

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE ALIENTO EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

V.M. Aguilar-Urbano, A. Pérez-Aisa, I.M. Méndez-Sánchez

Unidad de Digestivo. Pruebas funcionales. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

Introducción

Actualmente se dispone de numerosas técnicas diagnósticas para el estudio de las enfermedades relacionadas con el aparato digestivo. Muchas de ellas son de carácter invasivo, molestas y no exentas de riesgos para el paciente. Dentro del amplio abanico de oferta diagnóstica se encuentran las pruebas del aliento. Estas técnicas no son invasivas, son bien toleradas por el paciente, carecen en general de riesgos y son, además, muy útiles para el diagnóstico de determinadas enfermedades digestivas. Sin embargo, estas pruebas son en general infrutilizadas por los gastroenterólogos.

Las pruebas del aliento detectan la presencia de un isótopo (habitualmente no radiactivo) o una molécula no isotópica (hidrógeno no marcado isotópicamente) en el aire espirado tras la administración, por vía oral, de diferentes soluciones con distintas sustancias marcadas con estos isótopos, y que son sustratos de diferente rutas enzimáticas, lo que ha permitido una aproximación a los mecanismos fisiopatológicos de diversas enfermedades digestivas de una forma indirecta¹. Diferenciaremos según el isótopo utilizado (carbono o bien hidrógeno) varias alternativas para estudiar aspectos concretos de la fisiopatología digestiva.

Pruebas de aliento basadas en la determinación de Carbono

1. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*.

La infección por *H. pylori* representa un factor importante para el desarrollo de ciertas lesiones gastroduodenales, por lo que su identificación es necesaria en la práctica clínica habitual. Los métodos diagnósticos se han dividido tradicionalmente en directos (demostración del microorganismo mediante biopsia gástrica obtenida por endoscopia; siendo ésta la técnica de referencia) e indirectos (se basan en el estudio y detección de ciertas características de la bacteria o de la respuesta inmune del huésped frente a la infección)¹. De entre las técnicas indirectas, destaca la prueba del aliento con urea marcada (PAU), basada en la capacidad del *H. pylori* de producir ureasa, la cual hidroliza una solución de urea previamente marcada con ¹³C ó ¹⁴C, y se produce NH₃ y CO₂. Este último es absorbido y excretado por los pulmones a través del aire espirado. La prueba con ¹³C (isótopo natural y no radiactivo) puede utilizarse, a diferencia de la prueba con ¹⁴C, en niños y embarazadas². La sensibilidad y especificidad diagnósticas de la prueba del aliento son muy elevadas, y se sitúan entre el 90-100%, e incluso con cifras superiores al 95% cuando únicamente se consideran aquellos protocolos metodológicamente más correctos^{2, 3}. La elevada sensibilidad podría ser debida a que la PAU valora la totalidad de la mucosa gástrica, a diferencia de los métodos diagnósticos basados en el análisis de la muestra obtenida por biopsia, que están sujetos a la distribución heterogénea del *H. pylori*. No obstante, el empleo de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los días previos a la realización de la prueba es una causa demostrada de resultados falsos negativos⁴. Se recomienda que transcurran al

CORRESPONDENCIA

V.M. Aguilar Urbano
Unidad de Digestivo. Pruebas funcionales.
Hospital Costa del Sol
Crta. Nacional 340, Km-180. 29600 Marbella. Málaga.

drapereza@hotmail.com

menos 4 semanas desde la finalización de un tratamiento con antimicrobianos hasta la realización de la prueba, y al menos 14 días en el caso de los IBP^{5,6}. La especificidad de la PAU es también excelente, aunque pueden obtenerse falsos positivos como consecuencia de la existencia en el estómago de otras bacterias productoras de ureasa, aunque la relevancia clínica de este hecho parece ser muy limitada¹.

Para confirmar la erradicación de *H. pylori* tras el tratamiento, la prueba que se debe emplear dependerá de la enfermedad de base. La PAU confirma precozmente la desaparición de *H. pylori* tras el tratamiento, a diferencia de las técnicas serológicas, que precisan un período prolongado para objetivar el efecto de la erradicación. Es la técnica de elección cuando no es precisa la gastroscopia, debiéndose comprobar al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento^{1,7}.

2. Diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina.

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es una complicación frecuente de diferentes enfermedades pancreáticas (pancreatitis crónica, fibrosis quística pancreática, pancreatitis aguda grave, cáncer de páncreas), extrapancreáticas (enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn) y tras cirugía pancreática y gastrointestinal⁸. La IPE avanzada se pone de manifiesto a través de la maldigestión de grasas y proteínas con las consecuencias que se derivan de éstas, si bien éstos aparecen cuando existe una pérdida de la función glandular de al menos un 90%. El reconocimiento de la IPE es de gran relevancia clínica, ya que su correcto tratamiento es el único modo de evitar las complicaciones e incluso la mortalidad clásicamente asociadas a los estados de malnutrición⁸. Los paciente con IPE deben ser tratados siempre que presenten grasa fecal > 15 g/día ó esteatorrea sintomática; no obstante datos recientes sugieren que cualquier paciente con maldigestión secundaria a IPE requiere tratamiento enzimático sustitutivo independientemente de su gravedad y de sus manifestaciones clínicas¹³.

En la actualidad existen numerosos métodos para la evaluar la función pancreática exocrina, test directos y test indirectos⁹. Estos últimos se caracterizan por ser más simples y de más sencilla ejecución que las pruebas directas, si bien son menos sensibles para el diagnóstico de los estadios iniciales de IPE. A continuación detallamos estos test, con especial atención al test aliento con Triglicéridos marcados con C¹³ (TG-C¹³), una técnica válida y alternativa para el diagnóstico de IPE.

Los denominados test directos⁹ se basan en la recogida de jugo pancreático mediante intubación duodenal tras la estimulación de la glándula pancreática.

- Test secretina y Test secretina-ceruleína: Consiste en la cuantificación de la secreción pancreática de enzimas y bicarbonato en muestras de jugo duodenal obtenidas mediante intubación duodenal durante la estimulación submáxima del

páncreas con secretina y/o colecistoquinina o ceruleína. Se trata del test más eficaz para el diagnóstico de IPE, pero con el inconveniente de su invasividad, complejidad y elevado coste, por lo que su empleo queda reducido a unidades especializadas.

- Test de Lundh: Consiste en la cuantificación de la secreción pancreática de enzimas tras la estimulación pancreática de una comida de prueba. La eficacia de este test es inferior al anterior por ello no se trata de un test recomendable y, de hecho, ha sido prácticamente abandonado.

Los denominados test indirectos valoran la función pancreática mediante la determinación de la concentración de enzimas pancreáticas en el suero ó heces, ó bien evaluando la capacidad de digestión de la glándula mediante la administración de una comida de prueba, por lo que no requieren intubación duodenal.

- Cuantificación de grasa fecal, conocido como Test de Van de Kamer^{10, 11}: Es el considerado patrón oro. El test consiste en seguir durante cinco días una dieta con un contenido fijo en grasa (entre 80 y 100 g/día) recogiendo la totalidad de las heces durante los últimos tres días. La cantidad de grasa presente en la muestra se determina mediante homogeneización de las heces, hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos en álcali, acidificación, extracción en disolvente y tritación de los ácidos grasos. Se considera patológico si existe eliminación superior a 7,5 gr/día. Dicha prueba tiene importantes desventajas que limitan su uso en la práctica clínica como es la recogida de heces durante 3 días¹¹, el procesamiento posterior y la dificultad de asegurar la ingesta de la grasa adecuada, motivo por el cual se ha relegado a centros específicos y en situaciones clínicas muy concretas.

- Quimiotripsina y Elastasa-1 en las heces: Consiste en la determinación de dichas enzimas en las heces. Ambas sustancias son productos enzimáticos de secreción pancreática que permanecen relativamente estables a través del transporte del tracto gastrointestinal. La determinación de la actividad de la quimiotripsina en heces ha demostrado una buena correlación respecto a las pruebas, mostrando una sensibilidad del 85%. La elastasa-1 tiene un 100% sensibilidad y una especificidad de 93% para insuficiencia pancreática severa, lo cual sugiere una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con quimiotripsina.

- Test pancreolauril: Consiste en administrar una comida de prueba con un marcador (dilaurato de fluoresceína) que es hidrolizado por enzimas pancreáticas y sus metabolitos son absorbidos y medidos en suero. Se ha relegado a centros específicos ya que requieren de unidades de exploraciones funcionales dotadas.

- Test aliento con TG-C¹³: Consiste en la administración oral de sustratos marcados con C¹³ en una comida prueba para valorar IPE^{12, 13, 14}. Estos sustratos son hidrolizados a lo largo del intestino en proporción a la cantidad de actividad de lipasa pancreática liberándose CO₂¹³, que es absorbido y eliminado con el aire espirado. Se cuantifica la eliminación



Figura 1

Espectrofotómetro de infrarrojos.

de CO_2^{13} mediante espectrofotómetro de infrarrojos (**Figura 1**) ó espectrofotómetro de masas. Este test se realiza según unas recomendaciones especiales: 1) Suspender el tratamiento de enzimas pancreáticas 48 horas antes de la prueba, 2) Recomendaciones dietéticas: No ingesta de maíz, seguir una dieta pobre en fibra, evitar alimentos como el pan de trigo integral, pan de centeno, pan de salvado, arroz integral, frutos secos, legumbres, verduras, hortalizas y fruta fresca, 3) Ayunas de 8 horas y no fumar en las 6-8 horas previas, ni en el transcurso de la prueba, 4) El día de realización del test, tomar un comprimido de metoclopramida oral, con el fin de atenuar en la medida de lo posible el efecto de la variabilidad interindividual del vaciamiento gástrico, y transcurridos 15 minutos, recoger dos muestras basales, e ingerir la comida de prueba (2 biscottes de pan (15 g) con mantequilla (20 g) y triglicéridos C^{13} sobre la misma) y un vaso de agua, y cada 30' y por duplicado, recoger muestras de aliento hasta las 6 horas post-ingestión. El análisis se realiza por espectrofotometría de infrarrojos ó masas que mide las concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ y $^{12}\text{CO}_2$ en las pruebas de aliento y aplica las proporciones $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$ de aquellas al universalmente reconocido estándar de isótopos estables PDB (Pee Dee Belemnite) ^{13}C . Se consideran resultados del test el valor máximo de CO_2^{13} en aire espirado y el área bajo la curva durante las 6 horas del test. La recuperación acumulada de CO_2^{13} se considera normal $> 58\%$ con espectrofotometría de masas y $>35\%$ con espectrofotometría de infrarrojos. Estos resultados presentan una correlación altamente significativa con la concentración fecal de grasa, validada por el grupo de Domínguez-Muñoz¹³.¹⁵. Este test de función pancreática permite medir la función pancreática exocrina de un modo rápido, no invasivo y eficaz, y puede ser repetido cuantas veces se considere necesario, de forma que puede ser utilizado no sólo para la detección de IPE sino también para la optimización de su tratamiento

individualizado, por lo que se considera una alternativa válida al test de Van de Kamer¹⁵.

3. Pruebas de aliento para la valoración de la función hepática.

Dado el carácter progresivo de las hepatopatías crónicas, resulta de gran interés intentar el desarrollo de una prueba dinámica que permita al clínico estimar la reserva funcional hepática y definir tanto un pronóstico funcional o vital. Esta valoración funcional podría servir como criterio para determinar el momento preciso de una determinada acción terapéutica. Se han diseñado numerosos métodos que tratan de valorar la función hepática mediante su correlación con diversas rutas metabólicas de predominio hepático. Estas son capaces de confirmar los datos clínico biológicos, de evaluar la actividad de unas rutas enzimáticas concretas y de determinar el impacto de diversas sustancias, farmacológicas o tóxicas sobre una ruta metabólica específica².

- Prueba de aliento en la valoración de la actividad del chito romo P-450. La aminopirina marcada con ^{13}C tiene una demetilación que sólo depende de la actividad de este citocromo por lo que resultaría fácil determinar su actividad, pero no se ha conseguido demostrar una adecuada correlación con el grado funcional Child-Pugh y se han objetivado interacciones con algunos fármacos^{16,17}. Por el contrario, la cafeína marcada con ^{13}C ha demostrado una buena correlación con la escala funcional de Child-Pugh¹⁸ y también se ha utilizado para determinar el fenotipo en el marco de estudios orientados a detectar posibles interacciones farmacológicas relacionadas con citocromo P-450.

- Prueba de aliento en la valoración de la actividad de las enzimas citosólicas: Hay varias moléculas cuyo metabolismo acontece a nivel del citosol del hígado y estas son susceptibles de ser administradas de forma oral o intravenosa para evaluar la función metabolizadora del hígado que estará disminuida en el contexto de la hepatopatía crónica. La tirosina y la fenilalanina marcadas han demostrado estrecha correlación entre la excreción acumulada de ^{13}C -fenilalanina a los 45 minutos y el grado histológico de fibrosis según el sistema METAVIR¹⁹. Se ha empleado la capacidad de eliminación de galactosa para la valoración de la reserva funcional hepática, pero es necesaria la administración intravenosa y repetidas extracciones para su evaluación. La prueba de aliento basada en el metabolismo de la galactosa ha evitado estos inconvenientes y ha demostrado valora pronóstico en la monitorización de la lesión hepática aunque sus inconvenientes estriban en su variabilidad interindividual y en la posible interacción con la hiperglucemia propia de los pacientes diabéticos mal controlados y la interacción con algunos fármacos²⁰.

- Prueba de aliento en la valoración de la actividad de las enzimas mitocondriales: Existen varias patologías cuyo origen estriba en un defecto metabólico de las vías enzimáticas mitocondriales del hígado y cuyo sustrato histológico es la esteatosis microvesicular. Puede suceder en el contexto de la gestación, el síndrome de Reye, la toxicidad mediada

por algunos fármacos (ácido valproico, tetraciclinas) y en el enolismo. Para valorar la actividad de diversas rutas enzimáticas mitocondriales se han desarrollado diferentes pruebas de aliento²¹. El ácido cetioisocaproico marcado con ¹³C ha servido para monitorizar esta función hepática en alcohólicos e incluso para distinguir la esteatosis hepáticas de origen enólico de las de origen no enólico²². La ¹³C-metionina se ha utilizado para monitorizar la función hepática mitocondrial en cirróticos enólicos y en pacientes con hepatopatía de otro origen, o para monitorizar la función hepática en casos de intoxicación aguda por ácido valproico²³.

4. Pruebas de aliento en motilidad gastrointestinal.

Los aspectos de la motilidad gastrointestinal en los que más se ha trabajado son el tiempo de vaciamiento gástrico y el tiempo completo de tránsito orocecal².

- Tiempo de vaciamiento gástrico: Los métodos escintigráficos que se utilizan para su valoración son complicados e incómodos, por lo que se ha desarrollado varias pruebas de aliento que alcanzan una buena correlación con los métodos clásicos de forma cómoda y sencilla. El empleo del ácido octanoico marcado con ¹³C resulta el método más reproducible y menos operador dependiente habiendo sido empleado en estudios con interés fisiopatológico, en estudios en los que se ha determinado la influencia de la cantidad o el comienzo de la ingesta en el vaciamiento gástrico²⁴.

- Tiempo de tránsito orocecal: No hay mecanismos enzimáticos en el intestino que permitan la digestión de un azúcar como la lactulosa, el sorbitol o la propia glucosa así que estos llegan intactos al colon donde son digeridos por la flora produciendo hidrógeno y metano, dos gases que convenientemente marcados pueden permitir estimar el tránsito digestivo²⁵. Pero estos procedimientos pueden presentar inconvenientes técnicos, ya que por sus propiedades osmóticas pueden acelerar el tránsito orocecal por lo que es necesario emplear la menor dosis posible que permita una correlación adecuada con el patrón oro. Recientemente se ha propuesto una prueba de aliento basada en la inulina con hidrógeno marcado, que no presenta los inconvenientes del test de la lactulosa y mantiene buena correlación con los métodos escintigráficos²⁶. Se ha propuesto que la combinación de un test de aliento con hidrógeno marcado con otro basado en el ¹³C-acetato podría aumentar la eficacia de estos procedimientos para la detección de alteraciones motoras digestivas²⁷.

Pruebas de aliento basadas en la determinación de Hidrógeno espirado

1. Pruebas de aliento en la valoración de la malabsorción de hidratos de carbono:

Una de las aplicaciones en las que más se utilizan las



Figura 2

Medidor de Hidrógeno espirado.

pruebas del aliento es para el estudio de la malabsorción de los hidratos de carbono (glucosa, lactosa, fructosa, galactosa). La prueba diagnóstica más empleada para el diagnóstico de la malabsorción de hidratos de carbono es la prueba del aliento con hidrógeno²⁸. Cuando existe un déficit de absorción de un hidrato de carbono, al llegar éste al colon es hidrolizado por la flora intestinal y se libera hidrógeno que se difunde a través de la pared colónica y es expulsado a través de los pulmones por el aire espirado (Figura 2), donde puede medirse. Cifras elevadas de hidrógeno excretado en el aire espirado indican la existencia de una malabsorción intestinal del hidrato de carbono administrado²⁹.

Dado que la producción de hidrógeno en el intestino es un hecho fisiológico en cualquier persona, la preparación previa a la realización de cualquier prueba de aliento que evalúe la eliminación de hidrógeno es de gran importancia. El paciente debe realizar ayuno de 12 horas previo a la realización de la prueba. Se debe prohibir el consumo de hidratos de carbono no fermentables (evitar alimentos integrales, dieta pobre en fibra, pasta, pan, cereales con fibra) durante 24 horas anteriores a la prueba. No fumar desde la noche anterior a la prueba y durante la realización de la misma no podrá beber, comer, fumar ni caminar. Ello permite que el hidrógeno producido en el colon en las horas previas sea eliminado antes de la exploración³⁰.

- Malabsorción de Lactosa: La prevalencia de este trastorno es muy elevado en nuestro país (14-32%), dependiendo de las distintas series²⁹. Lo que se valora es la actividad de la lactasa, enzima propia de las vellosidades intestinales cuya actividad se pierde a lo largo de la vida en un importante porcentaje de individuos europeos; en ellos, la actividad reducida de esta enzima puede dar lugar a diversos

síntomas tras la ingesta de leche, lo que constituye el cuadro denominado intolerancia a la lactosa. Por otra parte, la actividad de esta enzima puede emplearse como marcador de la integridad de la mucosa del intestino delgado, que puede afectarse en diferentes situaciones, como la enfermedad celíaca. El patrón oro sería la cuantificación de la actividad enzimática en biopsias de intestino delgado. El coste y la incomodidad de este procedimiento han dado paso al desarrollo de pruebas del aliento específicas. Otro test muy utilizado es la prueba de tolerancia a lactosa, que consiste en la determinación de glucosa en sangre a los 0, 30, 60 y 120 minutos tras la toma oral de 50 gramos de lactosa, debiendo aparecer normalmente un aumento de 2 mg/dl de glucosa sérica (si el aumento es menor, sugiere malabsorción de lactosa). Pero la sensibilidad y especificidad de dicha técnica son similares a los del test de aliento, además de ser más invasiva e incómoda en su realización, sobre todo en los pacientes del área pediátrica, por lo que todos estos motivos hacen del test de aliento una mejor alternativa³¹. La fiabilidad diagnóstica de esta prueba está influida por distintas variables, como el sustrato empleado (leche o lactosa), la dosis del sustrato, la duración de la prueba, el intervalo de recogida de las muestras de aire espirado, el tiempo de vaciamiento gástrico y la adaptación de la flora intestinal a la exposición crónica a la lactosa^{29, 32}. Actualmente se recomienda la realización de la prueba con una dosis de lactosa de 25-50 gr durante 3 horas y que el paciente realice una dieta libre de lactosa los 7-10 días previos a la prueba^{29, 33}. La sensibilidad de esta técnica diagnóstica alcanza el 95%, con un 5% de resultados falsos negativos²⁹. La realización conjunta de una prueba del aliento con hidrógeno y ¹³C para el estudio de la intolerancia a la lactosa parece que mejora la rentabilidad diagnóstica (sensibilidad 85% y especificidad 65%)³⁴.

- Malabsorción de Fructosa: La intolerancia a la

fructosa, también conocida como malabsorción de fructosa, es un desorden metabólico en el cual la fructosa no es tolerada bien debido a la falta de enzima Fructosa 1-Fosfato Aldolasa. Los síntomas posteriores incluyen dolor abdominal severo y vómitos tras la ingestión de fructosa u otros azúcares metabolizados a través de la fructosa 1-fosfato. En niños con intolerancia hereditaria a la fructosa, por la ingestión prolongada de fructosa conduce finalmente a un fallo hepático y/o renal y a la muerte. El tipo más común de intolerancia a la fructosa es muy similar a la intolerancia a la lactosa. La intolerancia a la fructosa puede ser heredada, pero también juegan un papel factores no genéticos. Como con la intolerancia a la lactosa y otras intolerancias a carbohidratos, la mayoría de personas no tendrá problemas con pequeñas cantidades de fructosa. El umbral para los síntomas varía ampliamente entre los individuos, algunas personas tienen problemas con menos de 1 gramo de fructosa, otras pueden comer fácilmente 20 gramos sin ningún problema. Las personas con intolerancia a la fructosa son generalmente más sensibles a otros carbohidratos no digeribles, como polioles (sorbitol y xilitol), rafinosa (habas) e inulina (polifrufructosa) que las personas normales³⁵. Esta técnica tiene las mismas limitaciones que para el test de lactosa, realizándose en este caso con una sobrecarga oral de fructosa de 25 a 50 gr. Tanto en el test de lactosa como el de fructosa, lo que pretendemos es obtener una curva de hidrógeno espirado. El paciente debe seguir las recomendaciones descritas previamente. Recogemos primero el nivel basal de H₂ espirado y después damos al sujeto la sobrecarga de fructosa. Posteriormente realizamos determinaciones de H₂ espirado cada 30 minutos, para obtener la curva mencionada (**Figura 3**).

Esta es una entidad escasamente sospechada y cuestionada en estudios previos por su alta prevalencia (hasta un 46 %) en sujetos sanos³⁶. Es un trastorno en el cual una

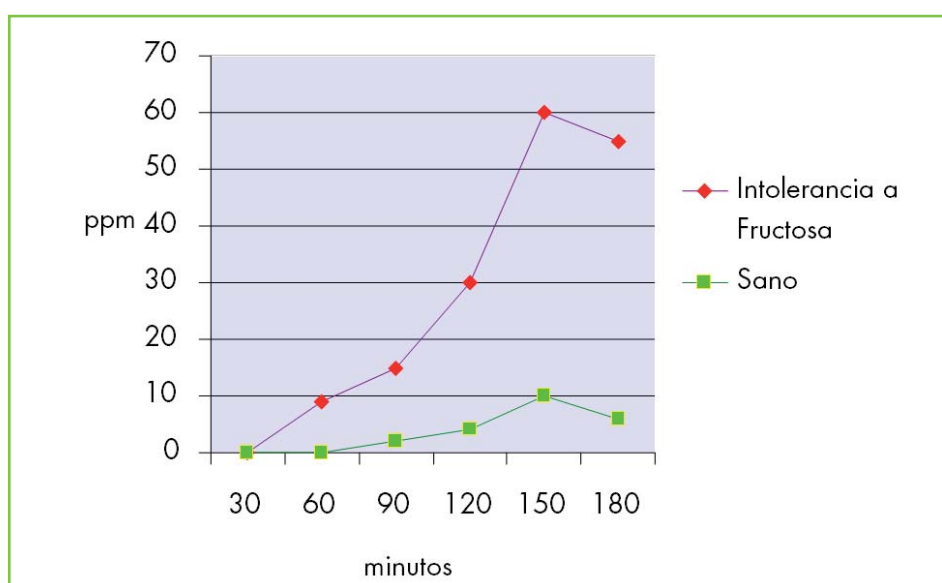


Figura 3

Curva de medición de Test de malabsorción de Fructosa.

persona carece de la proteína necesaria para descomponer la fructosa, un azúcar de las frutas que se presenta en forma natural en el cuerpo. La fructosa artificial se utiliza como edulcorante en muchos alimentos, incluyendo los alimentos y bebidas para bebés. La intolerancia a la fructosa se puede dar en dos tipos de enfermedades. En ambas se produce un rechazo a la absorción de fructosa. En el primer caso, una mutación genética hereditaria impide la metabolización de la fructosa. Esta afección ocurre cuando el cuerpo carece de una sustancia llamada aldolasa B, la cual se necesita para descomponer la fructosa. El cuerpo no puede transformar su material de almacenamiento de energía, el glucógeno, en glucosa y, como resultado, el azúcar en la sangre disminuye y se acumulan sustancias peligrosas en el hígado. Los primeros síntomas de la intolerancia a la fructosa son similares a los de la galactosemia (convulsiones, irritabilidad, ictericia, vómitos), mientras que los síntomas posteriores se relacionan más con la enfermedad hepática. En el segundo caso, se produce una malabsorción intestinal de la fructosa generando dolor intestinal, gases y diarrea, de forma idéntica a la intolerancia a la lactosa. Cuando los síntomas son leves, su diagnóstico es difícil.

2. Valoración de sobrecrecimiento bacteriano

La composición de la flora tiene una gran variabilidad interindividual, aunque para un mismo individuo permanece constante por largos períodos de tiempo. El crecimiento bacteriano intestinal no es anárquico, sino que está regulado in vivo mediante unos mecanismos que controlan y limitan la flora intestinal. La aparición de una proliferación de la flora de tipo colónico en el intestino delgado que produce alteraciones en la digestión y absorción intestinal, clínicamente conforma el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO). En el SIBO la concentración bacteriana aumenta hasta 10⁷-10⁹ CFU/ml en el intestino delgado (bacterias aerobias y anaerobias)³⁸.

El principal mecanismo de defensa contra la sobrecolonización intestinal es la existencia de un flujo unidireccional continuo, orocaudal que depende de una motilidad gastrointestinal preservada. La acidez gástrica es también muy importante para limitar la población bacteriana intestinal, ya que sólo las bacterias más resistentes al ácido (lactobacilos o estreptococos) sobreviven a su paso por el estómago. Otros mecanismos que influyen son: Jugo pancreático, producción de IgA secretora específica (lisozima y análogos de los receptores epiteliales), la propia flora intestinal por interacción con los microorganismos patógenos, factores exógenos (como los antibióticos y otros)³⁹. El SIBO aparece cuando se altera alguno de los mecanismos reguladores de la flora intestinal dando lugar a situaciones favorecedoras (enfermedades de base predisponentes). La pérdida de flujo unidireccional intestinal o éstasis intestinal, es el principal mecanismo favorecedor del SIBO. Suele producirse en el seno de enfermedades o situaciones que provocan un éstasis del contenido intestinal o por otras causas que favorezcan la multiplicación de la flora bacteriana habitual existente. Algunas de estas causas son: trastornos primarios de la motilidad intestinal (pseudoobstrucción crónica idiopática, esclerodermia, neuropatía autonómica diabética o amiloidótica), divertículos

duodenales o yeyunales, estenosis y fístulas intestinales, creación quirúrgica de asas ciegas o reservorios ileales, síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn, pérdida del mecanismo valvular ileocecal, hipoclorhidria (gastrectomizados, vagotomía o inducida farmacológicamente), déficit de IgA (especialmente junto con inmunosupresión farmacológica), malnutrición crónica, carencia de secreción biliar (hepatopatía crónica) o pancreática (pancreatitis crónica), edad avanzada^{2, 38, 39}.

El SIBO puede cursar de forma asintomática pero, en general, desencadena múltiples trastornos. La alteración metabólica más frecuente en el SIBO es la malabsorción de la grasa. La flora desconjuga los ácidos biliares impidiendo la formación de micelas, lo que conlleva la malabsorción de triglicéridos, que se traduce en la aparición de esteatorrea. El SIBO provoca también malabsorción de vitamina B12 y anemia megaloblástica al unirse la cobalamina a las bacterias en el intestino proximal. Además, en el SIBO se incrementan análogos inactivos de la vitamina B12, y aumenta el catabolismo de la vitamina B12 a cobamidas inactivas por acción de algunas bacterias (*Clostridium*, *E coli* y *Propionibacterium*). La absorción de hidratos de carbono también se altera en el SIBO, produciéndose malabsorción, que se debe sobre todo al consumo intraluminal y a la disminución de disacaridasas locales (lactasa y sucrasa). También existe malabsorción proteica por catabolismo intraluminal, disminución de la absorción y aumento de las pérdidas proteicas, lo que conduce a situaciones de hipoproteinemias severas, incluso manteniendo una ingesta adecuada.

Como en la mayoría de los procesos malabsortivos el SIBO se acompaña de diarrea por:

- Exceso de pérdidas intestinales de agua y electrolitos.
- La colonización bacteriana induce producción de secretagogos como los ácidos grasos hidroxilados (por malabsorción de grasa), ácidos orgánicos osmóticamente activos y alcoholes (por malabsorción de carbohidratos) y ácidos biliares desconjugados.
- Aumento de la actividad motora intestinal, estimulada por alcoholes, ácidos grasos hidroxilados y ácidos biliares desconjugados.

Además de los trastornos en la absorción, el SIBO puede provocar otras alteraciones metabólicas como la esteatosis hepática. Experimentalmente se ha demostrado que la inducción de SIBO mediante la práctica de bypass intestinal provoca esteatosis hepática y que mejora con antibióticos. El aumento de la concentración bacteriana intraluminal mantenida a largo plazo se ha relacionado con la aparición de neoplasias del tubo digestivo a través de la producción de sustancias carcinógenas^{42, 43}.

Dada la diversidad de alteraciones que condicionan el SIBO, sus manifestaciones clínicas son muy variadas. El SIBO por sí mismo se manifiesta por diarrea y/o síntomas de malabsorción como pérdida de peso, diarrea, esteatorrea y

cuadros carenciales más o menos desarrollados como ceguera nocturna (déficit de vitamina A), osteomalacia (déficit de vitamina D) o facilidad al sangrado (déficit de vitamina K). La anemia es habitual, generalmente de tipo macrocítico (por déficit de vitamina B12), aunque en ocasiones puede existir componente ferropénico por sangrado digestivo secundario a lesiones en la mucosa. Así, ha servido para justificar los síntomas de dismotilidad que se dan en los pacientes intervenidos de obesidad mórbida mediante un bypass yeyunoileal o la malnutrición de los pacientes gastrectomizados^{44, 45}. Además, recientemente se ha intentado atribuir al SIBO un papel en la génesis de los síntomas que se engloban en el cuadro que conocemos como síndrome de intestino irritable⁴⁵.

La demostración de la existencia de SIBO en pacientes susceptibles de padecerlo ha sido tradicionalmente complicada desde el punto de vista técnico, ya que requiere de intubación intestinal, aspiración de contenido intestinal y su cultivo en diferentes medios. Los resultados son de difícil interpretación clínica, ya que el punto de corte en cuanto al número de colonias necesarias para el diagnóstico de SIBO ha sido debatido⁴⁰. El cultivo cuantitativo del aspirado intestinal es el procedimiento considerado de referencia y debe realizarse tanto en medio aerobio como anaerobio. El paciente debe estar en ayunas y no haber recibido antibióticos al menos en las dos semanas previas. Los tubos para la aspiración tienen que estar libres de sustancias antibacterianas y es preferible que sean de pequeño calibre, ya que los primeros volúmenes que se aspiran (2-3 veces el volumen del tubo) se desechan para evitar la presencia de contaminantes. El aspirado intestinal se cultiva lo antes posible para facilitar el cultivo de anaerobios y hay que realizarlo en varios medios para permitir la identificación de los microorganismos. Al realizar el cultivo cuantitativo se considera positivo cuando crecen más de 10⁵ CFU/ml.

Los métodos indirectos se basan en demostrar la existencia de un aumento del metabolismo bacteriano. La única fuente de hidrógeno intestinal son las bacterias que colonizan el intestino, y este gas es un marcador importante para la identificación del SIBO y base del diagnóstico de esta enfermedad mediante pruebas de aliento de eliminación de hidrógeno. Existen distintas pruebas del aliento con hidrógeno para detectar el SIBO en el intestino. Las más comunes emplean, como sustrato, lactulosa, lactosa, glucosa y fructosa. La glucosa es, en teoría, un buen sustrato para estas pruebas, y se ha mostrado útil incluso en pacientes con gastrectomía previa y tránsito intestinal rápido. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad no son muy altas (62 y 83%, respectivamente). La lactulosa, al no absorberse en el intestino delgado, muestra en la prueba de hidrógeno un único pico colónico. La sensibilidad y la especificidad de la prueba del hidrógeno con este sustrato (68 y 44%, respectivamente) son menores que con la glucosa⁴¹. En cualquier caso, dado que la producción de hidrógeno en el intestino es un hecho fisiológico en cualquier persona, la preparación previa a la realización de cualquier prueba del

aliento con hidrógeno es de gran importancia. La preparación del paciente es la misma que para los otros test de aliento en los que se utilice la determinación de hidrógeno, al igual que el protocolo de recogida de las muestras. Se administran 10 gramos de lactulosa, y se recoge aire espirado en situación basal y cada 20 minutos tras la administración hasta las 3 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2000; 23:135-43.
2. Gisbert JP, González-Lama Y. Pruebas del aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28: 407-16.
3. Parente F, Bianchi Porro G. The [¹³C]-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: which procedure and which measuring equipment? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 803-6.
4. Gisbert JP, Pajares JM. ¹³C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20:1001-17.
5. Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig*. 1999; 91: 777-84.
6. Martín de Argila C, Boixeda D. Consideraciones prácticas para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 386-91.
7. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11 Suppl 1: 11-20.
8. Stevens T, Conwell D. Pancreatic exocrine function tests. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2008.
9. Arvanitakis C, Cooke AR. Diagnostic tests of exocrine pancreatic function and disease. *Gastroenterology*. 1978; 74(5 Pt 1):932-48.
10. Van de Kamer JH, Ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*. 1949; 177:347-55.
11. Aparisi L, Martínez-Costa C, Calvete J, Sabater L. ¿Aún es necesaria la manipulación de las heces?. Elastasa fecal vs quimotripsina fecal. En: *Enfermedades del páncreas. Pancreatitis crónica*. Domínguez E, Iglesias JE (eds). La Coruña: Congrega; 2001. Pág 95-104).
12. Adamek RJ, Bödeker C, Szymanski C, Hagemann D, Pfaffenbach B. [¹³C]-mixed triglyceride CO₂ exhalation test. Investigation with an isotope selective, non dispersive infrared spectrophotometer of indirect function of the exocrine pancreas]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(5):103-8.
13. Iglesias-García J, Vilariño M, Iglesias-Rey M, Lourido V, Domínguez-Muñoz E. Accuracy of the optimized ¹³C-Mixed Triglyceride Breath test for the diagnosis of steatorrhea clinical practice. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl 1): A-631.
14. Martynchuk A.A, Parunyan L.M, Chichula Y.V. Clinical evaluation of ¹³N-Mixed triglyceride breath test in diagnostic of exocrine pancreatic function in patient with chronic pancreatitis. *Gut* 2003; 52 (Suppl VI): A-169.

15. Dominguez-Muñoz E, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. C13-Mixed Triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(4): 484-8.
16. Mion F, Queneau PE, Rousseau M, Brazier JL, Paliard P, Minaire Y. Aminopyrine Breath test: development of a 13C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:931-8.
17. Opekun AR Jr, Klein PD, Graham DY. [13C] Aminopyrine breath test detects altered liver metabolism caused by low dose oral contraceptives. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 2417-22.
18. Park GJ, Katelaris PH, Jones DB, Seow F, Le Couteur DG, Ngu MC. Validity of the 13C-caffeine breath test as a noninvasive quantitative test of liver function. *Hepatology* 2003; 38: 1227-36.
19. Ishii Y, Suzuki S, Kohno T, Aoki M, Ito A, Takayama T. L-[1-13C] phenylalanine breath test reflects histological changes in the liver. *J Surg Res* 2003; 114: 120-5.
20. Herold C, Ganslmayer M, Ocker M, Zopf S, Gailer B, Hahn EG. Inducibility of microsomal liver function may differentiate cirrhotic patients with maintained compared with severely compromised liver reserve. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 445-9.
21. Candelli M, Cazzato IA, Zocco MA, Nista EC, Fini L, Armuzzi A. 13C-breath test in the study of mitochondrial liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:23-31.
22. Mion F, Rosseau M, Brazier JL, Minaire Y. Human hepatic macrovesicular steatosis: a noninvasive study of mitochondrial ketoisocaproic acid decarboxylation. *Metabolism* 1995; 44: 699-700.
23. Spahr L, Negro F, Leandro G, Marinescu O, Goodman KJ, Rubbia-Brandt L. Impaired hepatic mitochondrial oxidation using the 13C-methionine breath test in patients with macrovesicular steatosis and patient with cirrhosis. *Med Sci Monit* 2003; 9: CR6-11.
24. Sarnelli G, Canepel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-8.
25. Pimentel M, Mayer AG, Park S, Chow EJ, Hasan A, Kong Y. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 86-92.
26. Geboes KP, Luybaerts A, Rutgeerts P, Verbeke K. Inulin is an ideal substrate for an hydrogen breath test to measure the oro-cecal transit time. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 721-9.
27. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Sasajima M, Miki K. Efficacy of lactulose plus 13C-acetate breath test in the diagnosis of gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol* 2002; 37: 442-8.
28. Argila-Prados CM, Rodríguez-Gandía M. Pruebas del aliento en gastroenterología. *GH* 2006; 5(4): 178-181.
29. Casellas F, Malagelada JR. Applicability of short hydrogen breath test for screening of lactose malabsorption. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1333-8.
30. Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H₂ excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987; 92: 383-9.
31. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93-103.
32. Koetse HA, Vonk RJ, Pasterkamp S et al. Variations in colonic H₂ and CO₂ production as a cause of inadequate diagnosis of carbohydrate maldigestion in breath tests. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 607-11.
33. Romagnoulo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113-26.
34. Koetse HA, Stellaard F, Bijleveld CMA et al. Non-invasive detection of low-intestinal lactase activity in children by use of a combined 13 CO₂/ H₂ breath test. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 35-40.
35. Wales JK, Primhak RA, Rattenbury J, Taylor CJ. Isolated fructose malabsorption. *Arch Dis Child* 1990; 65: 227-9.
36. Skoog SM Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 May; 20(5): 505-511.
37. Robert SH, James O, Jarvis EH. Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop": a cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977; II: 1193-95.
38. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979; 76: 1035-55.
39. Romagnoulo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113-26.
40. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-9.
41. Giannella RA, Rout WR, Toskes PP. Jejunal brush border injury and impaired sugar and amino acid uptake in the blind loop syndrome. *Gastroenterology* 1974; 67: 965-74.
42. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbaosa Saldivar JL, Carroll HJ. Lactic acidosis in a man with the short bowel syndrome. *N Eng J Med* 1979; 301: 241-52.
43. Venturi M, Zuccato E, Restelli A, Mazzoleni L, Mussini E, Doldi SB. Utility of Hydrogen and Methane Breath Tests in Combination with X-Ray Examination after a Barium Meal in the Diagnosis of Small Bowel Bacterial Overgrowth after Jejunio-Ileal Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg* 1994; 4: 144-8.
44. Livonen MK, Ahola TO, Matikainen MJ. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy. Comparison of a jejunal pouch with Roux-en-Y reconstruction in a prospective random study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 63-70.
45. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; 292: 852-8.