



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional
"La Raza"

**Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal en pacientes
con Diabetes Mellitus con y sin presencia de neuropatía diabética
autonómica**

TESIS

Que para obtener el Grado de

Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Dra. Zenia Irais Hernández Montez

Asesor de tesis

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez

Dra. Marisela Jiménez Sánchez

Ciudad de México, Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

CARÁTULA.....	1
HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	3
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODO.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
ANEXOS.....	28

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Olga Lidia Vera Lastra

**Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM
Jefa de Departamento de Medicina interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

Dra. Maria del Pilar Cruz Domínguez

**Asesora de Tesis
Jefa de la División de Investigación en Salud
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

Dra. Zenia irais Hernández Montez

**Médico residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS**

No. de Registro R-2018-3501-120

RESUMEN

Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal en pacientes con Diabetes Mellitus con y sin presencia de neuropatía diabética autonómica

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal en pacientes Diabéticos con y sin neuropatía diabética autonómica (NA).

MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño de casos y controles. Ingresaron pacientes de ambos sexos, con Diabetes Mellitus (ADA2019). Se realizó prueba de hidrógeno espirado para valorar sobrecrecimiento bacteriano (SIBO >20ppm) y Test de Ewing para valorar disautonomía. Se empleo estadística descriptiva, ANOVA para comparar variables paramétricas, Kruskal-Wallis para comparar variables no paramétricas y chi-cuadrada.

RESULTADOS: Incluimos 55 participantes, 39 (70.9%) mujeres y 16 (20.1%) hombres; presentaron SIBO 22/35 pacientes (63%) con neuropatía autonómica versus 7/20 (35%) del grupo sin neuropatía autonómica (p=0.047). La sintomatología gastrointestinal más frecuente en NA fue reflujo gastrointestinal, otros síntomas (diarrea, disfagia, dolor y distensión abdominal, incontinencia fecal) valorados por NIH PROMIS fueron muy similares entre los pacientes con y sin NA. La sintomatología gastrointestinal en pacientes con SIBO fue disfagia (p 0.012).

CONCLUSIONES: Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que tiene neuropatía autonómica tuvieron el doble de prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano.

PALABRAS CLAVE: Neuropatía, autonómica, periférica, sobrecrecimiento bacteriano

SUMMARY

Prevalence of gastrointestinal bacterial overgrowth in patients with Diabetes Mellitus with and without the presence of autonomic diabetic neuropathy

OBJECTIVE: To determine the prevalence of gastrointestinal bacterial overgrowth in Diabetic patients with and without autonomic diabetic neuropathy (NA).

MATERIAL AND METHODS: Design of cases and controls. Patients of both sexes were admitted, with Diabetes Mellitus (ADA2019). An exhaled hydrogen test was performed to assess bacterial overgrowth (SIBO > 20ppm) and Ewing Test to assess dysautonomia. Descriptive statistics were used, ANOVA to compare parametric variables, Kruskal-Wallis to compare non-parametric and chi-square variables.

RESULTS: We included 55 participants, 39 (70.9%) women and 16 (20.1%) men; SIBO presented 22/35 patients (63%) with autonomic neuropathy versus 7/20 (35%) in the group without autonomic neuropathy ($p = 0.047$). The most frequent gastrointestinal symptomatology in NA was gastrointestinal reflux, other symptoms (diarrhea, dysphagia, pain and bloating, fecal incontinence) assessed by NIH PROMIS were very similar among patients with and without NA. Gastrointestinal symptomatology in patients with SIBO was dysphagia ($p 0.012$).

CONCLUSIONS: Patients with type 2 diabetes mellitus who have autonomic neuropathy had twice the prevalence of bacterial overgrowth.

KEY WORDS: Neuropathy, autonomic, peripheral, bacterial overgrowth

Introducción.

La Diabetes Mellitus considerada un problema de Salud Pública a nivel mundial ha Incrementado su prevalencia en los últimos años de manera exponencial esto es consecuencia de factores el envejecimiento, sobrepeso y obesidad que se asocian a la falta de actividad física y alimentación inadecuada.

Epidemiología.

Epidemiológicamente la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2016 reporta que la prevalencia es en pacientes con diagnóstico ya establecido del 9.4%, mostrando un aumento en comparación con el año 2012 (9.2%); sin embargo; la prevalencia por estudio fue de 14.4% las complicaciones reportadas fueron: Mirovasculares; visión disminuida (54.5%), daño en la retina (11.2%), pérdida de la vista (9.9%) y úlceras (9.1%) en una de cada 10 personas diagnosticadas; macrovasculares: Amputaciones se observaron en 5.5%. Como complicaciones adicionales se reportó ardor, dolor o pérdida de sensibilidad en la planta de los pies en 4 de cada 10 diabéticos (41.2%), mientras que 2 de cada 10 no pueden caminar más de 6 minutos sin sentir fatiga (20.4%)¹.

Diabetes Mellitus y complicaciones.

La Diabetes Mellitus se trata de una enfermedad progresiva, silenciosa e irreversible por lo que se requiere un manejo multidisciplinario para su prevención, diagnóstico, tratamiento, control y rehabilitación²; a pesar de los avances en su tratamiento, la prevención de sus complicaciones crónicas micro y macrovasculares¹ sigue siendo un desafío. Reportando las más importantes retinopatía, nefropatía y neuropatía. De esta ultima la neuropatía diabética autonómica es la más común y con frecuencia no diagnosticada, afectando a lo largo de la enfermedad diversos órganos y sistemas entre ellos genitourinario, cardiovascular (20% de los pacientes), y de un 50-70%⁴ de los pacientes presentan alteraciones gastrointestinales como gastroparesia, constipación, diarrea, alteraciones en la motilidad intestinal^l los cuales al estar relacionados a

neuropatía autonómica se ha visto en varios estudios tienen un pobre pronóstico con mala calidad de vida.

El concepto de neuropatía implica que no siempre es una complicación de aparición tardía, por lo que deberá beneficiarse al paciente con un precoz diagnóstico y un adecuado tratamiento⁶.

Neuropatía autonómica.

Se ha reportado que hasta un 15% de los pacientes ya cuenta con algún daño a nivel neuropático al brindarse el diagnóstico de Diabetes Mellitus, esto en relación con la presencia de neuropatía periférica; sin embargo, no se cuenta con una estadística reportada a nivel nacional de la prevalencia de neuropatía autonómica además del sub diagnóstico existente.

Para la valoración de esta, el método de estudios menos invasivo, sensible, reproducible y simple para realizar su diagnóstico, es el test cardiovascular o test de Ewing: El cual se enfoca en medir frecuencia cardíaca obteniendo que una Frecuencia cardíaca en reposo > 100 latidos / minuto es anormal, cuando el paciente yace en decúbito supino y respira 6 veces por minuto; una diferencia en la frecuencia cardíaca de menos de 10 latidos / minuto es anormal, respuesta de la frecuencia cardíaca a la posición donde el intervalo R-R se mide en los latidos 15 y 30 después de que el paciente se para; una proporción de 30:15 de menos de 1.03 es anormal; respuesta de la presión arterial sistólica a la posición donde se mide la presión arterial sistólica se mide cuando el paciente está acostado y 2 minutos después de que el paciente se para si se observa una caída de más de 30 mm Hg es anormal; un QTc de más de 440 ms es anormal; si se encuentran dos o más alteraciones de estas pruebas se puede establecer el diagnóstico de neuropatía diabética autonómica cardiovascular la cual al estar presente se ha asociado hasta en un 60-70% con neuropatía autonómica gastrointestinal y neurovascular.

La neuropatía autonómica visceral es de gran importancia encontrándose las de tipo gastrointestinal que han incrementado su prevalencia en los últimos años, sus manifestaciones más frecuentes son la presencia de gastroparesia y

enteropatía que incluyen presencia diarrea indolora de predominio nocturno, estreñimiento e incontinencia fecal de predominio nocturno.⁷ La alteración en la motilidad intestinal ocasionada por la neuropatía autonómica diabética se ha estudiado debido a que puede ocasionar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO¹), el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano se define como un síndrome muy heterogéneo³ que se caracteriza por un aumento en el número y/o tipo anormal de bacterias en el intestino delgado. La mayoría de los autores consideran que el diagnóstico de SIBO es el hallazgo de $\geq 10^5$ bacterias por ml de aspiración yeyunal proximalⁱⁱ y es por exclusión.

Microbiología y sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal.

La microbiota intestinal normal del estómago y el intestino delgado proximal normalmente contiene pocas bacterias debido a la presencia de acidez gástrica y los efectos del peristaltismo. Los lactobacilos, enterococos, aerobios grampositivos o anaerobios facultativos predominan en concentraciones de 10^4 organismos/ml en el yeyuno medio a distal. En el colon predomina la presencia de *Bacteroides* el cual rara vez se encuentra en intestino delgado proximal. La microbiología del íleon terminal representa una zona intermedia entre la flora aeróbica que se encuentra en el estómago y el intestino delgado proximal y la densa población de organismos anaeróbicos que se encuentran en el colon. La concentración de organismos puede ser tan alta como 10^9 ml e incluye enterobacterias y otros coliformes⁹. Muchos factores restringen el crecimiento de células bacterianas en el intestino delgado, como el papel bacteriostático del ácido gástrico, de las enzimas digestivas, de las sales biliares, del peristaltismo y de la IgA secretora.

El SIBO se caracteriza, en su forma florida, por diarrea y pérdida de peso debido a una mala absorción de nutrientes y algunas vitaminas, entre ellas la vitamina B12; su deficiencia resulta del consumo por microorganismos anaeróbicos. Estudios han identificado 114 cadenas micro aerofilicas *Streptococcus* 60%, *Escherichia coli* 36%, *Staphylococcus* 13%, *Klebsiella* 11% y 117 anaerobios *Bacteroides* 39%, *Lactobacillus* 25%, *Clostridium* 20%⁴.

¹ Por sus siglas en inglés Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)

Diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal.

El diagnóstico de SIBO se definió originalmente por aspiración yeyunal y cultivo de líquido intestinal, sin embargo, esta técnica se considera invasiva, lenta y costosa con limitada aplicación¹⁰. En contraste la prueba de aliento con lactulosa (LBT) es no invasiva, de fácil acceso y aceptable para la mayoría de los pacientes y se basa en el mecanismo por el cual parte del gas producido por la fermentación bacteriana se difunde en la sangre y se exhala rápidamente por la respiración en donde se puede medir¹¹. En pacientes con diabetes la lactulosa es más apropiada porque no aumenta la glucemia disminuyendo riesgo de complicaciones agudas. La prueba de aliento con H₂ de lactulosa fue utilizada por Mendoza et al; quienes validaron la prueba en comparación con cultivos bacterianos de aspirado duodenal, obteniendo una sensibilidad de 85.7% y especificidad del 90.9%.¹² Estos resultados indican el posible uso de la prueba de aliento con H₂ de lactulosa como una adecuada herramienta de detección para SIBO. Otro estudio es el de Faria et al. evaluaron el tiempo de tránsito orocecal y la presencia de SIBO con la prueba de aliento con H₂ de lactulosa mostrando que no hubo asociación significativa entre el tiempo de tránsito orocecal prolongado y SIBO.¹³

A pesar del espectro de manifestaciones gastrointestinales que presentan los pacientes diabéticos pocas veces se realiza la asociación entre SIBO y neuropatía diabética autonómica pues hay pocos datos sobre SIBO en pacientes con Diabetes Mellitus tanto tipo 1 o 2. La importancia del diagnóstico radica en la posibilidad de brindar tratamiento específico mejorando la calidad de vida del paciente. Entre los tratamientos establecidos se encuentran rifaximina de 1200 a 1600 mg /día por 7 días, o tetraciclinas 1000 mg/día por 7 días, amoxicilina ac clavulánico 1500mg/d por 7 días o metronidazol 750 mg/día por 14 días la mayoría de estos medicamentos al alcance de nuestro medio¹⁴.

Al tratarse de una asociación poco considerada, es necesario hacer su diagnóstico para brindar tratamiento médico, así como su relación con otras complicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se efectuó un estudio de casos y controles en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fragua Mouret” Centro Médico Nacional La Raza.

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia que existe entre pacientes diabéticos con sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) y neuropatía autonómica (NA). Para los casos se incluyeron pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 con 5 años mínimo de diagnóstico, de ambos sexos, mayores de 18 años, que autorizaran su participación, se excluyeron pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 con menos de 5 años de o aquellos que contaran con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, endocrinopatías, déficit autoinmune, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y aquellos con ingesta de inhibidores de bomba de protones y antibióticos en un periodo menor de 4 semanas previo a toma de muestras.

Para el grupo control se incluyeron pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 con 5 años mínimo de diagnóstico, sin hallazgo de neuropatía diabética autonómica de ambos sexos, mayores de 18 años, que autorizaran su participación; en relación con los criterios de exclusión fueron los mismos que para el grupo de casos.

Los pacientes fueron elegidos de la clínica de diabetes del Servicio de Endocrinología, se obtuvieron datos en la hoja de recolección de datos y se aplicaron encuestas NIH PROMIS Gastrointestinal, con el fin de evaluar presencia de síntomas gastrointestinales. Posteriormente se realizó medición de prueba de hidrógeno para determinar presencia de sobrecrecimiento bacteriano y realización del Test de Ewing para determinar la presencia de neuropatía autonómica.

Análisis estadístico: Se empleo estadística descriptiva con medidas de tendencia central, media, mediana, desviación estándar, rangos, porcentajes, percentil 25/75 según el comportamiento de las variables; para realizar comparación entre los grupos las variables con distribución no normal se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, y las variables con distribución normal se compararon mediante ANOVA, para variables nominales se utilizó chi-cuadrada y se estableció un valor de $p < 0.05$ como nivel significativamente estadístico para todo el estudio. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa SPSS versión 25.0

RESULTADOS

De los 55 participantes tuvimos que el 70.9% (39) son mujeres y el 20.1% (16) son hombres, la diferencia en el porcentaje entre hombres y mujeres es equitativo en todos los grupos con excepción del grupo con NA y SIBO, sin embargo, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.442$). La edad promedio en los grupos osciló entre 51 – 63 años los anterior sin diferencia estadísticamente significativa. Con respecto a la circunferencia abdominal aquellos pacientes con NA y SIBO presentan una mediana menor que aquellos que presentan neuropatía autonómica, sin embargo, la p se queda limítrofe 0.057. El resto de las variables no tienen significancia estadística como se puede ver en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de grupos con neuropatía autonómica y SIBO en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 n=55

		Neuropatía autonómica n=13	SIBO n=7	Neuropatía autonómica Y SIBO n=22	Ninguna n=13	P
Sexo	Masculino n (%)	3 (23%)	1 (14%)	9 (40%)	3 (23%)	0.442
	Femenino n (%)	10 (77%)	6 (86%)	13 (60%)	10 (76%)	
Edad Medias (±DE)		63 (±11)	51 (±10)	58 (±12)	57 (±9)	0.192
IMC Kg/m²SC Medianas (25/75)		27.14 (25.95-31.58)	27.85 (25.57-30.50)	26.92 (23.52-29.50)	28.19 (26.60-32.34)	0.660
HbA1C % Medias (±DE)		6.9 (±0.7)	6.9 (±0.9)	8.4 (±3.3)	7.2 (±1.0)	0.783
Glucosa mg/dl Medias (±DE)		150 (±20)	150 (±26)	196 (±95)	156 (±27)	0.634
Años de evolución de DM Medianas (25/75)		12 (7-15)	6 (5-14)	10 (6-17)	8 (6-18)	0.796
Circunferencia abdominal Medianas (25/75)		81.1 (76-84)	74 (73-80)	72.5 (68-82)	80 (72-88)	0.057

Hipertensión Arterial n (%)	5 (15.2%)	4(12.1%)	15 (45.5%)	9 (27.3%)	0.307
------------------------------------	-----------	----------	------------	-----------	-------

En la tabla 2 se evidencia que aquellos pacientes con NA tienen mayor prevalencia de SIBO lo anterior con una p 0.047.

Tabla 2.- Asociación de Neuropatía autonómica con sobrecrecimiento bacteriano			
n=55			
SIBO	Con Neuropatía autonómica n=35	Sin Neuropatía autonómica n=20	p
SI	22 (63%)	7 (35%)	0.047*
NO	13 (37%)	13 (65%)	

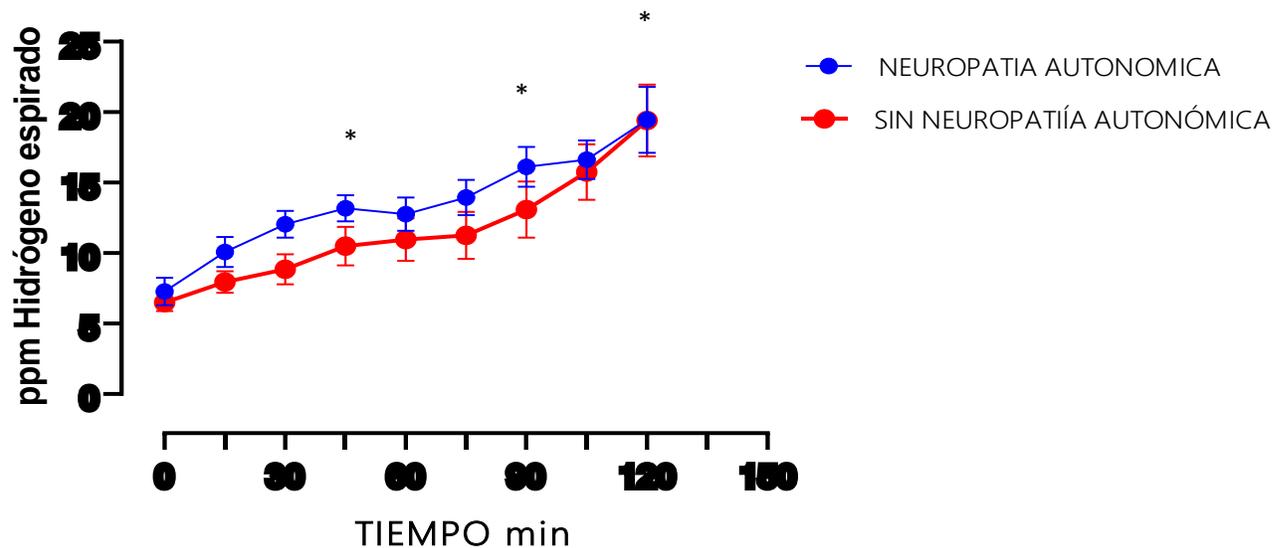
*El estadístico de chi cuadrado es significativo en el nivel $p < 0.05$

Con respecto a las características demográficas y clínicas de pacientes con Diabetes Mellitus 2 con y sin presencia de neuropatía autonómica podemos ver que la única variable con significancia estadística es la presencia de SIBO como se observa en la tabla 3 y grafico 1A.

Tabla 3. Características clínicas de grupos con y sin neuropatía autonómica en pacientes con Diabetes Mellitus 2 n=55				
Variable		Neuropatía autonómica n= 35	Sin neuropatía autonómica n= 20	p
Sexo n (%)	Masculino	12 (75%)	4 (25%)	0.262
	Femenino	23 (59%)	16 (41%)	
Edad años Medias (±DE)		59.69±11.98	54.75±9.39	0.096
IMC Mediana (25/75)		27.09 (23.52-30.86)	28.03 (25.76-31.23)	0.146
HbA1C % Medias (Máx.-min)		7.9 (5.4-18.3)	7.1 (5.8-9.8)	0.511
Glucosa mg/dl Mediana (25/75)		150 (143-174) mg/dl	148 (140-158) mg/dl	0.185
Años de evolución de DM tipo 2 Mediana (25/75)		10 (6-16)	8 (6-16)	0.908

Hipertensión Arterial n (%)	20 (57.1%)	13 (65%)	0.657
SIBO n (%)	22 (75.9%)	7 (24.1%)	0.047*
Reflujo Media (Máx.-min)	60 (72.9-52.1)	63.2 (72.3-53.1)	0.202
Diarrea Media (Máx.-min)	61.6 (91.3-40.6)	63.6 (76.2-40.1)	0.433
Disfagia Media (Máx.-min)	55.5 (70.1-38.3)	57.4 (70.3-33.7)	0.269
Incontinencia Media (Máx.-min)	62.7 (80.8-42.0)	68.7 (87.9-43.8)	0.094
Nausea Media (Máx.-min)	64.6 (79.9-41.1)	67.4 (87.9-50.4)	0.645
Estreñimiento Media (Máx.-min)	64.85 (98.30-53.30)	65.18 (92.20-50.20)	0.856
Dolor abdominal Media (Máx.-min)	66.0 (79.6-55.6)	65.5(96.5-55.6)	0.321
Distensión Media (Máx.-min)	65.3 (92.5-58.1)	65.6 (93.6-56.5)	0.945
*significancia p <0.05			

1 A.- NEUROPATÍA AUTÓNOMICA-SIBO



Ahora bien, se evaluó la diferencia entre grupos con SIBO y sin SIBO para determinar la presencia o ausencia de algún síntoma, encontrando: Aquellos

pacientes con sin SIBO tiene mayor prevalencia de reflujo, disfagia, diarrea e incontinencia en comparación con los que tienen SIBO, lo anterior fue estadísticamente significativo con $p < 0.05$. El resto de las variables como se aprecia en la tabla 4 no presentaron diferencias significativas.

Tabla 4. Características clínicas y síntomas gastrointestinales de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con y sin sobrecrecimiento bacteriano n=55				
Variable		SIBO ausente n= 26	SIBO presente n= 29	p
Reflujo Media (Máx.-min)		63.6 (72.9-55.4)	59.4 (72.3-52.1)	0.039*
Disfagia Media (Máx.-min)		64.5 (91.3-40.1)	60.5 (71.7-48.7)	0.012*
Diarrea Media (Máx.-min)		58.7 (70.3-33.7)	53.9 (59.8-38.3)	0.024*
Incontinencia Media (Máx.-min)		67.7 (84.6-43.8)	63.2 (87.9-42.0)	0.019*
Nausea/vomito Media (Máx.-min)		68.1 (87.9- 41.1)	63.6 (77.5-41.1)	0.154
Estreñimiento Media (Máx.-min)		66.05 (95.70-50.20)	63.89 (98.30-51.50)	0.643
Dolor abdominal Media (Máx.-min)		65.7 (96.5-55.6)	65.9 (74.9-59.0)	0.332
Distensión Media (Máx.-min)		66.3 (93.6-58.0)	64.5 (89.5-56.5)	0.496
Sexo n (%)	Masculino	6 (24%)	10 (34%)	0.362
	Femenino	20 (76%)	19 (66%)	
Edad años Medias (±DE)		60 (±11)	56 (±12)	0.218
IMC Kg/m2/Sc Mediana (25/75)		27.52 (25.95-31.59)	27.00 (24.65-29.50)	0.166
HBA1c % Medias (±DE)		7 (±0.9)	8 (±3)	0.103
Glucosa Mediana (25/75)		151 (143-160)	148 (144-186)	0.075
Años de evolución de Diabetes Mellitus 2 (Mediana 25/75)		11 (6-16)	9 (6-11)	0.806

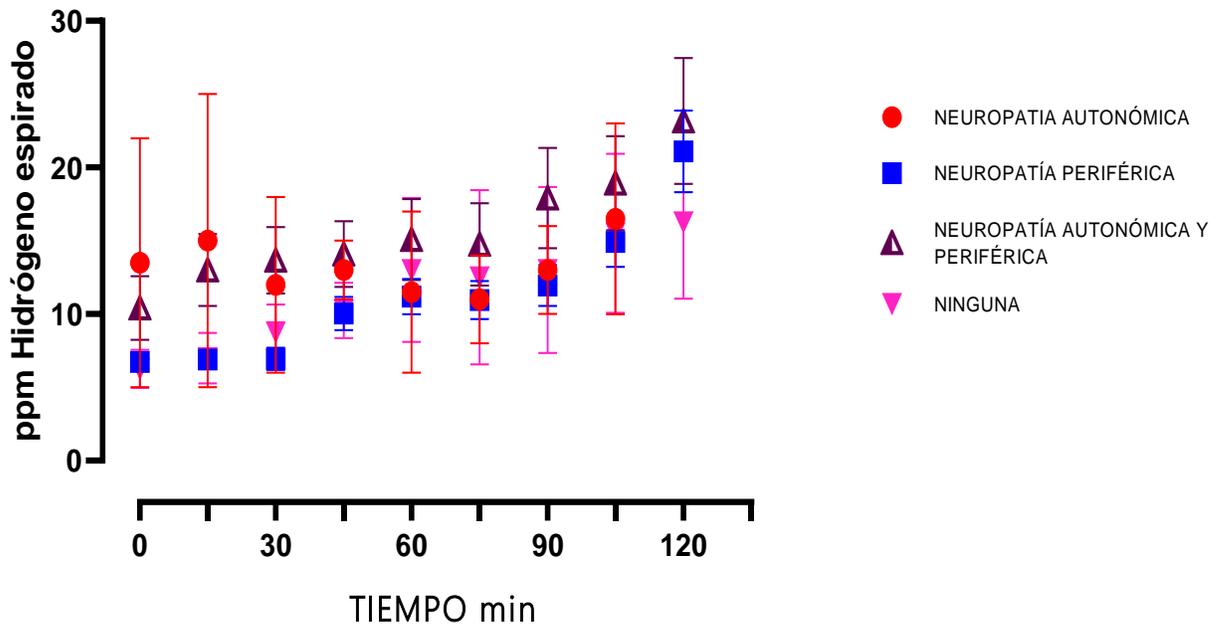
Hipertensión Arterial n (%)	14 (42.4%)	19 (57.65%)	0.378
*significancia p <0.05			

Con respecto a la comparación de características clínicas entre grupos (con NA, sin NA, con NA/periférica y sin NA) sólo la edad presentó diferencias con una p 0.019, en donde podemos ver que el grupo con menor edad fue el de sin neuropatía y el de mayor fue el de NA y periférica. En el resto de las variables no hubo diferencias entre grupos como se puede ver en la tabla 5 y grafico 2B.

Tabla 5. Características clínicas de grupos con neuropatía autonómica y neuropatía periférica en pacientes con Diabetes Melitus 2 n=30						
Variable		Neuropatía autonómica n=2	Neuropatía periférica n=12	Neuropatía autonómica y periférica n=12	Sin neuropatía n=4	P
Sexo	Masculino n (%)	0	1 (8.3%)	4 (33.3%)	2 (50%)	0.223
	Femenino n (%)	2 (100%)	11 (91.7%)	8 (66.7%)	2 (50%)	
Edad Medias (±DE)		59.69 (±11)	59.67±9.7	61±10.9	45±6.6	0.019*
IMC Medianas (25/75)		28.21 (26.95-29.47)	28.7 (27.18-32.15)	27.14 (23.90-31.66)	27.49 (24.86-31.85)	0.573
HbA1C % Medias (±DE)		7.85±2.74	6.97±0.87	6.98±1.01	6.87±.53	0.812
Glucosa mg/dl Medias (±DE)		154.15±26	151±22	152.15±29.2	150.75±14	0.884
Años de evolución de DM Medianas (25/75)		9 (5-12)	11 (6-19)	16 (6-22)	6 (5-7)	0.181
Circunferencia abdominal Medianas (25/75)		72 (68-76)	78 (70-85)	73 (68.3-80)	77 (73.5-89.3)	0.504
Hipertensión Arterial n (%)		20 (57.1%)	16 (66.7%)	8 (61.5%)	1 (25%)	0.427

SIBO n (%)	22 (62.9%)	8 (33.3%)	7 (53.8%)	1 (25%)	0.377
*significancia p <0.05					

2 B.- SIBO-NEUROPATÍA



En la tabla 6 se muestra la prevalencia entre neuropatía autonómica y periférica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, sin que el resultado sea estadísticamente significativo.

Tabla 5. Asociación de Neuropatía autonómica con neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 n=31			
Neuropatía periférica	Con Neuropatía autonómica n=15	Sin Neuropatía autonómica n= 16	p
SI	12 (80%)	12 (75%)	0.739*
NO	3 (20%)	4 (25%)	

*El estadístico de chi cuadrado es significativo en el nivel 0.05

DISCUSIÓN

En el estudio se valoraron un total de 55 pacientes consecutivos, 31 tuvieron todas las evaluaciones, de ellos 15 (48%) presentaron neuropatía autonómica y neuropatía periférica 16 (52%). El sobrecrecimiento bacteriano fue positivo en 63% (22) asociado a neuropatía autonómica, siendo significativamente estadístico ($p = 0.047$) lo cual es mayor a reportado en la literatura; donde diferentes estudios la reportan entre un 41.2⁴ a 44%¹⁶, además se reporta que un 37% de los pacientes presenta neuropatía autonómica sin SIBO mientras que solamente un 35% de los mismo presenta SIBO sin neuropatía autonómica, estos resultados son compatibles con la bibliografía donde se expresa que existe una prevalencia más alta de SIBO en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica¹⁰.

Se observó que la presencia de neuropatía autonómica es más prevalente en el género femenino representando un 77% del total; al igual que la asociación de neuropatía autonómica con SIBO es mayor en este género en un 60% sin llegar a presentar significancia estadística. En cuanto al tiempo de evolución de diabetes mellitus se observó una media de 10 años en pacientes con asociación de neuropatía autonómica y SIBO dato menor a la bibliografía dado que se reportan medias de 14.4 años ± 1.3 ¹⁵. Debemos tomar en cuenta que no solo enfermedades como la diabetes mellitus pueden ocasionar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, la evidencia respalda que la disbiosis intestinal puede relacionarse con enfermedades hepáticas, alcoholismo, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable; dado que aumentan la permeabilidad intestinal propiciando una condición inflamatoria²⁶ razón por la cual este tipo de pacientes fueron excluidos en nuestro trabajo.

De igual forma se valoró hemoglobina glucosilada (HbA1C), glucosa, presencia de hipertensión arterial, presentando la asociación de neuropatía autonómica con SIBO las medias más altas, en el caso de la HbA1C con media de 8.4 (± 3.3)%; siendo muy similar a lo documentado por la asociación americana de diabetes

donde señalan una media de HbA1c $8.4 \pm 0.3\%$ ¹⁵, refiriéndose en el estudio de Ojetti V y Pitocco D³, estos pacientes presentan mayor requerimiento de insulina; mostrándose de igual forma mayor prevalencia de hipertensión arterial con un 45.5%; para índice de masa corporal (IMC), la edad y circunferencia abdominal se observaron mayores medias en pacientes que solo presentaban neuropatía autonómica; al momento, no se encuentran estudios donde se relacionen estas variables con la presencia de neuropatía autonómica; solo 13 pacientes no presentaron ninguna de las dos alteraciones predominando el sexo femenino.

En otro punto se valoró la presencia de síntomas gastrointestinales (Distensión abdominal, Estreñimiento, Dolor abdominal, estreñimiento, náusea, vómito, incontinencia, diarrea, disfagia, reflujo) mediante la realización del cuestionario NIH PROMIS Gastrointestinal¹⁶ sin presentar una significancia estadística para la presencia de neuropatía autonómica.

El sobrecrecimiento bacteriano es una condición clínica caracterizada por un síndrome de malabsorción debido a un aumento de microorganismos en el intestino delgado²⁴ principalmente anaerobios facultativos en una población de 10^{12} UFC/ml²³, reportándose entre los síntomas más comunes están distensión abdominal (61%), diarrea (30%)^{4,22}, mientras que el estreñimiento, la intolerancia alimentaria y el dolor abdominal se distribuyeron por igual en ambos grupos¹⁵; a comparación de nuestros resultados se muestra una significancia estadística en síntomas como reflujo, disfagia, diarrea e incontinencia; siendo mayor la presencia de disfagia. Destacamos que factores como los años de evolución de diabetes mellitus, edad, niveles de HbA1, glucosa, IMC, en este estudio no resultaron ser valores significativos para la presencia de sobrecrecimiento bacteriano ni para neuropatía autonómica, sin embargo en la bibliografía se reporta que el riesgo de presentar SIBO es aproximadamente dos veces mayor entre las personas con obesidad en comparación con las personas sin obesidad e incluso tres veces mayor en

personas de origen occidental, reportándose un cambio en la microbiota intestinal,^{18,25} asociándolo a presencia y mayor severidad de esteatosis hepática^{26,27}.

A pesar de esto, como ya se ha descrito; la presencia de neuropatía autonómica si es significativa en la presencia de SIBO, esto se explica dado que los pacientes también pueden sufrir neuropatía gastrointestinal, por lo tanto, el SIBO puede reflejar la dismotilidad intestinal en pacientes con neuropatía autonómica^{17,20}.

Observamos en pacientes con neuropatía autonómica se presenta mayor número de partículas por millón de hidrogeno espirado en relación con el tiempo (Grafico 1A); con valores más constantes de partículas por millón de hidrógeno espirado en relación al tiempo en pacientes sin neuropatía autonómica siendo mejor al minuto 60; a pesar de que lo más común es tomar la medición 15 minutos después de la toma de lactulosa^{20,24} midiendo partículas por millón de hidrogeno espirado (ppm) mayor de 20 ppm o 10 ppm sobre lo basal para diagnóstico de SIBO²⁰; actualmente se han propuesto criterios para los 60 y 80 minutos en 11.8 ppm y 18.3 ppm respectivamente, encontrando valores significativos, hasta el momento sin ser valores estandarizados²¹. Ante este hecho debemos considerar que los pacientes que presentan neuropatía autonómica es probable que cursen con una disminución del tránsito intestinal lo cual explicaría la elevación en el valor de hidrogeno espirado al final de la prueba; dado que se ha establecido que los cambios agudos en la concentración de glucosa en sangre, tanto hiperglucemia como hipoglucemia tienen un efecto marcado sobre la motilidad intestinal, lo cual hace que el tiempo de transito orocecal tenga un retraso en pacientes diabéticos¹⁹.

Dado que la presencia de diabetes mellitus tiene una amplia gama de complicaciones tanto micro como macrovasculares, una de las más importantes es la neuropatía periférica, en un grupo de pacientes se realizó diagnóstico de esta mediante electromiografía, posteriormente evaluamos una asociación entre la neuropatía autonómica y la neuropatía periférica observándose mayor prevalencia en la asociación de ambas en pacientes del género femenino en un 66.7%, igualmente para variables como hemoglobina glucosilada y años de evolución de diabetes se observa la mayor media para esta asociación. Por otro punto se observa que para niveles de glucosa es mayor la media (154.15 ± 26) en pacientes que solo presentan neuropatía autonómica. Estas variables no mostraron significancia estadística para la asociación de neuropatía autonómica con neuropatía periférica. Al momento la neuropatía periférica es la complicación más común y conlleva a mayor mortalidad y morbilidad llegando a evolucionar a una polineuropatía diabética, es recomendable que pacientes diabéticos con neuropatía periférica se examinen para neuropatía autonómica, ya que existe un alto grado de coexistencia de las dos²⁸.

La edad fue la única variable que mostro significancia estadística en pacientes con neuropatía autonómica y periférica (61 ± 10.9), mostrando mayores medias y de ahí para la presencia de neuropatía autonómica sola (59.69 ± 11); en el estudio de Adamska A⁴ se reporta en el grupo de pacientes con resultado positivo tampoco existe significancia estadística en cuanto a la presencia de neuropatía periférica, sin embargo, no se realiza una asociación entre ambos tipos de neuropatía ni con la presencia de sobrecrecimiento bacteriano.

En otro punto se observa que para pacientes con neuropatía autonómica la mediana en relación tiempo con partículas por millón se ubicó en 15 (5-25) con un percentil 25/75 respectivamente, para pacientes con solo neuropatía periférica fueron 9.5 (5-20), al grupo neuropatía autonómica con neuropatía

periférica 18.50 (5.50-30) y sin ninguna de las dos 10 (8-20) (Grafico 2B); con lo que concluimos que se observa una mejor asociación de datos en pacientes con ambas neuropatías, lo cual es similar a lo reportado en la bibliografía donde reportan un predominio de ambas.^{28,29}

CONCLUSIÓN

El sobrecrecimiento bacteriano tiene mayor prevalencia en pacientes con neuropatía autonómica, esta asociación es predominante en el sexo femenino. Los síntomas predominantes en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano fueron disfagia, diarrea, incontinencia y reflujo; se observó que la presencia de estos, junto con la presencia o ausencia de neuropatía autonómica no se asocia a factores como niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa o años de evolución de diabetes.

La mayor afección de neuropatía periférica y autonómica está asociada a mayor edad del paciente, más que al tiempo de evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

¹Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. En: ENSANUT de Medio Camino, Informe Final de Resultados. Disponible en: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf

²Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl. J. Med.* 2012;367(14):1332-40.

³ Ojetti V y Pitocco D. Small bowel bacterial overgrowth and type 1 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009; 13: 419-42.

⁴Adamska A. Nowak M. Small intestinal bacterial overgrowth in adult patients with type 1 diabetes: its prevalence and relationship with metabolic control and the presence of chronic complications of the disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126 (9): 626-633.

⁵Grace E, Shaw C, Whelan K, et al. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 674-688.

⁶ Rosas Guzmán J, Odriozola A, Davidson JA. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética NEURALAD 2010. Disponible en <http://alad-americalatina.org/wp>

⁷ Maisey A. A Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes. *Diabetes Ther* (2016) 7:379–386

⁸ Bures J. y Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (24): 2978-2990.

⁹ Khoshini, R., Dai, SC., Lezcano, S. et al. *Dig Dis Sci* (2008) 53: 1443.

¹⁰ Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth: Etiology and pathogenesis, Clinical manifestations and diagnosis. Disponible en: <https://www.nature.com>. Acceso el 25 de julio de 2017.

¹¹ Khoshini R, Sun-Chuan D, Lezcano S, et al. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 1443-1454.

¹² Mendoza E, Crismatt C, Matos R, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in children: the use of lactulose in the breath hydrogen test as a screening test. *Biomedica*. 2007; 27: 325-332.

¹³ Faria M, Pavin EJ, Parisi MC, et al. Delayed small intestinal transit in patients with long-standing type 1 diabetes mellitus: investigation of the relationships with clinical features, gastric emptying, psychological distress, and nutritional parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15: 32-38.

¹⁴ Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010 June 28; 16(24): 2978-2990

¹⁵ Zietz B, Lock G, Straub RH, Braun B, Schölmerich J, Palitzsch KD. Small-bowel bacterial overgrowth in diabetic subjects is associated with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. Aug 2000, 23 (8): 1200-1201;

¹⁶ Gastrointestinal Symptoms A brief guide to the PROMIS® Gastrointestinal Symptom Scales. Disponible en www.healthmeasures.net

¹⁷ Rana SV, Sharma S, Malik A, Kaur J, Prasad KK, Sinha SK, Singh K. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013 Sep;58(9):2594-8.

¹⁸ Wijarnpreecha K, Werlang ME, Watthanasuntorn K, Panjawatanan P, Cheungpasitporn W, Gomez V et al. Obesity and Risk of Small Intestine Bacterial Overgrowth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019 Oct 11.

-
- ¹⁹ Rana SV, Malik A, Bhadada SK, Sachdeva N, Morya RK, Sharma G. Malabsorption, Orocecal Transit Time and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Type 2 Diabetic Patients: A Connection. *Indian J Clin Biochem.* 2017 Mar;32(1):84-89.
- ²⁰ Hydrogen Deng Y, Dai N, Fox M. Breath Testing With Measurement of Orocecal Transit for Diagnosis of Small Bowel Bacterial Overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct;14(10):1511-2.
- ²¹ K Sunny J Jr, Garcia CJ, McCallum RW. Interpreting the Lactulose Breath Test for the Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Med Sci.* 2016 Mar;351(3):229-32.
- ²² 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.* 2019 Nov 21.
- ²³ Adike A, DiBaise JK. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Nutritional Implications, Diagnosis, and Management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Mar;47(1):193-208.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1022-3
- ²⁶ Fukui H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases.* 2019 Nov 12;7(4):2-42.
- ²⁷ Sabaté, J., Jouët, P., Harnois, F. et al. High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Morbid Obesity: A Contributor to Severe Hepatic Steatosis. *OBES SURG* 18, 371–377 (2008).

²⁸ Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013 Dec;42(4):747-87.

²⁹ Siao P, Kaku M. A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol.* 2019 Oct;39(5):519-530.

ANEXOS

INDICACIONES PARA PRUEBA DE HIDROGENO EN ALIENTO

- Ayuno mínimo de 12 horas.
- Evitar comer cereales, alcohol, tabaco 24 horas antes.
- No consumir omeprazol, pantoprazol, esomeprazol 4 semanas previas.
- No consumir medicamentos antibióticos (metronidazol, levofloxacino, ciprofloxacino, penicilinas)

Cuestionario de recolección de datos para el estudio "Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal en pacientes con Diabetes Mellitus con y sin presencia de neuropatía diabética autonómica"

FOLIO [][]

NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL:

Edad: [][] años

Sexo: [] 0. Masculino [] 1. Femenino

Antropometría

Fecha	Peso (kg)	Talla (m)	Circunferencia (cm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
[][]/[][]/[][]	[][][]	[][]	[][][]	[][][]	[][][]

Datos clínicos

Tipo de Diabetes Mellitus [] Tipo 1 [] Tipo 2

Tiempo de Evolución: _____ años

→ Tiempo reportado en las notas clínicas: _____

[] 1. Larga evolución [] 2. No se especifica

¿Tiene hipertensión diagnosticada? [] 0. No [] 1. Sí

→ Tiempo reportado en las notas clínicas: _____

[] 1. Larga evolución [] 2. No se especifica

¿El paciente tiene alguna de las siguientes patologías? [] 0. No [] 1. Enfermedad intestino irritable [] 2. enfermedad celíaca [] 3. Uso de antibióticos

→ Tiempo reportado en las notas clínicas: _____

→ Tiempo reportado en las notas clínicas: _____

Datos bioquímicos

	Fecha	Valores
Glucosa (mg/dL)	___/___/___	[][][]
HbA1c (%)	___/___/___	[][][]

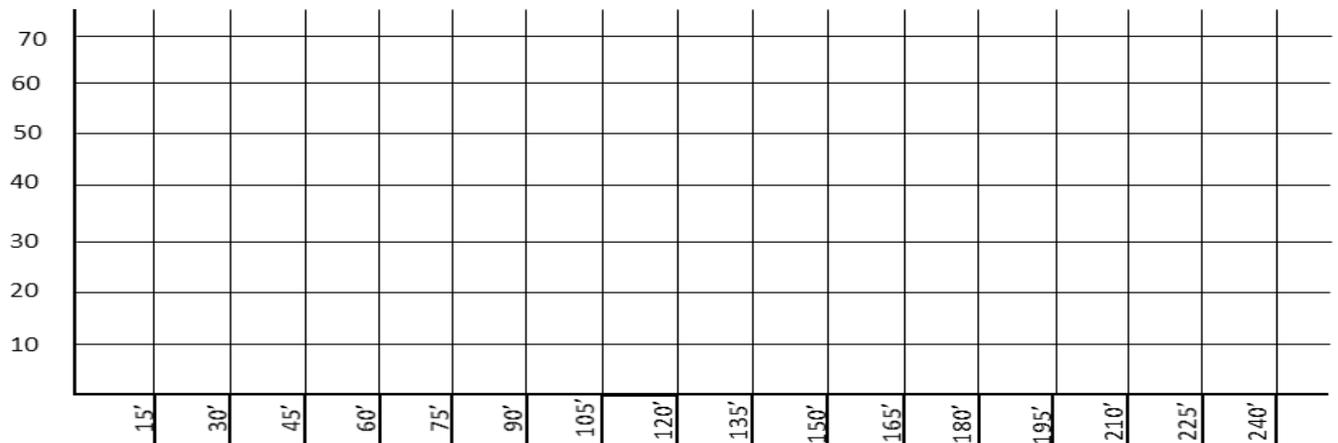
Cuestionario de recolección de datos para el estudio “Prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano gastrointestinal en pacientes con Diabetes Mellitus con y sin presencia de neuropatía diabética autonómica”

FOLIO

SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

HIDRÓGENO ESPIRADO

Basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'



Prueba de Hidrógeno: 1 Positivo >20 ppm 1. Negativa <20 ppm

Neuropatía autonómica:

VARIABLE	ACOSTADO	PARADO	VARIACIÓN
FRECUENCIA CARDIACA			

VARIABLE	INSPIRACION 6 RESPIRACIONES PROFUNDAS	PARADO 6 RESPIRACIONES PROFUNDAS	% VARIACIÓN
FRECUENCIA CARDÍACA			

VARIABLE	TOMA	SENTADO	PARADO	DIFERENCIA de mmHg
TA	1ª	[] [] [] / [] []	[] [] [] / [] []	[] []
	2ª	[] [] [] / [] []	[] [] [] / [] []	[] []
	3ª	[] [] [] / [] []	[] [] [] / [] []	[] []

FC [] [] [] QT [] [] [] QTc [] [] []

NEUROPATIA AUTONOMICA:

- Variación de FC durante la respiración > 10 lpm [] No []
< 10 lpm [] Si []
- Frecuencia cardiaca > 100 lpm [] Si []
< 100 lpm [] No []
- QTc >400 [] [] [] Si []
<400 [] [] [] No []
- Respuesta al cambio postural > 1 [] No []
< 1 [] Si []
- Cambio postural de presión Arterial > 30 mmHg [] Si []
< 30 mmHg [] No []

Neuropatía autonómica [] 1. Sí [] 2. No