

Argüero, María Julieta

Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes con enfermedad renal crónica

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2019

Cita sugerida: Argüero MJ. Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes con enfermedad renal crónica [tesis de licenciatura] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2019 [citado AAAA MM DD]. 18 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20201209112024/tesis-arguero-maria.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



**PREVALENCIA DE SOBRECRECIMIENTO
BACTERIANO DEL INTESTINO DELGADO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Maestrando: María Julieta Argüero¹

Director: Juan Andrés De Paula²

Tutor metodológico: María Cristina Elizondo³

Período: 2014-2016

¹*Servicio Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires.*

²*Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires.*

³*Área de Investigación en Medicina Interna de Clínica Médica, del Hospital Italiano de Buenos Aires.*

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
PREGUNTA	6
OBJETIVOS	6
MATERIALES Y MÉTODOS	6
Diseño	6
Ámbito	6
Población	6
Variables	7
Muestreo y selección de pacientes	7
Análisis estadístico	8
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIÓN	10

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es la culminación de una maestría que comencé gracias a las inquietudes y a la motivación que me generó haber rotado durante dos meses en el área de investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el segundo año de mi residencia en gastroenterología. En aquel contexto di mis primeros pasos en investigación y es por eso que quiero agradecerles a aquellas personas con las que compartí esa mesa tan característica del área, repleta de computadoras, papeles y en la que nunca faltaba un mate o algo para compartir.

A mi familia y amigos por estar a mi lado incondicionalmente y ser el andamio que me sostiene. Ellos, quienes me vieron sábados y domingos enteros peleando con el stata, saben a quienes me refiero.

Al director de esta tesis, el Dr. Juan De Paula, por ser quien me habló por primera vez de la microbiota.

Al servicio de Gastroenterología, por haberme ayudado a compatibilizar mis horarios para poder acudir a las clases, aún cuando no era tan sencillo hacerlo.

A mis compañeros de cohorte que me estimularon para poder terminarla.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología frecuente que conlleva a un estado de inflamación sistémica permanente que explica parte del deterioro orgánico de estos pacientes.

El crecimiento excesivo de microorganismos en el intestino delgado produce una entidad conocida como sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID). Su prevalencia en la población general ronda entre un 4 a 8%. El SBID genera alteraciones del funcionamiento de la barrera intestinal que se manifiestan como diarrea y/o malabsorción pero también puede ser oligo o asintomático. De la interacción bacteria-epitelio se activa una respuesta inflamatoria local, que eventualmente podría tener repercusión sistémica.

Los mecanismos involucrados en la génesis del estado inflamatorio mencionado no son bien conocidos. Existe evidencia de que la ERC se asocia al SBID, el cual podría contribuir a generar o sostener dicho estado inflamatorio.

OBJETIVOS

Conocer la prevalencia de SBID en la población con ERC. En forma secundaria, evaluar diferencias en parámetros sanguíneos de inflamación sistémica en pacientes con y sin SBID.

MÉTODOS

Estudio de corte transversal. Se incluyeron de manera aleatoria y prospectiva a pacientes entre 18 y 70 años, con $\text{ClCr} \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Se excluyeron aquellos que pudieran tener SBID por otras causas, excepto los pacientes diabéticos a quienes se los analizó en forma separada. En una única visita se extrajo sangre y se realizó test de aire espirado con 10 g de lactulosa. Se consideró positivo para SBID a un aumento $> 20 \text{ ppm}$ de H_2 del valor basal en 2 muestras consecutivas durante los primeros 60 minutos. Se exploró el punto de corte 15 ppm dada la variabilidad reportada en la literatura. Se estimó la prevalencia de SBID y se reportó con su intervalo de confianza del 95%. Se dosaron en sangre parámetros inflamatorios (PCR, VSG, albúmina y ferritina) y se compararon en el grupo con SBID y sin SBID. Se consideraron significativos valores de p menores a 0,05.

RESULTADOS

Se reclutaron 80 pacientes. La prevalencia global de SBID fue 39% (IC95% 37-60) y 38%, (IC95% 26-50) excluyendo a los pacientes diabéticos. En este subgrupo (n=20) la prevalencia fue 43% (IC95% 17-71). Los pacientes con SBID (15 ppm) tuvieron más dolor abdominal y meteorismo que los pacientes sin SBID (p=0,001). Los valores de VSG, PCRu y ferritina se encontraron elevados en ambos grupos, sin diferencias significativas.

DISCUSIÓN

Los pacientes con ERC tuvieron una alta prevalencia de SBID con respecto a la población general. El dolor abdominal y el meteorismo fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con SBID. No encontramos asociación entre el SBID y el aumento de los parámetros inflamatorios en sangre.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de SBID en pacientes con ERC fue alta con respecto a la población general. Por este motivo, esta condición debería ser evaluada en todos los pacientes que tengan deterioro de su función renal, sobretodo aquellos con síntomas gastrointestinales, aún en estadios tempranos de la enfermedad. Si bien no se pudo demostrar diferencias en los parámetros serológicos clásicos de inflamación en los pacientes con SBID comparados con los que no tienen SBID, no podemos descartar que esta entidad tenga repercusiones a nivel sistémico.

PALABRAS CLAVES: enfermedad renal crónica, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, test de aire espirado, inflamación sistémica.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una entidad prevalente que afecta entre el 7 y el 12% de la población general. (1) Presenta un elevado índice de morbimortalidad, dado fundamentalmente por la enfermedad cardiovascular, secundaria a alteraciones hemodinámicas, que aumenta con la severidad de la ERC. La afección cardiovascular inicia con el daño endotelial que se ve favorecido por un estado de inflamación sistémica permanente que explica el deterioro orgánico de estos pacientes. Si esta situación se ve perpetuada se genera una condición propicia para la progresión hacia la enfermedad renal crónica terminal. Este estado de inflamación sistémica es multifactorial y por tal motivo es necesario realizar un abordaje multidisciplinario. (2)

El tracto gastrointestinal constituye la principal superficie de intercambio y comunicación entre el medio externo e interno. Gran parte de las células inflamatorias del cuerpo se encuentran en el intestino y su función depende del equilibrio entre los mecanismos que controlan la calidad y cantidad de la microbiota, de la integridad de la barrera de la mucosa y la reactividad del sistema inmune del intestino. (3)

Al comparar la composición de la microbiota en pacientes con y sin ERC, se observó un aumento de microorganismos patógenos en los primeros. Los potenciales factores responsables de este hallazgo serían la acidosis metabólica, la retención de productos nitrogenados, la congestión de la pared intestinal, el uso frecuente de antibióticos y los suplementos con hierro en este grupo de pacientes. (4) Hay evidencia de que presentan una menor cantidad de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, un nutriente esencial en el trofismo del epitelio colónico, y un incremento en la producción de productos derivados del metabolismo bacteriano de las toxinas urémicas, tales como indoxyl sulphate, p-cresyl sulphate, and trimethylamine-N-oxide (TMAO). Estos productos alteran la permeabilidad de la barrera epitelial lo que facilita su traslocación al torrente sanguíneo. (5) Por otro lado, la hiperactivación del sistema renina angiotensina aldosterona evidenciada en los pacientes con ERC provocaría isquemia intestinal que desencadenaría un trastorno en la motilidad gastrointestinal. (6)

La alteración en la motilidad, mencionada anteriormente, es un factor predisponente para el crecimiento excesivo de microorganismos en el intestino delgado y para la migración retrógrada de bacterias desde el colon, entidad conocida como Sobrecrecimiento Bacteriano del Intestino Delgado (SBID). Genera alteraciones del funcionamiento intestinal como diarrea y malabsorción pero también puede ser oligo o asintomático. La prevalencia de SBID en la población general ronda entre un 4 y 8%. (7) La interacción de estas bacterias con las células M del epitelio intestinal produce la alteración de su citoesqueleto, lo que permite su ingreso a las células con la posterior liberación de citoquinas que activa una respuesta inflamatoria local, que eventualmente podría tener repercusión sistémica, aún sin invadir la mucosa. (8) De dicha presentación antigénica resulta la activación de señales intracelulares las cuales inician y amplifican la cascada de la inflamación generando lesión de la mucosa. Este desbalance de microorganismos frente a una barrera intestinal permeable, predispone la traslocación bacteriana al torrente sanguíneo, lo que perpetuaría el estado de inflamación sistémica de base, que es considerado un factor predictor independiente de morbimortalidad en estos pacientes. (9) Algunos autores han demostrado que la modificación en la composición de la microbiota intestinal contribuyó a mejorar los

parámetros de inflamación sistémica. (10) Si bien las características histológicas del intestino delgado en pacientes con SBID no son distintivas, se ha evidenciado una disminución en la altura de las vellosidades y en la profundidad de las criptas, un engrosamiento de la mucosa, un aumento de los linfocitos intraepiteliales y áreas focales con erosiones y úlceras. Estas alteraciones se normalizan luego del tratamiento antibiótico. (11) Oxidantes generados por la xantinaoxidasa ileal están involucrados en la patogénesis del daño mucoso inducido por endotoxinas bacterianas. Se han encontrado cantidades aumentadas de IL-6 en la luz del intestino delgado de pacientes con SBID. En animales de experimentación se encuentra demostrada la relación entre el SBID y la sepsis. (12)

Si bien existe evidencia de que la ERC se asocia al SBID (13), no hay al momento estudios que determinen la prevalencia de SBID en esta población y los niveles de marcadores de inflamación sistémica en función de la presencia o ausencia de SBID.

OBJETIVOS

Estimar la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SBID) en pacientes con enfermedad renal crónica. En forma secundaria, comparar parámetros serológicos clásicos de inflamación sistémica, en pacientes con y sin SBID.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio monocéntrico, de corte transversal y reclutamiento prospectivo desde julio de 2014 a diciembre de 2016.

Ámbito

Servicios de Gastroenterología y Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Población

Se incluyeron pacientes entre 18 y 70 años, con diagnóstico de ERC, constatada en la historia clínica electrónica o diagnosticada de manera ambulatoria en los consultorios de clínica médica o de nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se excluyeron aquellos pacientes que manifestaran negativa a participar o imposibilidad de comprender el consentimiento informado; ERC en estadio I y II (clasificación KDIGO 2012); consumo de antibióticos orales en los últimos 30 días, alteraciones anatómicas que involucren al aparato digestivo, ya sea congénitas o adquiridas; presencia de alguna condición que se asocie a disminución del tránsito gastrointestinal, como amiloidosis intestinal, esclerodermia, hipotiroidismo, pseudobstrucción intestinal crónica; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad celíaca; cirrosis hepática; enfermedades autoinmunes; enfermedades reumatológicas; inmunodeficiencia, congénitas o adquiridas; pacientes oncológicos; pacientes con aclorhidria; pacientes en hemodiálisis y pacientes con trasplante renal.

Variables

- **Enfermedad Renal Crónica:** anormalidad en la función o estructura renal presente por más de 3 meses con implicancias en la salud. Se consideró como

enfermo renal crónico a todo paciente con un clearance de creatinina calculado menor a 60 ml/min. Se estratificó según los grados expresados en las guías kdigo 2012 (ver anexo). Las causas de ERC se agruparon tomando como criterio su fisiopatología como: vasculo-hematológicas (HTA, DBT, mieloma múltiple), renales (glomerulopatías, alteraciones anatómicas del riñón) y obstructivas (litiasis, uropatía obstructiva de otra etiología).

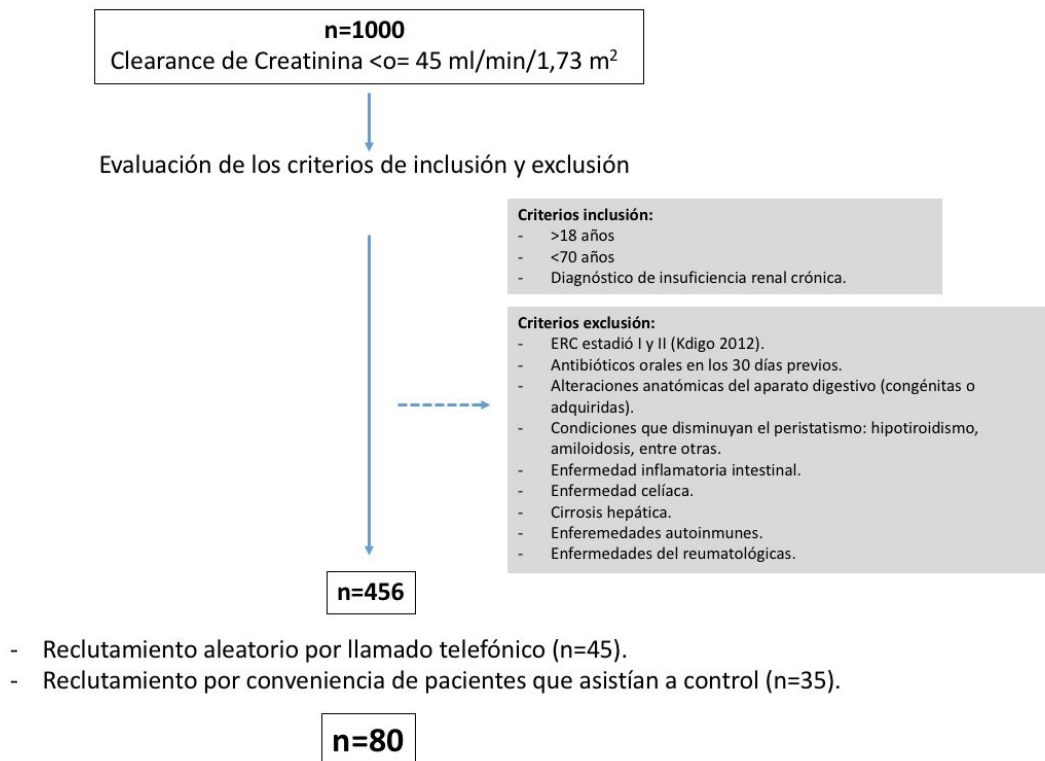
- **Sobrecrecimiento Bacteriano del Intestino Delgado:** diagnosticado mediante test de H₂ espirado. Se consideró como positivo un aumento > 20 ppm de H₂ del valor basal en 2 muestras consecutivas durante los primeros 60 minutos. Se exploró adicionalmente el punto de corte 15 ppm. Se utilizó lactulosa como sustrato y se consideró como positivo el pico a los 60 minutos. (ver anexo). Se registró como variable categórica.
- **Parámetros serológicos de inflamación sistémica:** velocidad de eritrosedimentación (VSG) (mm), proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) (mg/l), ferritina (ng/ml), plaquetas (mm³), glóbulos blancos (GB) (mm³), albúmina (g/dl). Se registraron como variable numérica continua.
- **Síntomas gastrointestinales:** durante la consulta se interrogó sobre los siguientes síntomas durante el último mes: saciedad precoz, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, dolor abdominal y meteorismo. Se registraron como variable categórica.

Muestreo y selección de pacientes

El muestreo fue aleatorio simple, a partir de un listado generado desde la historia clínica electrónica de nuestra institución. Se llamó por teléfono a los pacientes con ERC, para invitarlos a participar. Con aquellos que aceptaron se concertó una cita para evaluar criterios de exclusión y explicar detalles del estudio. Al paciente apto que aceptaba participar, se le realizó la lectura y la firma del consentimiento informado y se le entregó las indicaciones para el test de aire espirado. En una segunda visita se realizó la toma de una muestra de sangre para la obtención de los marcadores serológicos y se realizó el test de aire espirado con H₂ para evaluar la presencia de SBID. Se estimó la prevalencia global de SBID en 2 niveles: tomando como punto de corte 15 ppm por ser el valor clásicamente aceptado y 20 ppm que es el valor del último consenso. (14)

Se realizó un cálculo del tamaño muestral, para detectar una proporción de SBID de aproximadamente 36% (15), con un error alfa estimado de 5% y una precisión que va de 0,26 a 0,47. Se necesitó incluir 80 pacientes (incluyendo un estimado 10% por pérdidas). El cálculo muestral se realizó utilizando el software Power and Precision versión 3.2.

Flujograma



Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se expresaron las variables cuantitativas con media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil, según distribución observada. Las variables categóricas se expresaron en proporciones con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Las variables continuas se compararon con U Mann Whitney o T test acorde a distribución y las proporciones con chi-cuadrado. Se realizó un subanálisis luego de excluir del grupo a la población diabética, por su alta prevalencia de SBID, independientemente del compromiso renal.

El análisis se realizó con el software estadístico STATA 13.

RESULTADOS

Se reclutaron 80 pacientes en un período de 18 meses. La media de edad fue 58 años (DE 21). El 70% (n=56) fueron hombres. La prevalencia global de SBID, tomando como punto de corte 20 ppm, fue 39% (IC95% 37-60). En el subgrupo de pacientes diabéticos (n=16) fue de 43% (IC95% 17-71) y en los pacientes no diabéticos (n=64) la prevalencia fue de 38%, (IC95% 26-50). Tomando como punto de corte 15 ppm de H₂, la prevalencia global fue 63,7%, (IC95% 52-74). Del total de pacientes, 25% consumían IBP. De ellos el 65% no presentó SBID mientras que el 35% de los consumidores presentó SBID (p=0,69).

La causa más frecuente de ERC fue la HTA. La segunda causa más frecuente fue, en el grupo sin SBID, la idiopática que representó el 17% (n=8) y en el grupo con SBID las alteraciones anatómicas, que representaron el 20% (n=6). El resto de las causas se muestran a la tabla 1.

La mediana global de CICr fue 41,5 ml/min/1,73m² (RIQ 25,3-50). Alrededor del 45% de los pacientes, en ambos grupos, tuvieron un CICr entre 45 a 50 ml/min/1,73m².

Los pacientes con SBID (punto de corte 15 ppm) tuvieron más dolor abdominal y meteorismo que los pacientes sin SBID (p<0,01) (ver tabla 3).

En forma global, los marcadores serológicos de inflamación sistémica no mostraron diferencias entre ambos grupos. La VSG, PCRu y la ferritina se encontraron elevados en ambos grupos sin mostrar diferencias significativas entre ambos grupos (ver tabla 4).

DISCUSIÓN

El SBID es una entidad frecuentemente encontrada en pacientes con ERC y ha sido asociada a trastornos motores y a alteraciones inmunológicas en el tracto gastrointestinal. (13) El estudio de Hands Strid et al mostró una prevalencia del 36% en pacientes con ERC que se encontraban bajo terapia de reemplazo (diálisis peritoneal o hemodiálisis). (16) Nuestro estudio muestra que los pacientes con ERC, aún sin requerimiento de diálisis, tienen una alta tasa de SBID (39%) comparado con la población general (4-8%) y similar a los casos reportados en el estudio mencionado anteriormente (36%). Identificar y tratar el SBID en etapas tempranas de la enfermedad podría contribuir a mejorar los síntomas y potencialmente el estado proinflamatorio que presentan estos pacientes por su enfermedad de base.

En la ERC se ha descrito una disbiosis en la microbiota intestinal con un aumento de de microorganismos patógenos sobre los simbiotes. (17) El acúmulo de productos metabólicos de la microbiota podría estar implicado en el aumento de la respuesta inflamatoria sistémica. Por lo tanto, todo lo que implique cambios en la microbiota y la barrera intestinal podrían contribuir a la empeoría de estos pacientes. En años recientes el tracto gastrointestinal ha emergido como un instigador mayor de inflamación en pacientes con ERC. La ERC genera el acúmulo de productos nitrogenados debido a un déficit en su excreción conocido como uremia. La uremia induce la irrupción de las uniones estrechas a nivel del epitelio intestinal, lo que altera la permeabilidad intestinal que permite el pasaje toxinas urémicas, DNA y endotoxinas

bacterianas encontradas en la luz intestinal. (6) Esto trae como consecuencia alteraciones en el funcionamiento de varios órganos y podría perpetuar el estado de inflamación sistémica que presentan de base estos pacientes. En nuestro estudio no encontramos asociación entre la presencia de SBID y el aumento de los marcadores serológicos de inflamación sistémica. Sin embargo la mayoría de los parámetros estudiados estaban por encima de los valores de normalidad, hallazgo que podría explicarse por la enfermedad de base que presentan. La falta de diferencia entre los grupos podría explicarse por la falta de especificidad de los marcadores dosados. No podemos concluir cuáles hubieran sido los resultados si se hubieran medido otros parámetros más específicos como IL3, IL6 o TNF-alfa que actualmente se utilizan para demostrar estados de inflamación crónica de bajo grado en entidades como el Síndrome del Intestino Permeable. (18)

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en pacientes con ERC (16) y son considerados como una causa de malnutrición en esta patología. Una de sus explicaciones es la alteración de la motilidad gastrointestinal. La causa de esta alteración sería multifactorial. Se ha especulado con que uno de los mecanismos sería el acúmulo de toxinas urémicas que afectaría al plexo mientérico y autonómico (13,15). Hans Strid y col. demostraron que la mayoría de los pacientes con ERC y SBID no tenían alteraciones anatómicas predisponentes pero sí una mayor prevalencia de ondas retrógradas a nivel duodenal proximal durante la fase II del complejo motor migrante y durante el periodo postprandial inmediato (15). Esta podría ser la explicación de que en nuestro estudio, el dolor abdominal y el meteorismo fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con SBID (punto de corte 15 ppm).

Fragmentos de ADN bacteriano y endotoxinas bacterianas han sido detectados en sangre de pacientes con ERC en diálisis, por lo que suponen que los niveles de endotoxinas se incrementan con la severidad de la ERC y se correlacionan con la severidad de la inflamación sistémica. (19) No pudimos demostrar una relación directa entre la prevalencia de SBID y la severidad del trastorno renal, lo que podría deberse a que el tamaño de la muestra en cada categoría de ERC no permitió encontrar una diferencia.

Dada la falta de acuerdo para establecer el punto de corte del test de aire espirado, para el análisis de los datos tomamos como puntos de corte 20 ppm, que es valor aceptado por el último consenso y 15 ppm que era el valor anteriormente aceptado. (14) Se utilizó lactulosa y no glucosa como sustrato, por la alta prevalencia de diabetes en la población de pacientes con ERC. La sensibilidad del test de lactulosa varía entre 31 a 68% y la especificidad de 44 a 100%. (20) Para reducir los falsos positivos, se tomó el pico de hidrógeno a los 60 y no a los 90 minutos. El amplio rango de sensibilidad del test y la imposibilidad de detectar metano podrían haber generado falsos negativos. En este sentido algunos pacientes con SBID clasificados como negativos podrían ser efectivamente positivos para SBID. Esta posible falla en la clasificación podría haber cambiado el resultado final al momento de analizar los marcadores de inflamación sistémica.

A pesar de las debilidades del método creemos que la prevalencia de SBID estaría bien estimada. Si bien en este estudio no contamos con un población sana como

control, nuestro grupo ha realizado con el mismo equipamiento un estudio, con resultados no publicados, que mostró la prevalencia de SBID en población general con valores similares a lo reportado en la literatura.

Como otras enfermedades crónicas, que implican inflamación sistémica de bajo grado en forma constante tales como la cirrosis, la ERC se asocia a alteraciones en la permeabilidad intestinal. Se han encontrado valores aumentados de zonulina, TNF-alfa e IL-6 en pacientes en hemodiálisis. (21). Por lo expuesto anteriormente, la presencia de un número excesivo de bacterias al otro lado de una membrana, cuya estructura se ve alterada, no debiera ser poco relevante dado que aumenta la predisposición a la translocación bacteriana. Si bien no hay biomarcadores precisos para determinarla, el SBID y la alteración en la permeabilidad de membrana son factores predisponentes (22), ambos presentes en la ERC. De ellos el SBID es el más fácilmente objetivable y que presenta un tratamiento posible con antimicrobianos. (23)

CONCLUSIÓN

La prevalencia de SBID en pacientes con ERC fue alta con respecto a la población general. Por este motivo, esta condición debería ser evaluada en todos los pacientes que tengan deterioro de su función renal, sobretodo aquellos con síntomas gastrointestinales, aún en estadios tempranos de la enfermedad. Si bien no se pudo demostrar diferencias en los parámetros serológicos clásicos de inflamación en los pacientes con SBID comparados con los que no tienen SBID, no podemos descartar que esta entidad tenga repercusiones a nivel sistémico.

Aprobación comité de ética: este proyecto ha sido aprobado por el comité de ética de nuestra institución en base a la Declaración de Helsinki de 1964.

Consentimiento informado: a todos los pacientes se les tomó consentimiento informado antes de ser ingresados a este estudio.

Conflicto de interés: se declara ausencia de conflicto de interés.

TABLAS Y GRÁFICO

Tabla 1
Causas de ERC en la población total y en relación a la presencia de SBID

CAUSAS	Todos n=80 (100%)	SBID - n=49 (61%)	SBID + n=31 (39%)	p valor
Vásculo-hematológicas	49 (61)	26 (53)	13 (42)	0,33
Renales	14 (17,5)	13 (27)	12 (39)	0,26
Obstructivas	6 (7,5)	5 (10)	1(3)	0,24
Causa desconocida	11 (14%)	5 (10)	5 (16)	0,42

SBID: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

Tabla 2
Características demográficas, antecedentes y grado de ERC en la población total y en relación al la presencia de SBID

	Total n=80	SBID – n=49	SBID + n=31	p valor
Género Masculino (%)	56 (70)	35 (71)	21 (68)	0,77
Edad (DE)	58 (21)	58 (21)	59 (21)	0,83
HTA (%)	63 (79)	40 (82)	23 (74)	0,39
DBT (%)	16 (20)	9 (18)	7 (22,5)	0,62
Consumidores de IBP (%)	20 (45)	13 (26,5)	7 (22,5)	0,68
Cl Cr (ml/min/1,73m ²) (DE)*	38 (14)	38 (15)	37,5 (14)	0,88
Grados de ERC	G3a	37 (46)	24 (48)	0,17
	G3b	16 (20)	10 (20)	
	G4	22 (28)	10 (20)	
	G5	4 (14)	4 (8)	

HTA: hipertensión arterial. DBT: diabetes tipo 1 y tipo 2. IBP: inhibidores de la bomba de protones. ClCr: clearance de creatinina. RIQ: rango intercuartilo. ERC: enfermedad renal crónica. * media y desvío standard

Tabla 3

Síntomas digestivos en relación a la presencia de SBID con distintos puntos de corte (20 ppm y 15 ppm)

20 ppm

	SBID – n= 49 (%)	SBID + n= 31 (%)	p valor
DOLOR ABDOMINAL	5 (10)	7 (22,5)	0,12
METEORISMO	15 (31)	11 (35)	0,70
EPIGASTRALGIA	4 (8)	3 (9)	0,87
SACIEDAD PRECOZ	5 (10)	6 (19)	0,25
NÁUSEAS y VÓMITOS	1 (2)	3 (9)	0,15

SBID: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

15 ppm

	SBID – n= 29 (%)	SBID + n= 51 (%)	p valor
DOLOR ABDOMINAL	0	12 (23)	*0,0052
METEORISMO	1 (3)	25 (49)	*0,000
EPIGASTRALGIA	2 (6)	5 (9)	0,63
SACIEDAD PRECOZ	2 (6)	9 (18)	0,13
NÁUSEAS y VÓMITOS	0	4 (7)	0,14

SBID: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

Tabla 4

Parámetros inflamatorios en relación a la presencia de SBID (20 ppm y 15 ppm)

20 ppm

	SBID - n=49	SBID + n=31	p valor
--	----------------	----------------	---------

PCR mg/l (RIQ)	2,3 (1,3-5,4)	1,7 (1-1)	0,46
VSG mm (RIQ)	27,5 (15,5-42,5)	27 (18-42)	0,66
FERRITINA ng/ml (RIQ)	116,9 (61-247,5)	111,15 (56-285)	0,98
ALBÚMINA g/dl (RIQ)	4,1 (3,8-4,2)	4,1 (3,9-4,3)	0,74
PLAQUETAS mm3 (RIQ)	213100 (178000-237500)	236400 (174200-268400)	0,11
LEUCOCITOS mm3 (RIQ)	7300 (6347-8560)	7286 (6038-8591)	0,60

SBID: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

15 ppm

	SBID - n= 29	SBID + n= 51	p valor
PCR mg/l (RIQ)	1,85 (0,8-5,4)	2,1 (1,3-5)	0,82
VSG mm (RIQ)	28 (13-39)	26 (10-44)	0,33
FERRITINA ng/ml (RIQ)	156 (39-258,2)	101 (67,4-217,25)	0,70
ALBÚMINA g/dl (RIQ)	4,1 (3,8-4,3)	4,1 (3,9-4,2)	0,63
PLAQUETAS mm3 (RIQ)	213100 (178000-237500)	224300 (174200-250700)	0,40
LEUCOCITOS mm3 (RIQ)	6725 (6145-8334)	7300 (6130-8700)	0,55

SBID: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
2. Dirección de Calidad de los Servicios de Salud, Programa Nacional de garantía de calidad de la atención médica. Guía de práctica clínica sobre prevención y detección precoz de la enfermedad renal crónica en adultos en el primer nivel de atención [Internet]. Ministerio de Salud de la Nación Argentina; [cited 2019 Sep 24]. Available from: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000069cnt-2012-08-02_guia-prevencion-deteccion-precoz-enfermedad-renal-cronica-adultos.pdf
3. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp*. 2007;22:14–9.
4. Anders H-J, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1010–6.
5. Lau WL, Savoj J, Nakata MB, Vaziri ND. Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci*. 2018 Mar 15;132(5):509–22.
6. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;37(1):1–6.
7. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jun 15;29(12):1273–81.
8. Lu L, Walker WA. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr*. 2001 Jun;73(6):1124S – 1130S.

9. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001 Feb;48(2):206–11.
10. Schiffrin EJ, Thomas DR, Kumar VB, Brown C, Hager C, Van't Hof MA, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *J Nutr Health Aging*. 2007 Nov;11(6):475–9.
11. Dubois A, Henry DP, Kopin IJ. Plasma catecholamines and postoperative gastric emptying and small intestinal propulsion in the rat. *Gastroenterology*. 1975 Mar;68(3):466–9.
12. Quigley EMM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S78–90.
13. Aguilera A, Gonzalez-Espinoza L, Codoceo R, Jara M del C, Pavone M, Bajo MA, et al. Bowel bacterial overgrowth as another cause of malnutrition, inflammation, and atherosclerosis syndrome in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2010;26:130–6.
14. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):775–84.
15. Strid H, Simrén M, Stotzer P-O, Ringström G, Abrahamsson H, Björnsson ES. Patients with Chronic Renal Failure Have Abnormal Small Intestinal Motility and a High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth [Internet]. Vol. 67, *Digestion*. 2003. p. 129–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000071292>
16. Strid H. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being [Internet]. Vol. 17, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002. p. 1434–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.8.1434>
17. Cigarran Guldris S, Guldris SC, Parra EG, Amenós AC. Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017;37(1):9–19.
18. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms* [Internet]. 2018 Oct 18;6(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms6040107>
19. Vldar EK, Lee YL, Stearns T, Axelrod JD. Observing planar cell polarity in multiciliated mouse airway epithelial cells. *Methods Cell Biol*. 2015 Mar 7;127:37–54.
20. Khoshini R, Dai S-C, Lezcano S, Pimentel M. A Systematic Review of Diagnostic Tests for Small Intestinal Bacterial Overgrowth [Internet]. Vol. 53, *Digestive Diseases and Sciences*. 2008. p. 1443–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-0065-1>
21. Ficek J, Wyskida K, Ficek R, Wajda J, Klein D, Witkowicz J, et al. Relationship between plasma levels of zonulin, bacterial lipopolysaccharides, D-lactate and

markers of inflammation in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2017 Apr;49(4):717–25.

22. Giannelli V. Microbiota and the gut-liver axis: Bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis [Internet]. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. 2014. p. 16795. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.16795>
23. Rezaie A, Pimentel M, Rao SS. How to Test and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth: an Evidence-Based Approach. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Feb;18(2):8.