

Pruebas de aliento basadas en hidrógeno

Germán Campuzano Maya¹

Resumen: las pruebas de aliento proporcionan una valiosa estrategia para evaluar *in vivo* una amplia variedad de actividades enzimáticas, las funciones de órganos y procesos de transporte. Las pruebas de aliento, tanto las que se basan en la medición de hidrógeno y metano, como las que utilizan isótopos estables como trazador son seguras, sin ninguna contraindicación, utilizables tanto en niños como en adultos, hombres y mujeres, aun estando embarazadas. En este módulo se describen los aspectos más importantes desde la clínica y del laboratorio clínico y su aplicación en la práctica médica como las pruebas de elección en el estudio de enfermedades digestivas relacionadas con la malabsorción e intolerancia a carbohidratos, como la lactosa y la fructosa, y el estudio del sobrecimiento bacteriano, síndrome íntimamente relacionado con un sinnúmero de situaciones clínicas subyacentes. El conocimiento de las limitaciones de la prueba y los factores que influyen en los resultados son importantes para la correcta interpretación de los resultados de la prueba de aliento basadas en hidrógeno antes de sacar conclusiones clínicas.

Palabras clave: prueba de aliento, hidrógeno, metano, malabsorción de lactosa, malabsorción de fructosa, intolerancia a lactosa, intolerancia a fructosa, sobrecimiento bacteriano, lactulosa.

Campuzano-Maya, G. Pruebas de aliento basadas en hidrógeno. Medicina & Laboratorio 2009; 15: 431-456.

Módulo 14 (Tecnología), número 12. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®

Recibido el 7 de septiembre de 2009; aceptado el 17 de septiembre de 2009.

El aire exhalado de los humanos contiene más de 2.000 sustancias [1-3] que desde el punto de vista del laboratorio clínico representan nuevas posibilidades de diagnóstico. Alrededor de algunas de estas sustancias, en particular el hidrógeno y el dióxido de carbono (CO₂), se han desarrollado pruebas de utilidad clínica, cada vez más solicitadas en la práctica médica del día a día. Es así como se dispone de pruebas de aliento para enfermedades infecciosas como la infección por *Helicobacter pylori* [4-5] y el sobrecimiento bacteriano [6]; para enfermedades digestivas como el estudio del vaciamiento gástrico [7], el tiempo de tránsito intestinal [8] y la enfermedad celíaca [9]; para enfermedades metabólicas como la malabsorción (e intolerancia) a lactosa [10] y otros carbohidratos como la sucrosa o sacarosa [11], la fructosa [12] y la maltosa [13]; para enfermedades endocrinas como la diabetes mellitus [14] y la resistencia a la insulina [15], en alteraciones de la función pancreática [16] y para el manejo de las hepatopatías crónicas [17], incluido el trasplante hepático [18]; y, para enfermedades alérgicas como el asma [19] y el diagnóstico diferencial con la enfermedad pulmonar crónica [20] y se está avanzando en la utilización de estas pruebas para el diagnóstico de cáncer, como el cáncer de pulmón [21-24], solo para poner algunos ejemplos de la utilidad de esta nueva tecnología médica.

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, *Ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico, Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

Como se ha expresado, la mayoría de las pruebas de aliento de uso clínico se derivan de la medición del hidrógeno exhalado y del CO₂ marcado con isótopos naturales. En el presente módulo se analizarán, sustentándolo en una exhaustiva revisión bibliográfica, los aspectos más relevantes, en particular desde el punto de vista de la utilidad clínica, de las pruebas de aliento de uso en la práctica médica, y sobre todo, la mayoría de ellas disponibles en el medio, basadas en la medición de hidrógeno en aire espirado, dejando para un segundo módulo el análisis de las pruebas de aliento basadas en el uso de los isótopos naturales, en particular el carbono 13.

Historia de las pruebas de aliento basadas en hidrógeno

Podría decirse que el origen del aliento como fuente de diagnóstico médico se remonta 2.400 años atrás, a la época de Hipócrates, cuando los médicos observaban el color y el olor de la orina de sus pacientes y con el olfato identificaban sustancias presentes en la orina y establecían el diagnóstico de varias enfermedades, incluida la diabetes mellitus y la infección urinaria. En la época moderna, la primera prueba de aliento basada en la medición de hidrógeno espirado aplicada a la clínica se atribuye a Leviitt y Donaldson, quienes, en 1970, describieron una prueba de aliento basada en la medición de hidrógeno en aire espirado para el estudio de la malabsorción de carbohidratos en general [25], seguidos por Newcomer y colaboradores, quienes, en 1975, estudiaron el hidrógeno en individuos con malabsorción de lactosa y demostraron que esta técnica era superior a la previamente establecida con lactosa oral y a la medición de los niveles de glucosa en sangre [26], por Perman y colaboradores, quienes, en 1978, describieron la prueba de aliento para malabsorción de sucrosa o azúcar de mesa que combina glucosa y fructosa [11], por Ravich y colaboradores, quienes, en 1983, describieron la prueba de aliento para malabsorción de fructuosa [12] y finalmente seguidos por Gudmand-Hoyer y colaboradores, quienes, en 1984, describieron la prueba de aliento para malabsorción de maltosa o azúcar de malta [13], azúcar que está presente en los granos de la cebada germinada.

Fundamento de las pruebas de aliento basadas en hidrógeno

Para mejor comprensión de las pruebas de aliento basadas en hidrógeno y así poderlas utilizar más racionalmente en la clínica, es necesario conocer algunos aspectos básicos en los cuales se soportan técnicamente estas pruebas, en donde los más importantes son:

- La producción intraluminal de gases
 - El 99% de los gases intestinales está representado por nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono, hidrógeno y metano y es el nitrógeno, el que predomina en condiciones normales, mostrando, además, variaciones de acuerdo con el segmento del tracto gastrointestinal en donde se analicen; por ejemplo, en el estómago predominan el nitrógeno y el oxígeno, con concentraciones similares a las de la atmósfera, y en el colon predominan el hidrógeno y el metano [27].
- La producción intraluminal de gases se limita a tres de los cinco gases que se encuentran en el intestino: al hidrógeno, al metano y al dióxido de carbono, así:
 - El hidrógeno se produce predominantemente en el colon, salvo en condiciones anormales como el sobrecimiento bacteriano [28], por fermentación bacteriana de carbohidratos, almidones, leguminosas y restos de alimentos que no alcanzan o no pueden ser digeridos en el intestino delgado [29], siendo ésta la base de las pruebas de aliento basadas en la medición de hidrógeno [26], objeto de este módulo. Parte del hidrógeno resultante de este proceso se utiliza para producir metano y otras sustancias en cantidades mínimas que pueden llegar al torrente sanguíneo o ser expulsadas como flatos (pedos) [30];

- El metano, similar al hidrógeno, se produce exclusivamente por fermentación bacteriana, en particular por las bacterias conocidas como metalogénicas presentes en la flora colónica o en casos anormales en el intestino delgado cuando hay sobrecimiento bacteriano, para lo cual utilizan hidrógeno y dióxido de carbono que proviene de otros productos de fermentación que allí se presentan [31-33]; situación que puede explicar resultados falsos negativos, en los casos de predominio de bacterias metalogénicas [33], cuando las pruebas de aliento sólo miden hidrógeno, y fundamento para que los nuevos cromatógrafos de gases permitan medir concomitantemente el hidrógeno y el metano;
- El dióxido de carbono se deriva de la digestión de las grasas y las proteínas en el tracto digestivo superior, por fermentación bacteriana de sustratos intraluminales o como resultado de la interacción de ácido y bicarbonato [34]. Gran parte del dióxido de carbono que se produce en el intestino delgado probablemente es absorbido antes de llegar al colon, en tanto que el dióxido de carbono que se produce por acción bacteriana (fermentación) en el colon, es eliminado mediante flatos, característicamente explosivos [35];
- La difusión de los gases intestinales a la sangre y su eliminación a través del alvéolo pulmonar
 - La presión parcial de los gases intestinales determina la dirección de la difusión de los mismos entre en intestino y el torrente sanguíneo [31]. El hidrógeno y el metano tienen una mayor presión parcial intraluminal que el dióxido de carbono, de ahí que pasen al torrente sanguíneo con mayor rapidez y en mayor cantidad [31]. El oxígeno tiene una baja tensión parcial intraluminal por lo que puede pasar de la sangre a la luz intestinal y por su parte, la tensión parcial del dióxido de carbono es variable, pero en términos generales baja, por lo que tiende a difundirse en toda la luz intestinal y salir en forma de flatos [31];
 - La producción de gases a nivel intestinal depende de varios factores, en donde los más importantes y relacionados con las pruebas de aliento basadas en hidrógeno son:
 - La flora bacteriana del colon constituye un ecosistema donde muchas especies distintas participan de ciclos vitales interrelacionados o incluso interdependientes, en un ámbito de gran biodiversidad, comparable a los grandes hábitats naturales de la superficie terrestre como los bosques y los lagos [36], y una de las muchas funciones es la fermentación de residuos de la dieta y mucinas endógenas;
 - Las bacterias del colon actúan como un órgano de intensa actividad metabólica por la acción de enzimas bacterianas sobre sustratos presentes en la luz intestinal; tanto que algunos autores consideran que la actividad metabólica de la flora es comparable en su magnitud a la del hígado, pero es mucho más diversa en funciones [36-37];
 - Como se ha expresado, los humanos no producen hidrógeno ni metano y para ello dependen de las bacterias intestinales que en situaciones normales están localizadas en el colon y en situaciones anormales por fuera de él, como sucede en el sobrecimiento bacteriano [28].
 - La cantidad de hidrógeno y de metano en el aire espirado (aire alveolar) es proporcional a la cantidad de material fermentado por bacterias de origen colónico [28], fundamento básico de la prueba de aliento basada en hidrógeno [3];
 - En la alimentación se ingieren sustancias que como la mayoría de los carbohidratos son metabolizados y absorbidos en el intestino delgado, y otros que como la lactulosa

y la fibra no son absorbidos, y al llegar al colon son degradados gracias a la fermentación al ponerse en contacto con las bacterias del colon [31];

- En situaciones anormales, cuando los mecanismos de metabolismo del carbohidrato, como la falta de una enzima en el caso de la malabsorción de lactosa o falta de la integridad de la mucosa del intestino delgado como la presencia de una enfermedad celiaca o un síndrome de intestino irritable, los carbohidratos ingeridos al no poder ser metabolizados o absorbidos en el intestino delgado, llegan al colon en donde son fermentados por las bacterias allí presentes [31];

Finalmente y antes de abordar el tema central de este módulo, vale la pena aclarar que en la literatura médica pareciera que el término “malabsorción” es sinónimo de “intolerancia”, cuando en realidad no es así. Desde el punto de vista semiológico, hay malabsorción cuando la prueba (de aliento en este caso) es anormal y hay intolerancia cuando, además de la alteración de la prueba, hay síntomas asociados, de ahí la importancia de informarlos cuando en el curso de la prueba se presentan. En este módulo, a no ser que así se determine expresamente, se utilizará el término de “malabsorción” para referirse a la fisiopatología y la pruebas propiamente dichas, y el término de “intolerancia” para referirse a las manifestaciones clínicas relacionadas con la alteración o la malabsorción.

De las pruebas de aliento basadas en hidrógeno, las de mayor uso en la práctica clínica son la prueba de aliento para malabsorción de lactosa, la prueba de aliento para malabsorción de fructuosa y la prueba de aliento para el sobrecimiento bacteriano, pruebas que están disponibles en el medio.

Malabsorción de lactosa

La lactosa es un disacárido presente en la leche que dependiendo de la especie de donde se derive, se encuentra en concentración variable: la leche humana contiene 7,2 g/100 mL, en tanto que la leche de vaca contiene 4,7 g/100 mL [38]. Como un disacárido que es la lactosa, para ésta ser absorbida en el intestino delgado debe ser convertida en monosacárido, y para lograr este objetivo, la lactasa-florizina hidrolasa, más conocida como lactasa, una beta-galactosidasa, la hidroliza y genera glucosa y galactosa, que son absorbidas por los enterocitos intestinales distribuidos uniformemente desde el yeyuno hasta el íleon [39-40].

La actividad de la lactasa aumenta en el humano en las fases finales de la gestación y se mantiene en niveles altos hasta el momento del destete, momento en el que comienza a declinar su actividad, encontrándose en la mayoría de los adultos una hipolactasia o deficiencia de la lactasa, como se analizará a continuación [40]. La hipolactasia o deficiencia de lactasa, se presenta en tres formas: congénita, primaria y secundaria, con las siguientes características:

- La forma congénita es un desorden autosómico recesivo, extremadamente raro, que se manifiesta con diarrea severa a partir del momento en que el recién nacido se pone en contacto con la leche, situación que pone en riesgo la vida del niño si no se la diagnostica a tiempo y no se la trata adecuadamente [41-42].
- La forma primaria de la deficiencia de lactasa, también conocida como hipolactasia del adulto, se da como resultado de la disminución de la expresión de la enzima a través del tiempo, desde la niñez hasta la adolescencia, disminución que varía ampliamente de una población a otra [40], como se analizará más adelante.
- La forma secundaria o adquirida de la deficiencia de lactasa, es una condición resultante de enfermedades que alteran la mucosa intestinal, donde previamente había una activi-

dad normal de la lactasa, como sucede con las gastroenteritis virales como la producida por rotavirus [43], parasitosis del intestino delgado, como la giardiasis [44] y la criptosporidiasis [45], y en pacientes con enfermedad celíaca [46], que contrario a la hipolactasia primaria puede ser reversible [47], en la enfermedad de Crohn [48-49] y en los pacientes con sobrecimiento bacteriano, sobre todo cuando son de edad avanzada [50], entre otras.

Para mayor información sobre el aspecto molecular, el diagnóstico y las consecuencias de la malabsorción de lactosa, se recomienda consultar un módulo sobre este tema publicado en **Medicina & Laboratorio** [39].

Prevalencia

La malabsorción de lactosa que contiene los alimentos, principalmente los lácteos, es un problema médico relativamente frecuente [51]. Se estima que alrededor del 70% de la población mundial tiene deficiencia primaria de lactasa [40], que en su mayoría no se manifiesta por mecanismos de adaptación [52] o por los bajos consumos de lácteos o porque, simplemente, los que la presentan se “cuidan” para no excederse en el consumo de estos productos. La prevalencia de la hipolactasia tiene una marcada diferencia racial y regional: es tan baja, como 3% a 8%, en Escandinavia y en el noroeste de Europa [53], países con alta tradición lechera, hasta tan alta, como el 100%, en el sudoeste de Asia [54-55]. En Estados Unidos, la prevalencia varía de acuerdo con los grupos étnicos: se encuentra una prevalencia global de 25%, que discriminada por grupos étnicos es de 12% para los blancos americanos, de 53% para los blancos americanos de origen mexicano, de 80% para los afroamericanos y de 90% para los americanos de origen asiático [56]. En Colombia, Ángel y colaboradores estudiaron, en Bogotá, una población universitaria de 98 individuos, con una edad promedio de 20 años, y encontraron hipolactasia, tras una prueba de aliento, una prevalencia de 56% [57], cifra que es muy similar a las frecuencias descritas en el resto de continente latinoamericano [58].

Manifestaciones clínicas

Como se expresó al principio de este módulo, la intolerancia a lactosa es un síndrome clínico caracterizado, por algunos de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, meteorismo y náuseas relacionados con la ingesta de lácteos, en tanto que la malabsorción de lactosa es un fenómeno fisiopatológico caracterizado por absorción deficiente de lactosa que clínicamente se manifiesta por intolerancia a lactosa y se da como consecuencia de la ingesta de lactosa en cantidad superior a la capacidad de hidrolizar por acción de la lactasa presente en el intestino delgado del individuo afectado; lo que en otras palabras significa que no todas las personas con hipolactasia necesariamente desarrollan intolerancia a lactosa (síntomas) después de la ingestión de lácteos, y, viceversa, no todas las personas que son intolerantes a la lactosa tienen hipolactasia, debido a que ésta se puede presentar asociada con factores fisiológicos y psicológicos [56,59], más que a la deficiencia enzimática.

Los síntomas que acompañan a la deficiencia de lactasa no son específicos y varían de intensidad y forma y de persona a persona, y usualmente son dependientes de la cantidad de lactosa ingerida [56]. Se puede presentar dolor abdominal, cólicos, flatulencia, borborismos, distensión abdominal y diarrea [60], manifestaciones que se pueden presentar tan temprano como a partir de los 30 minutos o tan tarde como después varias horas de ingerir los alimentos que contienen lactosa [53]. Además de la sintomatología digestiva propia de la malabsorción de lactosa, los pacientes con esta afección tienen mayor tendencia a desarrollar osteoporosis y fracturas patológicas como resultado de la eliminación de los productos lácteos de la dieta [61-62].

Diagnóstico

El “estándar de oro” para el diagnóstico de la malabsorción de lactosa es la determinación de la actividad de la lactasa, demostrada en biopsia de yeyuno procesada con técnicas inmunomorfológicas, enzimo-histoquímicas y ensayos de actividad enzimática [26], que además de ser un método invasivo y con índices de desempeño por debajo de las otras pruebas, como las que se analizan en este módulo, es un método costoso e invasivo para ser empleado de rutina, al menos en nuestro medio [63]. Como alternativa a la prueba invasiva, hasta la introducción al laboratorio clínico de las pruebas de aliento, en la práctica médica, el diagnóstico de malabsorción de lactosa se podía hacer mediante la prueba de malabsorción de lactosa, en donde al paciente con sospecha de ser intolerante, previo ayuno de 12 horas, ingiere 50 g de lactosa y se toman muestras de sangre basal y cada 30 minutos por 2 a 3 horas [64]. Esta prueba, además de que se administra por vía oral la misma cantidad de lactosa que la que se utiliza en la prueba de aliento, requiere una flebotomía cada 30 minutos, por dos a tres horas y determinación de glucosa en sangre en el laboratorio clínico, procedimiento que aparte de ser un método invasivo [64] y no estar disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos, tiene un desempeño analítico por debajo del que se logra con la prueba de aliento [10], si se tiene en cuenta que da resultados falsos positivos y falsos negativos hasta en el 20% de los casos [65].

Prueba de aliento para malabsorción a lactosa

Principio de la prueba

Como se ha expresado, para que la lactosa, que es un disacárido, sea absorbida en el intestino delgado, es necesario que ésta sea convertida a monosacáridos y en este sentido, la lactasa-florizina hidrolasa, más conocida como lactasa, una beta-galactosidasa, la hidroliza y genera glucosa y galactosa, que son absorbidas por los enterocitos intestinales, distribuidos uniformemente desde el yeyuno hasta el íleon [39], como se esquematiza en la **figura 1**.

Cuando no hay lactasa como sucede en la hipolactasia primaria o la mucosa del intestino delgado como sucede en la hipolactasia secundaria, la lactosa administrada no es metabolizada y en consecuencia no se absorbe a nivel del intestino delgado, motivo por el cual llega al colon en donde es degradada por procesos de fermentación en los cuales participan las bacterias colónicas dando origen a la producción de (1) ácidos grasos de cadena corta o ácidos grasos volátiles como ácido acético, ácido butírico y ácido láctico, responsables de la acidificación ($\text{pH} < 5,5$) de la materia fecal [66] y (2) gases como dióxido de carbono (CO_2), metano (CH_4) e hidrógeno (H_2), responsables de las manifestaciones clínicas como la flatulencia, el meteorismo y el dolor abdominal [27], como se esquematiza en la **figura 2**.

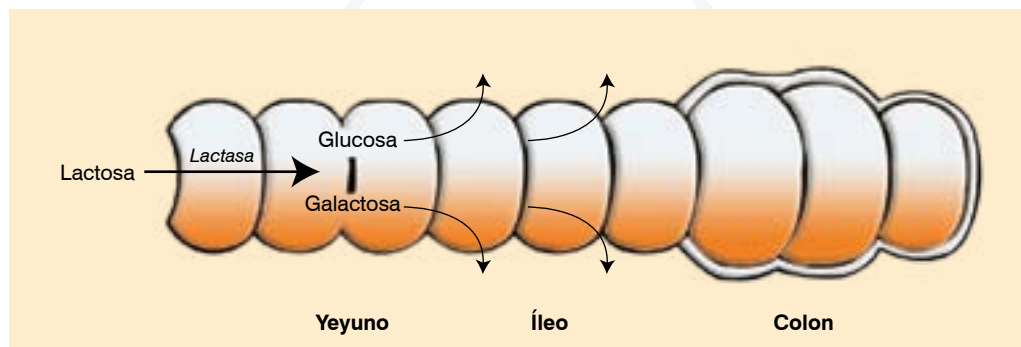


Figura 1. Metabolismo y absorción de la lactosa. La lactosa, una vez en el intestino delgado se hidroliza, mediante la intervención de la lactasa, para generar glucosa y galactosa que son absorbidas por los enterocitos intestinales, distribuidos uniformemente desde el yeyuno hasta el íleon.

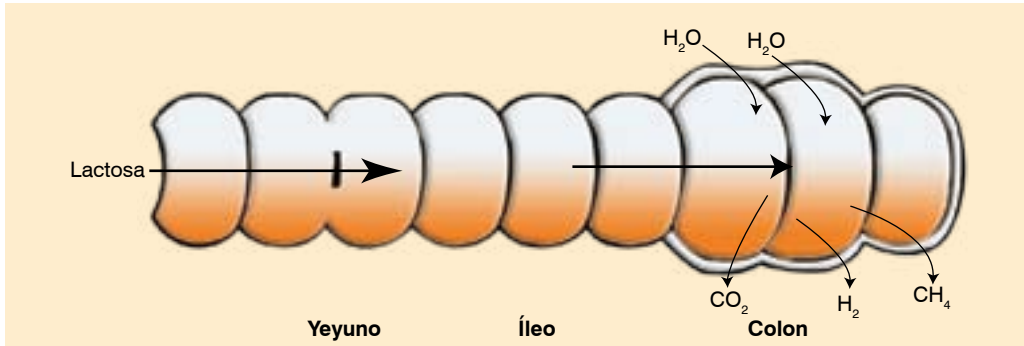


Figura 2. Malabsorción de lactosa. Cuando no hay lactasa o la mucosa intestinal está deteriorada, independiente de la causa, la lactosa ingerida, en la prueba o en la alimentación, ésta no es metabolizada y en consecuencia llega al colon, en donde es descompuesta por fermentación bacteriana, dando origen a la producción de gases, que como el hidrógeno (H_2) y el metano (CH_4) llegan al torrente sanguíneo y de allí a los pulmones, en donde son eliminados con el aire espirado.

Procedimiento

Los siguientes son los pasos a seguir para hacer la prueba utilizando lactosa como sustrato [67]:

La preparación del paciente es crítica y debe tenerse en cuenta:

- Que el candidato a hacerle la prueba no debe haberse practicado una colonoscopia o enema baritado hasta 4 semanas antes, no haber tomado antibióticos, en especial los derivados de bismuto, hasta 2 semanas antes, y no haber utilizado laxantes o medicamentos para modificar el bolo fecal, hasta por una semana antes de practicársele la prueba, debido a que estas circunstancias pueden dar origen a un resultado falso negativo por falta de bacterias fermentadoras [67-69].
- Además, debe suspender, desde 24 horas antes de la prueba, el consumo de alimentos ricos en fibra vegetal y almidón (cereales), excepto el arroz blanco, y desde la noche anterior a la prueba no podrá fumar, ni consumir alcohol, ni desarrollar actividad deportiva o física alguna y la última comida, con muy bajo contenido de fibras vegetales, 12 horas antes de la hora programada para la prueba [67]. No podrá mascar chicle debido a la presencia de sorbitol en la mayoría de ellos [70]. Antes de acudir al laboratorio para la prueba, el paciente se debe hacer un aseo bucal, idealmente utilizando clorexidina o similares, para reducir la interferencia con bacterias de la boca [71]. Debe permanecer en vigilia al menos media hora antes de iniciar la prueba y durante todo el tiempo que dure la misma. Igualmente, no debe haber ingerido nada, excepto agua, las 12 horas previas a la prueba [67]. Además de lo anterior, el paciente candidato a una prueba de aliento, particularmente para la malabsorción de lactosa, se debe abstener o reducir al mínimo el consumo, desde 7 a 10 días antes, de productos lácteos [72].

Para hacer la prueba se procede de la siguiente manera:

- Tras un ayuno de 12 horas, tomar la muestra basal. Es ideal que el laboratorio clínico haga la determinación de hidrógeno basal antes de administrar la carga de lactosa. Si la preparación del paciente ha sido correcta, el hidrógeno basal debe estar por debajo de 10 ppm [67]. Si la muestra basal tiene más de 10 ppm de hidrógeno, aparte de que puede indicar falta de preparación del paciente, también puede ser indicio de un sobrecrecimiento bacteriano, y en este caso se le debe sugerir revisar la dieta, ajustarla y volver otro día o si se sospecha sobrecrecimiento bacteriano o la muestra basal persiste con hidrógeno elevado, se debe indicar una prueba para sobrecrecimiento bacteriano, en vez de la prueba con lactosa [67].

- Administrar lactosa, a una dosis de 1,0 g/kg de peso, con un máximo de 25 g, disueltos en 250 mL de agua que el paciente deberá tomar en 3 a 5 minutos [67]. Debido a que la lactosa se disuelve mal en agua fría, se puede hacer en agua tibia.
- Tomar muestras de aire espirado (aire alveolar) cada 30 minutos a partir del momento en que se toma la lactosa hasta por tres horas, tiempo que puede ampliarse de acuerdo a los resultados que se vayan observando en el curso de la prueba [67]. Algunos laboratorios clínicos toman las muestras cada hora con resultados similares a la prueba convencional y para aumentar el desempeño analítico, en especial para mejorar la sensibilidad, las mediciones se pueden extender hasta por 6 horas [40]. Además, para diferenciar la “malabsorción” de la “intolerancia”, como se ha expresado, al momento de hacer la prueba se debe interrogar al paciente sobre manifestaciones clínicas y si están presentes, anotarlas en el resultado final, idealmente definiéndolas y ubicándolas en la curva [68].

Interpretación de la prueba

Se considera que la prueba es negativa, o normal, para malabsorción de lactosa cuando la concentración de hidrógeno permanece por debajo de 10 ppm durante todo el tiempo que dura la prueba y se considera que la prueba es positiva, o anormal, para malabsorción de lactosa cuando la concentración de hidrógeno se eleva por lo menos 10 ppm [68]. Para mayor comprensión de la prueba, en la **figura 3** se muestran algunos ejemplos representativos de las diferentes posibilidades de una prueba de aliento para malabsorción de lactosa, utilizando la medición única de hidrógeno, y en la **figura 4** se muestra la prueba en un paciente con malabsorción de lactosa pero con flora metanogénica.

Indicaciones de la prueba

La prueba de aliento para malabsorción de lactosa está indicada en todos los individuos que presenten dolor abdominal, cólicos, flatulencia, borborigmos, distensión abdominal y diarrea, y

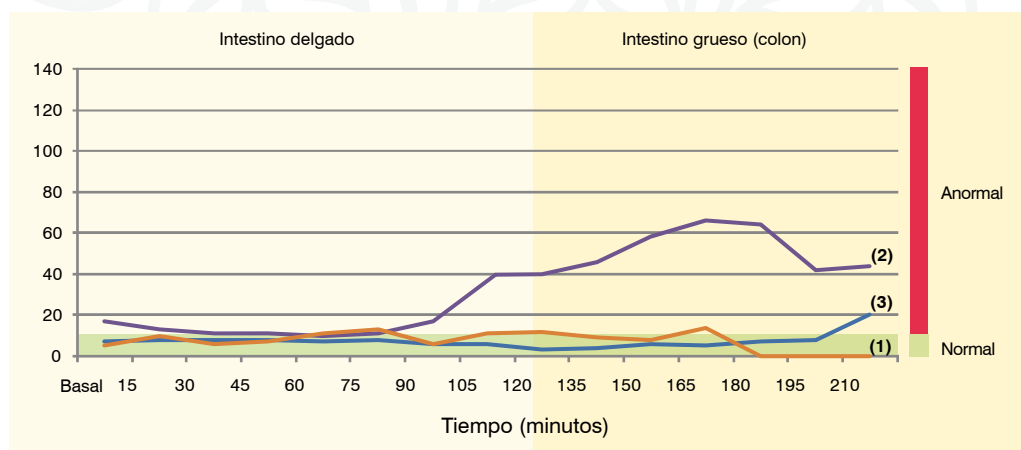


Figura 3. Prueba de aliento para malabsorción de lactosa basada en la medición de hidrógeno espirado. Se presentan los resultados de tres pacientes con las diferentes posibilidades de resultados, (1) normal: la lactosa se absorbe en el intestino delgado y en consecuencia no hay cambios en los niveles de hidrógeno en aire espirado en los 180 minutos, tiempo que dura la prueba; (2) malabsorción de lactosa: debido a que no hay absorción de la lactosa en el intestino delgado, ésta llega al colon en donde la fermentación bacteriana libera, entre otros gases, hidrógeno que aparece aumentado a partir de 90 minutos después de haber ingerido una carga de 25 g de lactosa; (3) normal en la curva de hidrógeno, pero presencia de síntomas compatibles con intolerancia (borborigmos, dolor abdominal) durante la prueba; ver interpretación de la prueba con medición de metano, en la **figura 4**. Fuente: Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

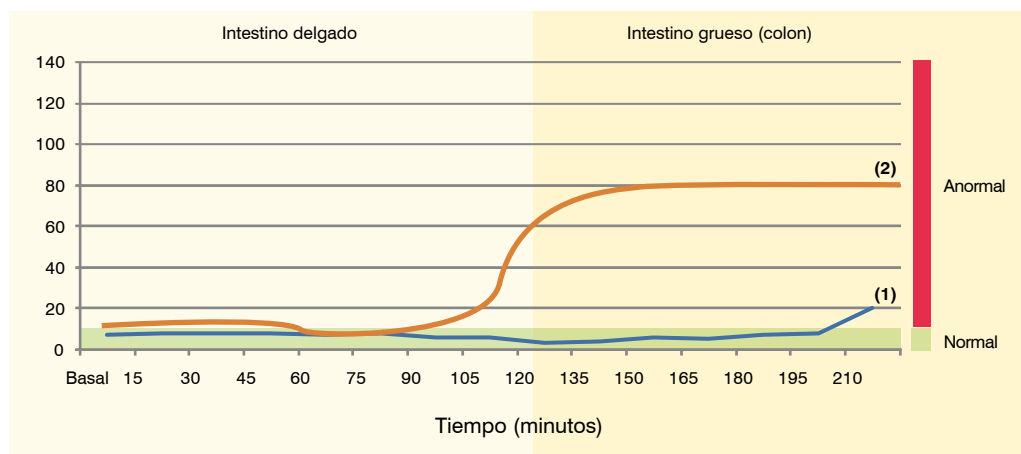


Figura 4. Prueba de aliento para malabsorción de lactosa basada en la medición de metano espirado. Se presentan el resultado del paciente número 3 señalado en la figura 3, en donde, (1) corresponde a la prueba basada en la medición de hidrógeno negativa pero con signos de intolerancia (borborigmos y dolor abdominal); (2) corresponde a la prueba del paciente antes citado pero con la medición de metano que se encuentra elevado a partir de 105 minutos después de haber ingerido una carga de 25 g de lactosa. Esta diferencia se explica por la presencia de bacterias metanogénicas en el colon. Fuente: Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

con mayor énfasis, cuando el mismo paciente asocia estas manifestaciones con el consumo de leche o de productos lácteos [27]. Es pertinente recordar que en la dieta normal, aparentemente libre de lácteos, como “perros calientes”, carnes frías, cremas para café, adobo de aves, paté de hígado y confitería, para enunciar algunos de ellos, sin saberlo se puede consumir lactosa que se le ha agregado a estos productos durante su producción. Igual situación sucede con muchos medicamentos, en donde hasta el 30% de ellos tienen lactosa como excipiente [73-74].

Limitaciones de la prueba

Como toda prueba de laboratorio, la prueba de aliento para malabsorción de lactosa no está exenta de resultados falsos positivos o falsos negativos, situación que se analizará a continuación.

Resultados falsos positivos

Los resultados falsos positivos son raros cuando los factores preanalíticos (antes o durante la toma de las muestras) se controlan adecuadamente y en este caso se asocian con mala preparación del paciente o con violaciones al protocolo como fumar, dormir y hacer ejercicio inmediatamente antes o durante la prueba [68,75]. También puede haber un resultado falso positivo cuando la prueba se hace a pacientes con sobrecimiento bacteriano, en cuyo caso la muestra basal usualmente tendrá más de 10 ppm de hidrógeno o superará los niveles basales a partir de la primera media hora de la prueba [68]. Otra causa de un resultado falso positivo es la presencia de restos de fibra procedente de dieta rica en fibra, particularmente en individuos con trastornos de la motilidad y/o con un tránsito intestinal lento, de ahí la importancia de individualizar la prueba al momento de interpretar los resultados e insistir en la excelente preparación del paciente [67-68].

Resultados falsos negativos

Los resultados falsos negativos se pueden presentar entre el 5% y el 15% de los individuos con malabsorción de lactosa [76-78], explicable por varias causas, entre las cuales se incluyen predominio intestinal de flora metanogénica que producen más metano que hidrógeno [33], en

donde la medición del metano puede aclarar la situación [79], como es posible hacerlo con los instrumentos disponibles localmente en donde se hacen estas pruebas. También puede haber un resultado falso negativo cuando hay hiperacidez de la materia fecal colónica, debido a que se inhibe la actividad bacteriana, no generando, en consecuencia, los procesos de fermentación de los carbohidratos en el colon [80], y en pacientes, que siendo deficientes en lactasa, no son productores de hidrógeno [81]. Otra causa de un resultado falso negativo, que puede pasar desapercibido si no se interroga adecuadamente al paciente, es el antecedente de haber consumido antibióticos en los días anteriores a la prueba [67-69].

Observaciones adicionales

Ante todo, como sucede en la mayoría de las pruebas de laboratorio clínico, la prueba de aliento para malabsorción de lactosa debe ser indicada e interpretada en el contexto clínico [68]. La prueba de aliento para malabsorción de lactosa, con respecto a otras alternativas de diagnóstico, incluida la biopsia de intestino delgado, tiene dos grandes ventajas: es muy conveniente tanto para el examinador como para el paciente, debido a que es una prueba no-invasiva y sus resultados son muy confiables, cuando se hace siguiendo los protocolos al pie de la letra [82]. Una variable técnica de la prueba de aliento para malabsorción de lactosa es la prueba utilizando lactosa marcada con carbono 13 (^{13}C -lactosa) [83-84], pero a pesar de las expectativas con esta variable, no ha superado el desempeño analítico y la facilidad de la prueba de aliento basada en hidrógeno como la que se ha descrito en este módulo utilizando la cromatografía de gases [67].

Malabsorción de fructosa

La fructosa, también conocida como levulosa o “azúcar de fruta”, es un azúcar de seis carbonos, presente en forma natural en frutas como manzanas, peras, melones, cerezas y naranjas, y en la miel de abejas, en donde llega a tener hasta 35 gramos por 100 gramos de porción [85-86], o derivada enzimáticamente de cereales ricos en fructosa como el jarabe o “sirope” de maíz, que se utiliza como endulzante de muchos alimentos [87-88]. La fructosa puede ser ingerida como monosacáridos en los alimentos ricos en fructosa como el jarabe de maíz o como disacáridos como la sucrosa o “azúcar de mesa” que hidrolizada por la sucrasa produce fructuosa y glucosa que son absorbidas por los enterocitos intestinales distribuidos uniformemente desde el yeyuno hasta el íleon. La prueba de aliento para malabsorción de fructosa provee información clínica acerca de la digestión de la fructosa. Es importante diferenciar la malabsorción de fructuosa que se refiere a una alteración en el intestino delgado que no permite que ésta sea absorbida [86-87,89], de la intolerancia a fructuosa, una grave enfermedad genética, caracterizada por un defecto del metabolismo de la fructuosa a nivel hepático por deficiencia de aldolasa B, fructosa 1-fosfato aldolasa, necesaria para descomponer la fructuosa e incorporarla a los procesos metabólicos a nivel del hígado [90-91], potencialmente mortal si no se la reconoce y se maneja adecuadamente [92-94].

No hay estudios que permitan determinar a ciencia cierta la prevalencia de malabsorción de fructuosa y en gran parte se debe a que la mayoría de los pacientes que la presentan autolimitan el consumo de alimentos que potencialmente la contienen. Un reciente informe, dependiendo de la concentración de fructuosa administrada, mediante la prueba de aliento midiendo hidrógeno, encuentra que la prevalencia de la malabsorción de fructuosa puede oscilar entre el 30% y 80% de la población estudiada [90], pero el Departamento de Agricultura de Estados Unidos ha encontrado que la prevalencia de la malabsorción de fructosa ha aumentado significativamente entre 1966 y 2003, debido a que cada vez es más frecuente el uso de jarabe de maíz como endulzante de muchos productos de consumo masivo como gaseosas y confites [88]. En la **figura 5** se esquematiza la absorción intestinal de la fructuosa y en la **figura 6** la malabsorción de la fructuosa.

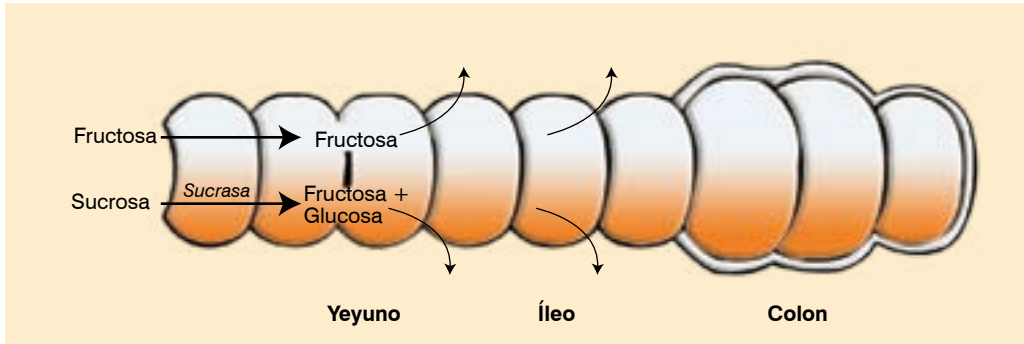


Figura 5. Metabolismo y absorción de la fructuosa. La fructuosa, ingerida como tal en las frutas o como endulzante o derivada de la sucrosa (sacarosa), una vez en el intestino delgado se hidroliza, mediante la intervención de la sucrasa, para generar fructosa y glucosa que son absorbidas por los enterocitos intestinales, distribuidos uniformemente desde el yeyuno hasta el íleon.

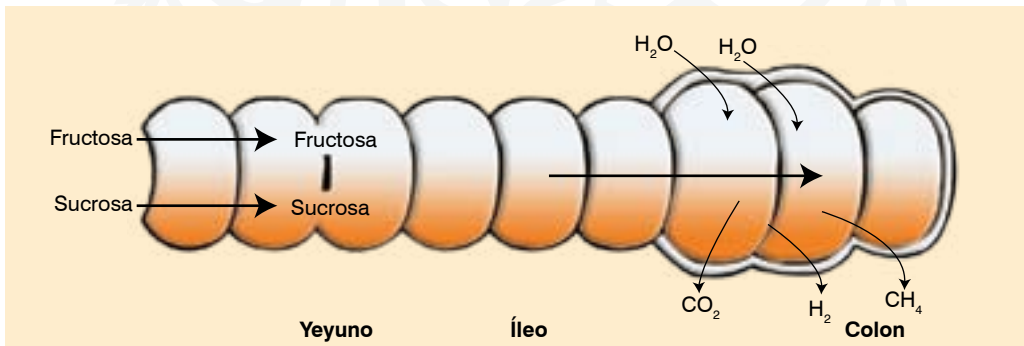


Figura 6. Malabsorción de la fructuosa. Cuando no hay absorción de la fructuosa, independiente de la causa, la fructuosa ingerida, en la prueba o en la alimentación, ésta llega al colon, en donde es descompuesta por fermentación bacteriana, dando origen a la producción de gases, que como el hidrógeno (H_2) y el metano (CH_4) llegan al torrente sanguíneo y de allí a los pulmones, en donde son eliminados con el aire espirado.

Prueba de aliento para malabsorción de fructuosa

Todos los pasos indicados en la prueba de aliento para malabsorción de lactosa, desde los preanalíticos hasta la interpretación de los resultados, son similares a los definidos para la prueba de aliento para malabsorción de lactosa, excepto, que en vez de lactosa, el ingiere 1 mg/kg de fructuosa disuelta en 10 mL de agua por kg de peso, hasta un máximo de 25 g disueltos en 250 mL de agua [95-96], solución que debe ingerir en 3 a 5 minutos.

Observaciones adicionales

El consumo de fructuosa continua en aumento debido a que cada vez se incorpora más a la industria alimenticia, llegando a un consumo promedio en la población americana de 54,7 g/día, sobre todo en adolescentes [97], cifra que ya está por encima del valor límite de 50 g/día, para el manejo de este azúcar en el intestino delgado sin manifestaciones, debido a que es dosis dependiente [98]. La prueba de aliento para malabsorción de fructuosa, que es el "estándar de oro" en el diagnóstico de la malabsorción e intolerancia intestinal, está contraindicada en pacientes con sospecha de intolerancia hereditaria a la fructuosa o antecedentes de hipoglicemia, debido a que puede tener complicaciones severas [90-91,93], aun con la muerte del paciente, cuando sin saberlo se le administra fructuosa parenteral [93]. En este caso es recomendable empezar por descartar el diagnóstico de intolerancia hereditaria a la fructuosa, preferiblemente con una prueba de genética molecular [91,99].

Malabsorción de otros carbohidratos

Como en el caso de la malabsorción de lactosa y la malabsorción de fructuosa, otros carbohidratos en general y otros azúcares en particular pueden ser objeto de malabsorción a nivel del intestino delgado, y ser causantes de síndromes de intolerancia que pueden ser detectados mediante pruebas de aliento basadas en hidrógeno, similares a las descritas, cambiando el sustrato administrado de acuerdo con la sospecha clínica. En la literatura médica se dispone de protocolos para las diferentes pruebas de aliento como para sorbitol [100], sorbitol-fructuosa [101, 102], sucrosa [11], sucrosa-isomaltosa [13], sólo para poner algunos ejemplos.

Sobrecimiento bacteriano

La microflora gastrointestinal del humano es un complejo ecosistema compuesto por alrededor de 500 especies de bacterias que colonizan el tracto digestivo poco después del nacimiento, ecosistema que mantiene una composición relativamente constante a través de la vida [103]. Mientras que en el intestino delgado el número de bacterias es escaso, con 10^3 a 10^5 unidades formadoras de colonia por mililitro (ufc/mL), en su mayoría representadas por especies aerobias de tipo Gram positivas, en el intestino grueso la cantidad es superior 10^{11} ufc/mL y en su mayoría están representadas por especies anaerobias de tipo Gram negativas [103]. El sobrecimiento bacteriano, también conocido como SIBO por la sigla de “*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*” y “síndrome de intestino contaminado”, se define como una situación anormal en la cual el intestino delgado contiene un exceso de bacterias como resultado de ser colonizado por flora bacteriana procedente del colon, en donde predominan estreptococos, *Escherichia coli*, estafilococos, micrococos y *Klebsiella* [104]. Desde el punto de vista de su definición, el diagnóstico de sobrecimiento bacteriano se establece bajo uno de los siguientes criterios: (1) cuando en el intestino delgado proximal hay un recuento bacteriano por encima de 10^5 ufc/mL [105] y (2) cuando, a pesar de que el recuento bacteriano sea inferior a 10^3 ufc/mL, las bacterias aisladas en el aspirado yeyunal son bacterias que normalmente colonizan el colon o si la misma especie se encuentra ausente en la saliva o en el jugo gástrico [106].

Etiología del sobrecimiento bacteriano

El sobrecimiento bacteriano se da como resultado de un desequilibrio en el intestino delgado. Hay varios factores que mantienen la población y la composición de los microorganismos presentes en la luz del tracto digestivo bajo control y cuando éstos son afectados, se produce una alteración que lleva al sobrecimiento bacteriano. Dentro de éstos, sobresalen algunos:

Cambios en el pH del estómago

La acidez del estómago no sólo es importante para que el estómago permanezca estéril y cumpla sus funciones, sino para que el intestino delgado no sea colonizado por bacterias ajenas a este medio. Es así como lo primero que tiene que hacer *Helicobacter pylori* para lograr la colonización del nicho gástrico es cambiar, alcalinizando el pH del estómago, su nicho que le es hostil [107-108]. Hay una correlación ente la acidez del estómago y la densidad bacteriana en el estómago: con el pH por debajo de 3 el estómago es estéril o la cantidad de bacterias está por debajo de 10^3 cfu/mL, en tanto que a un pH entre 6 y 7 el recuento puede oscilar entre 10^6 y 10^8 cfu/mL [109]. Todas las situaciones que se acompañan de alcalinización del estómago y en especial los que llegan a mantener una aclorhidria por largos periodos predisponen a la instalación de un sobrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Dentro de este grupo se incluyen la infección

por *Helicobacter pylori* [109-112], el consumo por largos periodos de inhibidores de la bomba de protones [113], los procedimientos sobre el estómago como la gastrectomía [114], la vagotomía troncular [115], la cirugía mayor a nivel del estómago, en donde el sobrecrecimiento bacteriano puede llegar hasta el 50% [114,116], el envejecimiento, debido a que a medida que avanza la edad aumenta la prevalencia de la hipoclorhidria [117-120], y la desnutrición [121]; también se incluyen en este grupo, enfermedades inmunológicas como la anemia perniciosa [122-123] y la artritis reumatoide [124].

Alteraciones en la motilidad gastrointestinal

Los complejos motores migratorios que producen un movimiento rápido del contenido intraluminal del intestino delgado ocasionan un “barrido” o “limpieza” del mismo; en contraste, en el intestino grueso el tránsito es mucho más lento creando un ambiente favorable para la proliferación de bacterias. La presencia de factores que reduzcan el peristaltismo en el intestino delgado como el hipotiroidismo [125], la neuropatía diabética [126], las neuropatías vagas asociadas con diabetes mellitus [127] y la acromegalia [128] también favorecen el sobrecrecimiento bacteriano.

Alteraciones anatómicas o fisiológicas del intestino delgado

Las alteraciones anatómicas sobre el intestino delgado, como las que se realizan en los procedimientos quirúrgicos de *bypass* yeyuno-ileal utilizados para el tratamiento de la obesidad [129] y en el intestino corto [130]. También se pueden incluir en este grupo la aganglioneosis del intestino delgado [131], la hiperganglioneosis o neurofibromatosis de von Recklinghausen [132] y la radiación que comprometa el intestino delgado [133].

Causas variadas

Además de las causas descritas en algunos grupos especiales, en la literatura médica se relacionan con el sobrecimiento bacteriano entidades clínicas como la displasia neuronal del intestino [134], la disfunción autonómica por neuropatías extrínsecas [135], las mielopatías entéricas como la distrofia miotónica y la distrofia de Duchenne [136] y enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Ehler-Dalos y la amiloidosis [137], la rosácea [138] y la escleroderma [139]; enfermedades infecciosas como la enfermedad de Chagas [140], la enfermedad de Lyme [141] y enfermedades virales por citomegalovirus e inmunodeficiencia adquirida [142]. También se observa aumento de sobrecimiento bacteriano en pacientes con enfermedad celíaca [9,143-144] y en los últimos años se le ha dado mucha importancia al sobrecimiento bacteriano en el síndrome de intestino irritable [145-154], la fibromialgia [145-146,155], el síndrome de fatiga crónica [156] y el síndrome de las piernas inquietas [157].

Prevalencia

La prevalencia del sobrecimiento bacteriano es muy variable y depende del tipo de poblaciones estudiadas y de los métodos con los cuales se estudian. Todos los autores coinciden en el hecho de que la población senescente es particularmente más susceptible a presentar este cuadro [158] y en este sentido el sobrecimiento bacteriano aumenta paralelo con la longevidad de las poblaciones. En Colombia, de acuerdo con el trabajo de Mendoza y colaboradores, la prevalencia de sobrecimiento bacteriano en niños con sintomatología como dolor abdominal, flatulencia, sensación de plenitud, vómitos y diarrea, fue de 29,78% [159], en tanto que en Venezuela se ha informado que puede llegar hasta el 82,9% [160]. Finalmente, se considera que, al menos en nuestro medio, el sobrecimiento bacteriano está subdiagnosticado [159].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la severidad de la enfermedad y de las causas subyacentes que conducen a su desarrollo. Los individuos con sobrecimiento bacteriano pueden ser asintomáticos o presentar uno o más síntomas como malestar y distensión y dolor abdominal, diarrea líquida, flatulencia, dispepsia y pérdida de peso o falta de ganancia en niños y esteatorrea [72,161-163]. En los casos graves, principalmente en aquellos relacionados con cirugía de *bypass* yeyuno-ileal o síndrome de intestino corto, se puede presentar tetania como resultado de la hipocalcemia inducida por la deficiencia de la vitamina D [164-165], ceguera nocturna por deficiencia de vitamina A [166-168] y la osteoporosis, debido a que hay disminución de la densidad mineral con alto riesgo de fracturas patológicas [169]. Puede haber anemia microcítica por úlceras en asas intestinales o macrocítica por falta de absorción de vitamina B12 [170], aun con ataxia y delirio después de la ingestión de hidratos de carbono, más frecuente en pacientes con síndrome de intestino corto [171-172]. Los pacientes con enfermedades hepáticas severas y la esteatohepatitis no alcohólica (hígado graso) presentan sobrecimiento bacteriano hasta en un 60% [173]. La pancreatitis crónica es una enfermedad que frecuentemente se asocia con sobrecimiento bacteriano, con una frecuencia de alrededor del 40% de los casos [174], relacionada con la disminución de la motilidad intestinal y cambios inflamatorios, entre otros. Puede estar asociado con otras enfermedades, en donde las manifestaciones clínicas antes descritas relacionadas anteriormente se suman a la de la fibrosis quística [175] y la enfermedad celíaca [9,144,176].

Diagnóstico del sobrecimiento bacteriano

El “estándar de oro” para el diagnóstico del sobrecimiento bacteriano es el cultivo de material intraluminal del intestino delgado obtenido por método endoscópico, que aparte de ser un método invasivo, es menos sensible y específico que las pruebas de aliento desarrolladas para su diagnóstico [177], como la prueba de aliento con lactulosa, como se analizará en su debido momento. Además de lo anterior, el cultivo puede dar resultados falsos positivos por contaminación de la muestra con flora bacteriana de origen orofaríngeo [70], o falsos negativos cuando el endoscopio no logra llegar hasta el sitio en donde está la mayor concentración de bacterias colónicas o éstas no se pueden aislar por dificultades técnicas [178]. Otra prueba, no disponible en el medio, para el diagnóstico del sobrecimiento bacteriano es la medición de ácidos grasos volátiles que es altamente específica (100%) pero poco sensible (56%) para el diagnóstico de sobrecimiento bacteriano, debido a que sólo detecta actividad anaerobia [177]. Finalmente, el desempeño analítico del cultivo del contenido yeyunal es muy pobre, con una reproducibilidad de 38% comparado con el 92% de la prueba de aliento con lactulosa [72].

Prueba de aliento para sobrecimiento bacteriano

Técnicamente, la prueba de aliento para sobrecimiento bacteriano basada en la medición de hidrógeno en aire espirado se puede hacer con tres sustratos: la glucosa, la lactulosa y la D-xilosa, en donde las variaciones se centran en la dosis y en la interpretación de los resultados. En nuestro medio, la prueba mejor estandarizada corresponde a la que utiliza lactulosa como sustrato, por lo que también se le conoce como prueba de aliento con lactulosa, motivo por el cual sólo será descrita, paso a paso, esta última.

Principio de la prueba

Cuando se administra lactulosa, un carbohidrato que no se metaboliza en el intestino delgado, como sustrato, en ausencia de sobrecimiento bacteriano, ésta llega al colon después de 2 a 3 horas de haberse tomado, dando un pico usualmente por encima de 20 ppm de hidrógeno. En caso de que en el intestino delgado haya bacterias colónicas, éstas la fermentan y liberan hi-

drógeno que aparece como un pico en la primera hora poslactulosa [72, 179]. Como en el caso de la prueba de aliento para malabsorción de lactosa, la prueba de aliento con lactulosa se basa en el hecho de que al administrar un carbohidrato, que como la lactulosa no se absorbe en el intestino delgado, éste, al llegar al colon se fermenta y produce hidrógeno que puede ser medido en muestras de aire espirado [10] como se observa en la **figura 7**. Si se detecta la presencia de hidrógeno antes del tiempo estimado para llegar al colón, hay una evidencia indirecta de la presencia de bacterias fermentadoras en el intestino delgado, cuando normalmente sólo estarían en el colon [72,179], como se esquematiza en la **figura 8**.

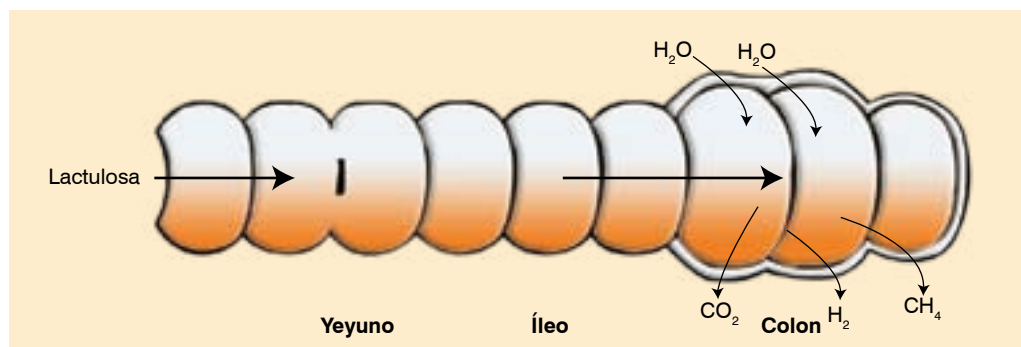


Figura 7. Prueba de aliento con lactulosa para sobrecrecimiento bacteriano. Resultado negativo (ausencia de sobrecrecimiento bacteriano). Los procesos de metabolismo y absorción de la lactulosa no se producen en el intestino delgado, y en consecuencia la lactulosa administrada llega al colon, donde por la fermentación bacteriana se descompone dando origen a la producción, entre otras, de gases que como el hidrógeno (H_2) y el metano (CH_4) llegan al torrente sanguíneo y de allí a los pulmones, de donde son eliminados con el aire espirado.

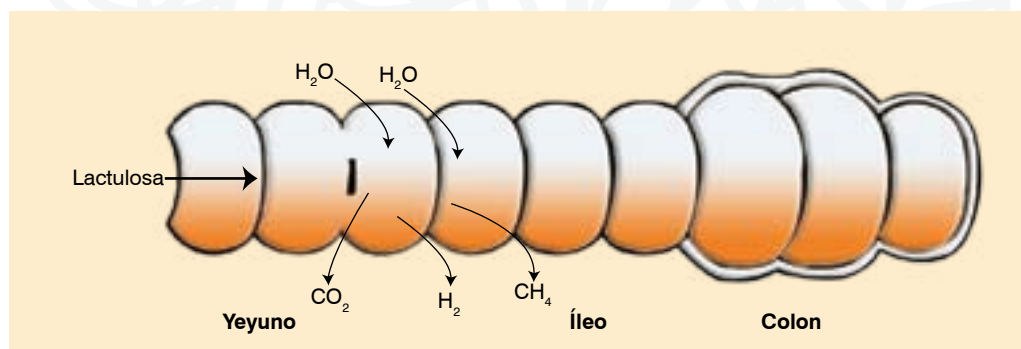


Figura 8. Prueba de aliento con lactulosa para sobrecrecimiento bacteriano. Resultado positivo (presencia de sobrecrecimiento bacteriano). Los procesos de metabolismo y absorción de la lactulosa se producen en el intestino delgado debido al sobrecrecimiento bacteriano, y en consecuencia la lactulosa administrada llega al colon, donde por la fermentación bacteriana, se descompone dando origen a la producción, entre otras, de gases que como el hidrógeno (H_2) y el metano (CH_4) llegan al torrente sanguíneo y de allí a los pulmones, de donde son eliminados con el aire espirado.

Procedimiento

Los siguientes son los pasos a seguir para hacer la prueba de aliento para sobrecrecimiento bacteriano utilizando lactulosa como sustrato [179]:

Preanalíticos

La preparación del paciente es crítica y debe tenerse en cuenta:

- Que el candidato a hacerle la prueba no debe haberse practicado una colonoscopia o enema baritado hasta 4 semanas antes, no haber tomado antibióticos, en especial los derivados de bismuto, hasta 2 semanas antes y no haber utilizado laxantes o medicamentos para modificar el bolo fecal hasta por una semana antes de practicársele la prueba, debido a que estas circunstancias pueden dar origen a un resultado falso negativo por falta de bacterias fermentadoras [69].
- Además, debe suspender, desde 24 horas antes de la prueba, el consumo de alimentos ricos en fibra vegetal y almidón (cereales), excepto el arroz blanco, y desde la noche anterior a la prueba no podrá fumar, ni consumir alcohol, ni desarrollar actividad deportiva o física alguna, y la última comida, con muy bajo contenido de fibras vegetales, 12 horas antes de la hora programada para la prueba [179]. No podrá mascar chicle debido a la presencia de sorbitol en la mayoría de ellos [70]. Antes de acudir al laboratorio para la prueba, el paciente se debe hacer un aseo bucal, idealmente utilizando clorexidina o similares, para reducir la interferencia con bacterias de la boca [71]. Debe permanecer en vigilia al menos media hora antes de iniciar la prueba y durante todo el tiempo que dure la misma, y no haber ingerido nada, excepto agua, las 12 horas previas a la prueba [67].

Analíticos

- Tomar la muestra basal. Es ideal que el laboratorio clínico haga la determinación de hidrógeno basal antes de dar la carga de lactulosa. Si la preparación del paciente ha sido correcta el valor basal de hidrógeno debe estar por debajo de 10 ppm. Si la muestra basal está entre 10 y 20 ppm puede indicar falta de preparación del paciente y en este caso se le debe sugerir al paciente revisar la dieta, ajustarla y volver otro día; si la muestra basal tiene más de 20 ppm de hidrógeno, y se tiene certeza en las condiciones preanalíticas, es altamente sugestivo de sobrecimiento bacteriano [179].
- Administrar lactulosa, a dosis de 0,5 g/k con una dosis máxima de 10 g, disueltos en 250 mL de agua que el paciente debe ingerir en 3 a 5 minutos [179].
- Tomar muestras de aire espirado (aire alveolar) cada 30 minutos a partir del momento en que se toma la lactulosa hasta por tres horas, tiempo que puede ampliarse de acuerdo a los resultados que se vayan observando en el curso de la prueba. Algunos laboratorios clínicos toman las muestras cada hora con resultados similares a la prueba convencional y, para aumentar el desempeño analítico, en especial aumentar la sensibilidad, la prueba se puede extender hasta por 6 horas [179].

Interpretación de la prueba

En presencia de sobrecimiento bacteriano, la lactulosa típicamente produce dos picos, con un aumento precoz de al menos 12 ppm a medida que la lactulosa entra en contacto con bacterias del intestino delgado. Esto se continúa con un segundo pico, mucho más grande, después de una hora, producido por la flora colónica normal que fermenta el resto de la lactulosa [179], como se observa en **figura 9**. Los picos pueden unirse como una meseta precoz. Se considera que la lectura es positiva para sobrecimiento bacteriano cuando el nivel de hidrógeno sobrepasa las 12 ppm dentro de los primeros 30 minutos posteriores a la ingestión de la dosis de lactulosa o si los niveles de hidrógeno basal exceden 20 ppm [179]. Cuando no hay respuesta a la lactulosa se está frente a una curva plana y en estos casos hay que considerar, entre otros: (1) que la flora intestinal puede estar alterada por antibióticos previos a la prueba, (2) cambios en el pH de la materia fecal a nivel del colon, (3) tránsito intestinal extremadamente lento, y, (4) predominio de bacterias productoras de metano [31, 33, 179].

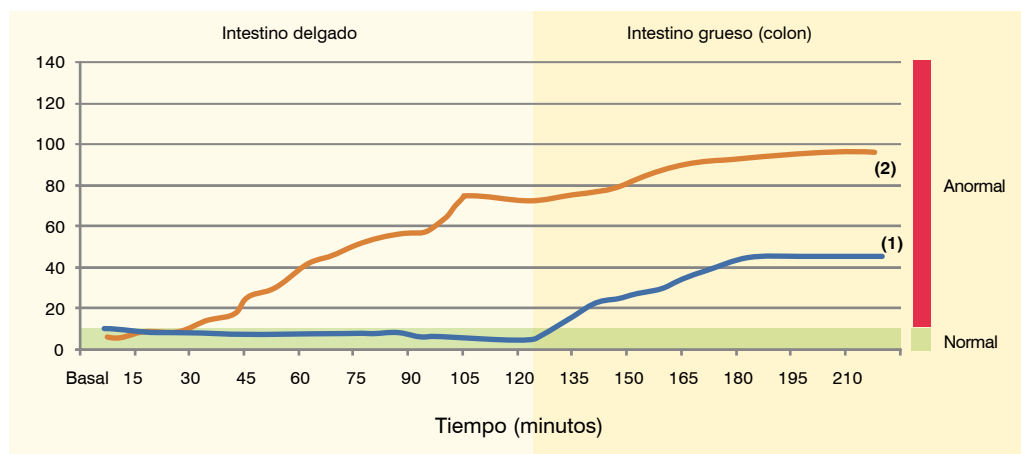


Figura 9. Prueba de aliento con lactulosa para sobrecimiento bacteriano basada en la medición de hidrógeno espirado. Se presentan los resultados de 2 pacientes con diferentes resultados. (1) prueba de lactulosa negativa para sobrecimiento bacteriano (normal): la lactulosa no se absorbe en el intestino delgado, en consecuencia no hay cambios en los niveles de hidrógeno hasta que ésta no llegue al colon, en donde es fermentada y produce hidrógeno a partir de los 120 minutos dando una curva bifásica característica; (2) prueba de lactulosa positiva para sobrecimiento bacteriano (anormal): la lactulosa es fermentada en el intestino delgado por acción de bacterias colónicas que lo han colonizado dando elevación del hidrógeno espirado a partir de los 30 minutos después de haber ingerido la lactulosa de carga. **Fuente:** Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

Indicaciones de la prueba

Todos los pacientes que presentan síntomas o enfermedades asociadas, como las descritas, compatibles con sobrecimiento bacteriano, deben ser evaluados para confirmar o descartar esta posibilidad y la prueba de aliento para sobrecimiento bacteriano es la mejor alternativa en estos casos [6, 72, 153-154, 163, 180-183].

Limitaciones de la prueba

Como toda prueba de laboratorio, la prueba de aliento para sobrecimiento bacteriano no está exenta de resultados falsos positivos o falsos negativos, eventualidades que se analizarán a continuación.

Resultados falsos positivos

Los resultados falsos positivos son raros y cuando se presentan pueden estar relacionados con contaminación con bacterias de origen orofaríngeo [70], en especial en pacientes con mala higiene bucal, situación que puede ser minimizada con un enjuague bucal con clorexidina o algún equivalente, antes de iniciar la prueba [71]. También se pueden presentar resultados falsos positivos cuando la dieta es rica en fibra y particularmente en cereales, o cuando hay alteraciones en la respiración, ya sea hipo o hiperventilación [184].

Resultados falsos negativos

Los resultados falsos negativos de la prueba de aliento para sobrecimiento bacteriano se pueden presentar por varias situaciones, dentro de las cuales las más importantes son: ausencia absoluta de flora sacarolítica (bacterias que descomponen carbohidratos no digeribles), particularmente cuando hay historia reciente de antibióticos, laxantes o enemas o diarrea aguda al momento de hacer la prueba [69,179], de ahí la necesidad de ser muy estricto en las condiciones preanalíticas que debe cumplir el paciente. También se pueden dar resultados falsos negativos por aumento en el vaciamiento gástrico [9,178,185].

Observaciones adicionales

Con el desarrollo tecnológico alrededor de los isótopos estables gracias al carbono 13, la prueba de aliento para sobrecimiento bacteriano puede hacerse con sustratos como xilosa o coliglicina (un ácido biliar) marcados con carbono 13, que las bacterias descomponen para liberar $^{13}\text{CO}_2$ dentro de sus subproductos derivados de la fermentación bacteriana del sustrato [72,186-188], alternativas de diagnóstico que serán analizadas más adelante en el grupo de pruebas basadas en isótopos estables.

Abstract: Breath tests have become an invaluable strategy to evaluate *in vivo* an array of enzymatic activities, organ functions and transport processes. Breath tests, either based on the measurement of hydrogen or methane, as well as the ones that use stable isotopes, are safe and have no secondary effects, can be used in children and adults, men and women, and even in pregnant women. This module reviews the most important aspects from the clinical and laboratory point of view, and their applications within the medical practice as the first line tests for the study of digestive diseases associated with malabsorption and intolerance to carbohydrates, including lactose and fructose, and for the study of bacterial overgrowth, a syndrome closely linked to a wide variety of clinical disorders. Knowledge of the tests limitations and factors that influence the assays are important in order to properly interpret the results of the hydrogen based breath tests before a clinical decision can be made.

Key words: Breath tests, hydrogen, methane, lactose malabsorption, fructose malabsorption, lactose intolerance, fructose intolerance, bacterial overgrowth, lactulose.

Campuzano-Maya, G. Hydrogen-based breath tests. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 431-456.

Module 14 (Technology), number 12. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®

Received on September 7, 2009; accepted on September 17, 2009.

Bibliografía

1. Phillips M, Herrera J, Krishnan S, Zain M, Greenberg J, Cataneo RN. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 729: 75-88.
2. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GF. Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta* 2004; 347: 25-39.
3. Cao W, Duan Y. Breath analysis: potential for clinical diagnosis and exposure assessment. *Clin Chem* 2006; 52: 800-811.
4. Campuzano-Maya G. Prueba de aliento con ^{13}C -urea en el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. *Anales de la Academia de Medicina de Medellín* 1999; 12: 25-37.
5. Campuzano-Maya G. An optimized ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *H pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5454-5464.
6. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpeolini E, Lupascu A, Ojetti V, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25: 237-240.
7. Hauser B, De Schepper J, Cavelliers V, Salvatore S, Salvatoni A, Vandenplas Y. Variability of the ^{13}C -octanoic acid breath test for gastric emptying of solids in healthy children. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1315-1319.
8. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, Leitzmann P, Radke M, Mohr C, et al. Evaluation of oro-coecal transit time: a comparison of the lactose- ^{13}C , ^{15}N ureide $^{13}\text{CO}_2$ - and the lactulose H_2 -breath test in humans. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 11-19.
9. Corazza GR, Stocchi A, Gasbarrini G. Fasting breath hydrogen in celiac disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 53-58.

10. **Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD.** Review article: lactose intolerance in clinical practice--myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93-103.
11. **Perman JA, Barr RG, Watkins JB.** Sucrose malabsorption in children: noninvasive diagnosis by interval breath hydrogen determination. *J Pediatr* 1978; 93: 17-22.
12. **Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M.** Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 26-29.
13. **Gudmand-Hoyer E, Krasilnikoff PA, Skovbjerg H.** Sucrose-isomaltose malabsorption. *Adv Nutr Res* 1984; 6: 233-269.
14. **Dillon EL, Janghorbani M, Angel JA, Casperson SL, Grady JJ, Urban RJ, et al.** Novel noninvasive breath test method for screening individuals at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 430-435.
15. **Lewanczuk RZ, Paty BW, Toth EL.** Comparison of the ¹³C-glucose breath test to the hyperinsulinemic-euglycemic clamp when determining insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27: 441-447.
16. **Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y, et al.** Usefulness of a ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Surgery* 2009; 145: 168-175.
17. **Ilan Y.** Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1293-1302.
18. **Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, Colaiocco-Ferrante L, Di Paolo D, Tisone G, et al.** ¹³C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 785-790.
19. **Chladkova J, Havlinova Z, Chyba T, Krcmova I, Chladek J.** Analysis of single-breath profiles of exhaled nitric oxide in children with allergy and asthma: guideline-derived plateau concentrations compared to results of automatic evaluation by two analyzers. *J Asthma* 2008; 45: 820-826.
20. **Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, de Nijs SB, Dijkers E, Roldaan AC, et al.** Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009.
21. **Gessner C, Rechner B, Hammerschmidt S, Kuhn H, Hoheisel G, Sack U, et al.** Angiogenic markers in breath condensate identify non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009.
22. **Mazzone PJ.** Analysis of volatile organic compounds in the exhaled breath for the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 774-780.
23. **Poli D, Goldoni M, Caglieri A, Ceresa G, Acampa O, Carbognani P, et al.** Breath analysis in non small cell lung cancer patients after surgical tumour resection. *Acta Biomed* 2008; 79 Suppl 1: 64-72.
24. **Song G, Qin T, Liu H, Xu GB, Pan YY, Xiong FX, et al.** Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients. *Lung Cancer* 2009.
25. **Levitt MD, Donaldson RM.** Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 937-945.
26. **Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF.** Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 1975; 293: 1232-1236.
27. **Lasser RB, Bond JH, Levitt MD.** The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 1975; 293: 524-526.
28. **Levitt MD.** Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 122-127.
29. **Olesen M, Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E.** Intestinal transport and fermentation of resistant starch evaluated by the hydrogen breath test. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 692-701.
30. **Wolin MJ.** Fermentation in the rumen and human large intestine. *Science* 1981; 213: 1463-1468.
31. **Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH.** Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology* 1992; 102: 1269-1277.
32. **Florin TH, Woods HJ.** Inhibition of methanogenesis by human bile. *Gut* 1995; 37: 418-421.
33. **Vernia P, Camillo MD, Marinaro V, Caprilli R.** Effect of predominant methanogenic flora on the outcome of lactose breath test in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1116-1119.
34. **Levitt MD.** Intestinal gas production. *J Am Diet Assoc* 1972; 60: 487-490.
35. **Steggerda FR.** Gastrointestinal gas following food consumption. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 150: 57-66.
36. **Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al.** Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998; 80 Suppl 1: S147-171.

37. **Roberfroid MB, Bornet F, Bouley C, Cummings JH.** Colonic microflora: nutrition and health. Summary and conclusions of an International Life Sciences Institute (ILSI) [Europe] workshop held in Barcelona, Spain. *Nutr Rev* 1995; 53: 127-130.
38. **Solomons NW.** Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 4: S50-55.
39. **Maldonado Celis ME.** Intolerancia a la lactosa: causas moleculares, diagnóstico y consecuencias nutricionales. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 461-479.
40. **Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK.** Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 167-173.
41. **Savilahti E, Launiala K, Kuitunen P.** Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients. *Arch Dis Child* 1983; 58: 246-252.
42. **Lifshitz F.** Congenital lactase deficiency. *J Pediatr* 1966; 69: 229-237.
43. **Hyams JS, Krause PJ, Gleason PA.** Lactose malabsorption following rotavirus infection in young children. *J Pediatr* 1981; 99: 916-918.
44. **Swiatkowski E, Socha J.** Lactose-intolerance and hypolactasia in children with giardiasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 424-425.
45. **Thielman NM, Guerrant RL.** Persistent diarrhea in the returned traveler. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 489-501.
46. **Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al.** High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion* 2005; 71: 106-110.
47. **Ojetti V, Gabrielli M, Migneco A, Lauritano C, Zocco MA, Scarpellini E, et al.** Regression of lactose malabsorption in coeliac patients after receiving a gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 174-177.
48. **Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Petrelli G, Amalfi G, Cozzolino A, et al.** Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 63-66.
49. **Klaus J, Spaniol U, Adler G, Mason RA, Reinshagen M, von Tirpitz CC.** Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's Disease. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 61.
50. **Almeida JA, Kim R, Stoita A, McIver CJ, Kurtovic J, Riordan SM.** Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 146-154.
51. **Caspary WF.** Diarrhoea associated with carbohydrate malabsorption. *Clin Gastroenterol* 1986; 15: 631-655.
52. **Hertzler SR, Savaiano DA.** Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 232-236.
53. **Gudmand-Hoyer E.** The clinical significance of disaccharide maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 735S-741S.
54. **Flatz G.** Genetics of lactose digestion in humans. *Adv Hum Genet* 1987; 16: 1-77.
55. **Sahi T.** Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 202: 7-20.
56. **Aurisicchio LN, Pitchumoni CS.** Lactose intolerance. Recognizing the link between diet and discomfort. *Postgrad Med* 1994; 95: 113-116, 119-120.
57. **Ángel Arango LA, Calvo E, Muñoz Y.** Prevalencia de hipolactasia tipo adulto e intolerancia a la lactosa en adultos jóvenes. *Rev Col Gastroenterol* 2005; 20: 35-47.
58. **Bayless TM, Rosensweig NS.** A racial difference in incidence of lactase deficiency. A survey of milk intolerance and lactase deficiency in healthy adult males. *JAMA* 1966; 197: 968-972.
59. **McBean LD, Miller GD.** Allaying fears and fallacies about lactose intolerance. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 671-676.
60. **Forget P, Lombet J, Grandfils C, Dandrifosse G, Geubelle F.** Lactase insufficiency revisited. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 868-872.
61. **Laroche M, Bon E, Moulinier L, Cantagrel A, Mazieres B.** Lactose intolerance and osteoporosis in men. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 766-769.
62. **Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, et al.** Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 42-47.
63. **Ángel LA, Araújo GE, Pérez M, Gutiérrez O, Castillo B.** Prevalencia de hipolactasia tipo adulto, en biopsias de tercera porción de duodeno obtenidas por endoscopia en pacientes con indicación clínica de endoscopia digestiva alta. *Acta Med Colomb* 1999; 24: 41-48.

64. **Isokoski M, Jussila J, Sarna S.** A simple screening method for lactose malabsorption. *Gastroenterology* 1972; 62: 28-32.
65. **Swagerty DL, Jr., Walling AD, Klein RM.** Lactose intolerance. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1845-1850.
66. **Perman JA, Modler S, Olson AC.** Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. *Studies in vivo and in vitro.* *J Clin Invest* 1981; 67: 643-650.
67. **Hamilton LH.** Protocol for lactose malabsorption. In: Hamilton LH, ed. *Breath tests and gastroenterology* (ed Second edition). Milwaukee: QuinTron Instruments Company; 1998: 33-36.
68. **Hamilton LH.** Interpreting lactose malabsorption breath-tests. In: Hamilton LH, ed. *Breath tests and gastroenterology* (ed Second edition). Milwaukee: QuinTron Instruments Company; 1998: 37-47.
69. **Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, Terdiman R, Peled Y.** Alterations of the colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. *Gut* 1978; 19: 602-605.
70. **Thompson DG, Binfield P, De Belder A, O'Brien J, Warren S, Wilson M.** Extra intestinal influences on exhaled breath hydrogen measurements during the investigation of gastrointestinal disease. *Gut* 1985; 26: 1349-1352.
71. **Mastropaolo G, Rees WD.** Evaluation of the hydrogen breath test in man: definition and elimination of the early hydrogen peak. *Gut* 1987; 28: 721-725.
72. **Romagnuolo 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: 1113-1126.
73. **Acosta PB, Gross KC.** Hidden sources of galactose in the environment. *Eur J Pediatr* 1995; 154: S87-92.
74. **Lieb J, Kazienko DJ.** Lactose filler as a cause of "drug-induced" diarrhea. *N Engl J Med* 1978; 299: 314.
75. **Solomons NW, Torun B, Caballero B, Flores-Huerta S, Orozco G.** The effect of dietary lactose on the early recovery from protein-energy malnutrition. I. Clinical and anthropometric indices. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 591-600.
76. **Filali A, Ben Hassine L, Dhoubi H, Matri S, Ben Ammar A, Garoui H.** [Study of malabsorption of lactose by the hydrogen breath test in a population of 70 Tunisian adults]. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 554-557.
77. **Douwes AC, Schaap C, van der Klei-van Moorsel JM.** Hydrogen breath test in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1985; 60: 333-337.
78. **Roggero P, Offredi ML, Mosca F, Perazzani M, Mangiaterra V, Ghislanzoni P, et al.** Lactose absorption and malabsorption in healthy Italian children: do the quantity of malabsorbed sugar and the small bowel transit time play roles in symptom production? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 82-86.
79. **Le Marchand L, Wilkens LR, Harwood P, Cooney RV.** Use of breath hydrogen and methane as markers of colonic fermentation in epidemiologic studies: circadian patterns of excretion. *Environ Health Perspect* 1992; 98: 199-202.
80. **Vogelsang H, Ferenci P, Frotz S, Meryn S, Gangl A.** Acidic colonic microclimate--possible reason for false negative hydrogen breath tests. *Gut* 1988; 29: 21-26.
81. **Robb TA, Goodwin DA, Davidson GP.** Faecal hydrogen production in vitro as an indicator for in vivo hydrogen producing capability in the breath hydrogen test. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 942-944.
82. **Howell JN, Von der Fecht R, Flatz G.** Hydrogen breath test for lactose tolerance adapted to population screening. *Clin Chim Acta* 1980; 103: 229-231.
83. **Vonk RJ, Lin Y, Koetse HA, Huang C, Zeng G, Elzinga H, et al.** Lactose (mal)digestion evaluated by the ¹³C-lactose digestion test. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 140-146.
84. **Vonk RJ, Priebe MG, Koetse HA, Stellaard F, Lenoir-Wijkoop I, Antoine JM, et al.** Lactose intolerance: analysis of underlying factors. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 70-75.
85. **Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S.** Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2591-2598.
86. **Skoog SM, Bharucha AE.** Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: a review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2046-2050.
87. **Rumessen JJ.** Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 819-828.
88. **Agriculture USDo.** Agriculture Fact Book. 1998. Volume <http://www.usda.gov/news/pubs/fbook98/afb98.pdf>.
89. **Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, Bostwick HE, Berezin SH, Cukaj L, et al.** Fructose intolerance.

- rance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 303-308.
90. **Choi YK, Johlin FC, Jr., Summers RW, Jackson M, Rao SS.** Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1348-1353.
91. **Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M.** Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2412-2413.
92. **Burmeister LA, Valdivia T, Nuttall FQ.** Adult hereditary fructose intolerance. *Arch Intern Med* 1991; 151: 773-776.
93. **Cox TM.** Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. *Arch Dis Child* 1993; 69: 413-415.
94. **Wenzel JJ, Rossmann H, Kullmer U, Oberman B, Mengel E, Lackner KJ, et al.** Chronic diarrhea in a 5-year-old girl: pitfall in routine laboratory testing with potentially severe consequences. *Clin Chem* 2009; 55: 1026-1030; discussion 1030-1021.
95. **Hoekstra JH, van Kempen AA, Bijl SB, Kneepkens CM.** Fructose breath hydrogen tests. *Arch Dis Child* 1993; 68: 136-138.
96. **Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P.** Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 959-963.
97. **Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM.** Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 2008; 10: 160.
98. **Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E.** Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 1986; 27: 1161-1168.
99. **Coss-Bu JA, Sunehag AL, Haymond MW.** Contribution of galactose and fructose to glucose homeostasis. *Metabolism* 2009; 58: 1050-1058.
100. **Jain NK, Rosenberg DB, Ulahannan MJ, Glasser MJ, Pitchumoni CS.** Sorbitol intolerance in adults. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 678-681.
101. **Fernandez-Banares F, Esteve M, Viver JM.** Fructose-sorbitol malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 368-374.
102. **Saad RJ, Chey WD.** Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007; 133: 1763-1766.
103. **Simon GL, Gorbach SL.** The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 147S-162S.
104. **Bouhnik Y, Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al.** Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1327-1331.
105. **Toskes PP.** Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract. *Adv Intern Med* 1993; 38: 387-407.
106. **Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, et al.** Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2962-2967.
107. **Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W.** *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153: 658-663.
108. **Dunn BE.** Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 43-57.
109. **Husebye E.** The pathogenesis of gastrointestinal bacterial overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 1-22.
110. **Cater RE, 2nd.** The clinical importance of hypochlorhydria (a consequence of chronic *Helicobacter* infection): its possible etiological role in mineral and amino acid malabsorption, depression, and other syndromes. *Med Hypotheses* 1992; 39: 375-383.
111. **McColl KE, el-Omar E, Gillen D.** *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 687-703, viii.
112. **Dobbs RJ, Dobbs SM, Weller C, Charlett A, Bjarnason IT, Curry A, et al.** *Helicobacter* hypothesis for idiopathic parkinsonism: before and beyond. *Helicobacter* 2008; 13: 309-322.
113. **Hutchinson S, Logan R.** The effect of long-term omeprazole on the glucose-hydrogen breath test in elderly patients. *Age Ageing* 1997; 26: 87-89.
114. **Muscroft TJ, Deane SA, Youngs D, Burdon DW, Keighley MR.** The microflora of the postoperative stomach. *Br J Surg* 1981; 68: 560-564.
115. **Browning GC, Buchan KA, Mackay C.** The effect of vagotomy and drainage on the small bowel flora. *Gut* 1974; 15: 139-142.
116. **Greenlee HB, Vivit R, Paez J, Dietz A.** Bacterial flora of the jejunum following peptic ulcer surgery. *Arch Surg* 1971; 102: 260-265.
117. **Roberts SH, James O, Jarvis EH.** Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop": A cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977; 2: 1193-1195.

118. **Bird T, Hall MR, Schade RO.** Gastric histology and its relation to anaemia in the elderly. *Gerontology* 1977; 23: 309-321.
119. **McEvoy A, Dutton J, James OF.** Bacterial contamination of the small intestine is an important cause of occult malabsorption in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 789-793.
120. **Lewis SJ, Potts LF, Malhotra R, Mountford R.** Small bowel bacterial overgrowth in subjects living in residential care homes. *Age Ageing* 1999; 28: 181-185.
121. **Gilman RH, Partanen R, Brown KH, Spira WM, Khanam S, Greenberg B, et al.** Decreased gastric acid secretion and bacterial colonization of the stomach in severely malnourished Bangladeshi children. *Gastroenterology* 1988; 94: 1308-1314.
122. **Stockbruegger RW, Cotton PB, Menon GG, Beilby JO, Bartholomew BA, Hill MJ, et al.** Pernicious anaemia, intragastric bacterial overgrowth, and possible consequences. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 355-364.
123. **Chesner IM, Montgomery RD.** Small bowel contamination and vitamin B12 deficiency in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 447-450.
124. **Henriksson AE, Blomquist L, Nord CE, Midtvedt T, Uribe A.** Small intestinal bacterial overgrowth in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 503-510.
125. **Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, et al.** Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4180-4184.
126. **Annese V, Bassotti G, Caruso N, De Cosmo S, Gabbrielli A, Modoni S, et al.** Gastrointestinal motor dysfunction, symptoms, and neuropathy in noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 171-177.
127. **Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VL.** Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980; 78: 286-293.
128. **Resmini E, Parodi A, Savarino V, Greco A, Rebora A, Minuto F, et al.** Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2119-2124.
129. **Passaro E, Jr., Drenick E, Wilson SE.** Bypass enteritis. A new complication of jejunioileal bypass for obesity. *Am J Surg* 1976; 131: 169-174.
130. **Justino SR, Goncalves Dias MC, Maculevicius J, Batista de Moraes M, Sing TC, Halpern A, et al.** Fasting breath hydrogen concentration in short bowel syndrome patients with colon incontinuity before and after antibiotic therapy. *Nutrition* 2004; 20: 187-191.
131. **Careskey JM, Weber TR, Grosfeld JL.** Total colonic aganglionosis. Analysis of 16 cases. *Am J Surg* 1982; 143: 160-168.
132. **Riccardi VM.** Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1617-1627.
133. **Husebye E, Skar V, Hoverstad T, Iversen T, Melby K.** Abnormal intestinal motor patterns explain enteric colonization with gram-negative bacilli in late radiation enteropathy. *Gastroenterology* 1995; 109: 1078-1089.
134. **Milla PJ, Smith VV.** Intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 356-357.
135. **Cohen J, Low P, Fealey R, Sheps S, Jiang NS.** Somatic and autonomic function in progressive autonomic failure and multiple system atrophy. *Ann Neurol* 1987; 22: 692-699.
136. **Nowak TV, Ionasescu V, Anuras S.** Gastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies. *Gastroenterology* 1982; 82: 800-810.
137. **Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K.** Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1163-1174.
138. **Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al.** Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 759-764.
139. **Parodi A, Sessarego M, Greco A, Bazzica M, Filaci G, Setti M, et al.** Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1257-1262.
140. **Oliveira RB, Meneghelli UG, de Godoy RA, Dantas RO, Padovan W.** Abnormalities of interdigestive motility of the small intestine in patients with Chagas' disease. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 294-299.
141. **Chatila R, Kapadia CR.** Intestinal pseudoobstruction in acute Lyme disease: a case report. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1179-1180.
142. **Sonsino E, Mouy R, Foucaud P, Cezard JP, Aigrain Y, Bocquet L, et al.** Intestinal pseudoobstruction related to cytomegalovirus infection of myenteric plexus. *N Engl J Med* 1984; 311: 196-197.
143. **Plotkin GR, Isselbacher KJ.** Secondary disaccharidase deficiency in adult celiac disease (Nontropi-

- cal sprue) and other malabsorption states. *N Engl J Med* 1964; 271: 1033-1037.
144. **Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA.** Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 157-161.
145. **Lin HC.** Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; 292: 852-858.
146. **Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, et al.** A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 450-452.
147. **Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A, Mazzocchi S, Tana P, Corazza GR.** Role of colonic fermentation in the perception of colonic distention in irritable bowel syndrome and functional bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1242-1247.
148. **Lee HR, Pimentel M.** Bacteria and irritable bowel syndrome: the evidence for small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 305-311.
149. **Pimentel M, Lezcano S.** Irritable Bowel Syndrome: Bacterial Overgrowth--What's Known and What to Do. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 328-337.
150. **Posserud I, Stotzer PO, Bjornsson ES, Abrahamsson H, Simren M.** Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56: 802-808.
151. **Carrara M, Desideri S, Azzurro M, Bulighin GM, Di Piramo D, Lomonaco L, et al.** Small intestine bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 197-202.
152. **Spiegel BM, Chey WD, Chang L.** Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2972-2976.
153. **Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, Moayyedi P.** Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009.
154. **Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Lauritano EC, Pantanella A, Fundaro C, et al.** Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr* 2009; 155: 416-420.
155. **Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G.** Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1223-1227.
156. **Logan AC, Beaulne TM.** The treatment of small intestinal bacterial overgrowth with enteric-coated peppermint oil: a case report. *Altern Med Rev* 2002; 7: 410-417.
157. **Weinstock LB, Fern SE, Duntley SP.** Restless legs syndrome in patients with irritable bowel syndrome: response to small intestinal bacterial overgrowth therapy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1252-1256.
158. **Hoffmann JC, Zeitz M.** Small bowel disease in the elderly: diarrhoea and malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 17-36.
159. **Mendoza E, Crismatt C, Matos R, Sabagh O, Campo M, Cepeda J, et al.** Diagnóstico de proliferación bacteriana intestinal en niños: evidencia experimental para sustentar el empleo de lactulosa en la prueba de hidrógeno y su validación como prueba tamiz. *Biomédica* 2007; 27: 325-332.
160. **Arrieche M, Hernández D, Olza M, Pestana E, Morera C, Jaen D.** Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado: presentación clínica en la edad pediátrica. *Colombia Médica* 2005; 36: S58-S87.
161. **Sherman P, Lichtman S.** Small bowel bacterial overgrowth syndrome. *Dig Dis* 1987; 5: 157-171.
162. **De Boissieu D, Chaussain M, Badoual J, Raymond J, Dupont C.** Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain, or both. *J Pediatr* 1996; 128: 203-207.
163. **Rana SV, Bhardwaj SB.** Small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1030-1037.
164. **Mosekilde L, Melsen F, Hessel I, Christensen MS, Lund BJ, Lund BI, et al.** Low serum levels of 1.25-dihydroxyvitamin D and histomorphometric evidence of osteomalacia after jejunoileal bypass for obesity. *Gut* 1980; 21: 624-631.
165. **Schulzke JD, Troger H, Amasheh M.** Disorders of intestinal secretion and absorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 395-406.
166. **Hasan M, Finucane P.** Intestinal malabsorption presenting with night blindness. *Br J Clin Pract* 1993; 47: 275-276.
167. **Pitchon E, Sahli O, Borruat FX.** Night blindness, yellow vision, and yellow skin: symptoms and signs of malabsorption. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 443-446.

168. **Aasheim ET, Sovik TT, Bakke EF.** Night blindness after duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4: 685-686.
169. **Stotzer PO, Johansson C, Mellstrom D, Lindstedt G, Kilander AF.** Bone mineral density in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1415-1418.
170. **Murphy MF, Sourial NA, Burman JF, Doyle DV, Taqchali S, Mollin DL.** Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 deficiency caused by small intestinal bacterial overgrowth: possible role of vitamin B12 analogues. *Br J Haematol* 1986; 62: 7-12.
171. **Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH, Sperl WJ, Severijnen RS, Bakkeren JA, et al.** Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome-associated D-lactic acidemia. *Microb Pathog* 1997; 22: 285-293.
172. **Giannella RA, Toskes PP.** Gastrointestinal bleeding and iron absorption in the experimental blind loop syndrome. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 754-757.
173. **Kohler H, McCormick BA, Walker WA.** Bacterial-enterocyte crosstalk: cellular mechanisms in health and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 175-185.
174. **Gorbach SL, Nahas L, Lerner PI, Weinstein L.** Studies of intestinal microflora. I. Effects of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man. *Gastroenterology* 1967; 53: 845-855.
175. **Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K.** Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 212-218.
176. **Murray JA.** The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-365.
177. **Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, et al.** The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-309.
178. **Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E, Bachmann E, Justesen T.** Diagnosis of bacterial overgrowth of the small intestine. Comparison of the ¹⁴C-D-xylose breath test and jejunal cultures in 60 patients. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 1267-1275.
179. **Hamilton LH.** Protocol for bacterial overgrowth. In: Hamilton LH, ed. *Breath tests and gastroenterology* (ed Second edition). Milwaukee: QuinTron Instruments Company; 1998: 54-56.
180. **Elphick DA, Chew TS, Higham SE, Bird N, Ahmad A, Sanders DS.** Small bowel bacterial overgrowth in symptomatic older people: can it be diagnosed earlier? *Gerontology* 2005; 51: 396-401.
181. **Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M.** A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1443-1454.
182. **Kerckhoffs AP, Visser MR, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Harmsen W, et al.** Critical evaluation of diagnosing bacterial overgrowth in the proximal small intestine. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1095-1102.
183. **Abu-Shanab A, Quigley EM.** Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: the challenges persist! *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 77-87.
184. **Perman JA, Modler S, Engel RR, Heldt G.** Effect of ventilation on breath hydrogen measurements. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 436-439.
185. **Strocchi A, Corazza G, Ellis CJ, Gasbarrini G, Levitt MD.** Detection of malabsorption of low doses of carbohydrate: accuracy of various breath H₂ criteria. *Gastroenterology* 1993; 105: 1404-1410.
186. **Dellert SF, Nowicki MJ, Farrell MK, Delente J, Heubi JE.** The ¹³C-xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 153-158.
187. **Solomons NW, Schoeller DA, Wagonfeld JB, Ott D, Rosenberg IH, Klein PD.** Application of a stable isotope (¹³C)-labeled glycocholate breath test to diagnosis of bacterial overgrowth and ileal dysfunction. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 431-439.
188. **Klein PD.** ¹³C breath tests: visions and realities. *J Nutr* 2001; 131: 1637S-1642S.



MEDICINA & LABORATORIO

Mayores Informes:

Editora Médica Colombiana S.A. - EDIMECO S.A.-

Carrera 43C No. 5-33 A.A. 66998

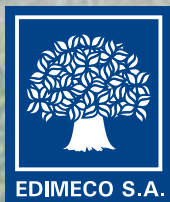
Tel: (4) 444 4900 - Fax: (4) 312 7226

E-mail: edimeco@edimeco.com

Medellín - Colombia

Línea gratuita de atención al cliente

018000-941080



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

1803

Recuerde enviar oportunamente las respuestas de sus autoevaluaciones para obtener el certificado de la Universidad de Antioquia.