

SIBO

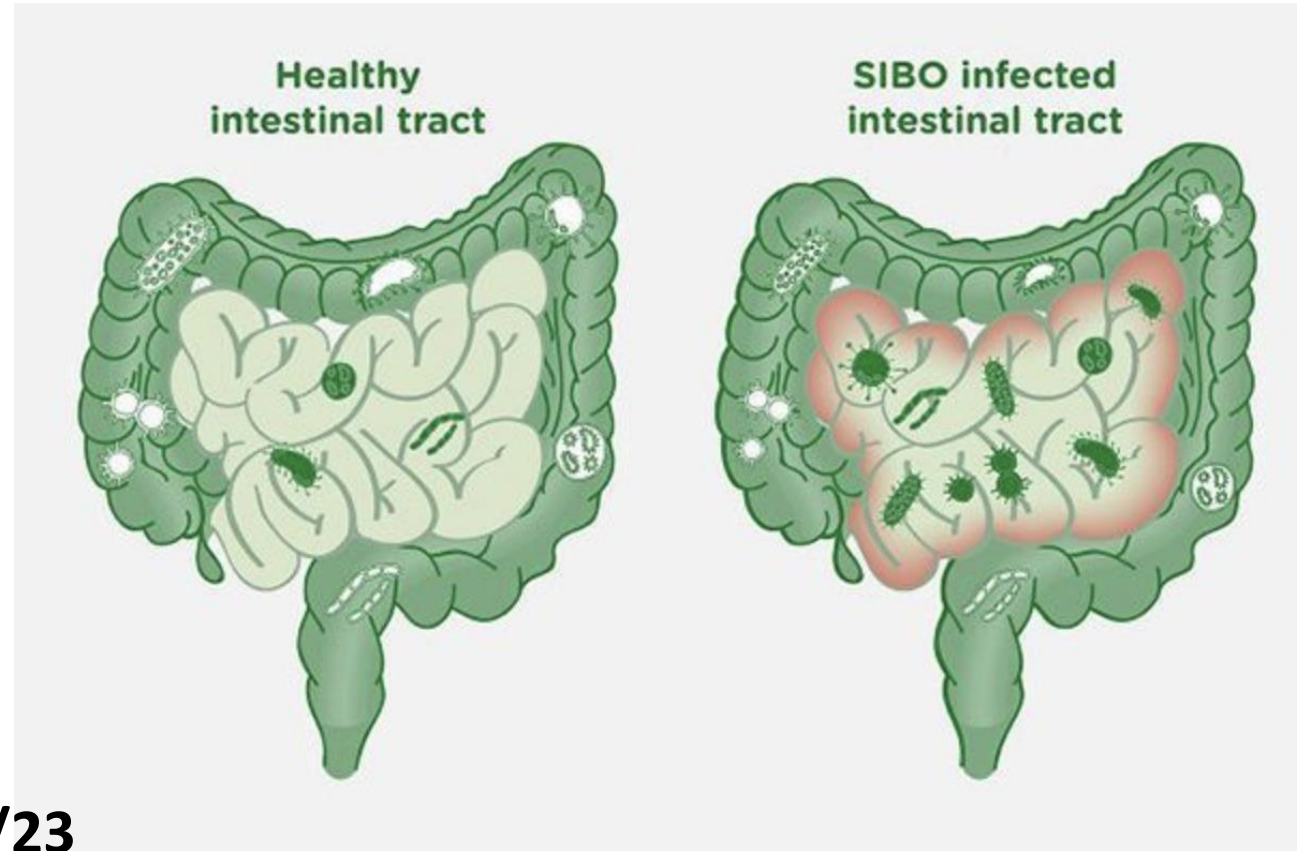
ACG Clinical Guideline

MICROBIOMA HUMANO

Mitos y conceptos erróneos

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA 08/09/23

Luis Marcos





ÚLTIMA HORA

La Federación quita a Rubiales el sueldo y el coche oficial

La fama del SIBO en internet amenaza con camuflar otras enfermedades: "Diagnosticamos los médicos, no los 'influencers'"

Los expertos alertan del autodiagnóstico de esta alteración de las bacterias en el intestino delgado, que acompaña otras patologías: "No es una enfermedad en sí misma, sino una complicación de algo que está pasando"

Las enfermedades no deberían ser una moda, pero con algunas patologías ocurre que tras hablarse de ellas en redes sociales comienzan a ser autodiagnosticadas. Eso es lo que podría estar pasando con el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, también conocido como SIBO por sus siglas en inglés (Small Intestine Bacterial Overgrowth).



LOIS BALADO

LORETO RUIZ-OCAÑA @loretoROZ
25/07/2023 - 12:31

Es SIBO, el 'de moda' en las redes sociales

de la que hablan las redes sociales
altas hospitalarias
del incremento de personas que acuden a pedir l

NEW ACG CLINICAL GUIDELINE



ACG Clinical Guideline: SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH

Authors: Mark Pimentel, MD, FRCP(C), FACP; Richard J. Saad, MD, FACP;
Millie D. Long, MD, MPH, FACP (GRADE Methodologist);
Satish S. C. Rao, MD, PhD, FRCP, FACP

AJG The American Journal of
GASTROENTEROLOGY

ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth

Mark Pimentel, MD, FRCP(C), FACP¹, Richard J. Saad, MD, FACP², Millie D. Long, MD, MPH, FACP (GRADE Methodologist)³ and
Satish S. C. Rao, MD, PhD, FRCP, FACP⁴

Small intestinal bacterial overgrowth is defined as the presence of excessive numbers of bacteria in the small bowel, causing gastrointestinal symptoms. This guideline statement evaluates criteria for diagnosis, defines the optimal methods for diagnostic testing, and summarizes treatment options for small intestinal bacterial overgrowth. This guideline provides an evidence-based evaluation of the literature through the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) process. In instances where the available evidence was not appropriate for a formal GRADE recommendation, key concepts were developed using expert consensus.

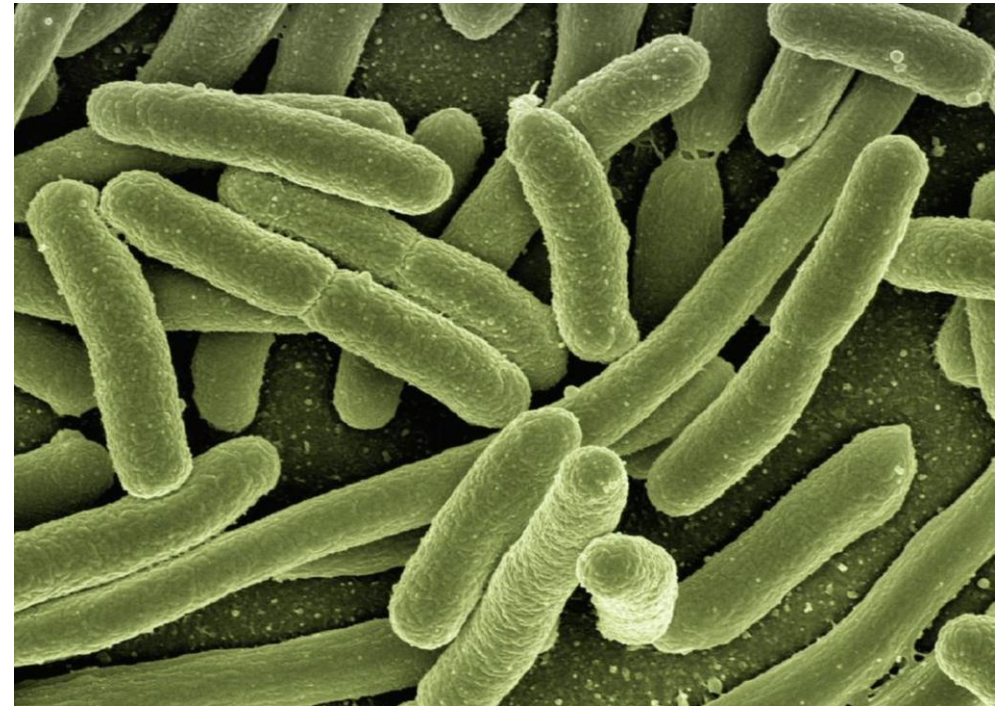
SIBO

Small Intestinal Bowel Overgrowth

*Síndrome clínico caracterizado por aparición de **síntomas** gastrointestinales originados por un **exceso de bacterias** en el intestino delgado*

Bacterias:

- Coliformes (Gram negativas aeróbicas)
- Anaerobias que fermentan carbohidratos -> gas



SIBO

Fermentación patológica en ID:

- Malabsorción de nutrientes
- Alteración permeabilidad intestinal
- Inflamación y/o activación del sistema inmune

Signos y síntomas:

- Náuseas, hinchazón abdominal, flatulencia
- Dolor abdominal
- Diarrea o estreñimiento
- Casos extremos (asa ciega, esclerodermia...): esteatorrea, pérdida de peso, anemia, hipovitaminosis (liposolubles), ferropenia, inflamación de mucosa ID
- Otros: fatiga, dificultad para concentración...

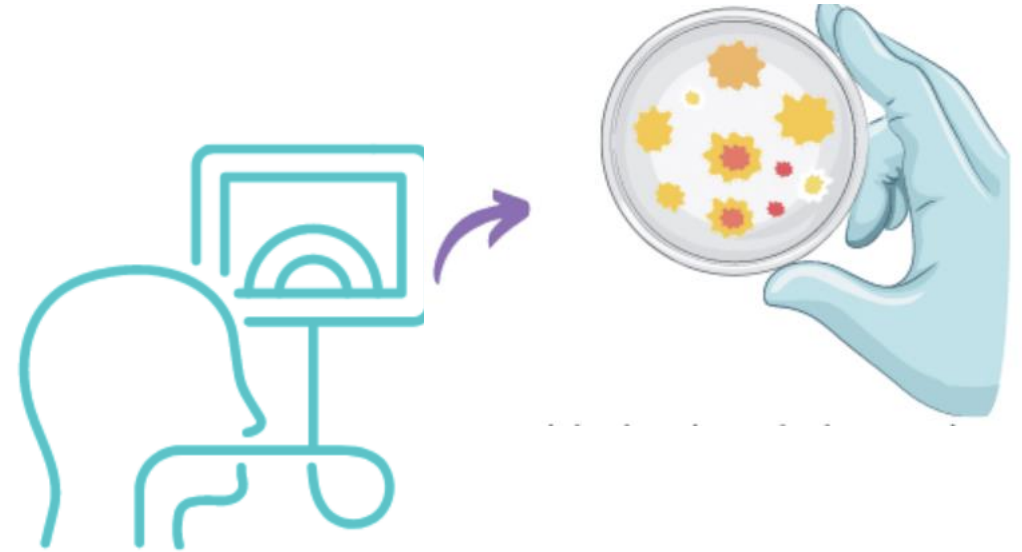


SIBO

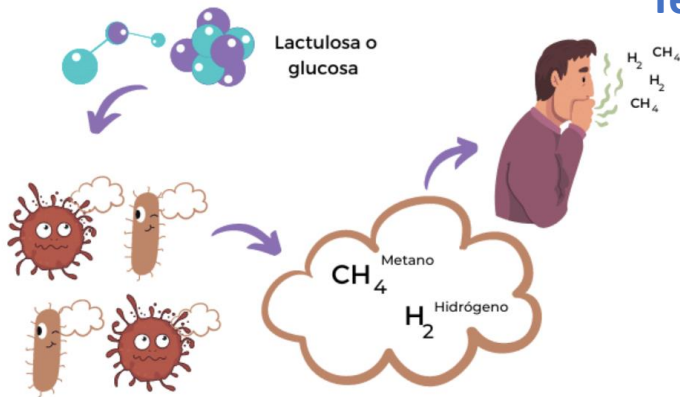
métodos diagnósticos

Aspiración ID y cultivo cuantitativo:

- Gold standard
- Mal estandarizado y dificultoso. Caro.
- Aspirado duodenal durante endoscopia
- Positivo: $> 10^3$ CFU/mL



Test aliento:



- Hidrógeno (H_2) y Metano (CH_4) provienen de fermentación de carbohidratos (CH) por bacterias intestinales (células humanas incapaces de producirlo)
- Tras ingesta de Carbohidrato: H_2 y ács grasos cadena corta
- Arqueas metanógenas: utilizan H_2 como sustrato para producción de metano

SIBO

Test aliento

Estandarización (consenso)*:

- No antibióticos (4 semanas)
- No procinéticos ni laxantes (1 semana)
- No HC complejos fermentables (1 día)
- No tabaco
- Ayunas: 8-12 horas
- Glucosa (75 gr) o lactulosa (10 gr) con 1 vaso de agua.
- Medición de $[H_2]$ y $[CH_4]$ a los 90-120 min

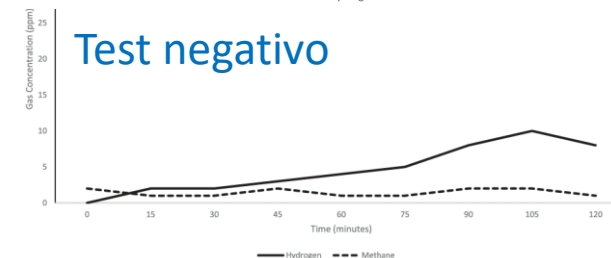
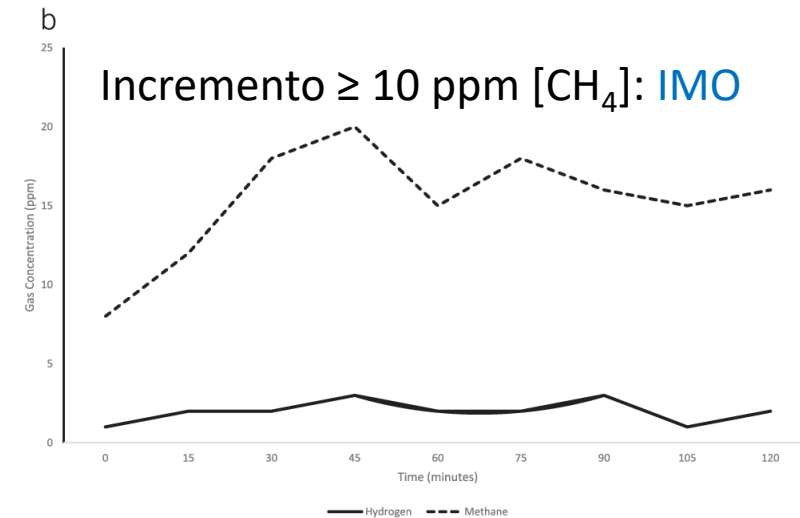
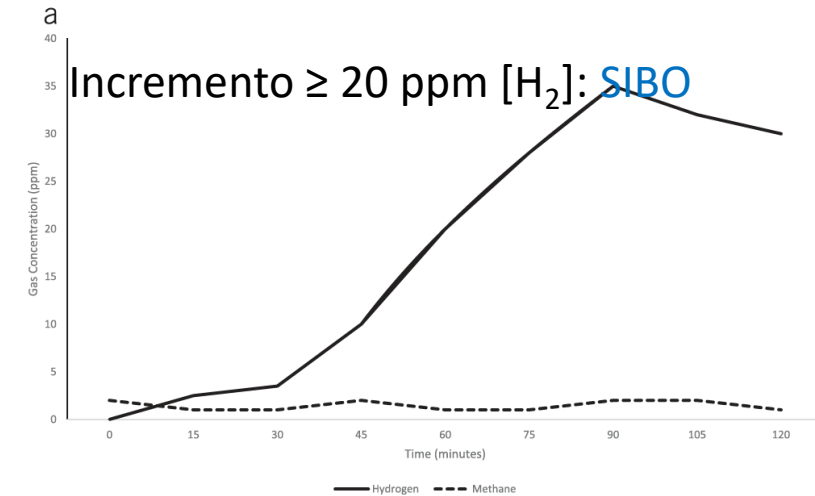
Glucosa:

S: 20-93% E: 30-86%

Lactulosa:

S: 31-68% E: 44-100%

* Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. Am J Gastroenterol 2017;112:775–84.



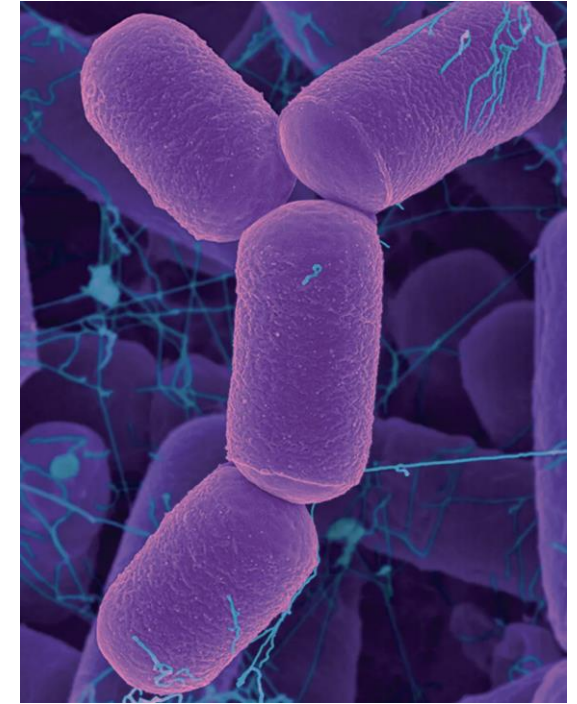
IMO

I Intestinal M Methanogenic O Overgrowth

*Síndrome clínico caracterizado por aparición de **síntomas** gastrointestinales originados por un **exceso de metanógenos** en el intestino*

Arqueas: Organismos unicelulares carentes de núcleo (procariotas) que se separaron de bacterias hace > 3500 mil años, sin apenas evolución desde entonces, por lo que siguen viviendo en ambientes extremos

- ✓ Principal metanógeno: *Methanobrevibacter smithii*
- ✓ Metanógenos tanto en ID como en **colon**



- Metano: enlentece el tránsito intestinal
- Test metano +: **estreñimiento**

SIBO

métodos diagnósticos

Críticas al test de aliento:

- Baja sensibilidad y especificidad
- Lactulosa: falsos positivos si tránsito acelerado (fermentación colon)
- Glucosa: Absorción en duodeno (baja S para SIBO distal)

Nuevas técnicas diagnósticas:

- Cápsula que mide “in vivo” H_2 y CO_2 tras ingesta HC
- *Small bowel capsule detection system*: puede recoger una muestra directa de bacterias en ID para su estudio



SIBO

como epifenómeno

Table 3. Mechanisms for maintaining small bowel ecological homeostasis

Mechanism	Rationale
Gastric acid	Most ingested bacteria in food cannot survive the acidic stomach.
Pancreatic enzymes	Digestive enzymes in the proximal small bowel may also digest bacterial products. Efficient digestion of nutrients leaves less substrates for bacteria.
Bile acids	As detergents, bile acids can have an effect on bacterial membranes.
Small bowel motility	Migrating motor complexes and other events cleanse the small intestine of debris during fasting.
IC valve	The IC valve protects the small bowel from retrograde movement of colonic flora into the small bowel.
Immune system	Mucosal immunity may be important in the maintenance of a stable microbiota of the intestinal lumen.
IC, ileocecal.	

Table 4. Conditions associated with small intestinal bacterial overgrowth

Category	Specific condition
Mechanical causes	Small bowel tumor Volvulus Intussusception Postsurgical causes
Systemic disease	Diabetes Scleroderma Amyloidosis
Motility	IBS Pseudo-obstruction Visceral myopathies Mitochondrial diseases
Medications	Opiates Potent antisecretory agents
Malabsorptive conditions	Pancreatic insufficiency Cirrhosis (altered bile acid composition) Other malabsorptive conditions
Immune-related	Human immunodeficiency virus Combined variable immunodeficiency IgA deficiency
Other	Aging (the elderly) Small bowel diverticulosis
IBS, irritable bowel syndrome; IgA, immunoglobulin A.	

SIBO

y síndrome de intestino irritable



- ✓ Hasta un 78% de pacientes con SII padecen SIBO
- ✓ ¿Causa o efecto?
- ✓ TARGET 3*: Los sujetos con test aliento positivo se beneficiaron de tratamiento con rifaximina
- ✓ En 2015 la FDA aprobó rifaximina para SII con diarrea

* Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;151:1113–21.

SIBO

y utilización de IBP

- ✓ **Hipoclorhidria** por gastritis autoinmune o gastrectomía -> incrementan riesgo de SIBO
- ✓ Toma de **IBP** -> mayor incidencia de SIBO
- ✓ Relación compleja: parece que influye más **dosis** que duración (no esclarecido)
- ✓ **En SII**: SIBO es independiente de utilización de IBP, y test de metano positivo menos frecuente si IBP
- ✓ No existe evidencia consistente que relacione IBP y SIBO



SIBO

tratamiento

Antibióticos:

- ✓ Tratamiento más utilizado basado en evidencia anecdótica y de forma empírica
- ✓ Uso AB: **riesgo** de resistencias, infecciones oportunistas (C. difficile)
- ✓ Se aconseja **objetivar** SIBO
- ✓ **Escasa evidencia:** estudios pequeños, de pobre calidad, heterogéneos
- ✓ **Rifaximina** el mejor estudiado
- ✓ Si recurrencia: **retratar**
- ✓ **IMO:** Neomicina o rifaximina + neomicina

Table 5. Suggested antibiotics for treatment of small intestinal bacterial overgrowth

Antibiotic	Recommended dose	Efficacy
Nonabsorbable antibiotic		
Rifaximin	550 mg t.i.d.	61%–78%
Systemic antibiotic		
Amoxicillin-clavulanic acid	875 mg b.i.d.	50%
Ciprofloxacin	500 mg b.i.d.	43%–100%
Doxycycline	100 mg q.d. to b.i.d.	^a
Metronidazole	250 mg t.i.d.	43%–87%
Neomycin	500 mg b.i.d.	33%–55%
Norfloxacin	400 mg q.d.	30%–100%
Tetracycline	250 mg q.i.d.	87.5%
Trimethoprim-sulfamethoxazole	160 mg/800 mg b.i.d.	95%

^aIn the study, no testing performed to reassess small intestinal bacterial overgrowth, although all participants had other objective measures of improvement.

SIBO

tratamiento

Dieta:

- ✓ Reducción de productos fermentables: fibra, alcohol, azúcares y otros edulcorantes fermentables
- ✓ No evidencia para dieta sin gluten
- ✓ Dieta baja en FODMAP (evidencia baja)



SIBO

tratamiento

Probióticos (PB):

- ✓ Posible efecto **procinético** de los probióticos
- ✓ Estudios escasos, pequeño tamaño y contradictorios
- ✓ Metaanálisis de ensayos controlados: disminución en H₂ espirado con PB, sin resolución completa de síntomas
- ✓ Ensayo controlado: probióticos pueden originar SIBO y D-lactato acidosis

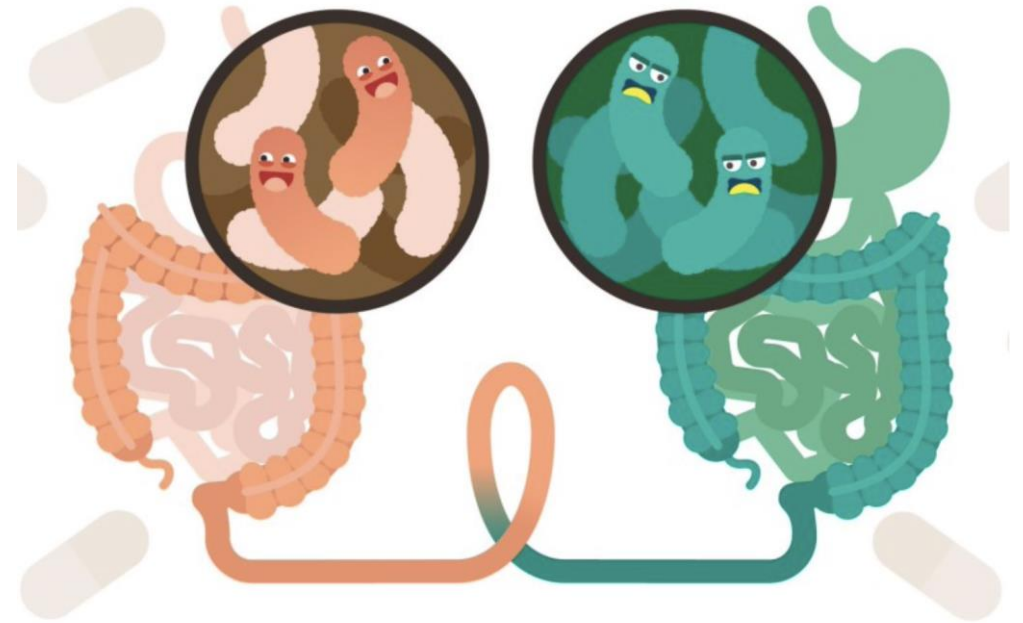


SIBO

tratamiento

Trasplante de microbiota fecal (TMF):

- ✓ Comunicaciones anecdóticas
- ✓ Estudio para tto C. Difficile: Si donante test lactulosa positivo -> receptor síntomas GI (no significativo)
- ✓ Un caso de estreñimiento severo tras TMF para C. Difficile: el donante tenía test metano positivo



SIBO & IMO

Resumen

Table 2. Summary of key concepts in SIBO

1. The most common symptom of SIBO is bloating.
2. Vitamin deficiencies in SIBO are not common and are usually seen in patients with an iatrogenic or structural abnormality of the bowel such as blind loop syndrome. Note: Folate may be elevated in SIBO as bacteria produce folate.
3. The cause(s) of SIBO in patients are varied, and this may need to be determined in order to best prevent a recurrence of SIBO (see Table 3).
4. Breath testing is useful for identifying SIBO noninvasively before antibiotic treatment.
5. During breath testing, it is important to use the correct dose of glucose (75 g) and lactulose (10 g) for standardization purposes.
6. Based on an evidence-based approach from the literature, a colony count of $\geq 10^3$ CFU/mL is most suggestive of SIBO when using duodenal culture.
7. The presence of excessive methane on breath testing does not indicate SIBO, since methanogens are not bacteria (they are archaea). A better term would be IMO.
8. *Methanobrevibacter smithii* appears to be the key methanogen responsible for breath methane production.
9. Constipation is associated with elevated levels of breath methane and stool *M. smithii*.
10. Targeting methanogens may reduce methane production and improve constipation.
11. A proportion of subjects with IBS are found to have SIBO, based both on breath testing and on culture.
12. There is a lack of consistent data to support recommending specific probiotics in the treatment of SIBO.
13. There is currently no basis for the use of fecal microbiota transplant in the treatment of SIBO.
14. A focus on prevention of SIBO is important to avoid the need for repeated courses of antibiotics. Treatment of the underlying cause represents the primary mode of prevention.
15. In subjects with an abnormal breath test, retesting after treatment may correlate with symptom improvement and may be confirmed by normalization of hydrogen or methane levels.

CFU/mL, colony-forming units per milliliter; IBS, irritable bowel syndrome; IMO, intestinal methanogen overgrowth; SIBO, small intestinal bacterial overgrowth.

SIBO & IMO

Recomendaciones y evidencias

Table 1. Summary and strength of GRADED recommendations for SIBO

Diagnosis of SIBO

1. We suggest the use of breath testing (glucose hydrogen or lactulose hydrogen) for the diagnosis of SIBO in patients with IBS (conditional recommendation, very low level of evidence).
2. We suggest using glucose hydrogen or lactulose hydrogen breath tests for the diagnosis of SIBO in symptomatic patients with suspected motility disorders (conditional recommendation, very low level of evidence).
3. We suggest testing for SIBO using glucose hydrogen or lactulose hydrogen breath tests in symptomatic patients (abdominal pain, gas, bloating, and/or diarrhea) with previous luminal abdominal surgery (conditional recommendation, very low level of evidence).

Other conditions associated with SIBO

4. We suggest against the use of breath testing for the diagnosis of SIBO in asymptomatic patients on PPIs (conditional recommendation, very low level of evidence).
5. We suggest testing for methane using glucose or lactulose breath tests to diagnose the overgrowth of methane-producing organisms (IMO) in symptomatic patients with constipation (conditional recommendation, very low level of evidence).

Treatment of SIBO

6. We suggest the use of antibiotics in symptomatic patients with SIBO to eradicate overgrowth and resolve symptoms (conditional recommendation, low level of evidence).

IBS, irritable bowel syndrome; IMO, intestinal methanogen overgrowth; PPI, proton-pump inhibitor; SIBO, small intestinal bacterial overgrowth.

SIBO & IMO

Condiciones ensayos clínicos

Table 6. Proposed study enrollment and outcome considerations for small intestinal bacterial overgrowth clinical trials

Gas type	Study stage	Proposed criteria
H ₂ positive	Enrollment	H ₂ ≥ 20 ppm within 90 minutes of lactulose or glucose and bloating (moderate to severe) at least 50% of days Or Sterile method duodenal aspirate with coliform count on appropriate agar of > 10 ³ CFU/mL ^a and bloating (moderate to severe) at least 50% of days
	Postintervention outcome measure	Primary outcome measure: reduction of bloating severity or frequency by 50% plus normal H ₂ breath test (<20 ppm at or before 90 minutes) or duodenal aspirate on <10 ³ CFU/mL ^a Key secondary outcome: reduction in diarrhea if part of inclusion criteria Exploratory secondary endpoints: Improvements in abdominal pain, urgency, belching, flatulence, and frequency of stool
CH ₄ positive	Enrollment	CH ₄ ≥ 10 ppm at any point during the first 90 minutes of the breath test and constipation (<3 CSBM/week)
	Postintervention outcome measure	Primary outcome measure: improvement in constipation severity (increase in number of CSBM/week by >1 and normalization of CH ₄ (no CH ₄ ≥ 10 ppm within 90 minutes) Key secondary outcome: improvement in bloating by >50% (frequency or severity) Exploratory secondary endpoints: improvements in abdominal pain, straining, incomplete evacuation, SBM, and belching

^aNote that duodenal aspirates may be considered an undue burden and risk to study subjects being performed before and after clinical interventions.

CFU/mL, colony-forming units per milliliter; CSBM, complete spontaneous bowel movements; ppm, parts per million; SBM, spontaneous bowel movements.

SIBO & IMO *Futuro*

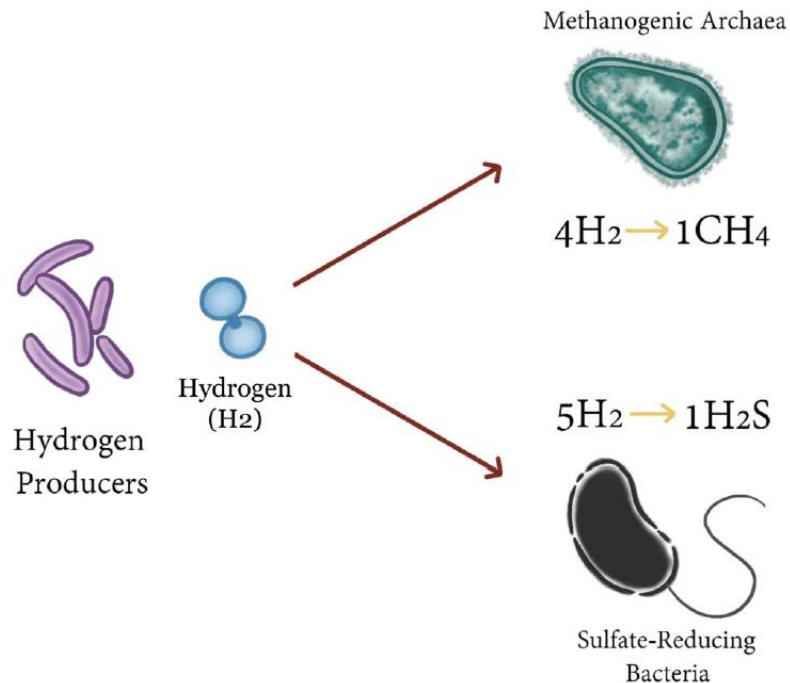


Figure 2. Gas dynamics in the gastrointestinal tract.

- No relación directa producción H₂ y síntomas -> **interrelación** entre los distintos microorganismos y sus productos de fermentación
- Medición de los **tres gases** en test de aliento
- Síntomas inespecíficos: mejoría de **cuestionarios**
- Evaluación de gases mediante **espectroscopía de masas**: a medida que se avance en la técnica lo que antes era SIBO se podrá convertir en un espectro de condiciones con denominaciones para cada uno de los microorganismos específicos responsables de cada fenotipo

Human microbiome myths and misconceptions

Received: 31 August 2022

Accepted: 15 June 2023

Published online: 31 July 2023

 Check for updates

Alan W. Walker¹✉ & Lesley Hoyles²

Over the past two decades, interest in human microbiome research has increased exponentially. Regrettably, this increased activity has brought with it a degree of hype and misinformation, which can undermine progress and public confidence in the research. Here we highlight selected human microbiome myths and misconceptions that lack a solid evidence base. By presenting these examples, we hope to draw increased attention to the implications of inaccurate dogma becoming embedded in the literature, and the importance of acknowledging nuance when describing the complex human microbiome.



“Microbiome research is a new field”

- ✓ E. Coli aislado en **1885**. Bifidobacterias descritas en **1899**.
- ✓ Metchnikoff especuló sobre los beneficios de los microorganismos intestinales a **inicios del siglo XX**
- ✓ Concepto eje intestino-cerebro investigado desde hace **siglos**
- ✓ Impacto de metabolitos de microbioma (ácidos grasos de cadena corta) reportado hace **más de 40 años**

Human microbiome myths and misconceptions



“Joshua Lederberg coined the term ‘microbiome’”

- ✓ Joshua Lederberg: Genetista americano Nobel de Medicina y Fisiología en 1958
- ✓ No fue el inventor de la palabra “microbioma”, aunque esta afirmación ha sido ampliamente repetida
- ✓ “Microbioma” ya se utilizaba al menos desde 10 años antes de que Joshua Lederberg la usara por primera vez en 2001

Human microbiome myths and misconceptions



“There are 10^{12} bacterial cells per gram of human faeces”

- ✓ Afirmación muy repetida en la literatura
- ✓ Origen del error: recuento de células fecales en peso seco en vez de peso húmedo
- ✓ Cifra real por diversos métodos (recuento celular directo, hibridación fluorescente “in situ”, citometría flujo y PCR cuantitativa): 10^{10} - 10^{11}

Human microbiome myths and misconceptions



“The human microbiota weighs 1 to 2 kg”

- ✓ Dato muy citado en la literatura, pero sin referencia, por lo que se desconoce el origen
- ✓ Los microorganismos pesan menos de la mitad del peso de heces sólidas
- ✓ Heces húmedas 200g; contenidos colónicos totales entre 83-421 gr.
- ✓ Peso total de microbiota probablemente < 500 gr

Human microbiome myths and misconceptions



“The microbiota outnumbers human cells by 10:1”

- ✓ Mito muy repetido (incluso por los autores del artículo)
- ✓ Deriva de un cálculo realizado en la década de los 70
- ✓ La cifra real sigue siendo impresionante, pero se calcula que la proporción se acerca a 1:1
- ✓ Puede variar en distintas personas; depende de tamaño corporal y cantidad de materia fecal en su colon
- ✓ Estas estimaciones están realizadas en adultos de medios urbanos de altos ingresos.

Human microbiome myths and misconceptions



Human microbiome myths and misconceptions

“The microbiota is inherited from the mother at birth”

- ✓ Afirmación más frecuente en literatura de divulgación
- ✓ Algunos microorganismos son transferidos de la madre en momento del parto
- ✓ La mayor parte de la expansión de la diversidad de microbiota intestinal ocurre en primeros años de vida
- ✓ Todo adulto tiene una configuración única de microbiota, incluso gemelos viviendo en mismo hogar

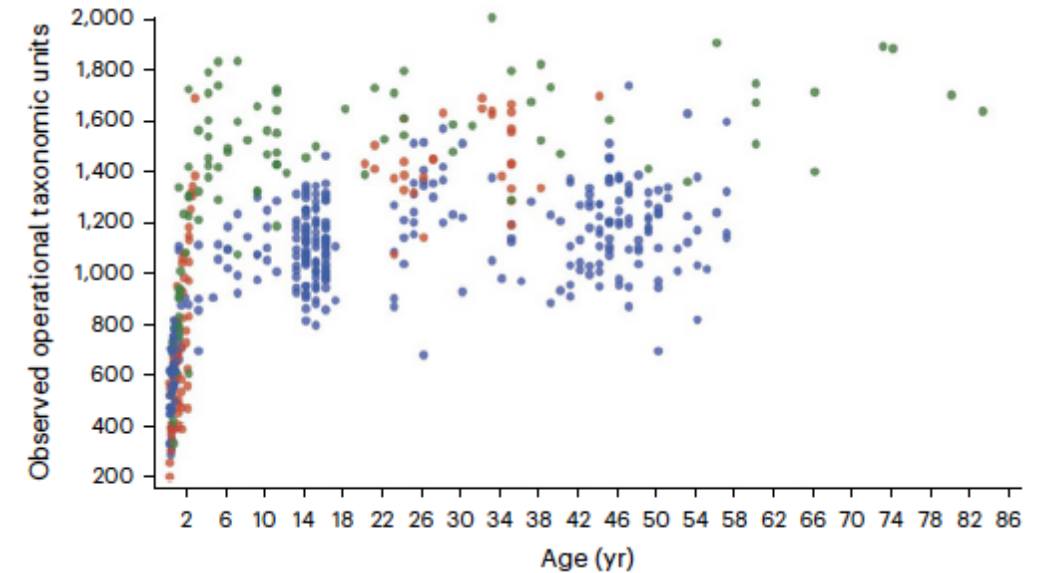


Fig. 1 | Diversity of the human gut microbiota dramatically increases in the years after birth. Diversity (as assessed using number of observed operational taxonomic units) dramatically increases during the first few years of life, particularly after weaning, before beginning to plateau in childhood. This pattern is observed across individuals living in different geographical locations: Malawi (red), Venezuela (green) and the United States (blue). Figure adapted with permission from ref. 17, Springer Nature Ltd.



Human microbiome myths and misconceptions

- ✓ Esta idea es demasiado simplista. Los microorganismos y sus metabolitos no son ni buenos ni malos, y su impacto en nosotros depende del contexto. Ej: C. Difficile y E. Coli

“Most diseases are characterized by a pathobiome”

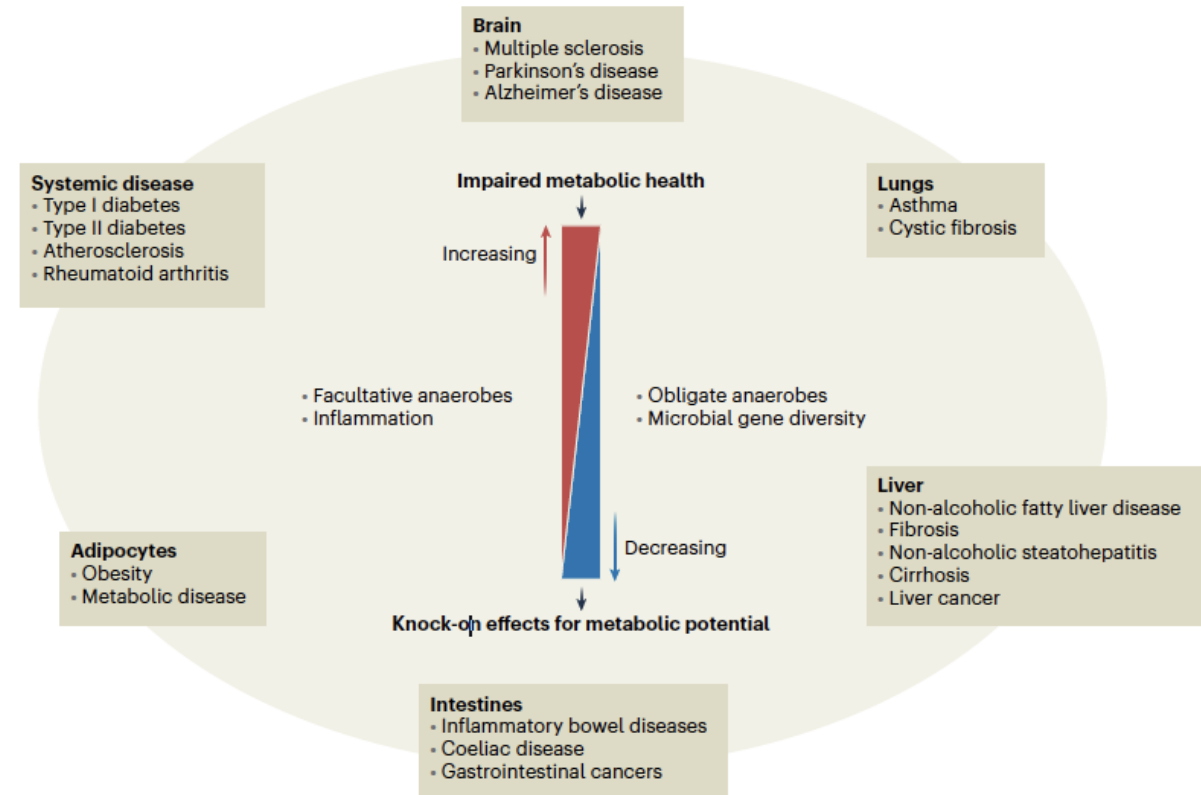


Fig. 2 | Difficulties of establishing causality from correlation-based microbiota studies. Changes in faecal microbiota have been associated with a range of diseases in humans. Interestingly, despite the diverse nature of these conditions, and the organs they affect, there are some broadly common recurring microbiota features, such as reduced diversity and increases in facultative anaerobes like Enterobacteriaceae. One common theme amongst these conditions is that they often result in increased levels of inflammation, at local and systemic levels. Such inflammation can, in turn, deplete the gut

microbiota (and consequently microbial gene diversity), and allow facultative anaerobes such as Enterobacteriaceae to proliferate. This directly impacts the metabolic output of the microbiota, and its interactions with the host. Additionally, there are other host factors that contribute to disease and gut microbiota composition, such as age, BMI and medication, as well as host metabolism and immune response. This makes it very difficult to distinguish cause from effect in correlation-based studies.



Human microbiome myths and misconceptions

“The gut microbiome is functionally redundant”

- ✓ Esta afirmación deriva de que mientras la composición taxonómica de microbiota varía ampliamente, no lo hace así los genes funcionales
- ✓ Algunas funciones, como la producción de ácidos grasos de cadena corta, son compartidas por múltiples especies de la microbiota
- ✓ Otras funciones, como la degradación de oxalatos y almidón, sólo las realizan un escaso número de especies bacterianas



Human microbiome myths and misconceptions

“Sequencing is unbiased”

- ✓ Los métodos de secuenciación no son perfectos
- ✓ Sesgos en: recolección y almacenamiento muestras, pasos de laboratorio (extracción ADN), elección canales bioinformáticos...
- ✓ Comparaciones estudios secuenciación vs cultivos: los primeros no fueron capaces de detectar algunas especies
- ✓ Se debe tener en cuenta las limitaciones del método a la hora de interpretar resultados



“We need standardized methodologies”

- ✓ Parece sensato, basándonos en el deseo de poder realizar comparaciones con resultados de estudios diferentes
- ✓ Sin embargo, no existe la metodología perfecta; todas tienen algún sesgo
- ✓ Si todos utilizaran la misma metodología, todos tendrían las mismas limitaciones y serían *ciegos* para un enfoque particular

Human microbiome myths and misconceptions



Human microbiome myths and misconceptions

“Most of the human microbiota is ‘unculturable’”

- ✓ La adopción de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento ha sido promulgada por algunos como único método de estudio aludiendo a que la mayor parte de la flora humana “no puede cultivarse”
- ✓ Ya una gran parte de flora bacteriana y arqueal fue cultivada en los 70; resulta más complicado para virus y hongos
- ✓ Ha medida que se han implementado nuevos esfuerzos de laboratorio se han podido cultivar más especies

Esse es todo amigos!

