

Aplicabilidad de las «pruebas de aliento» al diagnóstico de patología digestiva

M. C. Martínez Martínez^a y T. Parra Cid^b

^aServicio de Análisis Clínicos. ^bUnidad de Investigación. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Las «pruebas de aliento» basadas en la medida de gases en aire espirado son una alternativa al estudio de alteraciones metabólicas y funcionales en gastroenterología. Se clasifican en dos grupos en función de la molécula analizada y de si el sustrato está o no marcado isotópicamente: prueba de H₂ y/o CH₄ (malabsorción de azúcares, sobrecrecimiento bacteriano, etc.) y prueba de ¹³CO₂ (infección por *H. pylori*, función pancreática exocrina, etc.).

Martínez Martínez MC, Parra Cid T. Aplicabilidad de las «pruebas de aliento» al diagnóstico de patología digestiva. *Rev Clin Esp.* 2006;206(5):233-5.

Las «pruebas de aliento» basadas en la medida en aire espirado de diferentes gases (H₂, CH₄ o CO₂) representan una buena alternativa para el estudio de alteraciones metabólicas y funcionales en el campo de la gastroenterología. Estas pruebas son específicas, sensibles, sencillas e incruentas, pudiendo clasificarse en dos grandes grupos en función de la molécula gaseosa analizada y de si el sustrato empleado está o no marcado isotópicamente.

Pruebas de aliento basadas en la medida de H₂ y/o CH₄

Por cromatografía de gases se determina la cinética de eliminación de las moléculas de H₂ y/o CH₄ resultantes del metabolismo bacteriano intestinal sobre diferentes carbohidratos. Su utilidad se extiende al diagnóstico de malabsorción de lactosa y otros azúcares (sacarosa, sucrosa, fructosa, glucosa, galactosa, sorbitol, etc.), evaluación de la integridad de la mucosa intestinal¹, sobrecrecimiento bacteriano (SB), cálculo del tiempo de tránsito intestinal, etc.

Diagnóstico de malabsorción de carbohidratos²

Se administra oralmente el azúcar cuyo metabolismo se quiere estudiar y se observa si hay aumento en las 3 horas postingestión en los niveles de los gases; un pico a partir de 1,30-2 horas postingestión sugiere que no ha habido metabolismo fisiológico completo

Correspondencia: T. Parra Cid.
Unidad de Investigación.
Hospital Universitario de Guadalajara.
C./ Donante de Sangre, s/n.
19002 Guadalajara.
Correo electrónico: trpaci@sescam.jccm.es

Aceptado para su publicación el 21 de octubre de 2005.

Utility of «breath test» in diagnosis of digestive diseases

The «breath test» based on the measurement of gases in expired air are an alternative to the study of metabolic and functional alterations in gastroenterology. They are classified into two groups based on the molecule analyzed and if the substrate is isotopically labelled or not: H₂ and/or CH₄ test (malabsorption of sugars, bacterial overgrowth, etc.) and ¹³CO₂ test (infection by *H. pylori*, exocrine pancreatic function, etc.).

del sustrato y que éste ha alcanzado el colon donde ha sido hidrolizado por la flora colónica con producción de gas (fig. 1).

Determinación de la integridad de la mucosa intestinal¹

Se administra xilosa (absorción pasiva en mucosa no dañada), que será metabolizada, con eliminación de gases, por las bacterias del intestino grueso si su absorción no ha sido completa².

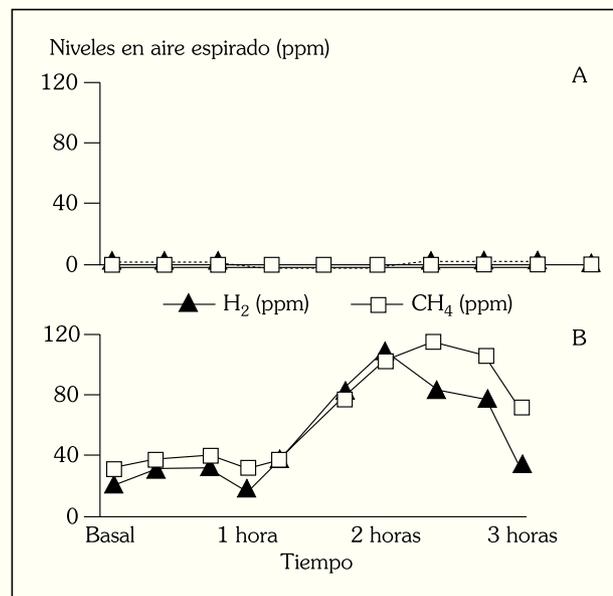


Fig. 1. Análisis de malabsorción de lactosa por cromatografía de gases. Eliminación de gases en aire espirado tras ingesta de 25 g de lactosa en: A: sujeto sin, y B: sujeto con «intolerancia a la lactosa».

Diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano y medida del tránsito intestinal

Se administra un carbohidrato no absorbible (lactulosa) y el tránsito es el tiempo que tardan en liberarse moléculas gaseosas como consecuencia de que el sustrato ha entrado en contacto con la flora bacteriana³. Una eliminación anterior a 1,30 horas postingestión del sustrato sugiere SB^{2,4}.

Estas pruebas son rápidas, no invasivas y fáciles de realizar, pero para que su interpretación sea correcta⁵ es absolutamente necesario el cumplimiento de una serie de pautas en la preparación del paciente: ayuno de 8 horas y no ingestión de alimento, ni ejercicio físico, ni fumar, ni dormir durante la prueba; la comida previa a la prueba debe incluir cantidades moderadas de carbohidratos no fermentables (pasta, pan, etc.) y es necesario un lavado con antiséptico bucal previo al inicio. El respeto de estas pautas se traducirá en niveles basales de gases más bajos de 10 ppm². Valores entre 10-20 ppm harán sospechar ayuno incompleto o ingestión de comida de digestión lenta previa a la prueba y gases que excedan los 20 ppm alertarán sobre un posible SB. Otras causas de niveles basales altos son⁶: vaciamiento gástrico incompleto, infección por *Helicobacter pylori*, contaminación de la muestra con bacterias de la orofaringe⁷, etc.

La administración previa de antibióticos (erradican o disminuyen el volumen de la flora colónica⁸), el uso de laxantes y enemas (reducen el tiempo de permanencia de los carbohidratos en el colon⁴ y provocan disminución del pH colónico⁹ relacionado con menor producción de H₂) y los estados de hiperventilación (causan dilución del aire tidal residual disminuyendo los niveles de H₂/CH₄⁶) pueden ser causa de falsos negativos. La ingestión excesiva de comida o comida de digestión lenta¹⁰ previa a la prueba, fumar cerca del cromatógrafo y dormir durante la prueba⁶ pueden ser causa de falsos positivos.

Pruebas de aliento basadas en la medida de CO₂

El CO₂ es liberado de forma fisiológica por el metabolismo celular, por lo que es necesario emplear una técnica que sepa diferenciar esas moléculas de las que provienen del sustrato cuyo metabolismo queremos estudiar. Para ello se emplean sustratos con átomos marcados, de forma que las moléculas de CO₂ liberadas del mismo puedan identificarse y cuantificarse independientemente de las que sintetizan las células de manera fisiológica. Inicialmente se empleaba ¹⁴C para marcar los sustratos, pero los inconvenientes de las sustancias radiactivas y los requerimientos de instalaciones especiales¹¹ han provocado que se sustituya por ¹³C, un isótopo estable y no radiactivo. El análisis se realiza por espectrometría de masas.

Diagnóstico de infección por Helicobacter pylori (urea breath test [UBT])

Descubierta por Graham et al¹² en 1987, esta técnica aprovecha la capacidad ureásica de la bacteria que

al ponerse en contacto con un sustrato de urea-¹³C lo metaboliza liberando NH₃ y moléculas de ¹³CO₂ que tras pasar a sangre son conducidas a los pulmones desde donde se elimina una parte en el aire espirado; este proceso no puede ocurrir en ausencia de la bacteria⁵. Es una prueba no invasiva, más barata que la biopsia y evita los falsos negativos provocados por los errores de muestreo consecuencia de la distribución «parcheada» del *H. pylori* en la mucosa gástrica. Pueden ocurrir falsos positivos provocados por flora orofaríngea⁶ o por SB de bacterias productoras de ureasa. Un tratamiento con antibióticos, sales de bismuto o antiácidos debe evitarse los 15 días previos a la realización de la prueba para evitar falsos negativos, y tras tratamiento es necesario esperar 4-6 semanas antes de confirmar la erradicación¹³; otros falsos negativos pueden producirse en sujetos gastrectomizados o con aclorhidria. La S y E de la prueba es de un 90%-100%¹⁴.

La prueba está indicada para documentar erradicación tras tratamiento, diagnóstico de infección en niños, embarazadas, en pacientes que puedan tener complicaciones graves con la realización de una biopsia y en sujetos que no presenten síntomas de ulceración péptica¹⁵.

Diagnóstico de la función pancreática exocrina

Se estudia el metabolismo de distintos sustratos marcados con ¹³C (mezcla de triglicéridos, ¹³C-octanoato de colesterol, trioleína, trioctanoína, tripalmitina⁶) que requieren la participación de la enzima pancreática lipasa para su absorción, escisión y eliminación de moléculas de ¹³CO₂ (fig. 2), cuyo nivel en aire espirado nos permitirá valorar su actividad enzimática; valores bajos se asocian a disfunción pancreática incluso en ausencia de esteatorrea y permite diferenciar si ésta, en caso de que exista, está asociada o no a enfermedad pancreática. La prueba es útil para seguimiento de la evolución de la enfermedad pancreática y monitorización y optimización de la terapia de reemplazamiento enzimático¹⁶.

Causas de falsos positivos son: vaciamiento gástrico lento y poco tiempo de contacto entre comida de la prueba y secreciones pancreáticas, daño masivo de la mucosa intestinal, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, enfermedades hepáticas, enfermedad pulmonar grave, enfermedad tiroidea, etc.⁵. Falsos negativos únicamente se han referido en enfermedad pancreática moderada con valores de excreción de ¹³CO₂ acumulados próximos al punto de corte; se recomienda repetir la prueba si existe una clara sospecha de enfermedad pancreática¹⁷.

Estudio del vaciamiento gástrico¹⁸

Se mide el enriquecimiento en ¹³C del aire espirado tras administración de sustratos cuyo metabolismo está limitado por su paso físico a través del estómago: ¹³C-bicarbonato, ¹³C-acetato y ¹³C-glicina para el estudio de vaciamiento de semisólidos y líquidos y ¹³C-octanoato para el vaciamiento de sólidos¹⁹.

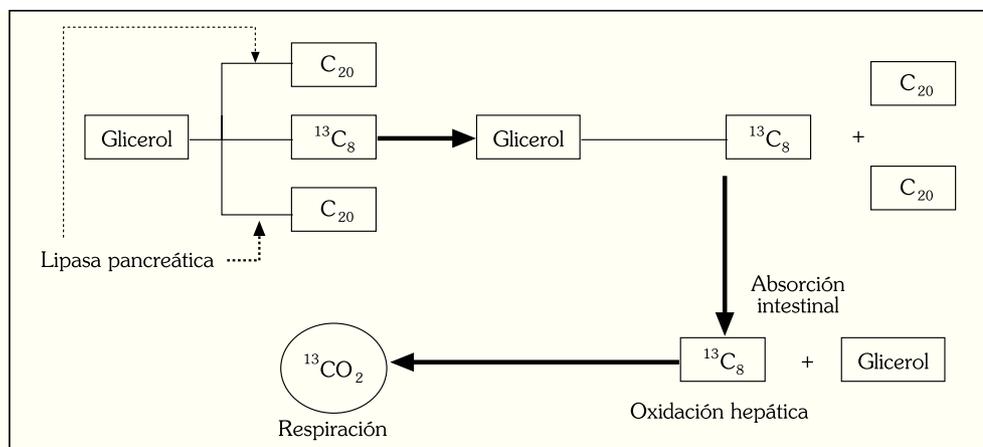


Fig. 2. Principio de la prueba de aliento con triglicéridos mixtos marcados (^{13}C -MTG).

Detección de sobrecrecimiento bacteriano (SB)

Las sales biliares son derivados de colesterol (ácido cólico, desoxicólico o querudesoxicólico) combinados con taurina o glicina y con Na^+ , cuya función es la formación de micelas con moléculas grasas (fosfolípidos, triglicéridos y colesterol y sus ésteres) que permiten su correcta degradación y absorción en intestino delgado; una vez cumplida su misión las sales biliares son absorbidas y trasladadas por la vena porta a hígado.

La presencia de bacterias en intestino delgado provoca la hidrólisis del enlace con la glicina o taurina y la consecuente digestión y degradación de sus componentes provocando la liberación de moléculas de CO_2 , que estarán marcadas con ^{13}C si el sustrato suministrado así lo estaba. La cantidad de sales que se reciclan a hígado estará disminuida si existe una situación de malabsorción.

Otras pruebas basados en la medida de niveles de $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado son: metabolismo de aminoácidos, cálculo del agua corporal y determinación de la capacidad oxidativa del hígado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Mateo Regadera M. Malabsorción intestinal. En: Farreras Rozman, editor. Medicina Interna. 14.ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt, SA; 2000.
2. Hamilton LH. Breath tests gastroenterology. Second ed. QuinTron Instrument Company, 1998.

3. Vazquez-Olivencia W, Shah P, Pitchumoni CS. The effect of red and black pepper on orocecal transit time. *J Am Coll Nutr.* 1992;11(2):228-31.
4. Solomon NW, García R, Schneider R, Viteri FE, Kaenel VA. Hydrogen breath test during diarrhea. *Acta Paediatr Scand.* 1979;88:171.
5. Romagnuolo MD, Schiller D, Bailey RJ. Using breath test wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(5):1113-26.
6. Vázquez Carrasco MA. Valor de las pruebas de aliento en patología digestiva: test de hidrógeno espirado (II). *Gastrum.* 1998;149:7-14.
7. Thompson DG, O'Brien JD, Hardie JM. Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology.* 1986;91(4):853-60.
8. Metz G, Jendins DL, Peters TJ, Newman A, Blendis LM. Breath hydrogen as a diagnostic method for pylolactasia. *Lancet.* 1975;1(7917):1155-7.
9. Perman JA, Modler S, Olson AC. Role of pH production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. *Studies in vivo and in vitro.* *J Clin Invest.* 1981;67:643.
10. Solomons NW. Evaluation of carbohydrate absorption: the hydrogen breath test in clinical practice. *Clin Nutr J.* 1984;3:71-8.
11. Ghos Y, Rutgeerts P, Hiele M, Vantrappen G. Use of stable isotopes in gastroenterology: $^{13}\text{CO}_2$ breath tests. *Klin Em.* 1988;52:61.
12. Graham D, Klein PD, Alpert JR, Opekun LC, AR & Boutton TW. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea breath test. *Lancet.* 1987;1:1174-7.
13. Chey WD, Metz DC, Shaw S, Kearney D, Montagne J, Murphy U. Appropriate timing of the ^{14}C -urea breath test to establish eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1171-4.
14. Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, Alvarez F, Russo P, Seidman E. Accuracy of the ^{13}C -urea breath test in diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in pediatric patients. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 1999;28:59-62.
15. Van Zanten SJV, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, et al. An evidence based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *CMAJ.* 2000;162 Suppl 12:S3-20.
16. Perri F, Andruilli A. «Mixed» triglyceride breath test: methodological problems and clinical applications. *Rev Med Univ Navarra* 1998;42:99-103.
17. Loser C, Brauer C, Aygen S, Hennemann O, Folsch UR. Comparative clinical evaluation of the ^{13}C -mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:327-34.
18. Hunt JN, Smith JL, Jiang CL. Effect of meal volume and energy density on the gastric emptying of carbohydrates. *Gastroenterology.* 1985;89: 1326-30.
19. González A, Monreal I, Mugueta C, Gil MJ, Betés M, Varo N. Estudio del vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos mediante el empleo de isótopos estables. *Rev Med Univ Navarra.* 1998;42:83-90.