

Aplicación clínica de la prueba del hidrógeno espirado para el diagnóstico de intolerancia a la lactosa y sobrecrecimiento bacteriano

Elena Cruz Iglesias¹

Alejandra Fernández Fernández¹

Gracia Valcárcel Piedra¹

Constantino García Bao^{1,2}

Beatriz Gutiérrez Cecchini^{1,2}

Centro:

1Servicio de Análisis Clínicos, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias

2Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo, Asturias

La correspondencia se dirigirá a:

Dra. Beatriz Gutiérrez Cecchini

Laboratorio de Bioquímica, Hospital San Agustín

Camino de Heros 4, 33400 Avilés, Asturias

m.beatrizelisa.gutierrez@sespa.princast.es

Palabras clave:

Malabsorción, intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano, prueba de aliento, hidrógeno

Introducción

La lactosa, principal carbohidrato de la leche, se metaboliza mediante una disacaridasa, la lactasa, presente en el borde en cepillo del enterocito, que cataliza la hidrólisis de lactosa en el yeyuno. La absorción posterior de los monosacáridos resultantes requiere un sistema de transporte activo. El déficit de lactasa es la causa de la malabsorción de la lactosa, que cursa con molestias abdominales inespecíficas, como diarrea, flatulencia o dolor.(1)

El diagnóstico de intolerancia a la lactosa se ha realizado clásicamente tras una prueba de tolerancia oral de lactosa con determinación sérica de glucosa, aunque el criterio

último se basa en la demostración de la actividad catalítica de lactasa en biopsia yeyunal.
(2)

El sobrecrecimiento bacteriano intestinal alto (SB) se caracteriza por la presencia de bacterias en el tracto proximal del intestino delgado en una concentración mayor de 10⁴ bacterias/mL. El SB se asocia a diarrea crónica, síndromes de malabsorción y síndrome de intestino irritable.(3) En cuanto al mecanismo fisiopatológico del SB, el enlentecimiento en el tránsito intestinal da lugar a un éstasis del contenido intestinal que favorece la colonización bacteriana en porciones altas intestinales.

El gold standard diagnóstico del SB sigue siendo el cultivo de aspirado yeyunal o biopsia intestinal, aunque esta técnica plantea numerosos problemas como la toma de muestra, ya que es una técnica invasiva, en la que se hacen necesarios unos requerimientos especiales, así como la heterogénea distribución (parcheada) de la flora bacteriana que puede dar lugar a falsos negativos.(4)

Debido a estas limitaciones se recurre a técnicas indirectas como la prueba de aliento con determinación de hidrógeno espirado, fácil de realizar, no invasiva y mejor tolerada por el paciente, tanto para el diagnóstico de la malabsorción de lactosa como del SB. (5),(6)

La base fisiopatológica de estas pruebas diagnósticas, consiste en la capacidad de las bacterias intestinales de metabolizar disacáridos, dando lugar a la producción de dióxido de carbono (CO₂), hidrógeno (H₂), metano (CH₄), ácidos grasos volátiles y gases aromáticos. En el organismo, los gases H₂ y CH₄ sólo se producen por este mecanismo, por la acción de las bacterias sobre los carbohidratos.

Una vez que las bacterias han fermentado los disacáridos, produciendo H₂ y CH₄, una parte del H₂ es metabolizada transformando el H₂ en CH₄, y otra parte pasa a la circulación sistémica siendo transportada a los pulmones donde difunde a los alvéolos pulmonares eliminándose en la espiración. (7)

Se ha demostrado una buena correlación entre las pruebas con determinación de hidrógeno espirado y las pruebas de sobrecarga oral de lactosa con determinación de glucosa sérica, por tanto, empleando las pruebas de aliento, se evitan las sucesivas venopunciones necesarias en la sobrecarga oral de lactosa. (8)

El objetivo de este trabajo es valorar la utilidad clínica de la prueba de aliento con determinación de H₂ en aire espirado tras administración de diferentes sustratos en el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano y la maladigestión/malabsorción de carbohidratos.

Material y métodos

Se estudiaron retrospectivamente 187 pacientes desde febrero de 2001 hasta junio de 2004 procedentes de los Servicios de Digestivo y Pediatría del Hospital San Agustín de Avilés (Asturias) con diversos cuadros clínicos, diarrea crónica, síndrome de intestino irritable, dispepsia, intolerancia a carbohidratos... 7 de los cuales fueron niños (prueba de intolerancia a la lactosa, IL) y el resto adultos.

A cada paciente se le informó, previa a la realización de la prueba, el tiempo de duración de la misma, así como la importancia de no ingerir líquidos ni alimentos y de prescindir de fumar durante el desarrollo de la prueba. Entre las consideraciones preanalíticas a tener en cuenta se les indicó un ayuno de 12 horas previo y dieta especial libre de legumbres, verduras, frutas y cereales.

A los pacientes con diarrea o tratamiento antibiótico o laxantes en los 15 días previos, se les suspendió la prueba y se les citó posteriormente debido al aclaramiento que se produce en la flora bacteriana intestinal en esas situaciones.

En la prueba de IL se emplearon como sustrato 25 g de lactosa disueltos en 200 mL de agua en adultos, y en niños se les administró lactosa a una dosis de 1g/kg de peso. Se empleó un sensor electroquímico sellado Gastrolyzer EC 60 (Bedfont) y se realizaron determinaciones de H₂ en aire espirado basal, a los 60 minutos de administrar la lactosa y cada media hora después, hasta los 180 minutos. En la realización de la prueba se indicó a los pacientes la forma de expulsar el aire, intentando vaciar el contenido íntegro de los pulmones.

La prueba para el estudio del SB tiene el mismo fundamento, con el mismo sensor, pero se administra otro sustrato no absorbible. En este caso se emplean 10 g de lactulosa disueltos en 200 mL de agua. Se estudiaron 79 casos y se realizaron determinaciones basal, y cada media hora hasta los 210 minutos.

En cuatro pacientes se hizo necesaria la realización de la prueba empleando 70 -100 g de glucosa en 250 mL de agua, como sustrato para confirmar la existencia de sobrecrecimiento bacteriano.

En la prueba de aliento con lactosa el criterio diagnóstico de positividad que se emplea es una elevación por encima de 20 ppm de H₂ sobre el valor basal. Para el diagnóstico de SB en la prueba de aliento con lactulosa y glucosa se empleó como cut-off la presencia de dos máximos de 15 ppm.(9), (10)

Resultados

De los 104 prueba de IL realizados, se obtuvieron un 21 % de positivos y un 72 % de negativos. Entre los casos negativos, hay que incluir pacientes no productores de H₂, en los que no se puede descartar la ausencia de patología a estudio. El 7 % restante corresponde con dos casos en los que el valor basal de H₂ espirado fue mayor de 20 ppm lo que sugiere un SB, y con otros 5 casos, se asumió la preparación incorrecta, ya que los niveles basales fueron de 10 a 19 ppm.

Se realizaron 79 pruebas de SB, encontrándose un 14 % de positivos, y un 62 % de negativos. El 24 % restante corresponde con 15 casos en los que no se observaron incrementos de H₂, probablemente debido a la producción de otros gases no detectables con el sensor empleado. Además, en estos pacientes, no se observaba el incremento final en hidrógeno espirado correspondiente con la llegada del sustrato al colon. En cuatro casos, se hizo necesario realizar la prueba de SB utilizando glucosa como sustrato, en lugar de lactulosa, no encontrándose tampoco ningún positivo. Así mismo, 2 pacientes presentaron valores basales de H₂ superiores a 20 ppm, lo que orientó hacia una sospecha diagnóstica de SB.

En la malabsorción de la lactosa, el patrón que se observa es un incremento mayor de 20 ppm respecto al basal, tras la ingestión de lactosa en cualquier tiempo de medida. La producción de H₂ corresponde al momento en el que el sustrato administrado llega al colon y es fermentado por la flora bacteriana, tiempo éste compatible al tiempo de tránsito orocecal, que se define como el tiempo desde la ingestión del sustrato hasta la aparición de un pico sostenido de H₂ en aire espirado de 10 ppm o más. (11)

En la prueba de aliento con lactulosa, se observa un patrón bifásico con un pico previo entre los 30 - 80 minutos y un segundo pico que corresponde con el tiempo de tránsito orocecal y orienta a una sospecha de SB. (Figura 1)

El análisis conjunto de los datos obtenidos entre los años 2001 y 2004 para la prueba de IL se presenta en la Figura 2a, en la que se representan los cambios medios experimentados en la concentración de hidrógeno espirado tras la administración de lactosa, respecto al basal, tanto para los pacientes con un resultado de la prueba positivo, como para los individuos sanos.

En la Figura 2b, se presentan los datos correspondientes a la prueba de SB. En estos estudios, la interpretación de los resultados es compleja al no evidenciarse en algunas ocasiones el patrón bifásico característico.

Discusión

Las pruebas de determinación de hidrógeno en aire espirado son una alternativa, o complemento, a otras pruebas invasivas en el diagnóstico de IL y SB. Su sencillez, bajo coste y buena tolerabilidad, permiten la instauración de estos estudios en el contexto de un laboratorio clínico, como exámenes junto al paciente.

Una de las ventajas de las pruebas de IL es que permiten confirmar la sospecha clínica de malabsorción de lactosa de forma objetiva, siendo un apoyo más para el clínico, a la hora de recomendar la retirada de productos lácteos de la dieta de un paciente susceptible de padecer la enfermedad. El porcentaje de nuestros resultados positivos en esta prueba concuerda con lo descrito en otros estudios. (12), (13)

En pacientes a estudio, por una posible malabsorción de lactosa, con una prueba de IL positiva, en presencia de clínica compatible con síndrome de intestino irritable, se debe descartar la existencia de falsos positivos, debido a un posible SB. En este caso, la lactosa administrada entra en contacto, precozmente, con las bacterias de porciones altas intestinales debidas al SB, y la elevación de H₂ espirado se atribuye a la actuación de las bacterias sobre la lactosa y no a una patología de malabsorción por déficit de lactasa. (8) La asociación existente entre el síndrome de intestino irritable y la alteración en la prueba de aliento empleando lactulosa como sustrato es ampliamente aceptada. La utilidad clínica de esta prueba es la demostración de SB, ya que el tratamiento antibiótico permite mejorar la sintomatología de los pacientes.(3)

Existe una gran dificultad en la interpretación de los resultados obtenidos de la prueba de aliento con lactulosa, ya que hay muchos casos en los que se presenta un patrón de meseta con elevación precoz de H₂ espirado sin llegar a demostrarse un patrón bifásico. Por otra parte, en los casos en que sí se observa el patrón bifásico, éste puede deberse a un tránsito intestinal acelerado, a SB, o a otras causas, de forma que, en ausencia de cultivo de aspirado o biopsia yeyunal, es complejo hacer una conclusión definitiva.(6)

Los resultados obtenidos en ambas pruebas reflejan un porcentaje de pacientes no productores de H₂ que correspondería con individuos productores de metano u otros gases no detectables con el sensor Gastrolyzer EC 60 (Bedfont); de ahí la necesidad de

emplear un sensor con determinación conjunta de H₂ y metano para evitar este número de posibles falsos negativos. (14)

Bibliografía

1. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 165S-175S
2. Ballabriga A, Moya M, Bueno M, Cornellá J, Dalmau J, Doménech E, Tojo R, Tormo R, Vitoria JC. Recomendaciones a propósito de la intolerancia a la lactosa. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 448-50.
3. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6.
4. Vázquez Carrasco MA. Test del hidrógeno en pediatría. *Gastrum* 1998; 149: 29-30.
5. Metz G, Jenkins DJA, Peters TJ, Newman A, Blendis LM. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet* 1975; 24: 1155-7.
6. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9.
7. Fernández Bermejo M. Bases físicas del test del hidrógeno. *Gastrum* 1998; 148: 13-16.
8. Pimentel M, Kong Y, Park S. Breath testing to evaluate intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2700-4.
9. Rosado JL, Solomons NW. Sensitivity and specificity of the hydrogen breath-analysis test for detecting malabsorption of physiological doses of lactose. *Clin Chem* 1983; 29: 545-8.
10. Martín Carbonero I. Sobrecrecimiento bacteriano. *Gastrum* 1998; 149: 7-14.
11. Rumessen JJ. Hydrogen and methane breath test for evaluation of resistant carbohydrates. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: S77-S90.
12. Baños Madrid R, Salama Benarroch H, Morán Sánchez S, Gallardo Sánchez F, Albaladejo Meroño A, Mercader Martínez J. Malabsorción de lactosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal inactiva: ¿está justificado excluir los productos lácteos a todos los pacientes? *An Med Interna* 2004; 21: 8-10.
13. Fleming SC. Evaluation of a hand-held hydrogen monitor in the diagnosis of intestinal lactase deficiency. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 499-500.
14. Mishkin DS, Mishkin S, Blank D, Yalovsky M. Does the addition of methane determinations increase the yield of hydrogen breath test for sugar malabsorption? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 761.

Figura 1: Patrones de eliminación de hidrógeno en aire espirado tras la administración de sustrato, (a) en un individuo sano o no productor de hidrógeno, (b) en un paciente con malabsorción de lactosa y (c) en un paciente con sobrecrecimiento bacteriano.

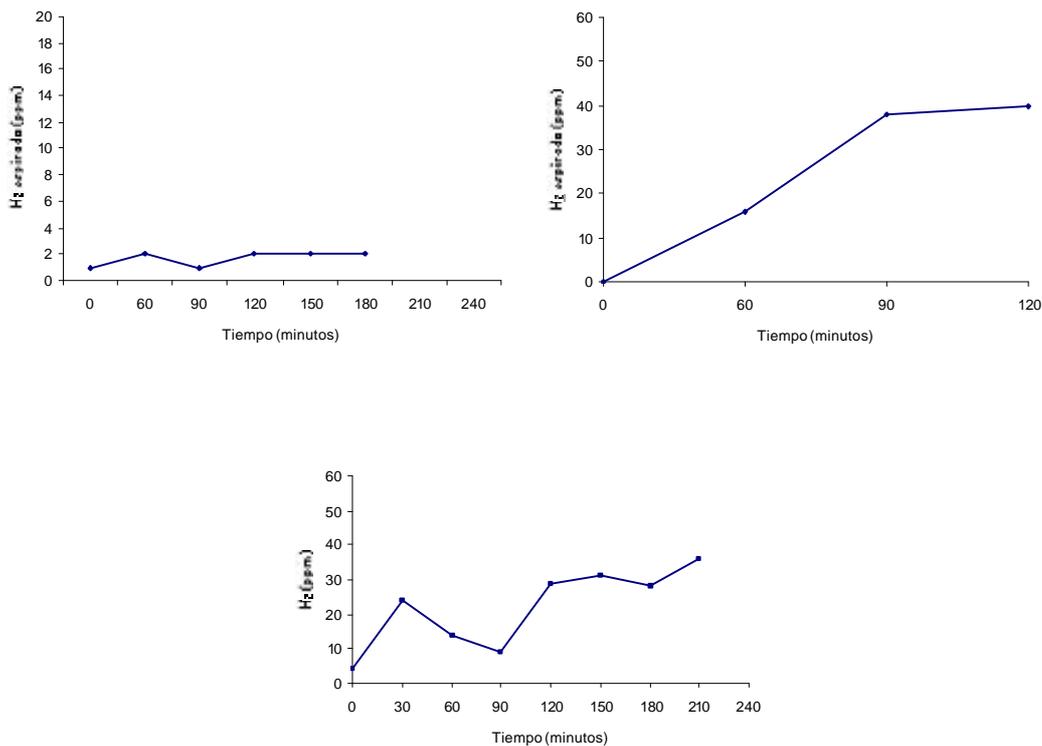


Figura 2: Cambios medios en la concentración de hidrógeno en aire espirado (ppm) tras la administración de sustrato en el conjunto de los sujetos estudiados desde 2001 a 2004, (a) tras administrar lactosa como sustrato y (b) tras administrar lactulosa. (En cada figura, las curvas superiores representan la media de los resultados positivos para las pruebas de IL y SB, y las curvas inferiores la media de los resultados negativos; las barras de error representan el error estándar de la media.)

