

Síndrome de intestino irritable y sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado

Alicia S. Villar-Chávez* y Daniel Ruiz-Romero

Servicio de Gastroenterología, Hospital Ángeles Acoxa; Servicio de Gastroenterología, Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México

Resumen

Algunos autores respaldan la hipótesis de que el sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO) es el evento primario o causa del síndrome de intestino irritable (SII), pero otros indican que es consecuencia de este. Se conoce que el SIBO es una de las manifestaciones de la disbiosis intestinal y, por lo tanto, causa de síntomas en el SII, además de que en diversos estudios se ha demostrado que esta situación es altamente prevalente en los pacientes con SII y por ello no se han podido diferenciar por sintomatología ambas afecciones. La prevalencia de SIBO en los pacientes con SII se documenta en un intervalo amplio, cuya variación se debe a los diversos criterios para definir una prueba positiva y a la metodología empleada (28-84% con prueba de aliento con lactulosa, 2-31% con glucosa y 2-6% con cultivo). El tratamiento de elección tanto en el SII sin estreñimiento como en el SIBO es la rifaximina, un antibiótico no sistémico de amplio espectro que genera poca o nula resistencia.

Palabras clave: Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado. Síndrome de intestino irritable. Pruebas diagnósticas.

Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth

Abstract

Some authors support the hypothesis that small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is the primary event or cause, but others indicate that it is a consequence, of irritable bowel syndrome (IBS). It is known that SIBO is one of the manifestations of intestinal dysbiosis and, therefore, a cause of symptoms in IBS, and various studies have shown that this entity is highly prevalent in patients with IBS; therefore, it has not been possible to differentiate between the two entities by symptomatology. The prevalence of SIBO in patients with IBS is documented in a wide range, the variation of which is due to the different criteria to define a positive test and the methodology used (28-84% with lactulose breath test, 2-31% with glucose and 2-6% with culture). Rifaximin as the treatment of choice for both IBS without constipation and SIBO, which is a broad-spectrum non-systemic antibiotic that generates little or no resistance.

Keywords: Small intestinal bacterial overgrowth. Irritable bowel syndrome. Diagnostic tests.

*Correspondencia:

Alicia S. Villar-Chávez
E-mail: dravillarchavez@gmail.com

Fecha de recepción: 01-04-2025
Fecha de aceptación: 30-04-2025
DOI: 10.24875/CGM.M25000008

Disponible en línea: 04-08-2025
Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(1):60-70
www.clinicsgastroenterologiademexico.com

3081-4928 / © 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Permaner. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado: ¿causa o consecuencia del síndrome de intestino irritable?

La correlación de la etiopatogenia del sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*) y el síndrome de intestino irritable (SII) aún no se ha aclarado de manera satisfactoria. Algunos autores respaldan la hipótesis de que el SIBO es el evento primario o causa, pero otros indican que este es consecuencia del SII. Es conocido que el SIBO es una de las manifestaciones de la disbiosis intestinal y, por lo tanto, causa de síntomas en el SII, y además en diversos estudios se ha demostrado que esta situación es altamente prevalente en los pacientes con SII¹.

El diagnóstico de SII se basa en los síntomas clínicos, mientras que el diagnóstico de SIBO se basa en la presencia de un espectro de síntomas tales como diarrea, malabsorción, distensión, dolor abdominal o deficiencias nutricionales, y en demostrar de manera objetiva un incremento en la concentración bacteriana de $\geq 10^3$ unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro en cultivo de aspirado de la tercera y la cuarta porciones duodenales o yeyunales, considerado este método diagnóstico como el de referencia². También se pueden utilizar pruebas no invasivas, como la prueba de aliento midiendo el hidrógeno (H_2) y el metano (CH_4), los cuales son producidos exclusivamente por el metabolismo microbiano y se exhalan en el aliento³.

En los pacientes con SII se ha observado que las pruebas de aliento positivas para H_2 se relacionan con los subtipos de SII con predominio de diarrea (SII-D) y con hábitos intestinales mixtos (SII-M)⁴, mientras que una prueba de aliento positiva para CH_4 se ha asociado con SII con predominio de estreñimiento (SII-E)^{1,2}. Cabe destacar que las recientes guías de SIBO han reclasificado la prueba de aliento positiva para CH_4 como sobrecrecimiento intestinal de metanógenos (IMO, *intestinal methanogen overgrowth*), ya que la metanogénesis probablemente no se limita al intestino delgado².

En las últimas décadas se ha explorado en varios estudios la relación entre el SIBO y el SII, ya que las bacterias del intestino delgado han sido implicadas en las manifestaciones clínicas del SII. En un metaanálisis, publicado en 2020, de 25 estudios de casos y controles que involucraron a 3192 pacientes con SII y 3320 controles, se observó que la prevalencia de SIBO en el SII fue del 31% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 29.4-32.6), con una razón de momios de 3.7, en comparación con los controles (IC 95%: 2.3-6.0; $p = 0.001$).⁵ También se encontraron tasas más altas de

SIBO en los pacientes con SII en los estudios que utilizaron pruebas de aliento frente a cultivo de aspirado del intestino delgado (35.5% vs. 13.9%, respectivamente)⁵.

Pocos estudios han intentado caracterizar el microbioma del intestino delgado en sujetos con SIBO y SII. En el estudio REIMAGINE se analizaron los aspirados duodenales sobre placas de agar MacConkey y agar sangre, además del ADN del aspirado mediante ARN ribosomal 16S y secuenciación *shotgun* para definir el SIBO. Se incluyeron 385 sujetos con una concentración bacteriana $< 10^3$ UFC/ml en agar MacConkey y 98 sujetos con $\geq 10^3$ UFC/ml, $\geq 10^3$ a $< 10^5$ UFC/ml ($n = 66$) y $\geq 10^5$ UFC/ml ($n = 32$), observándose que la diversidad alfa microbiana duodenal disminuyó progresivamente, mientras que la abundancia relativa de *Escherichia*, *Shigella* y *Klebsiella* aumentó en los sujetos con concentraciones bacterianas $\geq 10^3$ a $< 10^5$ UFC/ml y $\geq 10^5$ UFC/ml. Además, por medio de pruebas de aliento se documentó un aumento en la producción de H_2 y de sulfuro de hidrógeno (H_2S) en los sujetos con un número de bacterias $\geq 10^3$ UFC/ml, asociándose el incremento en estos gases con síntomas de diarrea. La secuenciación *shotgun* ($n = 38$) identificó dos cepas principales de *Escherichia coli* y dos especies de *Klebsiella*, que representaron el 40.2% de todas las bacterias duodenales en los sujetos con $\geq 10^3$ UFC/ml y se correlacionó con los síntomas de diarrea, distensión abdominal y dolor abdominal. Se concluyó que un incremento de bacterias $\geq 10^3$ UFC/ml es el punto de corte óptimo para definir SIBO⁶. Este sobrecrecimiento de bacterias también se observó en un estudio realizado en Grecia con 320 pacientes que presentaban SIBO y SII, a los que se realizó endoscopia con aspirado duodenal y se diagnosticó SIBO en 62 de ellos (19.4%); además, 42 de los 62 presentaban SII (67.7%) y el 37.5% de los pacientes con SII tenían SIBO. *E. coli*, *Enterococcus* spp. y *Klebsiella pneumoniae* fueron los aislamientos más frecuentes en los pacientes con SIBO⁷.

La microbiota intestinal de los pacientes con SII ha sido evaluada mediante secuenciación de ARN 16s, mostrando una diversidad bacteriana significativamente mayor que los controles sanos y los pacientes con SIBO, caracterizada por una mayor proporción de *Firmicutes* y una disminución de *Bacteroidetes* a nivel de filo, así como un predominio de *Klebsiella* (productora de histamina) y *Mitsuokella*, y un incremento de *Marvinbryantia* y *Thalassospira*, ambas con potencial impacto en la motilidad intestinal (lo cual genera SIBO), apoyando la hipótesis de que el SIBO es secundario al SII^{8,9}.

Como ya se mencionó, el SIBO comprende un subconjunto de la disbiosis intestinal, por lo que es importante analizar cómo este mecanismo contribuye al SII. Los estudios han demostrado que las infecciones (la gastroenteritis infecciosa y la diverticulitis) se asocian con el desarrollo de SII, denominado en tal caso SII posinfeccioso (SII-PI)^{10,11}. En una revisión sistemática se demostró que aproximadamente el 10% de los pacientes con enteritis desarrollan SII-PI durante el año siguiente, y su prevalencia parece aumentar con el tiempo¹¹. El mecanismo por el que se explica el SII-PI es multifactorial y se debe a los cambios generados después de una enteritis infecciosa, como inflamación persistente de bajo grado, aumento de la permeabilidad intestinal, incremento de linfocitos y de células enterocromafines, y autoinmunidad por generación de anticuerpos contra la toxina bacteriana citoletal distensora B, así como una disminución en la expresión de vinculina, todos estos generados por la disbiosis intestinal, lo que finalmente provoca los síntomas del SII¹¹.

Lu et al.¹² trataron de dicotomizar el SII del SIBO basándose en el microbioma fecal y la presentación clínica. En su estudio incluyeron pacientes con SII (n = 74), SIBO (n = 78) diagnosticado por prueba de aliento con lactulosa y controles sanos (n = 80). El grupo de SII presentó mayor gravedad de dolor abdominal y de episodios de diarrea, asociándose a mayor número de bacterias como *Lachnoclostridium*, *Escherichia-Shigella* y *Enterobacter* en comparación con el grupo de SIBO, con lo que los autores concluyen que se podrían diferenciar estas dos afecciones según el microbioma. Sin embargo, el estudio tiene limitaciones, como no haber realizado el diagnóstico de SIBO por medio de cultivo de aspirado y que el microbioma fecal no representa un crecimiento bacteriano en el intestino delgado. Por lo tanto, es necesario realizar más estudios para comprender si el SIBO es una condición separada del SII¹². Con todo lo anterior, se concluye actualmente que el SIBO y el SII siguen siendo un dilema.

Manifestaciones clínicas sobrepuestas entre síndrome de intestino irritable y sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado

Se sabe desde hace 20 años que la disbiosis está implicada en las manifestaciones clínicas tanto del SII como del SIBO, y por lo tanto no se ha podido diferenciar por la sintomatología ambas afecciones. Debido a ello, varios estudios han explorado su sobreposición, recordando que la disbiosis engloba tanto alteraciones

cualitativas de la microbiota intestinal como cuantitativas (SIBO)^{13,14}.

En el SIBO y en el SII, la fermentación bacteriana de la dieta en el lumen intestinal produce diversos gases, como H₂, CH₄ y CO₂, que generan síntomas como distensión, flatulencia, dolor abdominal y distensión abdominal. Se sabe que el CH₄ disminuye el tránsito intestinal, lo que resulta en estreñimiento. Sin embargo, estos gases también pueden ser producidos en el colon en pacientes sin SIBO en caso de malabsorción de hidratos de carbono. El SIBO se asocia más a menudo con diarrea y con SII-D, aunque una minoría de los pacientes con SIBO también pueden presentar estreñimiento¹³.

El mecanismo de la diarrea en los pacientes con SIBO, con SII o con ambos se explica por la desconjugación de sales biliares, el efecto enterotóxico de los metabolitos bacterianos, el aumento de la permeabilidad intestinal y la inflamación de bajo grado resultante de la activación inmunitaria en la mucosa del intestino delgado. La deficiencia secundaria de disacaridasas (por ejemplo, lactasa) es bien conocida en los pacientes con SIBO y SII, resultando en una mala digestión de los hidratos de carbono, como la lactulosa, la sacarosa y el sorbitol. Además, la fermentación de los hidratos de carbono conduce a la generación de ácidos grasos de cadena corta, como el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico. Aunque los ácidos grasos de cadena corta son útiles para el colon al proporcionar nutrientes a los colonocitos, conservación de energía y absorción de agua y electrolitos en el intestino delgado, también inhiben la absorción de nutrientes y la motilidad yeyunal (freno ileal) a través de la liberación de péptido YY, neurotensina y péptido similar al glucagón tipo 1, que promueven el SIBO. Los lipopolisacáridos derivados de bacterias gramnegativas también pueden afectar la motilidad gastrointestinal¹³.

Por otro lado, en la generación de síntomas para ambas afecciones se ha implicado un incremento en el número de células enterocromafines en la mucosa del colon y el recto en pacientes con SII y con SIBO, debido a la activación inmunitaria en respuesta al crecimiento de bacterias, lo cual genera un mayor reclutamiento de linfocitos intraepiteliales, mastocitos y células enterocromafines. Además, los mediadores de la respuesta inmunitaria del huésped también pueden activar el sistema nervioso entérico y alterar la motilidad gastrointestinal y la hipersensibilidad visceral, que son los principales mecanismos fisiopatológicos del SII^{13,15}.

El crecimiento excesivo de bacterias reductoras de H₂S puede desempeñar un papel importante en los

pacientes con SII y SIBO, ya que se ha encontrado una asociación entre el H_2S derivado de bacterias y la hipersensibilidad visceral en el SII, así como diarrea. Por lo tanto, la medición de H_2S en pruebas de aliento podría considerarse un potencial biomarcador no invasivo para el diagnóstico de SIBO en los pacientes con SII-D. Es importante saber que los síntomas referidos por los pacientes, como diarrea, malabsorción, distensión o dolor abdominal, no son predictivos de una prueba positiva para SIBO¹⁶.

Pruebas de aliento (lactulosa o glucosa)

Las pruebas de aliento para el diagnóstico de SIBO con medición de H_2 , CH_4 y H_2S en el aire espirado se han popularizado por su bajo costo, por su accesibilidad, por ser procedimientos no invasivos y por su rapidez de realización.

El principio básico de las pruebas de aliento se sustenta en que los sustratos de lactulosa o glucosa, los cuales son hidratos de carbono no absorbibles, son metabolizados por las bacterias del intestino delgado, se absorben en el torrente sanguíneo y son excretados en el aliento del paciente³.

El consenso norteamericano establece una prueba de aliento positiva para SIBO cuando existe un aumento del valor basal ≥ 20 partículas por millón (ppm) de H_2 a los 90 minutos con 75 g de glucosa o 10 g de lactulosa como sustrato, y ≥ 10 ppm de CH_4 en cualquier momento de la prueba se considerará positivo para sobrecrecimiento metanogénico. Estos sustratos son diluidos en 200 ml de agua y se realiza la recolección de muestras de aire espirado cada 15 minutos. Se indica un periodo de ayuno de 8-12 horas, no haber tomado antibióticos en las últimas 4 semanas ni preparaciones para colonoscopia en las 2 semanas previas, así como procinéticos y laxantes durante 1 semana; además, se debe evitar consumir hidratos de carbono complejos, y no fumar, el día anterior a la prueba, y realizar limpieza oral el mismo día³.

El uso de la prueba de aliento con lactulosa se justifica porque este sustrato transita a través de áreas de densidad bacteriana relativamente baja en el estómago y el intestino delgado (aproximadamente 10^{1-5} UFC en el duodeno, 10^{3-5} UFC en el yeyuno y 10^6 UFC en el íleon, principalmente aerobios) hasta que llega al ciego. Aquí se expone a numerosas bacterias, incluyendo anaerobios (aproximadamente 10^{12} aerobios y anaerobios), que fermentan rápidamente la lactulosa y producen H_2 , CH_4 y H_2S . Esta producción es la única fuente de estos gases, que se difunden con rapidez en el

torrente sanguíneo y pueden ser capturados fácilmente en muestras de aliento espirado. La prueba de aliento con lactulosa fue desarrollada en un principio para medir el tiempo de tránsito orocecal promedio. Al aplicar la prueba de aliento con lactulosa para diagnosticar SIBO, se propuso que el sobrecrecimiento de gran cantidad de bacterias en el intestino delgado resulta en un aumento temprano de los gases de H_2 , ya que el tiempo desde la ingestión de la lactulosa hasta el sitio de fermentación sería más corto (es decir, ahora en el intestino delgado en lugar de en el ciego)¹⁴.

Se ha propuesto la prueba de aliento con glucosa como una alternativa a la de lactulosa para diagnosticar SIBO. Conceptualmente la ventaja es que la glucosa se absorbe en el intestino delgado proximal a través de cotransportadores de Na^+ /glucosa, y por lo tanto no sería susceptible a escapar al ciego con tiempos de tránsito más cortos, lo que puede llevar a los falsos positivos observados con la prueba de aliento con lactulosa¹⁴.

En una revisión sistemática y metaanálisis que analizó la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de aliento en comparación con el método de referencia (cultivo de aspirado yeyunal) para realizar el diagnóstico de SIBO, incluyendo 14 estudios, se observó que la sensibilidad para la prueba de aliento con lactulosa fue del 42% y con glucosa fue del 54.5%, mientras que la especificidad para la prueba de aliento con lactulosa fue del 70.6% y con glucosa fue del 83.2%¹⁷.

También se ha analizado en un metaanálisis reciente la prevalencia de SIBO en sujetos con SII y la probabilidad de SIBO en sujetos con SII en comparación con controles sanos mediante diferentes pruebas (pruebas de aliento con lactulosa y glucosa, cultivo de aspirado yeyunal y más de una prueba, respectivamente). Se encontró que el 36.7% (IC 95%: 24.2-44.6) presentaron una prueba positiva para SIBO. Los pacientes con SII tuvieron 2.6 (IC 95%: 1.3-6.9) y 8.3 (IC 95%: 3.0-5.9) veces más probabilidad de presentar una prueba positiva para SIBO en comparación con los controles sanos mediante prueba de aliento con glucosa y cultivo de aspirado yeyunal, respectivamente. No hubo diferencias en la prevalencia de SIBO cuando se utilizó la prueba de aliento con lactulosa entre pacientes con SII y controles (riesgo relativo [RR]: 1.613; IC 95%: 0.934-2.785; $p = 0.086$). Los pacientes con SII-D tenían mayor probabilidad de tener una prueba de aliento con glucosa positiva en comparación con los pacientes con otros subtipos. Considerando las observaciones de este metaanálisis, se concluye que el método diagnóstico considerado de referencia (el cultivo de aspirado

Tabla 1. Pruebas diagnósticas de sobrecrecimiento bacteriano

Cultivo de aspirado de intestino delgado	Pruebas de aliento (lactulosa o glucosa)
– Método invasivo y costoso – Potencial contaminación con microbiota orofaríngea, falsos positivos – Las bacterias pueden estar en parche y en áreas distales del intestino delgado, con riesgo alto de resultados falsos negativos – Toma inapropiada de las muestras – El cultivo de los organismos anaerobios requiere una compleja técnica microbiológica y transporte, falsos negativos	– Prueba segura, simple y no invasiva – Requiere una preparación especial – Resultados falsos positivos en fumadores y en enfermedad pulmonar obstructiva crónica – Resultados falsos negativos si el paciente está tomando antibióticos en las últimas 4 semanas, así como procinéticos y laxantes por 1 semana – La glucosa puede no detectar sobrecrecimiento bacteriano en partes distales del intestino delgado, falsos negativos – Prueba de glucosa no recomendada en pacientes diabéticos – La lactulosa puede acortar el tiempo de tránsito orocecal – Si el paciente tiene un tránsito orocecal rápido o lento resultará en falsos positivos o negativos, respectivamente – La lactulosa es metabolizada en el ciego, por lo que puede resultar en falsos positivos – Resultado falso negativo debido a niveles bajos de hidrógeno en el aire espirado cuando hay una cantidad excesiva de metanógenos y bacterias hidrogenotróficas – Condiciones que afectan la entrega del sustrato al intestino delgado (gastroparesia, obstrucción de la salida gástrica, acalasia y fístula enterocutánea) pueden llevar a resultados falsos negativos – Amplia variación en la interpretación y el diagnóstico según puntos de corte y entre sustratos

Modificada de Lim et al.²⁰.

del intestino delgado proximal cuantitativo) y la prueba de aliento con glucosa mostraron una prevalencia más alta de SIBO en sujetos con SII en comparación con controles sanos, y que la prueba de aliento con glucosa podría ser preferible a la prueba de aliento con lactulosa para diagnosticar SIBO¹⁸.

Falsos positivos y negativos en el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado

La prueba de aspirado y cultivo directo de contenido intestinal es el método de referencia para el diagnóstico de SIBO. Actualmente, el diagnóstico se considera positivo cuando existe una concentración bacteriana $\geq 10^3$ UFC/ml en cultivo de aspirado de la tercera y la cuarta porciones del duodeno o del yeyuno. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, como ser un método invasivo, costoso, que consume un tiempo importante para realizarlo y con potencial de contaminación con microbiota de la orofaringe durante el procedimiento, resultando en falsos positivos. Debido a que las bacterias pueden concentrarse en diversas zonas, ya que el SIBO puede comprometer las áreas más distales del intestino delgado o las bacterias pueden localizarse de forma focal y, por tanto, no ser captadas con un aspirado único o no ser posible llegar a zonas distales mediante el uso de los instrumentos habituales, esto resulta en falsos negativos. Además, cabe mencionar que el aire con que se insufla la región intestinal en la endoscopia

puede comprometer la sobrevivencia de las bacterias anaerobias. Es importante contemplar que el cultivo de los microorganismos anaerobios requiere una técnica microbiológica compleja, además de que no son cultivables en los métodos disponibles, lográndose su crecimiento solo en un 30% de las ocasiones. Aunque existen inconsistencias, el cultivo bacteriano continúa aceptándose generalmente como el mejor método diagnóstico para el SIBO, pero las precauciones asépticas y la técnica adecuada son clave en el rendimiento diagnóstico¹⁹.

Por otro lado, las pruebas de aliento son las modalidades más utilizadas para el diagnóstico de SIBO y de IMO. Su ventaja consiste en que permiten personalizar la terapia antibiótica y predecir la respuesta al tratamiento; sin embargo, están limitadas por el método indirecto de medición y por las preocupaciones sobre la variabilidad del tiempo de tránsito orocecal. Como cualquier prueba clínica, las pruebas de aliento tienen fortalezas y limitaciones inherentes, y los resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta el contexto clínico y los factores del hospedero que pudieran generar falsos positivos o negativos²⁰ (Tabla 1).

Tanto los sustratos de lactulosa como de glucosa tienen sus ventajas y desventajas únicas, y no hay consenso sobre cuál es el sustrato preferido. La lactulosa, un disacárido sintético que no es digerible ni absorbible, tiene la ventaja teórica de poder muestrear todo el intestino delgado e identificar potencialmente SIBO distal. La glucosa, un monosacárido que se absorbe rápidamente

en el intestino delgado proximal, se considera una prueba más específica porque es menos probable que resulte en falsos positivos por fermentación colónica. No obstante, en pacientes con SIBO distal la glucosa puede dar falsos negativos, ya que esta se absorbe completamente en el intestino delgado proximal y, por lo tanto, puede no llegar al sitio de SIBO. Por otro lado, la lactulosa puede ser el sustrato preferido para pacientes diabéticos porque no conlleva ningún riesgo de hiperglucemia²⁰.

La principal crítica de las pruebas de aliento con glucosa y lactulosa es si el incremento de H_2 en aliento es reflejo de la fermentación colónica en lugar de la intestinal. Se ha estudiado que la prueba de aliento con glucosa también puede llegar al ciego y las tasas de falsos positivos se observan en aproximadamente el 10% en caso de anatomía normal y aún más con cirugía previa, como una gastrectomía parcial²¹. También si el paciente tiene un tránsito orocecal rápido o lento resultará en falsos positivos o negativos, respectivamente, además de que la lactulosa inherentemente puede acortar el tiempo de tránsito orocecal y es metabolizada en el ciego, por lo que puede resultar en un mayor número de falsos positivos²⁰.

Los falsos negativos para las pruebas de lactulosa y glucosa también se observan en condiciones que afectan la entrega del sustrato al intestino delgado, es decir, en caso de gastroparesia, obstrucción de la salida gástrica, acalasia o fístula enterocutánea. Además, podemos observar falsos negativos durante la prueba de aliento (línea plana de H_2 durante la prueba), lo cual puede representar en realidad la presencia de un exceso de bacterias hidrogenogénicas o una cantidad excesiva de microorganismos metanógenos, los cuales utilizan H_2 para producir CH_4 ²⁰.

Una gran fortaleza de las pruebas de aliento es su capacidad para diagnosticar el IMO. La prueba de aliento es actualmente una de las formas con mayor accesibilidad en centros hospitalarios y laboratorios para identificar el IMO. Dado que este se atribuye al sobrecrecimiento de arqueas metanogénicas (microorganismos anaerobios del dominio *Archaea*), es una condición clínica separada del SIBO. Como ya se mencionó, el consenso norteamericano define el IMO como un incremento de $CH_4 \geq 10$ ppm en cualquier momento durante la prueba de aliento. A diferencia de la pruebas de aliento para el SIBO, el IMO no se ve afectado por el tiempo del tránsito orocecal. Es importante conocer que el CH_4 acorta el tránsito intestinal y, en consecuencia, el IMO se asocia con estreñimiento y con SII-E; además de que los niveles de CH_4 no son fluctuantes,

se correlacionan directamente con la gravedad del estreñimiento y tienen implicaciones terapéuticas, ya que las especies de arqueas son resistentes a la mayoría de los antibióticos^{3,20}.

¿A quién debemos realizar pruebas de sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado?

El diagnóstico de SIBO es un desafío, pues los síntomas referidos por estos pacientes son inespecíficos y no predictivos; por lo tanto, basándose solo en la clínica no hay que solicitar pruebas diagnósticas. Esto se ha sustentado en un estudio en el que las puntuaciones medias totales de síntomas fueron similares independientemente de si los pacientes dieron positivo o negativo en la aspiración duodenal y la prueba de aliento ($p = 0.9$)²².

Debido a que un diagnóstico de SIBO requiere pruebas especializadas (por ejemplo, cultivo microbiano y prueba de aliento), y por la variabilidad en las poblaciones de pacientes y los métodos utilizados para establecer un diagnóstico en los estudios, es difícil determinar a quién realizar pruebas diagnósticas. Sin embargo, el SIBO se correlaciona con diversas condiciones clínicas (Tabla 2) y hay que tener en cuenta que la prevalencia de SIBO en los pacientes con estas condiciones es variable (rango: 2-92%). Curiosamente, hasta el 13% de los individuos sanos también han dado positivo para SIBO, según los resultados de pruebas de aliento o cultivo de aspirado del intestino delgado¹⁹.

De tal manera, es importante conocer las enfermedades en las que existe mayor asociación para solicitar pruebas de aliento, como por ejemplo los pacientes con alteraciones de la motilidad, cirugía gastrointestinal, pancreatitis crónica o escleroderma. Por otro lado, el uso de inhibidores de la bomba de protones se observa como riesgo independiente hasta en un 50% de los sujetos con síntomas gastrointestinales inexplicables²³⁻²⁵.

Sabemos que las alteraciones de la motilidad intestinal son, probablemente, el principal contribuyente del SIBO en los pacientes de edad avanzada y en la población en general. La pancreatitis crónica es otra causa multifactorial por disminución de la motilidad intestinal que resulta tanto por el proceso inflamatorio como por efecto de los narcóticos y la obstrucción intestinal. El estancamiento y la recirculación del contenido intestinal como resultado de fístulas, enterostomías y anastomosis también predisponen al SIBO, lo que explica su asociación a enfermedad de Crohn, enteropatía por radiación y cirugía gastrointestinal de reconexión.

Tabla 2. Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en enfermedades asociadas

Anormalidades	Prevalencia
Alteración en la motilidad gastrointestinal o daño de la pared gastrointestinal	
Enfermedad celiaca	9-67%
Enfermedades del tejido conectivo (p. ej., escleroderma)	43-55%
Enfermedad de Crohn	25-88%
Colitis ulcerativa	81%
Diabetes <i>mellitus</i>	8-44%
Hipotiroidismo	54%
Trastornos inespecíficos de la motilidad	76%
Enteropatía por radiación	26%
Enfermedades neuromusculares	
Distrofia muscular	65%
Enfermedad de Parkinson	54%
Quirúrgicas	
Cirugía abdominal	82%
Vagotomía truncal bilateral	93%
Gastrectomía	63-78%
Resección de la válvula ileocecal	32%
Reconstrucción en Y de Roux	86%
Miscelánea	
Síndrome de fatiga crónica	81%
Pancreatitis crónica	34-92%
Fármacos que inhiben la producción de secreción ácida	26-75%
Falla renal crónica avanzada	36%
Fibromialgia	93%
Síndrome de intestino irritable	2-84%
Síndrome de inmunodeficiencia	30-50%
Cirrosis hepática	17-41%
Obesidad	17-41%
Nutrición parenteral	70%
Rosácea	46%

Modificada de Grace et al.²⁴.

Asimismo, la enfermedad celíaca se ha considerado como una potencial complicación y una de las causas de falta de respuesta a la dieta libre de gluten. Cabe mencionar que enfermedades como la esclerosis sistémica, la enfermedad de Parkinson, el hipotiroidismo y la diabetes *mellitus*, la radioterapia y el uso de fármacos como los opiáceos y los anticolinérgicos provocan alteraciones de la motilidad intestinal que contribuyen al SIBO.

El SIBO y el aumento de la permeabilidad intestinal, a través de los efectos sistémicos de la endotoxina bacteriana, también tienen injerencia en la patogénesis de la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica²⁶. En pacientes cirróticos existen varios factores de riesgo para desarrollar SIBO, entre los cuales uno de los principales es la alteración de la motilidad por prolongación de la fase II del complejo motor migratorio,

más común en aquellos pacientes con hipertensión portal y cirrosis grave. El consumo crónico de alcohol se asocia a miopatía y neuropatía por daño tóxico directo del músculo liso, y además se registra mayor prevalencia de diabetes *mellitus* en estos pacientes²⁷.

La prevalencia de SIBO en los pacientes con SII se documenta en un intervalo amplio cuya variación se debe a los diversos criterios para definir una prueba positiva y a la metodología empleada: 28-84% con prueba de aliento con lactulosa, 2-31% con glucosa y 2-6% con cultivo²⁵. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes con SII y SIBO se ha considerado que tienen dismotilidad en comparación con pacientes con SII sin SIBO (86% vs. 39%, respectivamente; $p = 0.02$)²⁸.

En un estudio de casos y controles, un porcentaje significativamente mayor de pacientes que se sometieron a colectomía tenían SIBO en comparación con pacientes con quejas gastrointestinales sin colectomía (62% vs. 32%, respectivamente; $p = 0.0005$)²⁹.

En conclusión, se deben solicitar pruebas diagnósticas para SIBO en aquellos pacientes con síntomas y condiciones clínicas con alta asociación que hagan sospechar SIBO, recordando que a menudo es una enfermedad secundaria y que, a no ser que el problema subyacente se aborde y esté bien controlado, la probabilidad de recurrencia es alta.

Rifaximina: ¿cuándo usarla?

Debido al mecanismo fisiopatológico multifactorial del SII, se ha propuesto controlar los síntomas y el subtipo de SII dirigiéndose al mecanismo fisiopatológico. En el SII-D y el SII-M, algunos tratamientos como los antibióticos y los probióticos están dirigidos a modular la microbiota intestinal, posiblemente corrigiendo la disbiosis intestinal. Sin embargo, el uso de antibióticos convencionales, como la neomicina, el metronidazol o el ciprofloxacino, está limitado por el riesgo de infección por *Clostridioides difficile*, resistencia a antibióticos y eventos adversos como ototoxicidad, neuropatía o nefrotoxicidad³⁰.

La rifaximina (RFX), un antibiótico no sistémico de amplio espectro que genera poca o nula resistencia, es el tratamiento de elección tanto en el SII sin estreñimiento como en el SIBO, ya que es un fármaco de baja absorción debido a su forma polimórfica alfa, lo que permite que actúe localmente (absorción sistémica casi nula, del 0.4%), y uno de sus mecanismos de acción implica la modulación de la microbiota intestinal, por lo que se podría considerar como un eubiótico, pues disminuye el número de bacterias predominantemente en el

colon con incremento en la abundancia de microorganismos considerados benéficos para el huésped, como *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* y *Faecalibacterium prausnitzii*. Además, la RFX tiene un mecanismo inmunomodulador mediante la disminución de citocinas proinflamatorias (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa)³⁰.

La RFX ha sido evaluada en tres ensayos clínicos de fase III en pacientes con SII-D y SII-M, conocidos como TARGET 1, 2 y 3 (*Targeted Nonsystemic Antibiotic Rifaximin Gut-Selective Evaluation of Treatment for IBS-D*). En los estudios TARGET 1 y 2, en 1260 pacientes con SII sin estreñimiento, el 40.7% tratados con RFX a dosis de 550 mg tres veces al día durante 2 semanas experimentaron una mejoría de los síntomas globales de SII durante al menos 2 de las primeras 4 semanas después del tratamiento, en comparación con el 31.7% en el grupo placebo, así como una mejoría en la distensión abdominal (40.2% vs 30.3%). Además, mejoraron la consistencia de las heces y el dolor abdominal en comparación con el grupo que recibió placebo, con un número necesario a tratar (NNT) de 10.2. Como se esperaba, la RFX fue bien tolerada, con un perfil de eventos adversos similares a los del placebo, y se observó que la respuesta se mantuvo por un tiempo de 10 semanas posterior al fin del tratamiento³¹.

El objetivo del estudio TARGET 3 fue determinar la eficacia y la seguridad de repetir el tratamiento con RFX (550 mg tres veces al día por 2 semanas) en pacientes con SII-D que habían respondido al menos en 2 de las primeras 4 semanas después del tratamiento y que presentaron recurrencia de los síntomas en un periodo de observación de 18 semanas postratamiento. El 35.6% (n = 382) de 1074 pacientes con SII-D que respondieron a un curso de RFX no presentaron recurrencia en 22 semanas después del tratamiento, mientras que 636 presentaron recaída con una media de 4 semanas y fueron asignados aleatoriamente para recibir retratamiento con RFX (n = 328) o placebo (n = 308) en dos ocasiones, separadas por 10 semanas. El porcentaje de respondedores en el primer retratamiento fue significativamente mayor con RFX que con placebo (38.1% vs. 31.5%; p = 0.03), al igual que la mejoría del dolor abdominal (50.6% vs. 42.2%; p = 0.018). Además, se observaron una prevención significativa de la recurrencia (13.2% vs. 7.1%; p = 0.007) y una respuesta mantenida del dolor abdominal y de la consistencia de las evacuaciones (17.1% en el grupo de RFX vs. 11.7% en el grupo de placebo; p = 0.04). Los eventos adversos fueron similares entre ambos grupos. En el segundo retratamiento, la

respuesta fue mayor para RFX (37% vs. 29% para placebo; p = 0.04)³².

Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó la tasa de respuesta sintomática a los antibióticos en pacientes con SIBO. De igual forma, analizó la respuesta sintomática a los antibióticos en pacientes con SII con y sin SIBO. Se incluyeron seis estudios en el primer análisis que comparó la eficacia de los antibióticos con placebo o sin antibiótico, en 196 pacientes, de los cuales 101 recibieron antibióticos y 95 recibieron placebo o ningún antibiótico. Significativamente más pacientes mejoraron con antibióticos (RR: 2.46; IC 95%: 1.33-4.55; p = 0.004). En el análisis que comparaba las tasas de respuesta sintomática en pacientes con SII con o sin SIBO se incluyeron 4 estudios con 266 pacientes con SII, de los cuales 172 tenían SIBO y 94 no. La tasa de respuesta sintomática fue del 51.2% en el grupo con SIBO frente al 23.4% en el grupo sin SIBO. Significativamente más pacientes con SII con SIBO respondieron a los antibióticos en comparación con los que no tenían SIBO (RR: 2.07; IC 95%: 1.40-3.08; p = 0.0003)³³.

Como se ha demostrado en revisiones sistemáticas, la efectividad de la RFX es dependiente de la dosis, por lo que el esquema adecuado de alfa-rifaximina es una dosis de 550 mg cada 8 horas por 14 días para SIBO con o sin SII³⁴, mientras que en los pacientes con IMO se usará la combinación de neomicina 500 mg dos veces al día y RFX 550 mg cada 8 horas por 14 días³⁵.

¿Estamos sobrediagnosticando el SIBO en los pacientes con síndrome de intestino irritable ?

Como ya se mencionó, la disbiosis intestinal, la cual se considera un espectro del SIBO, es una de las causas de los síntomas en los pacientes con SII. Entre el 4% y el 78% de los pacientes con SII y el 1% al 40% de los controles tienen SIBO; tales variaciones en la prevalencia pueden resultar de análisis de distintas poblaciones, diversos criterios diagnósticos de SII y, lo más importante, diferentes métodos para el diagnóstico. Aunque el cultivo cuantitativo de aspirado yeyunal se considera el método de referencia para el diagnóstico de SIBO, las pruebas de H₂ en el aliento no invasivas se han popularizado. Mientras la prueba de H₂ en el aliento con glucosa es altamente específica, su sensibilidad es baja; en contraste, los criterios del pico temprano en la prueba de H₂ en el aliento con lactulosa son altamente inespecíficos, ya que pueden representar su llegada a colon, la cual puede estar modificada por el efecto osmótico de la lactulosa o por un

tránsito rápido inherente en los pacientes con SII, así como el tiempo utilizado para medir el tránsito intestinal, que con frecuencia es más corto que 90 minutos. Por lo tanto, debemos considerar que las pruebas de aliento no son perfectas y su interpretación puede variar, dependiendo del operador, el sustrato y la dosis adecuada¹⁷.

Además, la accesibilidad de las pruebas de aliento ha hecho que se usen en pacientes con una amplia gama de síntomas gastrointestinales y sin tomar en cuenta los factores de riesgo típicos para SIBO. Esto es especialmente importante, dado que la densidad bacteriana del intestino delgado varía entre individuos y en una alta proporción de individuos sanos se ha encontrado que tienen niveles definidos como SIBO tanto por pruebas de aliento como por cultivo de aspirado del intestino delgado. Si bien esto no es sorprendente, ya que varios factores (incluida la dieta) pueden influir en el microbioma del intestino delgado sin causar síntomas, lleva a cuestionar la especificidad de las pruebas para la densidad microbiana en ausencia de factores de riesgo o síntomas típicos¹⁴.

Más recientemente se están promoviendo dispositivos de pruebas caseras para monitorear la producción de gas durante y después de las comidas, para los cuales no hay validación de sus resultados. A medida que la hipótesis del SIBO-SII sigue siendo promovida en las redes sociales, el número de pruebas puede incluso aumentar. Esto es muy preocupante, ya que el alto número de pruebas y de resultados falsos positivos que no tienen fundamento clínico pueden tener consecuencias perjudiciales para nuestros pacientes. Lo más importante es que conduce a un diagnóstico de SIBO para el cual falta evidencia, creando a menudo confusión, ansiedad y una posible pérdida de confianza en el sistema de salud. Las consecuencias prácticas de una prueba positiva llevan al sobreuso de uno o más tratamientos con antibióticos potencialmente dañinos, además de que algunos clínicos, al no tener accesibilidad a las pruebas diagnósticas, dan tratamiento empírico con antibióticos, para lo cual no existe evidencia científica¹⁴.

Análisis crítico del aumento en los diagnósticos y necesidad de guías clínicas más claras para evitar el uso excesivo de antibióticos

El SIBO ha sido reconocido durante más de un siglo en pacientes con condiciones predisponentes que causan estasis intestinal, como modificación quirúrgica del intestino delgado o enfermedades crónicas, incluyendo

escleroderma, y está asociado con diarrea y signos de malabsorción. Hace más de 20 años se hipotetizó que el aumento de la cantidad de bacterias en el intestino delgado podría también explicar síntomas en ausencia de malabsorción en el SII y otros trastornos de la interacción del eje intestino-cerebro (TIIC). Esta hipótesis SIBO-SII ayudó a centrar la atención de la importancia del binomio microbiota-huésped como un posible mecanismo fisiopatológico en el SII.

Sin embargo, después de dos décadas, esta hipótesis sigue sin comprobarse. Además, ha llevado a graves consecuencias no intencionadas, como el uso generalizado de pruebas de aliento no confiables y no validadas para el diagnóstico de SIBO y el uso imprudente de antibióticos¹⁴.

Aquí iniciamos analizando la prueba de aliento con lactulosa, la cual es principalmente una medida del tránsito intestinal y tiene muy bajas sensibilidad y especificidad para diagnosticar SIBO, siendo el defecto fundamental subyacente al uso de esta prueba la amplia variación en el tiempo de tránsito orocecal. Sabemos que el tiempo de tránsito orocecal es menor que el umbral diagnóstico propuesto de 90 minutos para un aumento en el H₂ como marcador diagnóstico de SIBO, y aún es menor en los pacientes con SII-D que en los sujetos asintomáticos. Por otro lado, la prueba de aliento con glucosa tiene mejor rendimiento diagnóstico si la probabilidad preprueba es alta, como se encuentra en condiciones subyacentes al SIBO clásico, pero también tiene una alta tasa de falsos positivos en los TIIC, por lo que se necesitan más estudios en los TIIC para comprender mejor el impacto de las comunidades bacterianas, sus metabolitos y las interacciones dieta-hospedador en el intestino delgado y el colon en los síntomas de TIIC, y alejarnos del único enfoque en números absolutos de bacterias¹⁴. Un estudio en el mundo real con más de 1000 pacientes mostró que la tasa de positividad de la prueba en pacientes con TIIC fue inferior al 2%³⁶.

Lo crucial para el clínico es saber si los resultados de las pruebas diagnósticas impactarán en la atención clínica y predecirán el pronóstico o la respuesta terapéutica. En relación con el SIBO en el SII la pregunta específica es: ¿una prueba de aliento positiva predecirá la respuesta a la terapia con antibióticos? Existe una variabilidad en las tasas de erradicación de SIBO o la normalización de las pruebas de aliento del 7-100%, con tasas de respuesta a los síntomas que muestran una variabilidad similar. Lamentablemente, la literatura sobre cualquier forma de terapia para el SIBO, con independencia de la causa, es limitada y su interpretación se ve afectada por variaciones en la población de

estudio, el diseño del estudio (elección del antibiótico, dosis, duración de la terapia y seguimiento) y los resultados clínicos. Además, muchos estudios son observacionales o adoptaron un diseño abierto, pocos fueron controlados con placebo y las comparaciones cara a cara de diferentes regímenes de antibióticos son escasas¹⁴.

El papel del SIBO en el SII sigue siendo controvertido y una reciente revisión sistemática de estudios de casos y controles concluyó que la literatura sugiere un vínculo entre ellos, pero que la calidad general de la evidencia es baja⁵.

En cuanto a las guías clínicas, las recomendaciones respecto al uso de pruebas de aliento en el diagnóstico de pacientes con SII difieren entre ellas. Las guías británicas y canadienses están en contra del uso de pruebas de aliento en el SII^{37,38}, mientras que las guías americanas no incluyen una recomendación a favor ni en contra de su uso³⁹.

En los estudios TARGET, que llevaron a la aprobación por la Food and Drug Administration de la RFX para el tratamiento del SII de tipo no estreñimiento³¹, solo 98 sujetos de la población total del estudio de 1260 pacientes se sometieron a una prueba de aliento con lactulosa⁴⁰. Entre los respondedores en este pequeño subgrupo, el 59.7% tenían un resultado positivo en la prueba de aliento inicial. Mientras que el 48% de estos pacientes fueron definidos como respondedores generales a un tratamiento de 2 semanas con RFX a dosis de 550 mg tres veces al día, la normalización de la prueba de aliento solo ocurrió en el 29%. No es sorprendente que el resultado de la prueba de aliento postratamiento no fuera predictivo de la respuesta a la RFX; el 76.5% de los que normalizaron su prueba de aliento fueron considerados respondedores, en comparación con el 56% de aquellos que no lo hicieron. En resumen, la correlación entre la erradicación antibiótica del SIBO, la normalización de las pruebas de aliento y la respuesta sintomática está lejos de ser consistente o clara.

Sabemos que existe una proporción de pacientes con SII que tendrán mejora de los síntomas con terapia antibiótica; sin embargo, al incluir ensayos clínicos aleatorizados, como los TARGET, la ganancia terapéutica es de aproximadamente un 10% sobre el placebo³¹.

Los desafíos de aplicar el concepto de SIBO en los TIIC no deberían minimizar el diagnóstico de SIBO en condiciones «clásicas» asociadas con dismotilidad gastrointestinal, como la esclerodermia, la estasis intestinal secundaria a cirugía del intestino delgado y resección de la válvula ileocecal, con signos asociados de

malabsorción. En este contexto, la probabilidad previa a la prueba de aliento con glucosa es más alta y aumentaría su precisión diagnóstica. Si uno elige tratar directamente con antibióticos o primero realizar la prueba de aliento para guiar la terapia dependerá de varios factores, incluyendo la disponibilidad de la prueba, el costo y las preferencias del paciente y del médico.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Takakura W, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome - an update. *Front Psychiatry*. 2020;11:664.
2. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115:165-78.
3. 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; 112:775-84.
4. Chen B, Kim JJ, Zhang Y, Du L, Dai N. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2018;53:807-18.
5. Shah A, Talley NJ, Jones M, Kendall BJ, Koloski N, Walker MM, et al. Intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:190-201.
6. Leite G, Rezaie A, Mathur R, Barlow GM, Rashid M, Hosseini A, et al.; REIMAGINE Study Group. Defining small intestinal bacterial overgrowth by culture and high throughput sequencing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:259-70.
7. Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, Koussoulas V, Barbatzas C, Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1321-9.
8. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome — a systematic review. *Gastroenterology*. 2019;157:97-108.
9. Marasco G, Savarino EV, Barbara G. The IBS and SIBO dilemma: here we go again. *Dig Liver Dis*. 2024;56:2025-6.

10. Cohen E, Fuller G, Bolus R, Modi R, Vu M, Shahedi K, et al. Increased risk for irritable bowel syndrome after acute diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1614-9.
11. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camilleri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1042-54.
12. Lu S, Chen Y, Guo H, Liu Z, Du Y, Duan L. Differences in clinical manifestations and the fecal microbiome between irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Liver Dis*. 2024; 56:2027-37.
13. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver*. 2017;11:196-208.
14. Kashyap P, Moayyedi P, Quigley EMM, Simren M, Vanner S. Critical appraisal of the SIBO hypothesis and breath testing: a clinical practice update endorsed by the European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM) and the American Neurogastroenterology and Motility Society (ANMS). *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36:e14817.
15. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2011;46:421-31.
16. Banik GD, De A, Som S. Hydrogen sulphide in exhaled breath: a potential biomarker for small intestinal bacterial overgrowth in IBS. *J Breath Res*. 2016;10:026010.
17. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, Perri F, Barone M, Principi M, et al. Breath tests for the non-invasive diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review with meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26:16-28.
18. Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A, Rai S. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:922-31.
19. Rao SSC, Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019; 10:e00078.
20. Lim J, Rezaie A. Pros and cons of breath testing for small intestinal bacterial overgrowth and intestinal methanogen overgrowth. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19:140-6.
21. Erdogan A, Rao SS, Gulley D. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:481-9.
22. Lin EC, Massey BT. Scintigraphy demonstrates high rate of false-positive results from glucose breath tests for small bowel bacterial overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:203-8.
23. Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1103-11.
24. Grace E, Shaw C, Whelan K. Review article: small intestinal bacterial overgrowth — prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:674-88.
25. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona Sánchez R. Microbiota, infecciones gastrointestinales, inflamación de bajo grado y antibioticoterapia en el síndrome de intestino irritable. Una revisión basada en evidencias. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:96-134.
26. Quigley EM, Abu Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:943-59.
27. Ghosh G, Jesudian AB. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9:257-67.
28. Posserud I, Stotzer PO, Björnsson ES. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007;56:802-8.
29. Rao SSC, Tan G, Abdulla H. Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:146.
30. Chang C. Short-course therapy for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: understanding the mechanism, impact on gut microbiota, and safety and tolerability of rifaximin. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:335-45.
31. Pimentel M, Lembo A, Chey WD. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med*. 2011; 364:22-32.
32. Lembo A, Pimentel M, Rao SS. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-21.
33. Takakura W, Rezaie A, Chey WD, Wang J, Pimentel M. Symptomatic response to antibiotics in patients with small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30:7-16.
34. Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15:1385-99.
35. Pimentel M, Chang C, Chua KS, Mirocha J, DiBaise J, Rao S, et al. Antibiotic treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2014;59:1278-85.
36. Dervin H, Zarate-Lopez N, Sweis R. Low prevalence of positive hydrogen breath tests in patients with functional gastrointestinal conditions and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2023; 35:e14570.
37. Vasant DH, Paine PA, Black CJ. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021; 70:1214-40.
38. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019; 2:6-29.
39. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:17-44.
40. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2019;114: 1886-93.