrededor de los axones neurales del sistema nervioso central, y se cree que está causada por respuestas autoinmunes. Un tratamiento para la EM impartido por Weiner *et al.* se relaciona con la administración oral de autoantígenos al paciente para suprimir la respuesta autoinmune mediante la obtención de células T supresoras específicas para la proteína básica de la mielina (MBP). No hay pruebas diagnósticas específicas para la EM; el diagnóstico se basa en el reconocimiento clínico de patrones destructivos de lesión del sistema nervioso central que son producidos por la enfermedad. (S.L. Hauser [1994]). El daño nervioso puede estar mediado por citoquinas, especialmente TNF- α , que se ha encontrado que presenta una toxicidad selectiva por la mielina y los oligodendrocitos in vitro. Los niveles elevados de TNF- α y de IL-2 se midieron en pacientes con EM. (J.L. Trotter et al., Serum cytokine levels in chronic progressive multiple sclerosis: interleukin-2 levels parallel tumor necrosis factor-alpha levels, J. Neuroimmunol. 33(1):29-36 [1991]; H.L. Weiner *et al.*, *Treatment of multiple sclerosis by oral administration of autoantigens*, patente de EE.UU. N° 5,869,054). Otro tratamiento para la EM implica la administración de un compuesto de vitamina D. (F. DeLuca *et al.*, *Multiple sclerosis treatment*, Patente de EE.UU. N° 5,716,946). Sin embargo, no se conoce ninguna causa de la EM a la que dirigir el diagnóstico y / o tratamiento.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática autoinmune caracterizada por la deposición en tejidos de autoanticuerpos y complejos inmunes que conducen a la lesión tisular (B.L. Kotzin, Systemic lupus erythematosus, Cell 85:303-06 [1996]). En contraste con las enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la diabetes mellitus de tipo 1, el LES potencialmente involucra múltiples sistemas de órganos directamente, y sus manifestaciones clínicas son diversas y variadas. (Revisado por B.L. Kotzin and J.R. O'Dell, Systemic lupus erythematosus, In: Samler's Immunologic Diseases, 5th ed., M.M. Frank et al., eds., Little Brown & Co., Boston, pp. 667-97 [1995]). Por ejemplo, algunos pacientes pueden demostrar principalmente erupciones en la piel y dolor en las articulaciones, mostrar remisiones espontáneas, y requieren poca medicación. En el otro extremo del espectro están los pacientes que demuestran compromiso renal grave y progresivo que requiere tratamiento con altas dosis de esteroides y fármacos citotóxicos como la ciclofosfamida. (B.L. Kotzin [1996]).

La característica serológica del LES y la prueba de diagnóstico primario disponible es los elevados niveles séricos de anticuerpos IgG contra los constituyentes del núcleo celular, tal como ADN bicatenario (dsDNA), ADN monocatenario (ss-DNA), y cromatina. Entre estos autoanticuerpos, los anticuerpos anti-dsDNA IgG juegan un papel importante en el desarrollo de la glomerulonefritis lúpica (GN). (B.H. Hahn and B. Tsao. Antibodies to DNA, In: Dubois' Lupus Erythematosus, 4th ed., D.J. Wallace and B. Hahn, eds., Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 195-201 [1993]; Ohnishi et al., Comparison of pathogenic and nonpathogenic murine antibodies to DNA: Antigen binding and structural characteristics, Int. Immunol. 6:817-30 [1994]). La glomerulonefritis es una enfermedad grave en la cual las paredes de los capilares de los glomérulos que purifican la sangre se engrosan por acumulaciones en el lado epitelial de la membrana basal glomerular. La enfermedad suele ser crónica y progresiva y puede conducir a insuficiencia renal eventual.

Los mecanismos por los que se inducen autoanticuerpos en estas enfermedades autoinmunes sigue siendo poco clara. Como no ha habido ninguna causa conocida del LES a la que dirigir el diagnóstico y / o tratamiento, el tratamiento se ha dirigido a la supresión de la respuesta inmune, por ejemplo con antibióticos macrólidos, más que a una causa subyacente. (Por ejemplo, Hitoshi *et al.*, *Immunosuppressive agent*, U.S. Pat. No. 4,843,092).

Otro trastorno para el que se ha probado la inmunosupresión es la enfermedad de Crohn. Los síntomas de la enfermedad de Crohn incluyen inflamación intestinal y desarrollo de estenosis intestinal y fistulas; la neuropatía a menudo acompaña a estos síntomas. Generalmente se prescriben medicamentos antiinflamatorios, como 5-aminosalicilatos (por ejemplo, mesalamina) o corticosteroides, pero no siempre son eficaces. (Revisado en V.A. Botoman et al., Management of Inflammatory Bowel Disease, Am. Fam. Physician 57(1):57-68 [1998]). La inmunosupresión con ciclosporina A veces es beneficiosa para los pacientes resistentes o intolerantes a los corticosteroides. (J. Brynskov et al., A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease, N. Engl. J. Med. 321(13):845-50 [1989])

Sin embargo, en última instancia se necesita realizar una corrección quirúrgica en el 90 % de los pacientes; el 50 % se someten a resección colónica. (K. Leiper et al., Adjuvant post-operative therapy, Baillieres Clin. Gastroenterol. 12(1):179-99 [1998]; F. Makowiec et al., Long-term follow-up after resectional surgery in patients with Crohn's disease involving the colon, Z. Gastroenterol. 36(8):619-24 [1998]). La tasa de recurrencia después de la cirugía es alta, el 50 % requiere cirugía adicional en un plazo de 5 años. (K. Leiper *et al.* [1998]; M. Besnard et al., Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children, Gut 43(5):634-38 [1998]).

Una hipótesis para la etiología de la enfermedad de Crohn es que un fallo de la barrera de la mucosa intestinal, posiblemente a causa de susceptibilidades genéticas y factores ambientales (por ejemplo, fumar), expone el sistema inmune a antígenos del lumen intestinal, incluyendo antígenos bacterianos y de alimentos (por ejemplo, Söderholm et al., Epithelial permeability to proteins in the non-inflamed ileum of Crohn's disease?, *Gastroenterol.* 117:65-72 [1999]; D. Hollander et al., Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor, *Ann. Intern. Med.* 105:883-85 [1986]; D. Hollander, The intestinal permeability barrier. A hypothesis to its involvement in Crohn's disease, *Scand. J. Gastroenterol.* 27:721-26 [1992]). Otra hipótesis es que la infección intestinal persistente por patógenos tales como *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* anormal o paramixovirus, estimula la respuesta inmune; o, alternativamente, los síntomas son el resultado de una respuesta inmune mal regulada a antígenos ubicuos, como la microflora intestinal normal y los metabolitos y toxinas que producen. (R.B. Sartor, Pathogenesis and Immune Mechanisms of Chronic Inflammatory Bowel Diseases, *Am. J. Gastroenterol.* 92(12):5S-11S [1997]). La presencia de anticuerpos IgA e IgG anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en suero se encontró que era altamente diagnóstica de la enfermedad de Crohn pediátrica. (F.M. Ruemmele et al., Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease, *Gastroenterol.* 115(4):822-29 [1998]; E.J. Hoffenberg et al., Serologic testing for inflammatory bowel disease, *J. Pediatr.* 134(4):447-52 [1999]).

En la enfermedad de Crohn, una respuesta inmune mal regulada está sesgada hacia la inmunopatología mediada por células. (S.I. Murch, Local and systemic effects of macrophage cytokines in intestinal inflammation, *Nutrition* 14:780-83 [1998]). Pero se han usado medicamentos inmunosupresores, como ciclosporina, tacrolimus, y mesalamina para tratar los casos de la enfermedad de Crohn resistentes a corticosteroides con éxito desigual. (J. Brynskov et al. [1989]; K. Fellerman et al., Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus [FK506], *Am. J. Gastroenterol.* 93(10): 1860-66 [1998]).

Los recientes esfuerzos para desarrollar herramientas de diagnóstico y tratamiento contra la enfermedad de Crohn se han centrado en el papel central de las citoquinas. (S. Schreiber, Experimental immunomodulatory therapy of inflammatory bowel disease, *Neth. J. Med.* 53(6):S24-31 [1998]; R.A. van Hogezaand and H.W. Verspaget, The future role of anti-tumour necrosis factor-alpha products in the treatment of Crohn's disease, *Drugs* 56(3):299-305 [1998]). Las citoquinas son pequeñas proteínas secretadas o factores (de 5 a 20 kDa) que tienen efectos específicos en las interacciones entre células, la comunicación intercelular, o el comportamiento de otras células. Las citoquinas son producidas por los linfocitos, especialmente los linfocitos T_{H1} y T_{H2}, monocitos, macrófagos intestinales, granulocitos, células epiteliales, y fibroblastos. (Revisado en G. Rogler and T. Andus, Cytokines in inflammatory bowel disease, *World J. Surg.* 22(4):382-89 [1998]; H.F. Galley and N.R. Webster, The immunoinflammatory cascade, *Br. J. Anaesth.* 77:11-16 [1996]). Algunas citoquinas son proinflamatorias (por ejemplo, factor de necrosis tumoral [TNF] - α , interleuquina [IL] -1 (α y β), IL-6, IL-8, IL-12, o factor inhibidor de leucemia [LIF]); otras son antiinflamatorias (por ejemplo, IL-1 antagonista del receptor de [IL-1ra], IL-4, IL-10, IL-11, y factor de crecimiento transformante [TGF] - β). Sin embargo, puede haber solapamiento y redundancia funcional en sus efectos en ciertas condiciones inflamatorias.

En casos activos de la enfermedad de Crohn, concentraciones elevadas de TNF- α e IL-6 se secretan en la circulación de la sangre, y TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 se producen en exceso localmente por las células de la mucosa. (Id.; K. Funakoshi et al., Spectrum of cytokine gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis, *Digestion* 59(1):73-78 [1998]). Estas citoquinas pueden tener efectos de largo alcance en los sistemas fisiológicos, incluyendo desarrollo de los huesos, hematopoyesis y el hígado, la tiroides, y la función neuropsiquiátrica. Además, un desequilibrio de la relación de IL-1 β / IL-1ra, a favor de pro-inflamatoria IL-1 β , se ha observado en pacientes con enfermedad de Crohn. (G. Rogler and T. Andus [1998]; T. Saiki et al., Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease, *Scand. J. Gastroenterol.* 33(6):616-22 [1998]; S. Dionne et al., Colonic explant production of IL-1 and its receptor antagonist is imbalanced in inflammatory bowel disease (IBD), *Clin. Exp. Immunol.* 112(3):435-42 [1998]; Pero, véase, S. Kuboyama, Increased circulating levels of interleukin-1 receptor antagonist in patients with inflammatory bowel disease, *Kurume Med. J.* 45(1):33-37 [1998]). En un estudio se sugirió que los perfiles de citoquinas en muestras de heces podrían ser una herramienta de diagnóstico útil para la enfermedad de Crohn. (T. Saiki et al. [1998]).

Los tratamientos que se han propuesto para la enfermedad de Crohn incluyen el uso de varios antagonistas de citoquinas (por ejemplo, IL-1ra), inhibidores (por ejemplo, de IL-1 β de la enzima convertidora y antioxidantes) y anticuerpos anti-citoquinas. (G. Rogler and T. Andus [1998]; R.A. van Hogezaand and H.W. Verspaget [1998]; J.M. Reimund et al., Antioxidants inhibit the in vitro production of inflammatory cytokines in Crohn's disease and ulcerative colitis, *Eur. J. Clin. Invest.* 28(2): 145-50 [1998]; N. Luger et al., Current concept of the role of monocytes/macrophages in inflammatory bowel disease-balance of pro-inflammatory and immunosuppressive mediators, *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 30(3):338-44 [1998]; M.E. McAlindon et al., Expression of interleukin 1 beta and interleukin 1 beta converting enzyme by intestinal macrophages in health and inflammatory bowel disease, *Gut* 42(2):214-19 [1998]). En particular, los anticuerpos monoclonales contra TNF- α se han ensayado con

cierto éxito en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. (S.R. Targan et al., A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group, N. Engl. J. Med. 337(15):1029-35 [1997]; W.A. Stack et al., Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease, Lancet 349(9051):521-24 [1997]; H.M. van Dullemen et al., Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2), Gastroenterol. 109(1):129-35 [1995]).

Otro enfoque para el tratamiento de la enfermedad de Crohn se ha centrado en erradicar al menos parcialmente la comunidad bacteriana que puede estar desencadenando la respuesta inflamatoria y sustituyéndola por una comunidad no patogénica. Por ejemplo, McCann et al. (McCann et al. (McCann et al., *Method for treatment of idiopathic inflammatory bowel disease*, patente de EE.UU. N° 5,599,795) divulgaron un procedimiento para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes humanos. Su procedimiento estaba dirigido a la esterilización del tracto intestinal con al menos un antibiótico y al menos un agente antifúngico para matar la flora existente y su sustitución con diferentes bacterias, seleccionadas, bien caracterizadas tomadas de seres humanos normales. Borody enseñó un procedimiento para tratar la enfermedad de Crohn mediante al menos la eliminación parcial de la microflora intestinal existente por lavado y sustitución con una nueva comunidad bacteriana introducida por inóculo fecal a partir de un donante humano sometido a detección selectiva de la enfermedad o por una composición que comprende especies de *Bacteroides* y *Escherichia coli*. (T.J. Barody, *Treatment of gastro-intestinal disorders with a fecal composition or a composition of bacteroides and E. coli*, patente de EE.UU. N° 5,443,826). Sin embargo, no ha habido ninguna causa conocida de la enfermedad de Crohn a la que dirigir el diagnóstico y / o el tratamiento.

El dolor es un síntoma común asociado al síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, TDAH, enfermedades autoinmunes, y la enfermedad de Crohn. 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- α 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)).

La percepción de dolor, también está influenciada por la mediación de receptores B₁ y B₂ 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 (α y β), IL-2, IL-6, y TNF- α se piensa que activan el receptor B₁ 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 B₁ 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-1 β , IL-6, y TNF- α , 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 β 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 SII. Tanto como el 60% de los sujetos con SII 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 SII. (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]). La fibromialgia es, por definición; un estado hiperalgésico ya que el Colegio Americano de Reumatología define la fibromialgia como antecedentes dolor global en el entorno de 11 de los 18 puntos sensibles predefinidos. (F. Wolfe et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia, *Arthritis Rheum.* 33:160-72 [1990]). La evidencia implica que la hiperalgesia de la fibromialgia no está simplemente relacionada con un punto desencadenante sino más bien es una hiperalgesia global. (L. Vecchiet et al., Comparative sensory evaluation of parietal tissues in painful and nonpainful areas in fibromyalgia and myofascial pain syndrome, In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS, editors, *Progress in Pain Research and Management*, Vol. 2, Seattle: IASP Press, pp.177-85 [1994]; J. Sorensen et al., Hyperexcitability in fibromyalgia, *J. Rheumatol.* 25:152-55 [1998]).

Aunque no se ha demostrado claramente que la hiperalgesia está asociada con la enfermedad de Crohn (C.N. Bernstein et al., Rectal afferent function in patients with inflammatory and functional intestinal disorders, *Pain* 66:151-61 [1996]), los niveles de citoquinas y de neuropéptido están alterados en el SII, la fibromialgia, y la enfermedad de Crohn. La evidencia indirecta de hipersensibilidad en la enfermedad de Crohn está sugerida por los niveles elevados de TNF- α y los niveles de los receptores de la sustancia P (C.R. Mantyh et al., Receptor binding sites for substance P, but not substance K or neuromedin K, are expressed in high concentrations by arterioles, venules, and lymph nodules in surgical specimens obtained from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:3235-39 [1988]; S. Mazumdar and K.M. Das, Immunocytochemical localization of vasoactive intestinal peptide and substance P in the colon from normal subjects and patients with inflammatory bowel disease, *Am. J. Gastrol.* 87:176-81 [1992]; C.R. Mantyh et al., Differential expression of substance P receptors in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis, *Gastroenterol.* 1995;109:850-60 [1995]), que han demostrado estar asociados con hipersensibilidad. Se ha demostrado que los niveles de la sustancia P, un neuropéptido, están elevados en el fluido cerebroespinal de sujetos con fibromialgia (H. Vaeroy et al., Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis, *Pain* 32:21-26 [1988]; I.J. Russell et al., Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome, *Arthritis Rheum.* 37:1593-1601 [1994]), y un incremento en las terminaciones nerviosas-P sensible de sustancias se ha observado en los sujetos con IBS. (X. Pang et al., Mast cell substance P-positive nerve involvement in a patient with both irritable bowel syndrome and interstitial cystitis, *Urology* 47:436-38 [1996]).

El funcionamiento mental y la sensación de fatiga o depresión también pueden estar influenciada por las respuestas inmunes. Las citoquinas proinflamatorias liberadas periféricamente, tales como IL-1, IL-6 y TNF- α , actúan sobre dianas celulares del cerebro y se ha demostrado que deprimen el comportamiento espontáneo y aprendido en los animales; se ha demostrado que el nervio vago participa en las transmisiones del mensaje inmune al cerebro, lo que resulta en la producción de citoquinas proinflamatorias centralmente en el cerebro. (R. Dantzer et al., Cytokines and sickness behavior, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 840:586-90 [1998]). Además, no hay interacción bidireccional entre los neurotransmisores y el sistema inmunológico; los linfocitos y los macrófagos tienen receptores de superficie para la hormona del estrés de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), y responden a la CRH mediante una proliferación de linfocitos aumentada y la retroalimentación mejorada de la regulación positiva de la producción de CRH hipotalámica. (S.H. Murch [1998]).

La producción en la hipófisis de proopiomelanocortinas, como las endorfinas y la encefalinas, está regulada positivamente por la IL-1 y la IL-2, posiblemente mediada por la CRH, y los linfocitos y macrófagos reconocen estos opiáceos endógenos a través de receptores de la superficie. (S.H. Murch [1998]). Los linfocitos (T_H2) y los macrófagos también producen y procesan la encefalina a una forma activa. Las citoquinas derivadas de macrófagos, tales como TNF- α , IL-1, e IL-6, se sabe que modulan la liberación de neurotransmisores y que afectan a la actividad neural global; las citoquinas pueden inducir un comportamiento de enfermedad clásico, como somnolencia, apatía, depresión, irritabilidad, confusión, falta de memoria, concentración mental dañada, fiebre y anorexia.

Aunque las respuestas inmunológicas pueden conducir a los síntomas del síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, el TDAH, enfermedades autoinmunes, y enfermedad de Crohn, ha habido una necesidad definida para determinar un factor causal, para cada una de estas categorías de diagnóstico, a la que dirigir las pruebas diagnósticas y el tratamiento.

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 10⁶ 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.

- 5 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]).
- 10 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]).
- 15 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]).
- 20 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 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 interdigestiva durante los registros a corto plazo.
- 25 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 evento en ayunas es responsable de barrer el residuo incluyendo contaminantes del intestino delgado, tales como bacterias acumuladas, en el colon en preparación para la próxima comida. (V.B. Nieuwenhuijns 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 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
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

Sigue habiendo una necesidad de un factor causal subyacente, al que pueda dirigirse el ensayo diagnóstico y tratamiento, para el síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, TDAH, EM, LES y otras enfermedades autoinmunes, y enfermedad de Crohn. Este y otros beneficios de la presente invención se describen en el presente documento.

5 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina para el uso continuado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII), causado por sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado tras al menos la erradicación parcial del sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado en un sujeto para prevenir el posterior desarrollo o recaída del sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado, el uso de un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento continuo del síndrome del intestino irritable causada por sobrecrecimiento bacteriano intestinal después de la erradicación al menos parcial de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto para prevenir el desarrollo ulterior o la recaída de la sobrecrecimiento bacteriano intestinal y un kit para el diagnóstico o tratamiento del síndrome del intestino irritable, que comprende al menos un recipiente de muestreo aliento, una cantidad previamente medida de un sustrato, un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina, y las instrucciones para un usuario en corroborar una sospecha diagnóstica de síndrome de intestino irritable y en el tratamiento de los mismos mediante la detección y el tratamiento de la sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Además, se describe el diagnóstico o el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII); fibromialgia (FM); síndrome de fatiga crónica (SFC); depresión; déficit de atención / hiperactividad (TDAH); esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes; y enfermedad de Crohn (CD), específicamente la detección y el tratamiento de una causa unificada para todos ellos, es decir, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO).

El procedimiento de diagnóstico de síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, la depresión, TDAH, enfermedades autoinmunes, o enfermedad de Crohn implica detectar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto humano que tiene al menos un síntoma asociado con un diagnóstico de sospecha de cualquiera de esas categorías de diagnóstico.

Además, se describe un procedimiento de tratamiento para el síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, la depresión, el TDAH, las enfermedades autoinmunes, o la enfermedad de Crohn que implica un régimen terapéutico para erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Este régimen de terapia puede incluir el tratamiento con agentes antimicrobianos u otros enfoques terapéuticos para erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano, por ejemplo, el lavado, las técnicas de probióticos, o la normalización o el aumento de la motilidad intestinal interdigestiva de fase III con, por ejemplo, la administración de una dieta modificada o un agente procinético químico. El procedimiento mejora los síntomas, incluyendo hiperalgesia relacionada con SIBO y el síndrome del intestino irritable, fibromialgia y enfermedad de Crohn.

La presente invención también se refiere a kits para el diagnóstico y el tratamiento del síndrome del 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

La Figura 1 muestra puntuaciones en la escala visual analógica informadas por sujetos con SII y SIBO antes y después del tratamiento con antibiótico.

La Figura 2 muestra puntuaciones en la escala visual analógica de sujetos con SII y SIBO en un estudio piloto, antes y después del tratamiento con antibiótico.

La Figura 3 muestra puntuaciones en la escala visual analógica informadas por sujetos con fibromialgia y SIBO antes y después del tratamiento con antibiótico.

La Figura 4 muestra la correlación entre el grado de mejoría de los síntomas y la producción de hidrógeno residual en el aliento después del tratamiento antibiótico en sujetos con fibromialgia y SIBO.

La Figura 5 muestra puntuaciones en la escala visual analógica informadas por sujetos con enfermedad de Crohn y SIBO antes y después del tratamiento antibiótico.

La Figura 6 muestra la correlación entre el grado de mejoría de los síntomas y la producción de hidrógeno residual

en el aliento después del tratamiento antibiótico en sujetos con la enfermedad de Crohn.

Descripción detallada de las realizaciones preferibles

La presente invención se refiere a un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina para su uso continuado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable causada por sobrecrecimiento bacteriano intestinal después de la erradicación al menos parcial de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto para prevenir desarrollo adicional o la recaída de pequeña intestinal sobrecrecimiento bacteriano. Además, se describe un procedimiento para diagnosticar el síndrome de intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, TDAH, una enfermedad autoinmune, como la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso sistémico, o la enfermedad de Crohn. El procedimiento implica detectar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto humano que tiene al menos un síntoma asociado con un diagnóstico de sospecha de cualquiera de estas categorías de diagnóstico.

En conformidad con el procedimiento, 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 presenta síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, TDAH, una enfermedad autoinmune, o enfermedad de Chron. Aplicando el presente procedimiento diagnóstico se corrobora el diagnóstico que se sospecha, es decir se confirma, mantiene, sustancia, aavla, pone de manifiesto, refuerza, afirma o reafirma.

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 SII (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]). Los criterios diagnósticos para la fibromialgia del American College of Rheumatology también serán familiares (F. Wolfe et al., The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee, *Arthritis Rheum.* 33:160-72 [1990]), ya que serán los criterios para la depresión o TDAH proporcionado, por ejemplo, por el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM) -IV o su versión actual. (por ejemplo, G. Tripp et al., DSM-IV and ICD-10: a comparison of the correlates of TDAH and hyperkinetic disorder, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 38(2):156-64 [1999]). Los síntomas de lupus eritematoso sistémico incluyen los 11 criterios revisados del American College of Rheumatology, tales como una erupción malar o discoide típica, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, o trastornos de la sangre, riñón o sistema nervioso. (E.M Tan et al., The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [SLE], *Arthritis Rheum.* 25:1271-77 [1982]). Los criterios de diagnóstico apropiados para la esclerosis múltiple también son familiares (por ejemplo, L.A. Rolak. The diagnosis of multiple sclerosis, *Neuronal Clin.* 14(1):27-43 [1996]), como son los síntomas de la enfermedad de Crohn útiles en alcanzar un diagnóstico de sospecha. (Por ejemplo, J.M. Bozdech and R.G. Farmer, Diagnosis of Crohn's disease, *Hepatogastroenterol.* 37(1):8-17 [1990]; M. Tanaka and R.H. Riddell, The pathological diagnosis and differential diagnosis of Crohn's disease, *Hepatogastroenterol.* 37(1):18-31 [1990]; A.B. Price and B.C. Morson, Inflammatory bowel disease: the surgical pathology of Crohn's disease and ulcerative colitis, *Hum. Pathol.* 6(1):7-29 [1975]). El profesional, por supuesto, no se limita a estos ejemplos ilustrativos de los criterios diagnósticos, pero debe utilizar criterios actuales.

La detección de la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (es decir, SIBO) se logra mediante cualquier procedimiento apropiado. Por ejemplo, un procedimiento 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 H2 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 hidrogeno 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.

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]).

5 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 H₂ excretion following lactulose ingestion. Possible implications for the clinical use of the H₂ 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
10 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 hidrogeno pico para un sujeto individual después del tratamiento antimicrobiano, de acuerdo con la presente invención, en comparación con los valores de
15 pretratamiento.

Otro procedimiento 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 marcados con isótopos, después de la administración de un sustrato marcado 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, 13C
20 breath test in gastrointestinal practice, *Scand. J. Gastroenterol.* [Suppl.] 225:13-18 [1998]; S.F. Dellert et al., The 13C-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
25 enzimática o catabolismo del mismo.

Los marcadores isotópicos apropiados incluyen ¹³C o ¹⁴C. Para medir metano o dióxido de carbono, Los marcadores isotópicos apropiados también pueden incluir ²H y ³H o ¹⁷O y ¹⁸O, siempre que el sustrato sea sintetizado con el marcador isotópico colocado en una ubicación metabólicamente apropiada en la estructura del
30 sustrato, es decir, una ubicación donde la biodegradación enzimática por la microflora intestinal genera que el marcador isotópico sea secuestrado en el producto gaseoso. Si el marcador isotópico seleccionado es un radioisótopo, tal como ¹⁴C, ³H, o ¹⁵O, 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 [14C]xylose, 10-gram lactulose-H₂, and 80-gram glucose-H₂ breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterol.* 91(6):1447-51 [1986]; A. Schneider et al., Value of the 14C- D-xylose breath test in patients with intestinal bacterial overgrowth, *Digestion* 32 (2):86-91 [1985]).
35

Otro procedimiento 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 microscopia, cultivo, y/o técnicas de
45 numeración celular.

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

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

50 La presente invención se refiere a antibióticos seleccionados de neomicina y rifaximina para el uso en el tratamiento de síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, TDAH, una enfermedad autoinmune, o la enfermedad de Crohn. El procedimiento de tratamiento implica la detección de la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto humano, de acuerdo con el procedimiento de diagnóstico descrito anteriormente, y erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano. Después de erradicar el SIBO al menos parcialmente, normalmente en un par de semanas, se produce una mejora en el o los
55 síntoma (s) del síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, TDAH, una

enfermedad autoinmune, o la enfermedad de Crohn. Es un beneficio del presente procedimiento de tratamiento que después del tratamiento, los sujetos rutinariamente dicen sentirse mejor de lo que se han sentido en años. .

La erradicación del SIBO al menos parcialmente se logra mediante cualquier procedimiento, Lo más preferentemente, la erradicación al menos parcial del sobrecrecimiento bacteriano se logra administrando un agente antimicrobiano, incluyendo, entre otros, un agente antibiótico natural, sintético o semisintético. Por ejemplo, un ciclo de antibióticos tales como, entre otros, neomicina, metronidazol, teicoplanina, doxiciclina, tetraciclina, ciprofloxacina, Augmentin, cefalexina (por ejemplo, Keflex), penicilina, ampicilina, kanamicina, rifamicina, rifaximina, o vancomicina, que se pueden administrar por vía oral, por vía intravenosa, o por vía 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]).

Alternativamente, un agente quimioterapéutico antimicrobiano, tal como un compuesto de 4- o 5-aminosalicilato se utiliza para erradicar al menos parcialmente la afección SIBO. Estos se pueden formular para sistemas de liberación por ingestión, colónica, o tópica no sistémica o cualquier sistema de administración sistémica. Las preparaciones disponibles comercialmente incluyen ácido 4- (p)-aminosalicílico (es decir, 4-ASA o ácido para-aminosalicílico) o la sal de sodio 4- (p)-aminosalicilato (por ejemplo, Nemasol-Sodium® o Tubasal®). Los 5-aminosalicilatos tienen propiedades antimicrobianas, así como antiinflamatorias (H. Lin and M. Pimentel, Abstract G3452 at Digestive Disease Week, 100th Annual Meeting of the AGA, Orlando, FL [1999]), en preparaciones útiles incluyendo el ácido 5-aminosalicílico (es decir, 5-ASA, mesalamina, o mesalazina) y derivados conjugados de los mismos, disponibles en varias preparaciones farmacéuticas tales como Asacol®, Rowasa®, Claversal®, Pentasa®, Salofalk®, Dipentum®(Olsalazina), Azulfidine®(SAZ; sulfasalazina), ipsalaziná, ácido salicilazobenzoico, balsalazida, o ácidos biliares conjugados tales como ácido ursodrsoxicólico, ácido 5-aminosalicílico y otros.

Otro procedimiento preferido para erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, particularmente útil cuando un sujeto no responde bien a los antibióticos orales o intravenosos u otros agentes antimicrobianos solos, es administrar un lavado intestinal o enema, por ejemplo, la irrigación del intestino delgado con una solución electrolítica hipenónica equilibrada, tales como preparaciones Go-Lytely o de fosdosoda. La solución de lavado o enema se combina opcionalmente con uno o más antibiótico (s) u otro(s) agente(s) antimicrobiano(s). (Por ejemplo, J.A. Vanderhoof et al., Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 27(2):155-60 [1998]).

Otro procedimiento preferido de erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano intestinal emplea un agente probiótico, por ejemplo, un inóculo de una bacteria de ácido láctico o bifidobacterias. (A.S. Naidu et al., Probiotic spectra of lactic acid bacteria, Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 39(1):13-126 [1999]; J.A. Vanderhoof et al. [1998]; G.W. Tannock, Probiotic properties of lactic acid bacteria: plenty of scope for R & D, Trends Biotechnol. 15(7):270-74 [1997]; S. Salminen et al., Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges, Antonie Van Leeuwenhoek 70(2-4):347-58 [1997]). El inóculo se libera en una formulación ingerible farmacéuticamente aceptable, tal como en una cápsula, o para algunos sujetos, el consumo de una comida suplementada con el inóculo es eficaz, por ejemplo una leche, yogur, queso, carne u otra preparación de comida fermentable. Los agentes probióticos útiles incluyen especies o cepas de *Bifidobacterium* sp. o *Lactobacillus*, por ejemplo, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. paracasei subsp. paracasei* O *L. casei* Shirota, (P. Kontula et al., The effect of lactose derivatives on intestinal lactic acid bacteria, J. Dairy Sci. 82(2):249-56 [1999]; M. Alander et al., The effect of probiotic strains on the microbiota of the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME), Int. J. Food Microbiol. 46(1):71-79 [1999]; S. Spanhaak et al., The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans, Eur. J. Clin. Nutr. 52(12):899-907 [1998]; W.P. Charteris et al., Antibiotic susceptibility of potentially probiotic *Lactobacillus* species, J. Food Prot. 61(12):1636-43 [1998]; B.W. Wolf et al., Safety and tolerance of *Lactobacillus reuteri* supplementation to a population infected with the human immunodeficiency virus, Food Chem. Toxicol. 36(12):1085-94 [1998]; G. Gardiner et al., Development of a probiotic cheddar cheese containing human-derived *Lactobacillus paracasei* strains, Appl. Environ. Microbiol. 64(6):2192-99 [1998]; T. Sameshima et al., Effect of intestinal *Lactobacillus* starter cultures on the behaviour of *Staphylococcus aureus* in fermented sausage, Int. J. Food Microbiol. 41(1):1-7 [1998]).

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. La presente invención se refiere a un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina para su uso continuado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable causado por sobrecrecimiento bacteriano intestinal después de la erradicación al menos parcial del sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto para prevenir e desarrollo adicional o la recaída del sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.

Otro procedimiento preferido de erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano intestinal es

mediante la normalización o el aumento de la motilidad intestinal interdigestiva de fase III con cualquiera de varias modalidades para erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano, por ejemplo, modificando adecuadamente la dieta del sujeto para incrementar la motilidad intestinal a un nivel normal (por ejemplo, mediante el aumento de la fibra dietética), o mediante la administración de un agente procinético químico al sujeto, incluyendo la terapia de sustitución de ácidos biliares cuando esto está indicado por una producción en el sujeto de ácido biliar baja o de otro modo deficiente.

Para los propósitos de la presente invención, un agente procinético es cualquier producto químico que provoca un aumento de la motilidad interdigestiva de fase III del tracto intestinal de un sujeto humano. El aumento de la motilidad intestinal, por ejemplo, mediante la administración de un agente procinético químico, previene la recaída de la afección SIBO, que de otro modo se repite típicamente tras aproximadamente dos meses, debido a la continua alteración de la motilidad intestinal. El agente procinético causa un incremento de la motilidad interdigestiva de fase III del tracto intestinal del sujeto humano, previniendo así una recurrencia del sobrecrecimiento bacteriano. La administración continua de un agente procinético para mejorar la motilidad interdigestiva de fase III del tracto intestinal de un sujeto humano puede extenderse durante un período indefinido, según sea necesario para prevenir una recaída de la enfermedad SIBO.

Preferiblemente, el agente procinético es un péptido procinético conocido, tal como la motilina, o un análogo funcional del mismo, tal como un compuesto macrólido, por ejemplo, eritromicina (50 mg / día a 2000 mg / día en dosis divididas por vía oral o IV en dosis divididas), o azitromicina (250-1000 mg / día por vía oral).

Sin embargo, un ácido biliar, o una sal biliar derivada del mismo, es otro agente procinético preferido para la inducción o el aumento de la motilidad interdigestiva de fase III. (E.P. DiMagno, Regulation of interdigestive gastrointestinal motility and secretion, Digestion 58 Suppl. 1:53-55 [1997]; V.B. Nieuwenhuijs et al., Disrupted bile flow affects interdigestive small bowel motility in rats, Surgery 122(3):600-08 [1997]; P.M. Hellstrom et al., Role of bile in regulation of gut motility, J. Intern. Med. 237(4):395-402 [1995]; V. Plourde et al., Interdigestive intestinal motility in dogs with chronic exclusion of bile from the digestive tract, Can. J. Physiol. Pharmacol. 65(12):2493-96 [1987]). Los ácidos biliares útiles incluyen ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico; las sales biliares útiles incluyen sales de sodio o potasio de ursodesoxicolato o quenodesoxicolato, o derivados de los mismos.

Un compuesto con actividad colinérgica, tales como la cisaprida (es decir, Propulsid[®], 1 a 20 mg, de una a cuatro veces al día por vía oral o IV), se prefiere también como un agente procinético para la inducción o el aumento de la motilidad interdigestiva de fase III. La cisaprida es particularmente efectivo en aliviar o mejorar la hiperalgesia relacionada con el SIBO o asociada con trastornos causados por SIBO, tales como IBS, la fibromialgia, o la enfermedad de Crohn.

Un antagonista de la dopamina, tales como metoclopramida (1-10 mg de cuatro a seis veces por día por vía oral o IV), la domperidona (10 mg, de una a cuatro veces al día por vía oral), o el betanecol (5 mg / día a 50 mg cada 3-4 horas por vía oral; 5-10 mg cuatro veces al día por vía subcutánea), es otro agente procinético preferido para inducir o aumentar la fase III de la motilidad interdigestiva. Antagonistas de la dopamina, tales como la domperidona, son particularmente efectivos en aliviar o mejorar la hiperalgesia relacionada con el SIBO o asociada con trastornos causados por SIBO, tales como IBS, la fibromialgia, o la enfermedad de Crohn.

También se prefiere un agente alterador de óxido nítrico, tales como nitroglicerina, nomega-nitro-L-arginina metiléster (L-NAME), N-monometil-L-arginina (L-NMMA), o un 5-hidroxitriptamina (HT o serotonina) antagonista de los receptores, tales como ondansetrón (2-4 mg hasta cada 4-8 horas IV; pediátrico 0,1 mg / kg / día) o el alosetrón. Los antagonistas de los receptores 5-HT, tales como ondansetrón y alosetrón, son particularmente eficaces en la mejora de la hiperalgesia relacionada con el SIBO, o asociada con trastornos causados por SIBO, tales como IBS, la fibromialgia, o la enfermedad de Crohn.

Un antihistamínico, tal como la prometazina (oral o IV 12,5 mg / día a 25 mg cada cuatro horas de forma oral o IV), meclizina (oral 50 mg / día a 100 mg cuatro veces al día), u otros antihistamínicos, excepto la ranitidina (Zantac), famotidina, y nizatidina, también son preferidos como agentes procinéticos para inducir o incrementar la motilidad interdigestiva de fase III.

También se prefieren los agentes neurolépticos, incluyendo la proclorperazina (2,5 mg / día a 10 mg cada tres horas por vía oral; 25 mg dos veces al día por vía rectal; 5 mg / día a 10 mg cada tres horas, sin exceder de 240 mg / día por vía intramuscular; 2,5 mg / día a 10 mg cada cuatro horas IV), clorpromazina (0,25 mg / libra hasta cada cuatro horas [5-400 mg / día] de forma oral; 0,5 mg / libra hasta cada 6 horas; rectal. intramuscular 0,25 / libra cada seis horas, que no exceda de 75 / mg / día), o haloperidol (oral 5-10 mg / día por vía oral; 0,5-10 mg / día IV). También es útil como un agente procinético, para los propósitos de la presente invención, es un agonista kappa, tal como fedotozina (1-30 mg / día), pero sin excluir otros agonistas opiáceos. Los (opioides) agonistas opiáceos, tales como la fedotozina, son particularmente efectivos en aliviar o mejorar la hiperalgesia relacionada

con el SIBO o asociada con trastornos causados por SIBO, tales como IBS, la fibromialgia, o la enfermedad de Crohn.

Los anterior es meramente ilustrativo 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 procedimiento. Estos medios pueden usarse por separado, o en combinación, por el médico como adapte a las necesidades de un sujeto humano individual.

Opcionalmente, el tratamiento incluye además la administración al sujeto humano de una citoquina anti-inflamatorio o un agonista del mismo, de forma sustancialmente simultánea con o después de erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, para acelerar o mejorar aún más el síntoma (s) de intestino irritable síndrome, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, la depresión, el TDAH, o una enfermedad autoinmune, o la enfermedad de Crohn. Citoquinas anti-inflamatorias útiles incluyen IL-4, IL-10, IL-11, o TGF- β , derivado de una fuente humana o una fuente no humano transgénico que expresa un gen humano. La citoquina anti-inflamatoria está preferentemente inyectada o infundida por vía intravenosa o subcutánea.

Opcionalmente, cuando el diagnóstico sospechado es el síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, la depresión, el TDAH, o una enfermedad autoinmune, como la esclerosis múltiple o el lupus eritematoso sistémico, los síntomas son mejorados mediante la administración de un antagonista de una citoquina pro-inflamatoria o una anticuerpo que se une específicamente a una citoquina proinflamatoria. El antagonista o anticuerpo se administra al sujeto humano de forma sustancialmente simultánea con o después del tratamiento para erradicar al menos parcialmente el sobrecrecimiento bacteriano. El antagonista o anticuerpo es uno que se une a una citoquina pro-inflamatoria o antagoniza la actividad o la unión al receptor de una citoquina pro-inflamatoria. Las citoquinas pro-inflamatorias incluyen TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, o LIF. El antagonista de citoquina o el anticuerpo se deriva preferiblemente de una fuente humana o es una proteína quimérica que tiene un constituyente proteína humana. El antagonista de citoquina o el anticuerpo se entrega preferiblemente al sujeto humano por infusión intravenosa.

Opcionalmente, el procedimiento de tratamiento de síndrome de intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, déficit de atención / trastorno de hiperactividad, una enfermedad autoinmune, o la enfermedad de Crohn, comprende además la administración de un agente que modifica la retroalimentación neural aferente o la percepción sensorial. Esto es particularmente útil cuando, después de al menos la erradicación parcial del SIBO, el sujeto experimenta síntomas residuales de hiperalgesia relacionados con el SIBO o asociada con un trastorno causado por el SIBO, tales como IBS, la fibromialgia, o la enfermedad de Crohn. Agentes que modifican la retroalimentación neural aferente o la percepción sensorial incluyen antagonistas del receptor de 5-HT, tales como ondansetrón y alosetrón; agonistas opiáceos, tales como la fedotozina; aceite de menta; cisaprida; un antagonista de la dopamina, tal como domperidona; un agente antidepresivo; un agente ansiolítico; o una combinación de cualquiera de estos. Agentes antidepresivos útiles incluyen antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina (Elavil); antidepresivos tetracíclicos, como maprotilina; inhibidores de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina (Prozac) o sertralina (Zoloft); inhibidores de la monoaminoxidasa, como fenelzina; y los antidepresivos diversos, tales como trazodona, venlafaxina, mirtazapina, nefazodona, o bupropion (Wellbutrin). Típicamente, los agentes antidepresivos útiles están disponibles en hidrocloreuro, sulfatado, u otras formas conjugadas, y todas estas formas conjugadas están incluidas entre los agentes antidepresivos útiles. Agentes ansiolíticos útiles (anti-ansiedad) incluyen compuestos de benzodiazepina, tales como Librium, Atavin, Xanax, Valium, Tranxene, y Serax, u otros agentes ansiolíticos tales como Paxil.

Los procedimientos representativos de administración incluyen dar, proporcionar, alimentar o alimentar 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 procedimientos 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 síntoma/s del síndrome del intestino irritable, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, depresión, TDAH, una enfermedad autoinmune, o enfermedad de Chron mejoran. La mejora en un síntoma/s típicamente se determina mediante autonotificación 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 TDAH o depresión también puede ser notificada por otros u puede ser observada por el clínico. Mejoras (aumento) en el umbral del dolor, por ejemplo, en los sujetos con diagnóstico de fibromialgia, se puede medir digitalmente, por ejemplo, mediante el recuento de puntos sensibles, o mecánicamente, por ejemplo, por dolorimetría. (F. Wolfe et al, Aspectos de la fibromialgia en la población general.: Sexo, umbral del dolor y síntomas de la fibromialgia, J. Rheumatol. 22: 151-56). Mejoras en la hipersensibilidad visceral o la hiperalgesia puede ser medida por la distensión del globo del intestino, por ejemplo, mediante el uso de un barostato electrónico. (B. D. Nabiloff et al, evidencia de dos alteraciones perceptivas distintas en el síndrome del intestino irritable, Gut 41: 505-12). Algunos

mejoría (s) en los síntomas, por ejemplo, síntomas sistémica lupus eritematoso, tales como sarpullidos, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, serositis, o mejoras en la condición de la sangre, riñón o sistema nervioso, puede ser determinada por observación clínica y medición.

5 La presente invención también se refiere a un kit para el diagnóstico o tratamiento del síndrome del intestino irritable, que comprende al menos un recipiente de muestreo aliento, una cantidad previamente medida de un sustrato, un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina, y las instrucciones para un usuario en corroborando un diagnóstico de sospecha de síndrome de intestino irritable y en el tratamiento de los mismos mediante la detección y el tratamiento de la sobrecrecimiento bacteriano intestinal. El kit es un conjunto listo de materiales para facilitar la detección o tratamiento de IBS. El kit incluye al menos uno, y más preferiblemente 10 múltiples, contenedor de muestras del aliento hermético (s), tal como una bolsa, cilindro, o botella, y al menos una cantidad pre-medida de un sustrato, tal como lactulosa (por ejemplo, 10-20 unidades g) o glucosa (por ejemplo, 75-80 unidades G), para medir la respiración de hidrógeno y / o metano antes y / o después de un tratamiento para erradicar al menos parcialmente el SIBO. Alternativamente, el kit contiene una cantidad (s) previamente medida de sustrato marcado con isótopo como se describió anteriormente. El presente kit también contiene instrucciones para 15 un usuario en cómo utilizar el kit para corroborar efectivamente un diagnóstico de sospecha de síndrome de intestino irritable, y la forma de tratar la causa subyacente mediante la detección y el tratamiento de SIBO.

Opcionalmente, el kit también contiene componentes útiles para erradicar al menos parcialmente SIBO, por ejemplo, cantidades unitarias de un agente antimicrobiano, tales como neomicina, metronidazol, teicoplanina, doxiciclina, tetraciclina, ciprofloxacina, Augmentin, cefalexina (por ejemplo, Keflex), penicilina, ampicilina, 20 kanamicina, rifamicina, rifaximina, o vancomicina, o un 4-o 5-aminosalicylate compuesto, y / o un agente probiótico, tal como un inóculo de una especie o cepa de *Bifidobacterium Lactobacillus*, o un agente procinético, tal como un péptido o análogo funcional del mismo, compuesto macrólido, un ácido biliar, una sal biliar, un compuesto colinérgico, un antagonista de la dopamina, un agente alterador de óxido nítrico, un antagonista del receptor de 5-HT, un agente neuroléptico, un agonista kappa, o un antihistamínico excepto ranitidina, famotidina o nizatidina. Cualquier combinación de éstas puede ser incluido en el kit. El kit contiene opcionalmente una citoquina anti-inflamatorio o un agonista del mismo, o un antagonista o anticuerpo eficaz contra una citoquina pro-inflamatoria. El kit contiene opcionalmente un agente que modifica la retroalimentación neural aferente o la percepción sensorial, como se ha descrito anteriormente, para aliviar o mejorar la hiperalgesia relacionada con el SIBO o asociada con un trastorno causado por el SIBO, tales como IBS, la fibromialgia, o la enfermedad de Crohn.

30 Los componentes ensamblados en los kits de la presente invención se proporcionan al médico almacenados en cualquier manera conveniente y adecuada que preserve su operabilidad y utilidad. Por ejemplo, los componentes pueden ser en forma disuelta, o forma deshidratada, liofilizada; que se puede proporcionar a la habitación, refrigerados o congelados temperaturas.

35 Las descripciones anteriores de los procedimientos y kits de la presente invención son ilustrativos y de ninguna manera exhaustiva. La invención ahora describirá en mayor detalle mediante referencia a los siguientes ejemplos no restrictivos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Composición de la base de datos:

40 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. 45 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.

Ejemplo 2: Ensayo de hidrógeno en aliento

50 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 cm³ 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), 55 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 del intestino irritable.

5 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 SII. Además, se utilizó un cuestionario sobre síntomas para determinar si estos sujetos completaron los criterios de Roma para SII, 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.

10 Entre los 107 sujetos que declararon que no se les había dado previamente un diagnóstico de SII, 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 SII sospechado, produciendo un total de 124 de los 202 (61%) sujetos originales con un diagnóstico sospechado de SII.

15 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 SII y la presencia de SIBO.

20 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).

25 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 SII. 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 SII, 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 SII, en base a los criterios de Roma, fueron probados para SIBO, mediante la
30 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
35 0-20 ppm. Los seis sujetos informaron una mejora promedio de sus síntomas de SII 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 SII. Adicionalmente, los síntomas extraintestinales significativos de SII, tales como dolor de articulaciones y fatiga, también fueron mejorados sustancialmente, y el grado de mejora
40 fue mayor en sujetos que tuvieron erradicación completa de SIBO.

Ejemplo 4: Diagnóstico y tratamiento de fibromialgia y síndrome de fatiga crónica (para comparación). Fibromialgia:

45 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.

50 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 ± 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
55 síntomas incluyeron 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).

5 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 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 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 Beck, Cuestionario de Evaluación de Salud (HAQ), Dolor-VAS, Memoria/Concentración- VAS y Calidad de Vida por SII (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
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

25 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

Ejemplo 5: Enfermedades autoinmunes, depresión, y TDAH. (para comparación)

5 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

10 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
15
20 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 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.

25 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
30 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.

35 TDAH: 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 6: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn. (para comparación)

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 7: Estratificación de respuesta.

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 SII 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 SII.

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 8: Dismotilidad intestinal asociada al SII y FM.

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 SII o fibromialgia, se condujo una manometría antroduodenal en sujetos humanos diagnosticados con SII o FM.

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.

- 5 SII. Se evaluó la motilidad interdigestiva de fase III durante un período de seis horas en 15 sujetos humanos que tenían un diagnóstico sospechado de SII, 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.
- 10 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 ± 45 minutos en estado de ayunas.

Ejemplo 9: Tratamiento del SII con un agente procinético_(para comparación)

- 15 La eritromicina, como agonista de motilina, puede inducir motilidad interdigestiva de fase III. (Por ejemplo, MJ Clark et al., Erythromycin derivatives ABt29 and GM 611 act on motilin receptors in the rabbit duodenum, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 26(3):242-45 [1999]). Por lo tanto, dos sujetos con síntomas recurrentes de SII recibieron tratamiento procinético con eritromicina.

- 20 Los dos sujetos fueron una mujer de 55 años de edad y una mujer de 43-años de edad, ambos diagnosticados con SII. Se detectó SIBO en los dos sujetos mediante LBHT. El tratamiento antibiótico de la SIBO dio lugar a más de un 90 % de mejora en los síntomas. Sin embargo, los síntomas del SII se repitieron tres o cuatro semanas más tarde, coincidiendo con el regreso de la afección SIBO. Cursos posteriores de tratamiento con antibióticos dieron un patrón similar de mejora, seguido de una rápida recurrencia de los síntomas del SII en ambos sujetos. Se realizó manometría antroduodenal, que demostró una falta de la motilidad interdigestiva de fase III y se prescribió eritromicina (50 mg al día) a los sujetos. Los dos sujetos posteriormente se mantuvieron libres de los síntomas de SII y SIBO durante al menos 18 meses y seis meses, respectivamente.
- 25

Estos resultados demuestran la efectividad del tratamiento procinético con eritromicina en la prevención de la recurrencia de los síntomas de SII y SIBO y en sujetos con diagnóstico de SII.

Ejemplo 10: Tratamiento de hiperalgesia relacionada con SIBO_(para comparación)

- 30 Un sujeto adulto de sexo masculino con un presunto diagnóstico de SII se encontró que tenía SIBO, detectada por LBHT. La manometría anorrectal reveló hipersensibilidad rectal en este sujeto. Después de la erradicación de su afección SIBO con tratamiento antibiótico, una manometría anorrectal repetida demostró que la hiperalgesia rectal se había resuelto.

- 35 Dos sujetos femeninos adultos con SII requirieron manipulaciones farmacológicas adicionales para tratar la hiperalgesia relacionada con SIBO. En el primer caso, se erradicó el SIBO mediante un tratamiento antibiótico. Sin embargo, el sujeto se quejó de las sensaciones persistentes de distensión rectal, en consonancia con la hiperalgesia residual relacionada con SIBO. Después se administró al sujeto Colpermin (aceite de menta) en cápsulas y Elavil (5 mg tomados por la noche) que aliviaron los síntomas hiperalgésicos relacionados SIBO, presumiblemente mediante la reducción de la tensión de la pared intestinal y la disminución de la activación de los mecanorreceptores.
- 40

- El segundo sujeto hembra con un diagnóstico de SII también se encontró que tenía SIBO, tal como se detectó por el LBHT. Su SIBO se erradicó mediante un tratamiento combinado con antibióticos, lavado intestinal con Go-Lytely, y cisaprida (10 mg tres veces al día) para aumentar su anormalmente baja motilidad interdigestiva de fase III. Después de erradicación del SII, este sujeto, de manera similar, se quejó de síntomas hiperalgésicos relacionados con SIBO persistentes. La administración de Colpermin (aceite de menta) alivió con éxito la hiperalgesia, presumiblemente por la reducción de la retroalimentación por los mecanorreceptores para la distensión rectal.
- 45

Siendo los ejemplos anteriores ilustrativos pero no una descripción exhaustiva de las realizaciones de la presente invención, se presentan las siguientes reivindicaciones.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Antibiótico seleccionado de neomicina y rifaximina para su uso continuado en el tratamiento del síndrome del intestino irritable causado por sobrecrecimiento bacteriano intestinal después de la erradiación al menos parcial del sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto para prevenir el desarrollo adicional o la recurrencia del sobrecrecimiento bacteriano intestinal. .
2. Antibiótico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antibiótico previene el desarrollo de uno o más síntomas asociados con el SII, seleccionado del grupo que consiste en diarrea, distensión abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, y combinaciones de los mismos.
- 10 3. Antibiótico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antibiótico comprende una cantidad unificada de rifaximina o neomicina.
4. Antibiótico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antibiótico está deshidratado.
5. Antibiótico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antibiótico está liofilizado.
- 15 6. El uso de un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento continuado del síndrome del intestino irritable causado por sobrecrecimiento bacteriano intestinal después de la erradiación al menos parcial del sobrecrecimiento bacteriano intestinal en un sujeto para prevenir el desarrollo adicional o la recurrencia del sobrecrecimiento bacteriano intestinal.
- 20 7. Un kit para el diagnóstico o tratamiento del síndrome del intestino irritable, que comprende al menos un recipiente para muestras de aliento, una cantidad premedida de un sustrato, un antibiótico seleccionado de rifaximina y neomicina e instrucciones para un usuario para corroborar un diagnóstico sospechado de síndrome del intestino irritable y en el tratamiento del mismo detectando y tratando el sobrecrecimiento bacteriano intestinal.
8. El kit de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sustrato premedido está marcado con isótopos o son mal digeridos por un ser humano.
9. El kit de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el isótopo marcador es ^{13}C , ^{14}C , ^2H , ^3H , ^{17}O , o ^{18}O .
- 25 10. El kit de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sustrato premedido es glucosa, lactosa, lactulosa, xilosas, manitol o urea.
11. El kit de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el sustrato premedido es un azúcar.
12. El kit de acuerdo con la reivindicación 7, que además comprende un agente probiótico.
- 30 13. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente probiótico comprende un inóculo de una especie o cepa de *BifidoBifidobacterium* o *Lactobacillus*.
14. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente probiótico es *Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus acidophilus*, *LactoLactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei*, o *Lactobacillus casei* Shirota.
15. El kit de acuerdo con la reivindicación 7, que además comprende un agente procinético.
- 35 16. El kit de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el agente procinético es un péptido, un compuesto macrólido, un ácido biliar, una sal biliar, un compuesto colinérgico, un antagonista de la dopamina, un agente de alteración del óxido nítrico, un antagonista del receptor 5-HT, un agente neuroléptico, un agonista kappa, o un antihistamínico excepto ranitidina, famotidina o nizatidina.
- 40 17. El kit de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el ácido biliar es ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico o un derivado de los mismos, y la sal biliar es una sal de urosdesoxicolato o quenodesoxicolato o de un derivado de las mismas.
- 45 18. El kit de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el agente procinético es cisaprida, metoclopramida, domperidona, betanecol, eritromicina, azitromicina, ester metílico de omega-nitro-L-arginina, o N-monometil-L-arginina, ondansetrón, alosetrón, escopolamina, prometazina, meclizina, proclorperazina, clorpromazina, haloperidol o fedotozina.

Figura 1

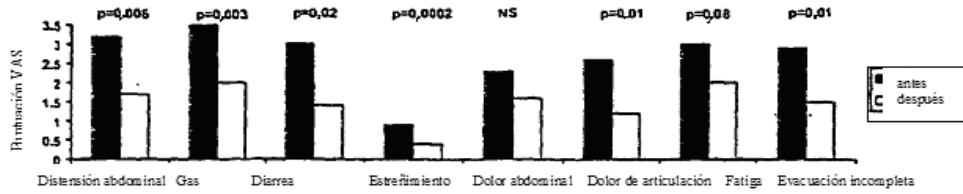


Figura 2

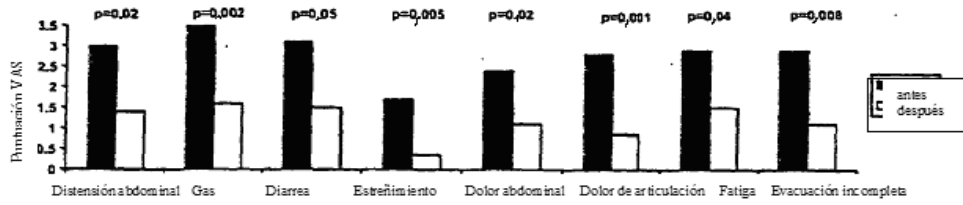


Figura 3

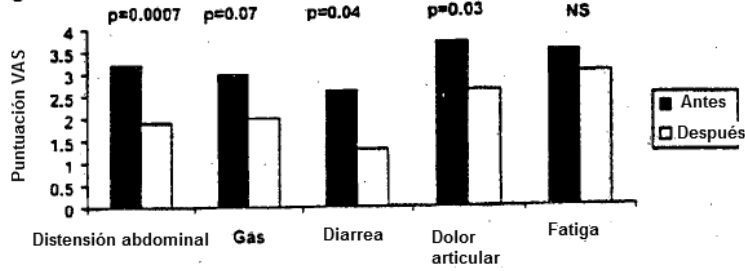


Figura 4

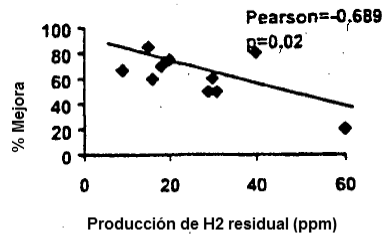


Figura 5

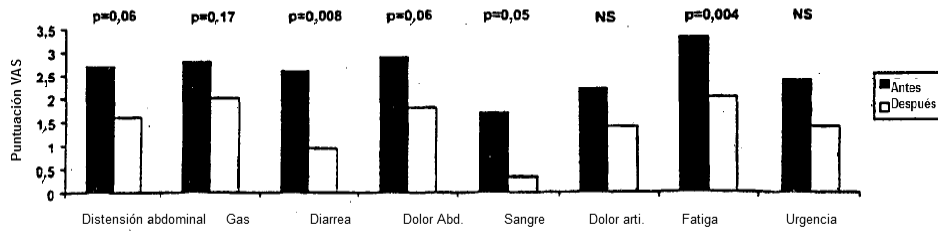


Figura 6

