

La prolongación del test de hidrógeno en aire espirado mejora la sensibilidad del diagnóstico de malabsorción de lactosa

Glauben Landskron R.⁽¹⁾, Ana María Madrid S.⁽¹⁾, Juan Pablo Arancibia P.⁽¹⁾, Rodrigo Quera P.⁽¹⁾, Álvaro Reyes P.^(2,3)

EXTENSION OF HYDROGEN BREATH TEST IMPROVES SENSIBILITY OF LACTOSE MALABSORPTION DIAGNOSIS

Hydrogen breath test (HBT) for diagnosis of lactose malabsorption (LM), is usually performed over a 180 min standard period. However, studies have suggested that extending the observation time, the sensibility of the test is improved. **Aims:** To determine if the time extension of the lactose hydrogen breath test, can improve sensibility of the test. **Patients and method:** One thousand and two hundred and ninety three patients were included, mean age 33.1 years (range: 3-90 years), 73.3% women, 26.8% were younger than 15 years. Lactose HBT was performed for a standard period, which was prolonged to 240 min when patients presented a flat curve at 180 min. **Results:** Seven hundred and thirty one patients (56.5%) had a positive breath test for LM during 180 min. The extension of the HBT to 240 min showed an increase of 13.3% ($p < 0.05$) of patients with LM diagnosis. **Conclusion:** This study shows that an additional hour increases sensibility of the test, and decreases the false negative results.

Key words: Lactose malabsorption, hydrogen breath test.

Introducción

La malabsorción de lactosa (ML) es una condición clínica producida por el déficit de la enzima lactasa-phlorizin hidrolasa, glicoproteína transmembrana localizada en el cepillo estriado, mayoritariamente en yeyuno que hidroliza la lactosa a glucosa y galactosa permitiendo su posterior absorción¹. Sin esta enzima, la lactosa no absorbida en el intestino delgado sigue su tránsito hacia el colon donde es fermentada por la flora normal y transformada a

ácidos grasos de cadena corta y gases como hidrógeno (H₂), metano (CH₄) y dióxido de carbono (CO₂)². El H₂ producido difunde a través de la mucosa hacia el torrente sanguíneo, alcanza los alveólos y se mezcla con el aire espirado³.

La ML se asocia a síntomas como: meteorismo, flatulencias, borborismo, diarrea acuosa, dolor abdominal, náuseas y/o vómitos que acompañan el consumo de lácteos⁴. Se han descrito incluso algunas manifestaciones sistémicas⁵. La confirmación de ML se ha realiza-

⁽¹⁾ Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas. Sección de Gastroenterología, Servicio de Medicina.

⁽²⁾ Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica (OAIC). Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

⁽³⁾ Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.

Recibido: 01/08/2009

Aceptado: 16/09/2009

do mediante técnicas de laboratorio: algunas de tipo directo que miden la actividad enzimática de lactasa en biopsias de yeyuno y determinan la relación de actividad enzimática lactasa/sucrasa⁶. Se ha utilizado también la clasificación de genotipo de los polimorfismos C/T_13910 y G/A_22018 en muestras de sangre o raspado bucal⁷. Se encuentran disponibles pruebas indirectas de absorción de lactosa como la determinación de la glicemia y concentración de galactosa en sangre y/o orina después de la administración oral de lactosa⁸ y el test de H₂ en aire espirado con lactosa (TH₂)⁹.

El TH₂ es el más utilizado en la práctica clínica y permite estimar de forma indirecta la cantidad de lactosa no absorbida en el intestino delgado. Es una técnica sencilla, no invasiva, de bajo costo y se considera superior a los test de absorción de lactosa^{9,10}. Se ha estimado que su sensibilidad y especificidad son de aproximadamente 77% y 97% respectivamente¹¹.

Considerando que el tránsito del intestino delgado puede ser variable, se han propuesto duraciones de estudio que varían entre 120 y 360 min, observando que una duración mínima de 120 minutos tiene una sensibilidad de 54%, mientras que un test con una duración de 240 min presenta una sensibilidad de 74%¹²⁻¹⁴. En nuestro centro se ha utilizado en forma rutinaria el test con una duración de 180 min. Los objetivos fueron determinar si la prolongación del TH₂ mejora la sensibilidad de la técnica y analizar el valor de esta modificación.

Materiales y Métodos

Entre abril de 2007 y diciembre de 2008 ingresaron al estudio en forma prospectiva 1293 pacientes ambulatorios, que consultaron en el Laboratorio de Enfermedades Funcionales Digestivas del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, edad promedio de 33,1 años (rango 3 a 90 años), 948 mujeres, 347 menores de 15 años, todos enviados por sus médicos tratantes ante la sospecha clínica de ML (Tabla 1).

Previo al examen se requirió ausencia de tratamiento antibiótico 15 días antes del examen, suspensión de fármacos prokinéticos 48

horas previas al estudio. Se solicitó no consumir lácteos e ingerir alimentos pobres en carbohidratos y fibra durante el día anterior. El test se realizó con un ayuno mínimo de 12 horas, sin fumar y posterior a un colutorio con hexetidina 0,1% (Duranil®, Warner-Lambert Company). Durante el procedimiento los pacientes permanecieron sentados en reposo y sin dormir.

Se utilizó lactosa como sustrato (lactosa monohidratada USP®, Reutter Ltda.) disuelta en 150 mL de agua bidestilada tibia, en una dosis única de 25 gr en adultos y niños con peso mayor a 25 kg y una dosis de 12,5 gr en niños con peso menor a 25 kg. Se tomó una muestra de aire espirado basal al término de una espiración normal y luego se tomaron muestras cada 10 min durante los primeros 60 min que siguieron a la ingesta de lactosa y cada 20 min el resto del examen. Se definió ML a la elevación sostenida en las concentraciones de H₂ en más de dos mediciones consecutivas, mayores de 20 ppm. sobre el valor basal durante el período de estudio. El período de examen fue prolongado a 240 min en aquellos pacientes que presentaran una curva plana hasta 160 minutos de estudio, o en casos en que la elevación en los valores de H₂ espirado fueran menores a los valores mencionados previamente o no sostenidos.

Las muestras de aire espirado se analizaron en un equipo Quintron MicroLyzer CM2 (Quintron Instrument Co., Milwaukee, USA) los resultados de las muestras obtenidas se expresaron en partes por millón (ppm).

El análisis estadístico se realizó con el test de comparación de dos proporciones, utilizando el software STATA 9.1. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Setecientos treinta y un pacientes (56,5%) presentaron una curva concordante con malabsorción de lactosa antes de los 180 minutos. A los pacientes restantes (562), se les prolongó el examen a 240 min, de ellos 75 (13,3%) presentaron en el período de extensión del examen un aumento del H₂ espirado concordante con ML, incremento que es esta-

dísticamente significativo ($p < 0,05$).

No se observaron diferencias en el porcentaje de ML al comparar adultos y niños hombres y mujeres. Se observó, además, igual incremento de pacientes con ML al extender la duración del examen, al comparar los diferentes grupos estudiados (Tabla 1).

Se registró el tiempo en el cual se inició un aumento sostenido de la concentración de H_2 en el aire espirado (Figura 1). Con el test convencional (180 min), 70,9% de los pacientes con ML evaluados durante este tiempo, presentaron un alza en los valores de H_2 entre los 50 y 120 min. En los pacientes con un test positivo durante la prolongación a 240 min, el 92% de los pacientes con ML se concentró en las mediciones de 160 y 200 min.

Discusión

En un grupo de pacientes estudiados por sospecha de ML este diagnóstico fue confirmado por el TH_2 en 62,3%. La mayoría (56,5%) fue diagnosticada durante los primeros 180 min.

En los pacientes que durante este período presentaron una curva plana, una elevación menor a 20 ppm sobre el basal o no sostenida en el tiempo, en un 13,3% se confirmó ML al prolongar el examen. Este aumento es similar al comparar adultos y niños de sexo femenino y masculino. Estos resultados son coincidentes con otros estudios¹²⁻¹⁴.

La hidrólisis fallida de lactosa por deficiencia de lactasa o disminución de su actividad,

Tabla 2. Distribución por edad y sexo de pacientes con malabsorción de lactosa (ML) a los 180 min, 240 min y total

		Edad (años) $\bar{x} \pm DS$	ML 180 min n (%)	ML 240 min n (%)	Total con ML n (%)
Hombres ≥ 15 años	(n = 202)	40,5 \pm 17	119 (58,9)	9 (10,8)	128 (63,3)
Mujeres ≥ 15 años	(n = 744)	42,2 \pm 16	441 (59,2)	44 (14,5)	485 (65,1)
Hombres < 15 años	(n = 143)	9,1 \pm 3	75 (52,4)	8 (11,7)	83 (58,04)
Mujeres < 15 años	(n = 204)	9,7 \pm 3	96 (47,05)	14 (12,9)	110 (53,9)
Total	(n = 1.293)	33,1 \pm 20	731 (56,5)	75 (13,3)*	806 (62,3)

* $p < 0,05$

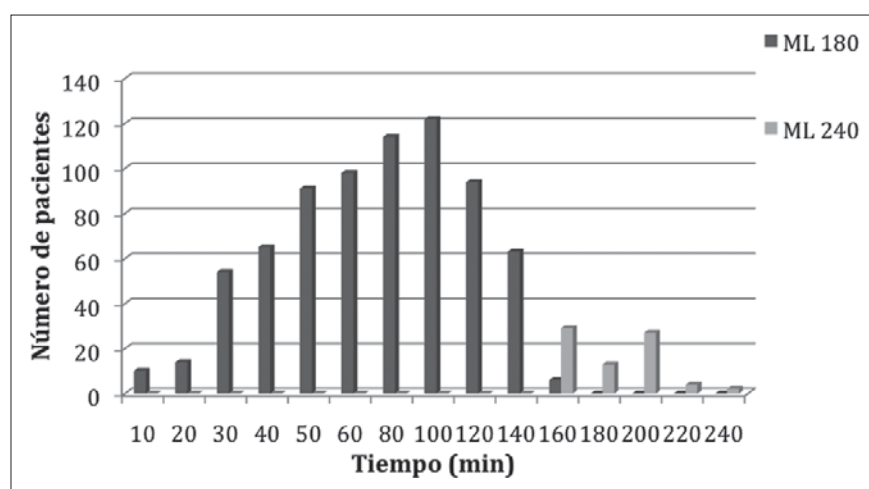


Figura 1. Número de pacientes con ML y el tiempo en que ocurrió una elevación en la curva sostenida de $[H_2]$ espirado, mayor a 20 ppm sobre el valor basal en el test de H_2 de 180 min (ML180) y en la extensión hasta 240 min (ML 240).

que lleva a la malabsorción de este disacárido se caracteriza por presentar diferentes formas clínicas: en la forma denominada primaria, frecuente en algunas poblaciones originarias de la cuenca del mediterráneo, la actividad de la enzima comienza a declinar después la interrupción de la lactancia materna, logrando mantenerse durante los primeros años de vida. Aún no está claro el mecanismo exacto de la disminución en la actividad de lactasa, y la menor ocurrencia en otros grupos étnicos, se han analizado algunas causas como fenómenos geográficos, migratorios y culturales^{15,16}. Se ha definido una forma de hipolactasia de “desarrollo”, que se da en prematuros con menos de 34 semanas de gestación, tiempo en el cual las disacaridasas aún no están expuestas en el ribete estriado¹⁷. Se ha descrito una forma congénita (con una baja frecuencia de casos y evidente a las primeras semanas de vida)¹⁸. El déficit de lactasa puede ser secundario a una alteración de las microvellosidades de la mucosa intestinal, por ejemplo: enfermedad celiaca¹⁹, infección por *Giardia lamblia*²⁰, sobrecrecimiento bacteriano intestinal²¹, enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente en la Enfermedad de Cröhn²² y enteritis inducida por quimioterapia^{23,24}.

Actualmente la prevalencia de ML varía a nivel mundial, entre un 8% en el noroeste europeo a un 70% en el sur de Europa y aproximadamente un 100% en el sudeste asiático¹. Un reporte nacional del Instituto Nacional de Tecnología de los Alimentos (INTA)²⁵, reveló que en Chile cerca del 50% de los adultos son intolerantes a la lactosa. Se han publicado otros estudios nacionales con similares resultados en niños²⁶. Cabe recalcar que el 63,3% de ML observado en nuestra serie corresponde a pacientes que consultaron por sintomatología sugerente de ML y síndrome de intestino irritable.

A pesar de la larga experiencia acumulada en el TH₂, muchos aspectos requieren ser aclarados: No siempre la presencia de una curva plana de H₂ significa una normal absorción de lactosa, pudiendo el TH₂ entregar falsos negativos²⁷. Entre las posibles causas está el uso reciente inadvertido de antibióticos²⁸ o la presencia de una flora colónica poco productora de hidrógeno, la que se observa entre 5-27%

de los sujetos normales¹¹, ya sea por predominio de una flora metanogénica²⁹ o bajo pH colónico³⁰, que puede disminuir la concentración de H₂ medible.

Por otra parte, resultados falsos positivos se pueden presentar frente a la fermentación por la flora oral³¹, ingesta de una dieta inapropiada durante el día previo al examen³² y sobrecrecimiento bacteriano intestinal³³.

Con respecto a su duración aún existen discrepancias, hay observaciones que sugieren que la duración hasta 180 min es suficiente para obtener resultados adecuados^{18,34}, sin embargo, Corazza y Di Stefano demostraron que no se puede descartar completamente los falsos negativos, y que el test tiene una mayor sensibilidad con una mayor duración a 240 min^{12,13}. En el presente trabajo, se observó que la mayoría de los pacientes con ML iniciaron el aumento en la concentración de H₂ espirado a los 120 min, y en un porcentaje notoriamente menor entre esta medición y 180 min. De los 75 pacientes en que se pudo establecer el diagnóstico de ML sólo después de prolongar el estudio a 240 min, en la mayoría, la primera elevación del H₂ espirado ocurrió entre los 160 y a los 200 min.

Nuestro estudio demostró que la prolongación del examen tiene la ventaja de detectar un porcentaje no menor de pacientes (13,3%), y que 20 min adicionales permiten detectar el 92% de estos pacientes. El beneficio de obtener un diagnóstico correcto, evita la ejecución de otros exámenes en la detección del origen de los síntomas. En niños se ha sugerido que una duración de 180 min sería suficiente debido a que tienen un tiempo de tránsito intestinal más corto³⁵, sin embargo, en el presente estudio quedó demostrado que alargar el período de estudio a 240 min beneficia también a este grupo de pacientes.

En conclusión estimamos que en presencia de una curva plana o elevación del H₂ espirado que no cumple con los criterios de ML establecidos, la extensión del test a 240 min debiera aplicarse a todos los pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Sr. Jose Matus

Figueroa y a la Srta. Marcela Martínez Cárcamo, por su colaboración en la realización de este trabajo.

Resumen

El test de hidrógeno en aire espirado (TH₂) para el diagnóstico de malabsorción de lactosa (ML) se realiza por un período estándar de 180 min. Sin embargo, se ha sugerido que estudios de mayor duración podrían mejorar la sensibilidad del test. **Objetivos:** Determinar si la prolongación del TH₂ con lactosa, puede mejorar la sensibilidad del diagnóstico de ML. **Pacientes y Métodos:** Se estudiaron 1293 pacientes, edad promedio 33,1 años (rango 3 a 90 años), 73,3% mujeres, 26,8% menores de 15 años. Para determinar la presencia de ML se realizó el TH₂ con lactosa estándar, extendiéndolo a 240 min en pacientes con una curva plana a los 180 min. **Resultados:** Setecientos treinta y un pacientes (56,5%) tuvieron un TH₂ concordante con ML durante el período de 180 min. En aquellos que se extendió el examen a 240 min se observó un aumento de 13,3% de ML (p< 0,05). **Conclusión:** Este estudio demuestra que la prolongación del TH₂ en una hora mejora la sensibilidad del examen y disminuye el número de falsos negativos.

Palabras clave: Lactosa, malabsorción, test hidrógeno espirado.

Bibliografía

- 1.- Grand R, Montgomery R. Lactose Malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008; 11: 19-25.
- 2.- He T, Venema K, Priebe M, Welling G, Brummer R, Vonk R. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 541-547.
- 3.- Levitt M D. Production and excretion of H₂ in men. *New Engl J Med* 1968; 281: 122-127.
- 4.- Gudmann-Høyer E. The clinical significance for disaccharide maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 735 -741.
- 5.- Matthews S, Waud J, Roberts A, Campbell A. Systemic lactose intolerance: a new perspective of an old problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 167-173.
- 6.- Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* 1964; 7: 18-25.
- 7.- Enattah N, Sahl T, Savilahti E, Terwillinger J, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233-234.
- 8.- Kurt I, Abou Ghoush M, Hasimi A, Serdar M, Kutluay T. Comparison of indirect methods for lactose malabsorption. *Turk J Med Sci* 2003; 33: 103-110.
- 9.- Metz G, Jenkins D, Peters T, Newman A, Blendis L. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet* 1975; 1 (7917) : 1155-1157.
- 10.- Newcomer A, McGill D, Thomas P. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 1975; 293: 1232-1235.
- 11.- Gasbarrini A, Corazza R, Gasbarrini G. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1-49.
- 12.- Di Stefano M, Missanelli A, Miceli E, Strocchi A, Corazza G. Hydrogen breath test in the diagnosis of lactose malabsorption: accuracy of new versus conventional criteria. *J Lab Clin Med* 2004; 144: 313-318.
- 13.- Corazza G, Sorge M, Lattanzi M, Benati G, Gasbarrini G. Methodology of the H₂ breath test. Importance of the test duration in the diagnosis of carbohydrate malabsorption. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22: 303-305.
- 14.- Casellas F, Malagelada J. Applicability of short hydrogen breath test for screening of lactose malabsorption. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1333-1338.
- 15.- Georg Asp N. Low lactase activity—a 40 years perspective. *Scand J Nutr* 2001; 45: 154-155.
- 16.- Lomer M, Parkes G, Sanderson J. Review article: Lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93- 103.
- 17.- Heyman M. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1279-1286
- 18.- Robayo-Torres C, Nichols B. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev* 2007; 65: 95-98.
- 19.- Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, Zocco M, Nista E, Cammarota G, De Lorenzo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion* 2005; 71: 106-110.
- 20.- Rana S, Bhasin D, Vinayak V. Lactose hydrogen breath test in *Giardia lamblia*-positive patients. *Dig Gastroenterol. latinoam* 2009; Vol 20, N° 4: 268-273

- Dis Sci 2005; 50: 259-261.
- 21.- Almeida J, Kim R, Stoita A, McIver C, Kurtovic J, Riordan S. Lactose malabsorption in the elderly: role of small intestinal bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 146-154.
 - 22.- Von Tirpitz C, Kohn C, Steinkamp M, Geerling I, Maier V, Möller P, Adler G, Reinshagen M. Lactose intolerance in active Cröhn's disease: clinical value of duodenal lactase analysis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 49-53.
 - 23.- Hyams J, Batrus C, Grand R, Sallan S. Cancer Chemotherapy-Induced Lactose Malabsorption in Children. *Cancer* 1982; 49: 646-650.
 - 24.- Parnes H, Fung E, Schifer C. Chemotherapy-Induced Lactose Intolerance in Adults. *Cancer* 1994; 74: 1629-1633.
 - 25.- Cruchet S, Hirsch S, Gotteland M, Verbeke S, De La Maza M, Leiva L, Boggiano C, Bunout D, Barrera G, Gattás V, Brunser O. Efecto de una leche sin lactosa en la sintomatología digestiva en individuos con intestino irritable con y sin intolerancia a la lactosa. *Rev Chil Nutr* 2006; 33: 380 (abstract).
 - 26.- Quera R, Alegría S, Madrid A et al. Intolerancia a la lactosa en niños y respuesta clínica a la suspensión de lactosa. *Gastr Latinoam* 2001; 12: 272 (abstract).
 - 27.- Romagnuolo J, Schiller D, Bailey R. Using breath tests wisely in gastroenterology practice: An evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113-1126.
 - 28.- Lembcke B, Ho'nig M, Caspary W. Different actions of neomycin and metronidazole on breath hydrogen (H₂) exhalation. *Z Gastroenterol* 1980; 18: 155-160.
 - 29.- Vernia P, Di Camillo M, 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.
 - 30.- 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.
 - 31.- Thompson D, Binfield P, DeBelder A, O'Brien J, Warren S, Wilson M. Extraintestinal influences on disease. *Gut* 1985; 26: 1349-1352.
 - 32.- Brummer R, Armbrecht U, Bosaeus I, Dotevall G, Stockbrugger R. The hydrogen (H₂) breath test. Sampling methods and the influence of dietary fibers on fasting level. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 1007-1013.
 - 33.- Pimentel M, Kong Y, Park S. Breath testing to evaluate lactose intolerance in irritable bowel syndrome correlates with lactulose testing and may not reflect true lactose malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2700-2704.
 - 34.- Di Camillo M, Marinaro V, Argnani F, Foglietta T, Vernia P. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 265-268
 - 35.- Anania C, Pacifico L, Olivero G, Osborn J, Bonaiuto E, Chiesa C. Breath tests in pediatrics. *Clin Chim Acta* 2008; 397: 1-12.

Correspondencia a:
 TM Glauben Landskron Ramos
 E-mail: glauben.landskron@gmail.com