

El uso de inhibidores de bomba de protones y el hábito de fumar no modifican la tasa de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes con patología digestiva funcional

Carolina Heredia P.⁽¹⁾, Ana María Madrid S.⁽¹⁾, Carolina Figueroa C.⁽¹⁾, Sergio Muñoz C.⁽¹⁾, Rodrigo Quera P.⁽¹⁾ y Claudia Defilippi G.⁽¹⁾

SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH IS NOT INFLUENCED BY PROTON PUMP INHIBITORS AND SMOKING HABIT IN PATIENT WITH FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

Background: Drug induced inhibition of acid secretion has been associated to small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). Smoking is followed by an increase of exhaled H_2 and orocecal transit time (OCTT). **Aim:** To investigate if the use of proton pump inhibitors (PPI) and smoking can modify the incidence of SIBO in patients with functional gastrointestinal disease. **Patients and Methods:** Questionnaires performed before a study for SIBO in patients with functional gastrointestinal disorders were analyzed. The use of PPI and the smoking habit were recorded. The presence of SIBO and the OCTT was determined by means of the lactulose hydrogen breath test. **Results:** 437 patients, mean age 45 years (range: 14-93), 337 (77%) female, entered in the study SIBO was present in 356 patients, and 81 patients had normal H_2 breath test. Both groups had a similar distribution of gender and age. The percentage of SIBO was no different in patients using PPI or presenting smoking habit. **Conclusions:** Use of PPI and smoking habit are not risk factors for the development of SIBO in patients with functional disorders.

Key words: SIBO, PPI, Smoking habit.

Introducción

Los trastornos digestivos funcionales, principalmente el síndrome de intestino irritable, constituyen un grupo de enfermedades comunes y de alta prevalencia en nuestro medio. Su etiopatogenia es multifactorial, entre los diferentes mecanismos estudiados, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) ha sido propuesto como un factor etiopatogénico impor-

tante y con una prevalencia que varía entre 38-84% en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), dependiendo de la técnica utilizada para su detección¹⁻³.

El ácido gástrico previene la colonización bacteriana en el estómago e intestino. La reducción de la secreción ácida gástrica predispone a la proliferación de flora de tipo fecal en el intestino delgado. Varios estudios han descrito que el uso de inhibidores de la bomba

⁽¹⁾ Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile.
Servicio de Medicina, Sección de Gastroenterología, Hospital del Salvador.

de protones y bloqueadores de receptores H_2 , fármacos frecuentemente utilizados en clínica, constituyen una condición que se asocia al sobrecrecimiento bacteriano intestinal⁴⁻⁸.

El tabaquismo también se ha descrito como un factor que puede alterar la interpretación de los resultados. Registros efectuados en voluntarios mientras estaban fumando, demostraron una marcada elevación de la concentración de H_2 y CH_4 en el aire espirado, que regresaban a niveles basales a los 15 min después de dejar de fumar⁹⁻¹¹. Se ha demostrado además que en forma aguda, el cigarrillo prolonga el tiempo de tránsito intestinal¹².

Los IBP son utilizados frecuentemente en forma empírica en pacientes con trastornos funcionales y el hábito tabáquico esta muy extendido en nuestra población.

El objetivo fue investigar si el antecedente de uso de IBP y de tabaquismo crónico constituyen factores que contribuyen al desarrollo de SBI en pacientes portadores de trastornos digestivos funcionales.

Pacientes y Métodos

Ingresaron al estudio pacientes enviados por sus médicos tratantes al laboratorio de enfermedades digestivas funcionales del Hospital Clínico de la Universidad de Chile para la realización de un test de H_2 en aire espirado con lactulosa entre los años 2004 y 2005. Estos pacientes presentaban síntomas digestivos como meteorismo, dolor abdominal y diarrea y en ellos se sospechó la existencia de SBI. Los pacientes fueron sometidos a una encuesta Roma II en la cual además de los datos de patología funcional, se consignó el uso de IBP

y habito tabáquico en los últimos 6 meses, no se incluyeron pacientes que usaban bloqueadores de receptores H_2 .

El SBI se investigó mediante el test de H_2 en aire espirado con lactulosa: previo ayuno de 12 h se tomaron muestras de aire al término de una espiración, cada 10 min durante 180 min antes y después de ingerir 25 g de lactulosa. Las muestras fueron analizadas en un cromatógrafo de gases (Quintron MicroLyzer CM2 USA) y los resultados se expresaron en partes por millón (ppm). Se consideró SBI la presencia de un valor basal de hidrógeno sobre 20 ppm y/o 2 lecturas sobre 20 ppm durante los primeros 60 minutos. La cuantificación del SBI se realizó sumando las lecturas del H_2 espirado durante los primeros 60 minutos (H_2 60). Además se evaluó el tiempo de tránsito orocecal (TTOC), que corresponde al tiempo transcurrido entre la ingesta de la lactulosa y el aumento de H_2 espirado causado por la fermentación de la flora bacteriana colónica (normal 80-100 minutos). En caso de existir SBI se observan dos elevaciones, una temprana que ocurre por la degradación de la lactulosa por las bacterias en el intestino delgado y la segunda a nivel del colon.

Estadística: Para el análisis se agruparon los pacientes con SBI y sin SBI. El análisis estadístico se realizó mediante χ^2 y cálculo de Razón de paridad. Los resultados se expresan como la media $\pm$ error estándar (ES).

Resultados

Ingresaron al estudio un total de 437 pacientes con diagnóstico de patología digestiva funcional, 337 mujeres y 100 hombres, cuyas

Tabla 1. Distribución de los pacientes por sexo edad en el estudio según uso de inhibidores de bomba de protones y hábito tabáquico

	n	Edad (rango)	Uso IBP	Tabaco	No IBP No tabaco
Hombres	100	42,8 (15-93)	21 (21%)	22 (22%)	57 (57%)
Mujeres	337	45 (14-81)	81 (24%)	82 (24,3%)	174 (51,6%)
Total	437	44,5 (14-93)	102 (23,3%)	104 (23,8%)	231 (52,9%)

Tabla 2. Incidencia de SBI en pacientes con y sin antecedente de uso IBP y tabaco

	IBP	No IBP	Tabaco +	Tabaco -
n Pacientes con SBI/total	81/102	275/335	90/104	266/233
% pacientes con SBI	79,4	82,08	86,5	79,9

OR = 0,845; IC = 95%; RR = 0,967; OR = 0,802; IC = 95%; RR = 0,957; OR = 1,368; IC = 95%; RR = 1,057;

Tabla 3. Hidrogeno basal H₂60 y tiempo de tránsito oro cecal de los grupos con y sin uso de IBP, tabaco en presencia de SBI

SBI	IBP	Sin IBP	Tabaco	Sin tabaco	Con IBP+Tabaco	Sin IBP+ sin Tabaco
n	83	54	90	57	26	214
H ₂ basal (PPM)	24 ± 2,3	27,9 ± 3,2	26 ± 2,4	25,2 ± 3,2	20,9 ± 3,3	27,8 ± 1,6
H ₂ 60 (PPM)	226 ± 15,2	274 ± 29	250 ± 21,2	240 ± 20,2	194 ± 19,7	240 ± 11
TTOC (min)	94,6 ± 2,8	95,4 ± 3,9	97,7 ± 2,8	90,6 ± 3,5	102,4 ± 8	94,3 ± 2,1

n: número de pacientes.

edades se consignan en la Tabla 1. Se diagnosticó SBI en 356 pacientes mediante el test de Hidrógeno en aire espirado con lactulosa y en 81 pacientes no se observó SBI. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a distribución por sexo y edad.

No se observaron variaciones del porcentaje de SBI en los pacientes que usaron IBP y tabaco en comparación con aquellos sin este antecedente Tabla 2.

En los pacientes con SBI no hubo diferencias significativas entre de los que usaron IBP y lo que no los usaron fumadores y no fumadores en cuanto a valores promedios de Hidrógeno basal, a los 60 minutos ni, en el TTOC, como se muestra en las Tablas 2 y 3.

Discusión

En nuestro estudio, el porcentaje de SBI y el TTOC estimados mediante el test de H₂ espirado no fueron diferentes y al comparar pacientes con y sin uso de IBP y con y sin habito tabáquico.

El real significado de los test utilizados para el estudio del SBI es hoy en día motivo de

controversia. El recuento de colonias en el contenido duodenal considerado como el “gold standard” independiente de las limitaciones derivadas de la técnica, pareciera subestimar la frecuencia del fenómeno ya que las muestras se obtienen sólo a nivel del duodeno.

El test de H₂ espirado es dependiente de factores no controlados, entre ellos la velocidad del transito intestinal en la que se basan sus resultados y en los parámetros que los diferentes autores establezcan para el diagnóstico de SBI, dependiendo de ellos las notables diferencias obtenidas entre los grupos de investigadores³.

En sujetos sanos, el SBI ha sido descrito en 12,5% con el test de H₂ espirado con glucosa y en hasta un 22% para el test con lactulosa¹³.

El uso de inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores H₂, reduce en forma importante la secreción ácida. Esto puede llevar a un incremento en la colonización bacteriana y predisponer a infecciones entéricas^{4,8,14,15}. Un aumento en el crecimiento de bacterias en el duodeno se encontró en un 56% de pacientes en un estudio placebo controlado, en el cual los pacientes recibían omeprazol 20-40 mg o placebo diario por 4-8 semanas⁴. En este estu-

dio, la cantidad de bacterias fue similar en pacientes que recibieron las distintas dosis de omeprazol, en cambio, no se observó colonización en el grupo placebo.

En otro estudio en cambio, se observó que la colonización bacteriana era dependiente del grado de reducción de la acidez gástrica. En 47 pacientes con úlcera péptica; el porcentaje de pacientes con aumento del número de bacterias a nivel gástrico e intestinal fue significativamente mayor en aquellos que recibieron por 4 semanas de 20 mg diarios de omeprazol en comparación con cimetidina 800 mg diarios (53% vs 17%)⁶.

La hipoclorhidria intragástrica aumenta el riesgo de infecciones entéricas con agentes bacterianos (ej: *V. Cholerae*, *Shigella*, *Salmonella* o *Clostridium Difficile*)^{16,18}. Sin embargo, sólo casos ocasionales de infecciones entéricas han sido reportados en pacientes usuarios de inhibidores de la bomba de protones, lo que sugiere un aumento pequeño en el riesgo de presentar estas infecciones¹⁶.

En nuestro trabajo, el antecedente de uso de inhibidores de la bomba de protones no se acompañó de una variación de la incidencia de SBI en relación a aquellos pacientes que no los utilizaban. Esto podría ser explicado porque a diferencia de los trabajos anteriores en los que el SBI se estudió sistemáticamente durante el uso de IBP en nuestros pacientes recomendamos la suspensión de estos fármacos antes del test de H₂. Algo similar ocurre con el efecto del cigarro el cual modifica el resultado del test de hidrogeno espirado, se han observado en algunos pacientes incrementos hasta 10 veces los valores basales, pero este efecto es de corta duración, lo que es confirmado por el presente estudio en que el hábito de fumar no se acompaña de una mayor incidencia de test de H₂ alterados.

Algo similar ocurre con el TTOC en que otro estudio demostró una prolongación en forma aguda al fumar¹² pero que de acuerdo con nuestros resultados no tendría un efecto permanente.

Conclusión

El uso de inhibidores de la bomba de pro-

tones y el tabaquismo crónico no modifican el elevado porcentaje de SBI en pacientes funcionales. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos en esta área.

Agradecimientos

Los autores agraden a Don Jose Matus Figueroa su incondicional cooperación en la recolección de los datos, en la realización de las encuestas a los pacientes y a don Alvaro Reyes, estadístico de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (OAIC), Hospital Clínico Universidad de Chile y de la Universidad de Valparaíso por su valiosa colaboración en el análisis estadístico.

Resumen

Los fármacos que inhiben la secreción gástrica favorecen el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), mientras que el hábito de fumar puede aumentar los niveles de H₂ espirado y el tiempo de tránsito orocecal (TTOC). **Objetivo:** Investigar si el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el hábito de fumar modifican la incidencia de SBI en pacientes con trastornos digestivos funcionales. **Pacientes y Métodos:** Se analizaron encuestas de pacientes con patología digestiva funcional previas a un estudio de SBI. Se consignaron el uso de IBP y el hábito tabáquico en los 6 meses que precedieron al examen. La presencia de SBI y el tiempo de tránsito orocecal (TTOC) se determinaron con el test de hidrógeno en aire espirado con lactulosa. **Resultados:** 437 pacientes, con edad x 45 años (rango: 14-93), 337 (77%) mujeres. Con SBI 356 pacientes, sin SBI 81 pacientes. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a distribución por sexo y edad. El porcentaje de pacientes con SBI no fue diferente en pacientes con antecedente de uso de IBP o con hábito tabaquito. **Conclusiones:** El antecedente del uso de IBP y el tabaquismo no constituyen un factor de riesgo para SBI en pacientes con patología digestiva funcional.

Palabras clave: SIBO, IBP, hábito de fumar.

Bibliografía

- 1.- Pimentel M, Chow E J, Lin H C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3503-3506.
- 2.- Madrid A M, Defilippi C, Defilippi C L, Slimming J,

- Quera R. Sobrecrecimiento bacteriano en trastornos funcionales del intestino. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1245-1252.
- 3.- Simrén M, Stotzer P O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006; 55: 297-303.
- 4.- Fried M, Siegrist H, Frei R, Froehlich F, Duroux P H, Thorens J, et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. *Gut* 1994; 35: 23-26.
- 5.- Verdu E, Viani F, Armstrong D, Fraser R, Siegrist H, Pignatelli B, et al. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. *Gut* 1994; 35: 455-460.
- 6.- Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomized double blind study. *Gut* 1996; 39: 54-59.
- 7.- Lewis S, Franco S, Young G, O'Keefe J D. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 557-561.
- 8.- Pereira S, Gainsborough N, Dowling R H. Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 12: 99-104.
- 9.- Tadesse K, Eastwood M. Breath- hydrogen test and smoking. *Lancet* 1977; 2: 91
- 10.- Rosenthal A, Solomons N W. Time-course of cigarette smoke contamination of clinical hydrogen breath- analysis tests. *Clin Chem* 1983; 11: 1980-1981.
- 11.- Thompson D G, Binfield P, De Belder A, O'Brien J, Warren S, Wilson M. Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut* 1985; 12: 1349-1352.
- 12.- Scott A M, Kellow J E, Eckersley G M, Nolan J M, Jones M P. Cigarette smoking and nicotine delay postprandial mouth-cecum transit time. *Dig Dis Sci* 1992; 10: 1544-1547.
- 13.- Quera R, Quigley E, Madrid A M. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1361-1370.
- 14.- Howden C W, Hunt R H. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987; 28: 96-107.
- 15.- Giannella R, Broitman S, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut* 1972; 13: 251-256.
- 16.- Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh J H. Review Article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 651-668.