

24 Sobrecrecimiento bacteriano

Fernando Gomollón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza

Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Zaragoza.

CIBERehd

Introducción: las bacterias intestinales

Con casi total seguridad, los lectores de este capítulo recordarán los conceptos básicos que estudiaron en Biología: evolutivamente primero aparecieron organismos unicelulares, para posteriormente surgir los pluricelulares. El hombre sería un ejemplo de ser pluricelular, cuya base de organización es una célula eucariota que en un número de aproximadamente 10^{13} , y, eso sí con una enorme diversidad, se agruparía en tejidos y órganos formando un organismo reconocible como una entidad única, definida básicamente por un genoma único presente en cada una de las células, tal vez con unos 30.000 genes¹. Sin embargo, aunque nos pueda causar problemas de identidad, la biología y la evolución son mucho más complejas². Ya en el siglo XVII Antón van Leuwenhoek demostró la presencia de microorganismos en los raspados de la superficie dental. Posteriormente se fue reconociendo la presencia de bacterias en la piel, el aparato respiratorio, el tracto urogenital, e incluso la leche materna³. Conforme los avances tecnológicos lo han ido permitiendo se ha reconocido que la presencia de bacterias y otros organismos como algunos hongos; éstos forman parte del organismo que, metafísicamente, identificamos como el yo. Es más, sólo las bacterias presentes en el tracto intestinal son mucho más numerosas que las células eucariotas del organismo (se suele estimar su número en 10^{14}), y, sobre todo, su variabilidad genética es muchísimo mayor: entre 500 y tal vez hasta 800 especies y 7.000 cepas diferentes con al menos 700.000 genes diferentes^{3,4}. Creemos que vale la pena resumir algunos conceptos que el lector puede encontrar mucho más desarrollados en las magníficas revisiones de Xaus y Tannock que hemos citado, además de recomendar al lector revisar textos microbiológicos, para recordar los conceptos biológicos y ecológicos más básicos⁵.

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- 1. Describir de forma básica la importancia fisiológica de las bacterias intestinales.
- 2. Conocer el concepto de consenso actual y práctico de sobrecrecimiento bacteriano.
- 3. Resumir el proceso diagnóstico y terapéutico actual del sobrecrecimiento bacteriano.

REFERENCIAS CLAVE

1. Xaus J. Papel fisiológico de las bacterias comensales. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2004;3:82-89. (Accesible gratuitamente en www.geteccu.org).
2. O'Mahoney S, Shanahan F. Enteric microbiota and small intestinal bacterial overgrowth. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*, 9.ª edición. Saunders. Philadelphia, 2010:1769-78.
3. Singh W, Toskes Ph P. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Current Gastroenterology Reports* 2003;5:365-372. (Accesible gratuitamente previo registro en www.gastrosource.com).

En el intestino humano vive una microbiota muy compleja, de la que probablemente sólo hemos identificado una parte relativamente pequeña, compuesta por números ingentes de bacterias con una variabilidad genética enorme⁶. En cada área del intestino la flora es muy diferente, siendo especialmente abundante en el colon. En el esófago, es-

tómago, y la parte proximal del intestino delgado, tanto el número como la variabilidad de las bacterias es considerablemente menor, cuando se compara con el intestino delgado distal, y sobre todo el intestino grueso, en condiciones fisiológicas. Aunque la relación entre la microbiota intestinal y el huésped se ha descrito en diferentes momentos como simbiosis, comensalismo, o incluso parasitismo; probablemente el concepto biológico que mejor la define es "mutualismo"⁷. Se han identificado diversas funciones de la microbiota³: nutritiva, trófica, protectora e inmunológica:

- 1) Así, es conocido que las bacterias intestinales son capaces de metabolizar sustratos nutritivos previamente "inútiles" para el huésped, transformándolos en sustancias con valor energético, además de ser esenciales en la síntesis de algunas vitaminas; tanto en el ser humano como en otros animales: es conocida su importancia en los rumiantes. Los ratones que crecen con una microbiota normal tienen en la vida adulta un 40% más de grasa que los animales que crecen sin gérmenes (*germ-free*)⁵.
- 2) Los ácidos grasos de cadena corta, producidos a partir del metabolismo bacteriano de los polisacáridos, son esenciales para el crecimiento normal de las células del epitelio intestinal, y el factor nutritivo fundamental del colonocito.
- 3) La presencia de una microbiota normal ejerce una función protectora al impedir o dificultar la colonización por gérmenes con capacidad patógena: el mejor ejemplo clínico es la infección por *Clostridium difficile*, un problema con cada vez mayor entidad epidemiológica en los hospitales, asociado claramente a las modificaciones de las bacterias ocasionadas por el uso de antibióticos de amplio espectro⁸.
- 4) Quizás el punto más interesante, desde el punto de vista clínico, es que las bacterias intestinales son esenciales para el desarrollo de un sistema inmunológico adecuado. Sin el estímulo de las bacterias son probables alteraciones en los mecanismos de tolerancia oral y de defensa; lo que puede favorecer la aparición posterior de enfermedades inflamatorias o alérgicas⁹.

Curiosamente, la microbiota de una misma persona es, exceptuando en los primeros años de la vida, muy estable a lo largo del tiempo, a pesar de factores externos nutricionales o de otra índole. Además, la gran complejidad genética y el

extraordinario número de especies y cepas, no impide que en realidad haya algunas especies claramente dominantes, y que sean identificables algunas funciones básicas que, en cierto modo, son independientes de la variabilidad: ocurren de forma similar en diversos sujetos con microbiotas no exactamente idénticas. Así, es posible que una sola molécula como el PSac (polisacárido asociado a *Bacteroides fragilis*) desempeñe una importantísima función inmunomoduladora determinando varias funciones inmunológicas esenciales: entre ellas el predominio de la vía Th1¹⁰. Estas nuevas vías sugieren que aunque actualmente sólo estamos capacitados para modificar la microbiota con herramientas relativamente toscas por su escasa selectividad (antibióticos, prebióticos y probióticos), en el futuro un mejor conocimiento de los mecanismos y moléculas implicados puede llevar a terapéuticas mucho más eficaces¹¹.

En este contexto, resulta claro que la presencia de anomalías en la complejísima relación entre la microbiota intestinal, el huésped, y el medio ambiente es más que probable durante la vida. También es claro que la propia velocidad con la que se están produciendo los avances en este terreno de la biología, haga obsoletos los próximos párrafos en pocos años. Sin embargo, tenemos que resumir la situación de un modo que resulte práctico para el clínico en el día a día.

Sobrecrecimiento bacteriano: concepto y fisiopatología¹²

Convencionalmente hablamos de *sobrecrecimiento bacteriano* (SB) cuando se diagnostica un síndrome de malabsorción atribuido a un número excesivo de bacterias en el intestino, habitualmente en el intestino delgado¹³. Ya a finales del siglo XIX se identificó esta posibilidad al asociarse la presencia de anemia a estenosis del intestino delgado. Posteriormente, se han ido identificando situaciones que tienen como denominador común una alteración anatómica o funcional del intestino, que al dificultar el tránsito favorecen el sobrecrecimiento y la aparición de síntomas de malabsorción (véase más adelante). Es muy probable que, hoy por hoy, sólo seamos capaces de identificar las alteraciones más groseras de la microbiota intestinal, ya que las propias dificultades conceptuales y metodológicas hacen imposible definir con exactitud la normalidad. Por otra parte, algunos datos indican que el sobrecrecimiento podría ser, incluso, el responsa-

ble de cuadros clínicos tan frecuentes como el síndrome de intestino irritable¹⁴.

En la práctica médica actual se reconocen, no obstante, algunas situaciones claves (figura 1) en las que es probable una anomalía en la distribución de la microbiota intestinal¹⁰ (tabla 1). Éstas incluyen:

Estasis del intestino delgado

Hay una serie de trastornos estructurales (sobre todo postquirúrgicos) y funcionales (pseudoobstrucción intestinal) que dificultan el tránsito intestinal. Una serie de evidencias indirectas obtenidas en seres humanos y en animales de experimentación, sugieren fuertemente que en estos casos la microbiota del intestino delgado aumenta en número y se asemeja en fenotipo a la presente habitualmente en el colon. El prototipo de este mecanismo es el síndrome de asa ciega en el que tras una cirugía un asa queda aislada del tránsito intestinal normal, con lo que la microbiota aumenta en número y diversidad. Cabe recordar aquí, que por diversos mecanismos fisiopatológicos, el trastorno motor del intestino es especialmente común en una pa-

tología muy frecuente: la diabetes. Por otro lado, se ha identificado SB hasta en 2/3 de los pacientes con enfermedad celiaca, probablemente debido a un fallo de aclaramiento intestinal favorecido por el estado inflamatorio de la mucosa. Es importante considerar este fenómeno, porque algunos pacientes que no responden a la dieta sin gluten, mejoran finalmente tras la administración de tandas intermitentes de antibióticos (rifaximina, metronidazol...) (véase capítulo 23). El hipotiroidismo y la neuropatía que acompañan a la enfermedad de Parkinson, también pueden llegar a comprometer el aclaramiento (barrido) intestinal de bacterias, contribuyendo a la proliferación de bacterias en la luz del intestino.

Rotura de barreras anatómicas naturales con el colon

En este caso, bien sea por una cirugía en la que se extirpa la válvula ileocecal, o bien por la aparición de una fístula enterocólica —el caso más habitual es el de la enfermedad de Crohn— se rompe la barrera natural anatómica y peristáltica entre el intes-

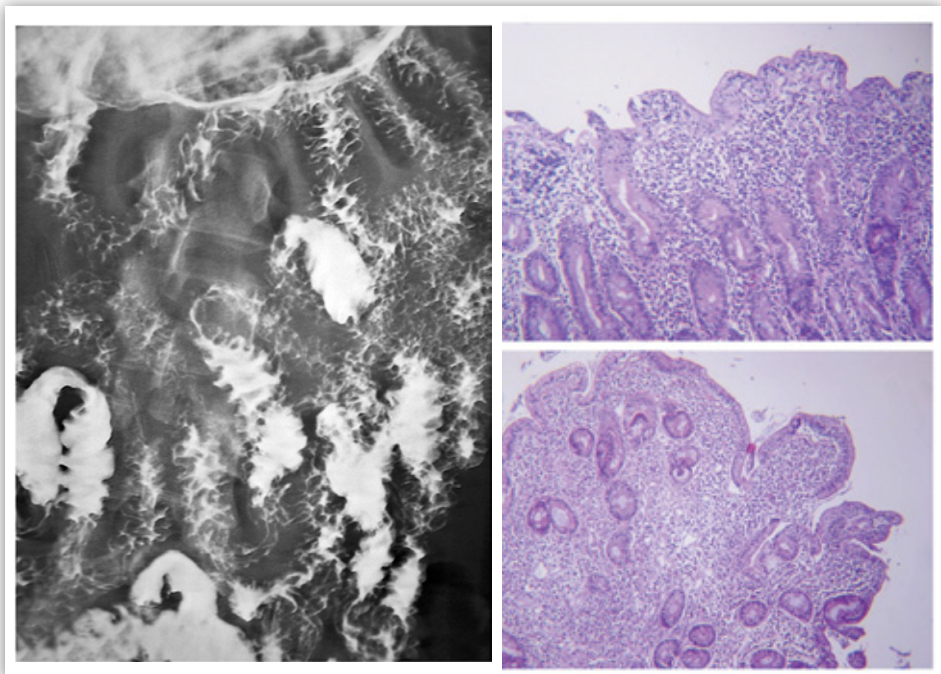


Figura 1. Deficit IgA. Tránsito intestinal con hiperplasia nodular difusa, en un paciente con deficit de IgA y sobrecrecimiento bacteriano. En las imágenes histopatológicas se observa una atrofia vellositaria con infiltrado inflamatorio en la lámina propia. Cortesía de los doctores Domínguez y Abascal. Hospital San Jorge.

TABLA 1. Trastornos asociados a sobrecrecimiento bacteriano

Estasis intestinal

1. Alteraciones anatómicas:
 - Diverticulosis del intestino delgado.
 - Asas ciegas postcirugía.
 - Estenosis (enfermedad de Crohn, radioterapia, cirugía).
2. Anomalías motoras del intestino delgado:
 - Diabetes.
 - Esclerodermia.
 - Pseudoobstrucción intestinal idiopática.
 - Enteritis por radiación.
 - Amiloidosis.

Comunicaciones anómalas entre el tracto gastrointestinal proximal y el distal

- Fístula gastrocólica o yeyunocólica.
- Resección de la válvula ileocólica.

Causas multifactoriales

- Hipoclorhidria (gastritis atrófica, medicaciones antisecretoras)¹.
- Estados de inmunodeficiencia (sida, inmunodeficiencia común variable, malnutrición grave)
- Pancreatitis crónica.
- Cirrosis.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal terminal.
- Edad avanzada.

¹Clinicamente no suele ser significativa, salvo que exista un trastorno asociado de la motilidad intestinal.

Adaptado de: Vanderhoof JA, Young RJ. Pathogenesis and clinical manifestations of bacterial overgrowth. UpToDate. 2005 (www.uptodate.com).

tino delgado y el colon, con el consiguiente cambio de la microbiota.

Hipoclorhidria

La secreción de ácido gástrico se ha mantenido evolutivamente probablemente por su efecto limitante para la colonización por algunas especies de bacterias, hongos y parásitos. Tanto por enfermedad (gastritis atrófica), como por resecciones quirúrgicas (vagotomía, gastrectomía) o por el uso de fármacos antisecretorios (sobre todo los inhibidores de la bomba de protones) la secreción ácida puede estar muy disminuida, lo que favorece la colonización bacteriana de los tramos altos del intestino.

Inmunodeficiencia

En los pacientes con inmunodeficiencia común variable y, con menos intensidad, en aquellos con un déficit selectivo de IgA son comunes las infecciones intestinales, incluso por gérmenes normalmente no agresivos (figura 2).

Tratamiento antibiótico

Es indudable que el uso de los agentes antibióticos modernos tiene una profunda influencia en la biota intestinal, especialmente cuando se utilizan agentes con amplio espectro que incluye a las bacterias anaerobias dominantes en el colon fisiológicamente.

Cirrosis hepática

La cirrosis hepática puede ser también un factor de riesgo para el sobrecrecimiento bacteriano. Es bien conocida la influencia que este factor desempeña en la patogenia de la peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico con hipertensión portal (véase capítulo 64).

Me detengo, no obstante, en dos ejemplos clínicos de gran interés. En la enfermedad de Crohn se pueden producir varias de las circunstancias referidas: estasis por la presencia de estenosis, fístulas que rompen las barreras anatómicas normales, intervenciones que eliminan la válvula de Bauhin, uso de inhibidores de la bomba de protones y an-

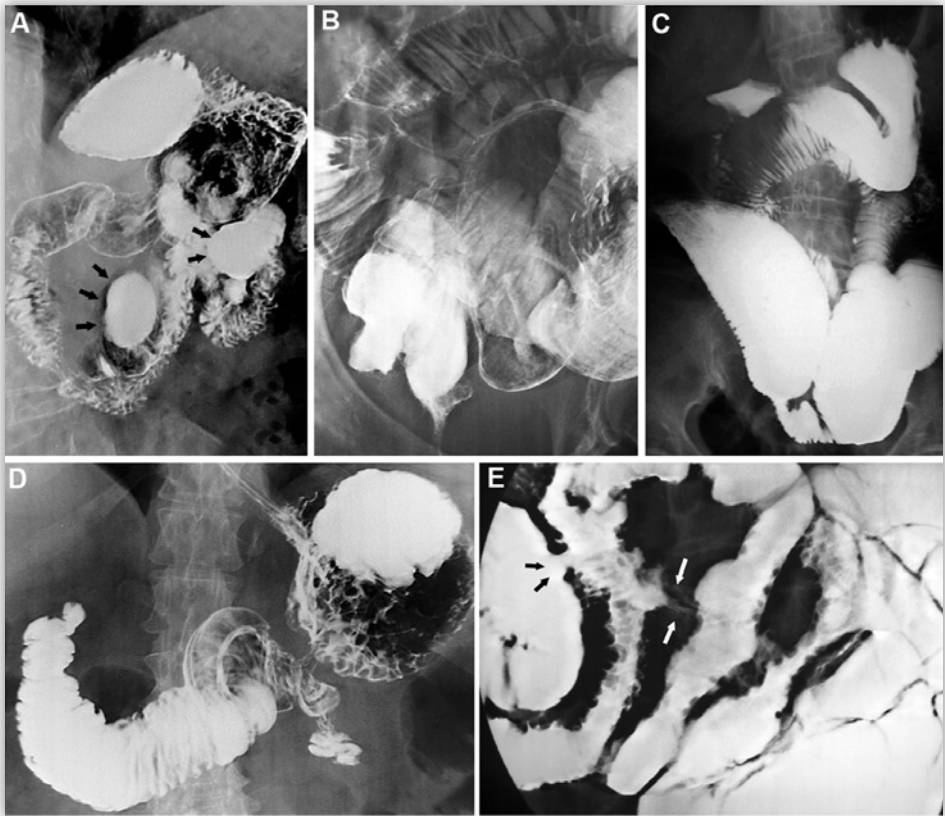


Figura 2. Imágenes radiológicas de diversas situaciones asociadas a sobrecrecimiento bacteriano. A) Divertículos de gran tamaño en yeyuno (flechas). B) Paciente con anastomosis ileoanal tras colectomía total por colitis ulcerosa que presenta estenosis de la misma con importante dilatación del íleon. C) Estenosis actínica del intestino delgado con dilatación de asas del yeyuno. D) Adenocarcinoma en anastomosis Billroth II con dilatación del asa aferente. E) Fistulas enteroentéricas (flechas) en paciente con enfermedad de Crohn. Cortesía del Dr. Domínguez. Hospital San Jorge.

tibióticos, y situación de inmunodeficiencia real provocada por los fármacos utilizados como los corticoides. Como vemos, prácticamente todas las circunstancias favorecedoras de un sobrecrecimiento se pueden dar en la enfermedad de Crohn. El segundo ejemplo es mucho más relevante para el médico práctico. Se trata del paciente con edad avanzada. En estas personas concurren varias de las circunstancias fisiopatológicas implicadas en la patogenia del sobrecrecimiento bacteriano. Entre ellas deben incluirse: deficiencias en la motilidad intestinal, antecedentes quirúrgicos intestinales, el uso frecuente de inhibidores de la bomba de protones y la exposición frecuente al uso de antibióticos. La inmunosenescencia comporta, por sí misma, un factor de riesgo para el desarrollo de SB.

El exceso de microbiota, su localización anómala, o una combinación de ambos factores pueden resultar en estados de maldigestión o malabsorción. Las bacterias anaerobias se adhieren a la membrana del enterocito y liberan enterotoxinas que provocan un daño directo en la mucosa. A su vez, las bacterias aerobias liberan enzimas que también provocan daño epitelial. Estos mecanismos conducen a estados de malasimilación de los nutrientes¹⁶.

Malabsorción de grasas

Las bacterias presentes en el intestino delgado desconjugan las sales biliares favoreciendo su absorción en el yeyuno. Ello conduce a una concentración insuficiente de aquellas en la luz intestinal y consiguientemente a una maldigestión que provoca esteatorrea y pérdida de vitaminas liposolubles.

Por otra parte, los ácidos biliares libres (hidroxilados) ejercen un efecto tóxico sobre la mucosa incrementando la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal. Ello explica el carácter acuoso de la diarrea en muchos casos. El ácido litocólico, un producto de la degradación bacteriana de las sales biliares resulta igualmente tóxico para el epitelio intestinal, contribuyendo a la malabsorción de grasas y de otros nutrientes.

Malabsorción de hidratos de carbono

La malabsorción de los carbohidratos obedece básicamente a dos mecanismos.

- 1 La degradación intraluminal de los azúcares por las propias bacterias.
- 2 El déficit de disacaridasas secundario al daño del enterocito (ver más arriba). Todo ello conduce a la aparición de un contenido hiperosmolar en la luz intestinal que explica la aparición de diarrea, al atraer fluido desde el compartimento vascular (diarrea osmótica). Por otra parte, los azúcares no absorbidos son producto de la actividad fermentativa de las bacterias explicando la aparición de elevadas cantidades de gas (CO_2 , H_2 y metano). Ello justifica la distensión y la flatulencia que padecen a menudo estos pacientes. A su vez, la degradación de los carbohidratos por las bacterias produce elevadas concentraciones de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato, lactato y acetato) que incrementan la excreción de agua y electrolitos en la luz del colon.

Malabsorción de proteínas

El daño del epitelio intestinal conduce a un déficit en la producción mucosa de aminoácidos. Además, algunos precursores de las proteínas presentes en la luz intestinal son degradados por las bacterias. Se ha descrito una enteropatía pierde-proteínas reversible asociada al SB.

Malabsorción de cobalamina (vitamina B_{12})

Aunque las bacterias intestinales sintetizan vitamina B_{12} , algunas cepas ejercen un efecto competitivo con los mecanismos de absorción de la cianocobalamina determinando finalmente una malabsorción de esta vitamina.

Malabsorción de ácido fólico

El consumo bacteriano del ácido fólico puede igualmente impedir su absorción intestinal normal.

Otras alteraciones fisiopatológicas

En el enfermo cirrótico con hipertensión portal, el sobrecrecimiento de bacterias contribuye a la degradación de proteínas y urea y su conversión en amonio, un factor inductor de encefalopatía hepática. En los pacientes con *bypass* yeyunoileal para el tratamiento de la obesidad mórbida, la producción de toxinas por las bacterias podría estar implicada en la patogenia de la esteatohepatitis que aparece en algunos pacientes. La inflamación de la mucosa intestinal debida al efecto tóxico de las bacterias puede propiciar en algunos casos una reacción inmune aberrante que explica la aparición de algunas manifestaciones sistémicas, incluyendo una artropatía que se asemeja a la observada en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Finalmente, el sobrecrecimiento bacteriano puede abocar a un estado de acidosis D-láctica.

Manifestaciones clínicas

Las consecuencias clínicas de estos trastornos pueden ir desde una simple astenia, hasta un síndrome de malabsorción muy florido, especialmente en algunos cuadros postquirúrgicos de síndrome de asa ciega.

Sin duda, los textos clásicos recogen los cuadros más llamativos, y se mencionan como síntomas la diarrea, a menudo con características esteatorreicas (heces muy abundantes, brillantes, y pegajosas), la distensión abdominal, el dolor, y la pérdida de peso; junto con alteraciones clínicas en relación con déficits vitamínicos específicos (ceguera nocturna, osteomalacia, polineuropatías) o incluso manifestaciones clínicas de la hipoproteïnemia: edemas e incluso ascitis. Es claro que en presencia de antecedentes que aumenten el riesgo (tabla 1) cualquiera de estos síntomas debería indicar la sospecha clínica de sobrecrecimiento bacteriano. Sin embargo, si esperamos a la aparición de cuadros clínicos tan llamativos es probable que por una parte dejemos de tratar gran parte de los casos, y por otra que en el momento del tratamiento se hayan producido daños difíciles de mejorar como una osteoporosis o una neuropatía por déficit de vitamina B_{12} .

Es muy probable que hoy en día lleguemos al diagnóstico la mayor parte de la veces con dos condiciones: a) un alto índice de sospecha, tanto en pacientes con factores de riesgo generales (ancianos, diabéticos) como en aquellos con riesgos más específicos (cirugía abdominal, tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones, enfermedad de Crohn, celiaquía, radioterapia abdominal) y b) prestar la debida atención a las determinaciones analíticas. La anemia macrocítica, la hipoproteïnemia, una cifra de colesterol relativamente baja para la edad del paciente, o más directamente los niveles bajos de ácido fólico o vitamina B¹²; deben hacernos sospechar la posibilidad de un sobrecrecimiento bacteriano. La tabla 2 recoge un listado de las manifestaciones clínicas y biológicas que pueden observarse en el sobrecrecimiento bacteriano.

Diagnóstico

Es difícil establecer el diagnóstico de SB con certeza. En primer lugar, el método de referencia teórico es el cultivo del aspirado yeyunal. Sin embargo, nadie ha definido todavía con exactitud cuáles son los parámetros de normalidad del cultivo yeyunal, que por otra parte no se practica fuera del contexto de la investigación clínica prácticamente en ningún centro. Por ello, resulta inútil dedicarle más espacio. Más sencillos y generalizados son los tests de hidrógeno, como el test de glucosa y el test de lactulosa. En estos tests se mide la concentración de hidrógeno en el aire espirado del paciente, tras administrarle por vía oral una cantidad estándar de glucosa o de lactulosa. En el primer caso las bacterias presentes en el delgado metabolizan la glucosa antes de ser absorbida y se produce un pico precoz de hidrógeno en el aire espirado, y en el segundo la lactulosa es metabolizada por las bacterias y los monosacáridos resultantes también son metabolizados aumentando el hidrógeno en aire espirado de forma similar. Son pruebas muy sencillas, pero con gran cantidad de falsos positivos (tal vez por un tránsito rápido) y, sobre todo, de falsos negativos, puesto que no en todas las personas la biota intestinal es productora de hidrógeno. Además es difícil identificar sobrecrecimientos de la porción baja del intestino con estos tests. Se ha informado en algún estudio de una sensibilidad tan baja como un 16%¹³, por lo que resulta discutible, cuando menos, su utilidad real. Más interesante es el test de D-Xilosa marcada con ¹⁴C. En este test se evalúa la presencia de ¹⁴C en el aliento del paciente en los primeros 30-60 minutos tras administrar

TABLA 2. Alteraciones clínicas y biológicas del sobrecrecimiento bacteriano.

- › Flatulencia y distensión abdominal
- › Náuseas
- › Diarrea acuosa
- › Astenia
- › Pérdida de peso
- › Retraso del crecimiento en la infancia
- › Neuropatía por déficit de cianocobalamina
- › Ataxia ¹
- › Delirium ¹
- › Tetania ²
- › Osteopenia/osteoporosis
- › Hemeralopía
- › Dermatitis
- › Artritis
- › Esteatosis ³
- › Encefalopatía hepática ⁴
- › Anemia ⁵

¹Tras ingestión de carbohidratos debido a acidosis D-láctica.

²En casos asociados a síndrome del intestino corto.

³Tras *bypass* yeyunoileal.

⁴En la cirrosis hepática con hipertensión portal.

⁵Generalmente macrocítica por déficit de Vit B₁₂. Puede ser microcítica si asocia ulceración del intestino delgado.

la D-Xilosa, y se ha sugerido que es mucho más sensible y específico que cualquier otro test del aliento utilizado para este fin, al menos cuando se compara con el estándar del cultivo, y con otros datos clínicos¹³. Además de la dificultad inherente al uso de un isótopo radiactivo, lo que limita su uso a centros con Servicio de Medicina Nuclear, no es un test disponible con carácter general. El mismo principio puede utilizarse, no obstante, utilizando ¹³C como átomo marcado, no radiactivo, detectable con el mismo espectrómetro de masas que se usa para el test del aliento con urea en el caso de la infección por *Helicobacter pylori*. A pesar de su sencillez teórica, el test no está todavía muy difun-

dido en la práctica. Es posible que otros tests, como el que utiliza ^{13}C -sorbitol sean útiles en el futuro. Es evidente que si queremos avanzar en el conocimiento clínico de este síndrome es preciso estandarizar métodos diagnósticos sencillos, asequibles y generalizables. En los pacientes con déficit de vitamina B_{12} , el test de Schilling modificado con un tratamiento antibiótico puede confirmar la presencia del sobrecrecimiento.

En la mayoría de las ocasiones, no obstante, el clínico práctico tiene que conformarse con establecer el diagnóstico por un conjunto de factores: a) presencia de uno o más factores de riesgo de sobrecrecimiento bacteriano; b) clínica o alteraciones analíticas compatibles y c) una buena respuesta clínica al tratamiento médico.

Tratamiento

El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano debe ser multifactorial. Por supuesto, lo más importante es corregir el factor desencadenante cuando ello es posible. En ocasiones el montaje quirúrgico que ha dado lugar al problema clínico puede reconstruirse, puede eliminarse una estenosis en una enfermedad de Crohn, o puede eliminarse una fístula. Además, en algunos trastornos motores un tratamiento médico efectivo podría cambiar la situación, mediante el uso de proquinéticos (cisapride, eritromicina, octreótido), por ejemplo. No obstante, estos fármacos son poco potentes o han sido retirados del mercado como en el caso del cisapride, por lo que tienen una utilidad real muy limitada en la práctica. Algunos autores proponen el uso de "lavados" periódicos intestinales con laxantes osmóticos (polietilenglicol), y es teóricamente posible que en algunos trastornos de motilidad, su uso prudente y periódico pudiera modificar la microbiota de forma suficiente para influir en la situación clínica. En la mayoría de los pacientes, no es posible actuar con eficacia sobre el factor o factores causales. En todos ellos hay dos puntos esenciales: el uso de antibióticos y la corrección de los déficits nutricionales.

Corrección de déficits nutricionales

Es claro que si se detectan déficits deben suministrarse los nutrientes, vitaminas u oligoelementos necesarios. Muchas veces es útil atender a la nutrición general del paciente, administrando además agentes polivitamínicos que contienen los requerimientos de oligoelementos y minerales. Es preciso, además, en la mayoría de los pacientes utilizar hie-

rro, calcio, vitamina D, y ácido fólico. Si se detecta déficit de vitamina B_{12} , el tratamiento es urgente, pero no necesariamente intramuscular o subcutáneo, con la dosis adecuada (en torno al miligramo, no al microgramo) la vitamina B_{12} oral es eficaz y sencilla de administrar.

Antibióticos

El punto clave del tratamiento es el uso de antibióticos. Por una parte son el tratamiento más eficaz, y por otra parte las dificultades diagnósticas hacen que en la práctica clínica diaria la respuesta clínica al uso de antibióticos sea el dato con más valor en el diagnóstico. El tratamiento ha sido objeto de una revisión exhaustiva reciente¹⁸. Los textos clásicos recomendaban la utilización de tetraciclina (250 mg cuatro veces al día), pero estudios recientes sugieren que esta pauta es eficaz en menos de la mitad de los pacientes. Se han utilizado por diversos autores amoxicilina y clavulánico; trimetoprim-sulfametoxazol, metronidazol solo o asociado a un β -lactámico, quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina), cloranfenicol, rifaximina y otros antibióticos. Aunque la experiencia clínica con algunos de estos fármacos es muy grande, hay una carencia manifiesta de ensayos clínicos, y es muy difícil objetivar diferencias reales dadas las dificultades diagnósticas y de seguimiento: muchas veces la simple respuesta clínica es el único indicador que tenemos de respuesta al tratamiento. Curiosamente, no es raro que, en ausencia de alteraciones estructurales postquirúrgicas graves, un ciclo de 7 a 14 días de tratamiento se siga de respuesta prolongada, algo que sugiere que el tratamiento ha permitido restaurar el nicho ecológico previo (los nichos ecológicos para ser más exactos biológicamente). Sin embargo, en muchos pacientes son necesarios ciclos de tratamiento prolongados. De forma empírica, se tiende a rotar fármacos utilizando las dosis mínimas eficaces, y existe interés en comprobar si la eficacia de un agente no absorbible y con escasísima toxicidad como la rifaximina se mantiene en el tiempo y es comparable a otras pautas, puesto que su perfil farmacodinámico (casi nula absorción intestinal, escasa generación de resistencias) lo hace un buen candidato para el tratamiento de este síndrome. No hay dosis ni duraciones del tratamiento estandarizadas, debiendo considerarse siempre que el tratamiento puede causar por sí mismo nuevos problemas, incluso similares a los que se trata de combatir. Se recomienda, también de forma empírica, rotar los fármacos para evitar generar resistencias.

Teóricamente el uso de prebióticos/probióticos sería una aproximación lógica al tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano. Sin embargo, carecemos de estudios controlados que nos permitan recomendar su uso sistemático en estos pacientes. Es probable que en el futuro se utilicen al menos como coadyuvante del tratamiento antibiótico, tratando de dirigir el efecto sobre la microbiota al deseado por todo clínico: aumento de las bacterias antiinflamatorias y disminución de las proinflamatorias (o sus productos metabólicos respectivos).

Otras terapias

Existen algunos informes aislados sugiriendo que en algunos casos graves el uso de antiinflamatorios como corticoides puede ser útil, tal vez porque el sobrecrecimiento haya desencadenado en la mucosa un proceso inflamatorio que sea en parte responsable de la clínica. En casos seleccionados de sobrecrecimiento bacteriano refractario a otras medidas, especialmente en pseudoobstrucciones graves debidas a neuropatía intestinal o en situaciones de inmunodeficiencia (figura 1) ha demostrado ser útil el empleo de análogos de la somatostatina como el octreótido, (Sandostatín LAR®; ampollas de 10, 20 y 30 mg) que puede administrarse por vía *im* cada 28 días. Es probable que el lanreotido (Somatulina Autogel®; ampollas de 60, 90 y 120 mg) pueda ser útil en el mismo escenario, con la ventaja adicional que conlleva la posibilidad de su administración subcutánea en pacientes que toman dicumarínicos para la prevención de accidentes tromboembólicos. Un inconveniente de ambos productos es su elevado coste y la posibilidad de favorecer el desarrollo de colelitiasis a largo plazo, generalmente asintomática. Ambos fármacos disminuyen los niveles plasmáticos circulantes de ciclosporina, lo que debe ser tenido en consideración en pacientes en tratamiento con este inmunosupresor. Su utilización requiere el permiso del Ministerio de Sanidad (uso compasivo)¹⁷.

Bibliografía

1. Cavalli-Sforza LL. The human genome diversity project: past, present and future. *Nat Rev Genet* 2005;6:333-340.
2. Gould SJ. La Estructura de la Teoría de la Evolución. Ed. Tusquets. Barcelona, 2004.
3. Xaus J. Papel fisiológico de las bacterias comensales. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2004;3:82-8.

4. Tannock GW. New perceptions of the gut microbiota: implications for future research. *Gastroenterol Clin N Am* 2005;34:361-82.
5. Baquero F. Microflora normal del hombre. En: Perea E, ed. *Enfermedades Infecciosas*. Doyma. Barcelona, 1991:31-45.
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;29:415-20.
7. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
8. Hull MW, Beck PL. Clostridium difficile associated colitis. *Can Fam Physician* 2004;50:1536-1540.
9. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005; 307:1920-25.
10. Mazmanian SK, Liu C-H, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107-18.
11. Fiocchi C. One commensal bacterial molecule—all we need for health? *N Engl J Med* 2005; 353:2078-80.
12. O'Mahoney S, Shanahan F. Enteric microbiota and small intestinal bacterial overgrowth. En Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 9.ª edición. Saunders. Philadelphia, 2010:1769-78.
13. Li E. Bacterial Overgrowth. En: Yamada T, ed. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 1999:1697-703.
14. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-8.
15. Morencos FC, De las Heras G, Martín L, López MJ, Ledesma F, Pons F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1252-6.
16. Singh VV, Toskes PP. Small bacterial overgrowth: presentation, diagnosis and treatment. *Current Gastroenterology Reports* 2003;5:365-72.
17. Riordan SM, McIver CJ, Walter BM *et al*. The lactulose breath hydrogen test and small bacterial intestinal overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1795-803.
18. Desai A, Toskes PP. Bacterial overgrowth syndrome. *Curr Treat Opt Infect Dis* 2003;5:189-96.
19. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991; 21;325:1461-7.

