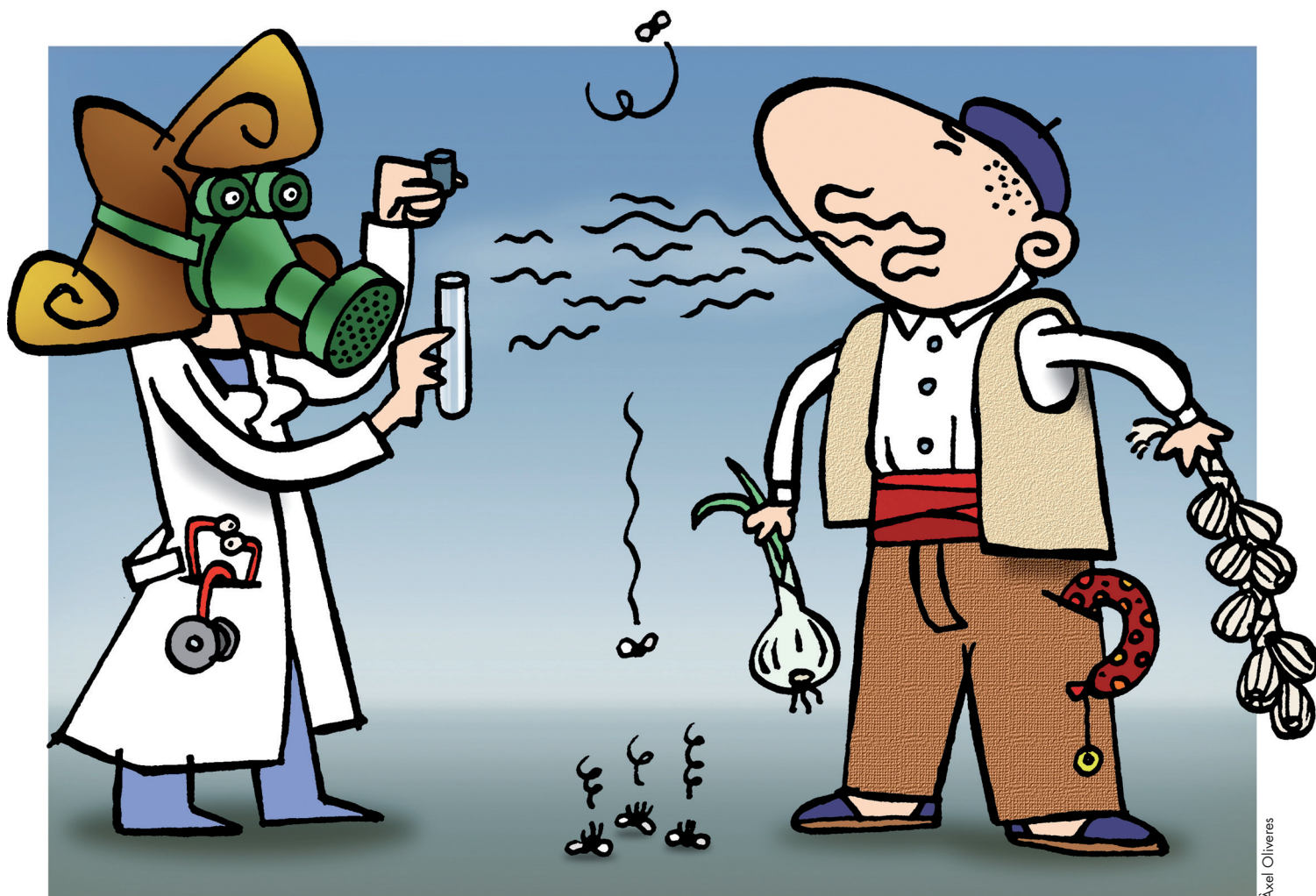


# Pruebas del aliento en gastroenterología

CARLOS MARTÍN DE ARGILA DE PRADOS Y MIGUEL RODRÍGUEZ GANDÍA

Servicio de gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.



Actualmente, disponemos de un importante arsenal diagnóstico para el estudio de las enfermedades relacionadas con el aparato digestivo. Muchas de las técnicas diagnósticas que se utilizan habitualmente a diario son de carácter invasivo, molestas y no exentas de riesgos para el paciente. Dentro del amplio abanico de oferta diagnóstica se encuentran las pruebas del aliento. Estas técnicas no son invasivas, son bien toleradas por el paciente, carecen en general de riesgos y son, además, muy útiles para el diagnóstico de determinadas enfermedades digestivas. Sin embargo, estas pruebas diagnósticas son en general infrutilizadas por los gastroenterólogos. Las pruebas del aliento detectan la presencia de un isótopo (habitualmente no radiactivo) o una molécula no isotópica

(hidrógeno no marcado isotópicamente) en el aire espirado tras la administración, por vía oral, de distintas soluciones con distintas sustancias marcadas con estos isótopos, y que son sustratos de diferentes rutas enzimáticas, lo que permite explorar el buen funcionamiento de determinadas funciones fisiológicas del organismo. En el caso de la determinación de hidrógeno no marcado isotópicamente, no es precisa la administración de esta molécula en la solución oral, puesto que es el propio paciente el que fabrica el hidrógeno como consecuencia del proceso digestivo de la solución oral administrada.

A continuación, se realiza una revisión de las pruebas del aliento útiles para el diagnóstico de distintas enfermedades del aparato digestivo, y se establecen sus indicaciones, los cuidados que deben tomarse en su realización y su eficacia diagnóstica.

## Puntos clave

- Las pruebas del aliento son técnicas diagnósticas no invasivas, bien toleradas por el paciente y, habitualmente, muy útiles para el diagnóstico de determinadas enfermedades del aparato digestivo.
- La prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  tiene una altísima sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*, lo que la convierte en la técnica diagnóstica de elección cuando no se precise la realización de endoscopia digestiva.
- En la prueba del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* es importante suspender la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antimicrobianos 14 días y 30 días antes de la prueba, respectivamente, para evitar falsos negativos diagnósticos.
- Para el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano intestinal la prueba del aliento que emplea xilosa como sustrato es la que presenta una mayor fiabilidad diagnóstica.
- Para el estudio de la intolerancia a la lactosa, la prueba del aliento con hidrógeno es la técnica de elección.

## PRUEBA DEL ALIENTO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

En la infección por *H. pylori* las técnicas diagnósticas directas, basadas en la demostración directa del microorganismo mediante el estudio de muestras obtenidas mediante biopsia gástrica, se consideran el método de referencia. Sin embargo, todas ellas precisan de la realización de una endoscopia y son, por tanto, agresivas y molestas para el enfermo. De entre las técnicas diagnósticas indirectas, destaca la prueba del aliento con urea marcada, basada en la capacidad de *H. pylori* de producir ureasa, la cual hidroliza una solución de urea previamente marcada con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , y se produce  $\text{NH}_3$  y  $\text{CO}_2$ . Este último es absorbido y excretado por los pulmones a través del aire espirado (tabla 1). La prueba con  $^{13}\text{C}$  (isótopo natural y no radiactivo) puede utilizarse, a diferencia de la prueba con  $^{14}\text{C}$ , en niños y en mujeres embarazadas.

La sensibilidad y la especificidad diagnósticas de la prueba del aliento son muy elevadas, y se sitúan entre el 90-100%<sup>1</sup>. Debe tenerse especial cuidado en evitar el consumo de antimicrobianos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) los días previos a la realización de esta prueba, pues pueden producir resultados falsos negativos. Se recomienda que transcurran al menos 4 semanas desde la finalización de un tratamiento con antimicrobianos hasta la realización de la prueba, y al menos 14 días en el caso de los IBP<sup>2</sup>. Una nueva formulación de rápida desintegración del  $^{13}\text{C}$ -urea suplementado con ácido cí-

trico parece que puede obviar los falsos negativos cuando se emplean IBP<sup>3</sup>.

La prueba del aliento con urea marcada puede emplearse tanto para la realización del diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* como para comprobar su erradicación tras haber instaurado un tratamiento erradicador en todas las entidades clínicas que no precisen por otra causa de la realización de una endoscopia<sup>2</sup>. El control de la erradicación no debe realizarse hasta que no haya transcurrido al menos un mes después de haber finalizado el tratamiento erradicador.

## PRUEBAS DEL ALIENTO PARA LA VALORACIÓN DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

El sobrecrecimiento bacteriano suele producirse en el seno de enfermedades o situaciones que provocan una estasis del contenido intestinal como consecuencia de alteraciones anatómicas posquirúrgicas o por defectos motores intestinales en relación con mioneuropatías o neuropatías congénitas, esclerodermia, diabetes, o por otras causas que favorezcan la multiplicación de la flora bacteriana habitual existente, como son la aclorhidria de la gastritis atrófica o, tras la gastrectomía, el tratamiento prolongado con IBP, la pancreatitis crónica y la hepatopatía crónica como causantes de una disminución o ausencia de las secreciones biliar y pancreática, respectivamente, entre otras.

La técnica diagnóstica de referencia para el sobrecrecimiento bacteriano es engorrosa y consiste en el cultivo de fluido yeyunal obtenido mediante sondeo intestinal.

En condiciones normales, los gases que entran en el organismo a través del aire deglutido son el oxígeno y el nitrógeno, los cuales, una vez llegan a la cavidad gástrica, se difunden libremente a través de la mucosa y gran parte se expulsa nuevamente por la boca mediante los eructos. Por otro lado, el páncreas secreta bicarbonato, que reacciona con los protones del ácido gástrico formando dióxido de carbono, que se absorbe y se elimina a través de los pulmones. No hay otras producciones de gas en el ámbito intestinal hasta que determinados sustratos no absorbibles, pero sí fermentables (como la lactulosa y el sorbitol o, en determinadas personas, la lactosa y la fructosa mal absorbidas) alcanzan la flora bacteriana del colon. Estas bacterias transfor-

**Tabla 1.** Principales pruebas del aliento y sus indicaciones diagnósticas

Situación clínica	Prueba del aliento
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Urea- $^{13}\text{C}$ Urea- $^{14}\text{C}$
Sobrecrecimiento bacteriano	Xilosa- $^{14}\text{C}$
Intolerancia a lactosa	Hidrógeno-lactosa
Insuficiencia pancreática exocrina	$^{13}\text{C}$ -MTG
Insuficiencia hepática	$^{13}\text{C}$ -aminopirina

$^{13}\text{C}$ -MTG: prueba del aliento con mezcla de  $^{13}\text{C}$ -triglicéridos.

Nota: en niños y embarazadas no deben emplearse las pruebas con  $^{14}\text{C}$ , que deben sustituirse por  $^{13}\text{C}$ .

man los sustratos no absorbidos en hidrógeno, dióxido de carbono y trazas de distintos gases. El hidrógeno se absorbe por difusión o es consumido por distintas bacterias para reducir el dióxido de carbono a metano o acetato y para reducir los sulfatos a sulfitos<sup>4</sup>.

Por tanto, la única fuente del hidrógeno intestinal son las bacterias que colonizan el intestino, y este gas es un marcador importante para la identificación del sobrecrecimiento bacteriano y base del diagnóstico de esta enfermedad mediante las pruebas del aliento con hidrógeno marcado. Existen distintas pruebas del aliento con hidrógeno para detectar el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino. Las más comunes emplean, como sustrato, lactulosa, lactosa, glucosa y fructosa. La glucosa es, en teoría, un buen sustrato para estas pruebas, y se ha mostrado útil incluso en pacientes con gastrectomía previa y tránsito intestinal rápido<sup>5</sup>. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad no son muy altas (el 62 y el 83%, respectivamente)<sup>6</sup>. Las pruebas del aliento con hidrógeno que utilizan lactosa o fructosa para detectar el sobrecrecimiento bacteriano tienen el grave inconveniente de poder realizar un falso diagnóstico positivo en personas que tienen un déficit de lactasa; si bien el pico de hidrógeno mostrado en estos test cuando hay un déficit enzimático es más tardío (pico colónico) y más prominente que el observado en el sobrecrecimiento bacteriano (pico de intestino delgado)<sup>4</sup>. La lactulosa, al no absorberse en el intestino delgado, muestra en la prueba de hidrógeno un único pico colónico. La sensibilidad y la especificidad de la prueba del hidrógeno con este sustrato (el 68 y el 44%, respectivamente) son menores que con la glucosa<sup>6</sup>.

En cualquier caso, dado que la producción de hidrógeno en el intestino es un hecho fisiológico en cualquier persona, la preparación previa a la realización de cualquier prueba del aliento con hidrógeno marcado es de gran importancia. Se debe prohibir el consumo de hidratos de carbono no fermentables (pasta, pan, cereales con fibra) la noche previa a la prueba<sup>7</sup>. Ello permite que el hidrógeno producido en el colon en las horas previas sea eliminado antes de la exploración.

Entre las pruebas del aliento con carbono marcado para el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano destaca la que emplea xilosa como sustrato. La xilosa se absorbe completamente en la zona proximal del intestino delgado y, dado que se cataboliza predominantemente por gérmenes gramnegativos, se comporta como un excelente sustrato para las pruebas del aliento para detectar sobrecrecimiento<sup>8,9</sup>. Suele utilizarse como marcador el radioisótopo <sup>14</sup>C, aunque en niños se ha empleado el <sup>13</sup>C. La sensibilidad y la especificidad de la prueba del aliento con carbono que utiliza xilosa como sustrato para el sobrecrecimiento bacteriano son muy altas (el 95 y el 100%, respectivamente), superiores a las de las pruebas con hidrógeno que utilizan glucosa o lactulosa<sup>10-12</sup>. Se ha descrito una pérdida de fiabilidad diagnóstica de la técnica en pacientes con una hipomotilidad gástrica o intestinal importante<sup>13</sup>.

Existe otra prueba del aliento con carbono para el sobrecrecimiento bacteriano que emplea ácido glucocólico (test de la coliglicina) como sustrato. Su empleo clínico es escaso, porque tiene una baja rentabilidad diagnóstica y presenta un 30-40% de falsos negativos en casos de sobrecrecimiento por microorganismos que no desconjugan la amida unida a la molécula y falsos positivos en pacientes con resección ileal<sup>14</sup>.

## PRUEBAS DEL ALIENTO PARA EL ESTUDIO DE LA MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

Una de las aplicaciones en las que más se utilizan las pruebas del aliento es para el estudio de la malabsorción de los hidratos de carbono (glucosa, lactosa, fructosa, galactosa). La prueba diagnóstica más empleada para el diagnóstico de la malabsorción de hidratos de carbono es la prueba del aliento con hidrógeno. Se basa en el mismo mecanismo previamente descrito para el sobrecrecimiento bacteriano. Cuando existe un déficit de absorción de un hidrato de carbono, al llegar éste al colon es hidrolizado por la flora intestinal, y se libera hidrógeno que se difunde a través de la pared colónica y es expulsado a través de los pulmones por el aire espirado, donde puede medirse. Cifras elevadas de hidrógeno excretado en el aire espirado indican la existencia de una malabsorción intestinal del hidrato de carbono administrado.

Destaca, por su alta prevalencia y por su posible papel en la génesis de otras afecciones, el estudio de la malabsorción de la lactosa. La prevalencia de este trastorno es muy elevado en nuestro país (el 14-32%, dependiendo de distintas series)<sup>15</sup>. Aunque el método de referencia para el diagnóstico de esta enfermedad es la determinación de la actividad enzimática de lactasa, el coste económico y la necesidad de realizar una biopsia intestinal ha relegado esta técnica a favor de la prueba del aliento específica. La fiabilidad diagnóstica de esta prueba está influida por distintas variables, como el sustrato empleado (leche o lactosa), la dosis del sustrato, la duración de la prueba, el intervalo de recogida de las muestras de aire espirado, el tiempo de vaciamiento gástrico y la adaptación de la flora intestinal a la exposición crónica a la lactosa<sup>15,16</sup>. Actualmente, se recomienda la realización de la prueba con una dosis de lactosa de 25-50 g durante 3 h y que el paciente realice una dieta libre de lactosa los 7-10 días previos a la prueba<sup>4,15</sup>. La sensibilidad de esta técnica diagnóstica alcanza el 95%, con un 5% de resultados falsos negativos<sup>15</sup>. La realización conjunta de una prueba del aliento con hidrógeno y <sup>13</sup>C para el estudio de la intolerancia a la lactosa parece que mejora la rentabilidad diagnóstica (sensibilidad del 85% y especificidad del 65%)<sup>17</sup>.

## PRUEBAS DEL ALIENTO PARA EL ESTUDIO DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

Como alternativa a la gammagrafía, se están desarrollando pruebas del aliento para el estudio de la motilidad gastrointestinal. Para el estudio del vaciamiento gástrico han sido validadas adecuadamente la prueba del aliento con ácido octanoico marcado con <sup>13</sup>C y la prueba con acetato marcada con <sup>13</sup>C<sup>(18)</sup>. Para el estudio de la motilidad intestinal se ha empleado y validado la prueba del aliento con inulina con hidrógeno marcado<sup>19</sup>. Todas estas pruebas utilizan sustratos que no modifican el tiempo de tránsito intestinal a diferencia de la lactulosa y la glucosa. Sin embargo, se precisan más estudios para confirmar su eficacia.



## PRUEBAS DEL ALIENTO PARA LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

La prueba clásica de la secretina-colecistoquinina o ceruleína es la prueba de función más eficaz para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con sospecha de pancreatitis crónica, con cifras de sensibilidad y especificidad que alcanzan el 95%. Sin embargo, esta prueba tiene como inconvenientes que requiere colocar una sonda nasoduodenal, es compleja y su coste económico es alto. Una alternativa a esta prueba es la cuantificación de grasa fecal, la prueba del pancreo-lauril y, más recientemente, se ha desarrollado una prueba del aliento con mezcla de  $^{13}\text{C}$ -triglicéridos ( $^{13}\text{C}$ -MTG). Esta última persigue detectar la mala digestión de las grasas y así la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica conocida<sup>20</sup>. En esta prueba, el sustrato ( $^{13}\text{C}$ -MTG) se administra por vía oral junto a una comida de prueba. Tras la hidrólisis duodenal por la acción de la lipasa pancreática, los metabolitos marcados se absorben por el intestino y se liberan por el aliento  $^{13}\text{CO}_2$ , el cual refleja, de modo indirecto, la función pancreática exocrina. Aunque su sensibilidad y su especificidad son elevadas, lo que la convierte en una buena alternativa para el diagnóstico de la mala digestión de grasa y el control del tratamiento enzimático sustitutivo, diversas enfermedades pueden interferir con esta prueba (diabetes, hiperlipidemia, enfermedad tiroidea y obesidad, entre otras)<sup>4</sup>.

## PRUEBAS DEL ALIENTO PARA LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

Hasta ahora, no se dispone de ninguna prueba del aliento que sustituya a la clásica estadificación clinicobiológica de Child-Pough para estimar la reserva funcional hepática y definir un pronóstico funcional o vital, o definir el momento más adecuado para iniciar una determinada acción terapéutica. De todas las pruebas estudiadas, destaca la prueba del aliento con aminopirina marcada con  $^{13}\text{C}$ . El metabolismo de este sustrato depende exclusivamente de la actividad del citocromo P-450. Sin embargo, esta prueba interacciona con diversos fármacos (los inhibidores de la bomba de protones, los anticonceptivos, al-bendazol) y no se ha logrado demostrar una adecuada correlación entre los hallazgos de esta prueba y la función hepática determinada por el Child-Pough<sup>1,21</sup>. La prueba del aliento con cafeína marcada con  $^{13}\text{C}$ , cuyo metabolismo también depende del citocromo P-450, ha mostrado una buena correlación con el Child-Pough, aunque también puede estar interferida por distintas situaciones (consumo de tabaco, etc.)<sup>22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA



- Importante   ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado

- Gisbert JP, González-Lama Y. Pruebas del aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:407-16.
- Martín de Argila C, Boixeda D. Consideraciones prácticas para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:386-91.
- Hamlet A, Stage L, Lonroth H, et al. A novel tablet-based  $^{13}\text{C}$  urea breath test for *Helicobacter pylori* with enhanced performance during acid suppression therapy. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:367-74.
- 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;97:1113-26.
- Bond JH, Levitt MD. Use of breath test hydrogen ( $\text{H}_2$ ) to quantitate small bowel transit time following partial gastrectomy. *J Lab Clin Med*. 1977;90:30-6.
- Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology*. 1990;98:302-9.
- Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS.  $\text{H}_2$  excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology*. 1987;92:383-9.
- Simon GL, Gorbach SL. The human intestinal microflora. *Dig Dis Sci*. 1986;30:47S.
- Craig RM, Ehrenpreis ED. D-xylose testing. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29:143-50.
- King CE, Toskes PP. Comparison of the 1-gram  $^{14}\text{C}$ -xylose, 10-gram lactulose- $\text{H}_2$ , and 80-gram glucose- $\text{H}_2$  breath tests in patients with small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology*. 1986;91:1447-51.
- Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E, Bachmann E, Justesen T. Diagnosis of bacterial overgrowth of the small intestine. Comparison of the  $^{14}\text{C}$ -D-xylose breath test and jejunal cultures in 60 patients. *Scand J Gastroenterol*. 1985;20:1267-75.
- King CE, Toskes PP, Guilarte TR, Lorenz E, Welkos SL. Comparison of the one-gram D- $^{14}\text{C}$ -xylose breath test to the  $^{14}\text{C}$ -bile acid breath test in patients with small-intestine bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci*. 1980;25:53-8.
- Valdovinos MA, Camilleri M, Thomforde GM, Frie C. Reduced accuracy of  $^{14}\text{C}$ -D-xylose breath test for detecting bacterial overgrowth in gastrointestinal motility disorders. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:963-8.
- Ferguson J, Walker K, Thomson AB. Limitations in the use of  $^{14}\text{C}$ -glycocholate breath and stool bile acid determinations in patients with chronic diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8:258-62.
- Casellas F, Malagelada JR. Applicability of short hydrogen breath test for screening of lactose malabsorption. *Dig Dis Sci*. 2003;48:1333-8.
- Koetse HA, Vonk RJ, Pasterkamp S, et al. Variations in colonic  $\text{H}_2$  and  $\text{CO}_2$  production as a cause of inadequate diagnosis of carbohydrate maldigestion in breath tests. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:607-11.
- Koetse HA, Stellaard F, Bijleveld CMA, et al. Non-invasive detection of low-intestinal lactase activity in children by use of a combined  $^{13}\text{C}$ - $\text{CO}_2/\text{H}_2$  breath test. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:35-40.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127:1592-622.
- Geboes KP, Luybaerts A, Rutgeerts P, Verbeke K. Inulin is an ideal substrate for a hydrogen breath test to measure the oro-caecal transit time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:721-9.
- Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghooys YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology*. 1989;96:1126-34.
- Mion F, Queneau PE, Rousseau M, et al. Aminopyrine breath test: development of a  $^{13}\text{C}$ -breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology*. 1995;42:931-8.
- Park GJ, Katelaris PH, Jones DB, et al. Validity of the  $^{13}\text{C}$ -caffeine breath test as a noninvasive, quantitative test of liver function. *Hepatology*. 2003;38:1227-36.