

## DETECCIÓN DE INTOLERANCIA A AZÚCARES (LACTOSA, FRUCTOSA) Y DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO MEDIANTE TEST DE ALIENTO (H<sub>2</sub>,CH<sub>4</sub>)

La Lactosa está presente en la leche de todos los mamíferos, en los productos lácteos derivados de ella y en una gran variedad de alimentos, en forma de aditivos y conservantes que se consumen con frecuencia, en la dieta occidental (patés, embutidos, margarina, salchichas, salsas, helados, comida preparada, medicamentos, etc.).

La lactasa es una enzima presente en el borde de las vellosidades intestinales, fundamentalmente en el yeyuno que hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa. El gen LCT que codifica para la Lactasa, mapea en el brazo largo del cromosoma 2 (2q 21).

### Fisiopatología:

Cuando la actividad de la Lactasa es inadecuada, la lactosa llega sin hidrolizar al colon, donde las bacterias presentes la convierten en ácidos grasos de cadena corta (AGCC), gas metano, dióxido de Carbono e Hidrógeno (CH<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>). De tal forma que la Lactosa no digerida va a provocar una diarrea osmótica y sus productos de fermentación colónica originarán diarrea secretora y gas.

### Definiciones:

- **NPL (No persistencia de Lactasa o Hipolactasia del adulto):** en la mayoría de los humanos se produce una disminución o desaparición de la Lactasa intestinal tras el destete.
- **PL (Persistencia de Lactasa):** Persistencia de elevada actividad de Lactasa en el adulto, que permitirá la absorción de grandes cantidades de lactosa.
- **MAL (Malabsorción de Lactosa):** Ineficiente absorción de Lactosa debida a NPL o secundaria a patología digestiva (Gastroenteritis vírica, Celiaquía, enf.Crohn, etc) o procesos multisistémicos (Fibrosis quística, Síndrome carcinoide, etc).
- **ITL (Intolerancia a la Lactosa):** Síntomas secundarios a MAL, diarrea, meteorismo, dolor abdominal. Al no ser específicos pueden deberse a Celiaquía, Colon irritable, etc.

### Genética de la NPL:

La cinética de disminución/desaparición de la Lactasa intestinal tras el destete presenta una gran variabilidad étnica y poblacional, dependiendo de la costumbre cultural de mantener la leche como alimento en la dieta del sujeto adulto.

La hipolactasia del adulto afecta a 3/4 partes de la población mundial. Más de un 90% de la población asiática y de un 60-70% de la población afroamericana presenta NPL. Sin embargo en la población europea la hipolactasia sólo está presente en un 30%. Los últimos estudios en España hablan de un 33% en niños y 36% en adultos.

## DETECCIÓN DE INTOLERANCIA A AZÚCARES (LACTOSA, FRUCTOSA) Y DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO MEDIANTE TEST DE ALIENTO (H<sub>2</sub>,CH<sub>4</sub>)

La NPL tiene un carácter autosómico recesivo. El genotipo C/C-13910 origina el fenotipo NPL (Lactasa del 10% respecto a la presente al nacer). El genotipo T/T-13910 determina el fenotipo PL y el genotipo C/T-13910 corresponde a fenotipo con presencia de lactasa intermedia.

### Manifestaciones Clínicas:

La NPL se manifiesta con frecuencia en el adolescente o adulto joven, aunque conviene saber que la gran mayoría de NPL no presenta ninguna sintomatología clínica. Es decir que la NPL y la consiguiente MAL no necesariamente conducen a una intolerancia de lactosa (ITL).

Los síntomas típicos de ITL son diarrea, dolor abdominal, meteorismo, enrojecimiento perianal, náuseas y distensión abdominal. Su presencia e intensidad depende de la concentración de lactosa ingerida, mezcla con otro tipo de alimento, flora bacteriana propia (microbiota) y percepción individual del dolor. Los primeros síntomas suelen aparecer a los 45 minutos de la ingesta, son máximos entre las 4-8 h y pueden perdurar hasta 12 horas.

### Diagnóstico:

No existe una prueba "gold standar" para diagnosticar MAL, pues cada uno revela aspectos diferentes del proceso.

- **Biopsia intestinal:** podría ser el método de referencia para diagnóstico de MAL primaria o secundaria, pero tiene la desventaja del coste, invasividad y falsos negativos debidos a presentación "parcheada" de la lactasa en el intestino.
- **Test genéticos:** tienen la ventaja del VP Negativo del 98% en la determinación de CC\_ 13910 en heterocigosis, en población caucásica, aunque no se corresponde con ITL y su coste es elevado.
- **Test de aliento:** detecta el H<sub>2</sub> espirado que proviene de la fermentación de la lactosa por las bacterias intestinales. Tiene una sensibilidad del 76-94% y una especificidad del 77-96%, siendo ambas superiores a las de la sobrecarga oral de lactosa para el diagnóstico de MAL.

El resultado se considerará patológico cuando tras la ingesta de 25 gramos de Lactosa, la elevación de H<sub>2</sub> respecto a la basal es igual o mayor de 20 ppm en alguno de los 7 puntos de medida. La aparición de síntomas durante la prueba garantiza su validez para el diagnóstico de MAL e ITL. Los falsos positivos suelen deberse a una mala preparación del paciente o a la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, mientras que los falsos negativos pueden deberse a la presencia de bacterias no productoras de H<sub>2</sub> en el colon (10% de los casos). Este último caso se puede sospechar si los síntomas existen a pesar de H<sub>2</sub> espirado no asciende sobre la basal, y en estos casos se puede realizar test de aliento que detecte CH<sub>4</sub>. La desventaja de los test de aliento es que no diagnostican la etiología, sino sólo MAL e ITL.

## DETECCIÓN DE INTOLERANCIA A AZÚCARES (LACTOSA, FRUCTOSA) Y DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO MEDIANTE TEST DE ALIENTO (H<sub>2</sub>,CH<sub>4</sub>)

No obstante son los más empleados en la actualidad, puesto que se ha demostrado que los pacientes con genotipo C/C-13910 presentan un test del aliento positivo en un 90% de los casos y síntomas durante la prueba en un 75% de los mismos.

### Intolerancia a la Fructosa/Sorbitol

#### Introducción:

La Fructosa es un monosacárido que puede ingerirse cómo monosacárido puro, cómo disacárido, la Sacarosa, compuesto por glucosa y fructosa o como polímeros de fructosa o fructosanos. La fructosa está presente en la fruta y vegetales. En E.E.U.U ha sustituido a la sacarosa como edulcorante, de tal forma que se ha producido un aumento del 50 % de su consumo respecto al que existía en los años 50. En Europa el consumo de fructosa se mantiene y sigue utilizándose la sacarosa (azúcar de mesa) cómo principal edulcorante. Por ello, en nuestro medio la fuente principal de aporte de fructosa a la dieta son las frutas, verduras y hortalizas (pera, manzana, cebolla, puerros, espárragos, lechuga, alcachofas).

El sorbitol o glucitol es un alcohol que está presente en hojas y frutos de las Rosáceas (membrillo, pera, manzana, ciruelas, melocotones), se usa cómo edulcorante en productos dietéticos, chicles, zumos, gominolas y bollería industrial. Posee el 60% de poder edulcorante de la sacarosa, aporta algo más de la mitad de calorías y no eleva la glucemia.

#### Fisiopatología:

La absorción intestinal de Fructosa se produce por difusión facilitada, pero intervienen además dos proteínas transportadoras de membrana:

- **GLUT5**, presente en el borde apical de los enterocitos, cuya función específica consiste en transportar fructosa desde la luz intestinal al interior del enterocito.
- **GLUT2**, presente en el extremo laterobasal del enterocito, cuya función compartida consiste en transportar glucosa, galactosa y fructosa desde el enterocito al torrente sanguíneo. De tal forma que los niveles elevados de glucosa en el intestino y por tanto en el enterocito favorecen la absorción a su vez de fructosa y galactosa a la sangre.

Los fructanos, presentes en gramíneas cómo trigo, avena, etc., no se absorben en el intestino de los mamíferos, dado que los enterocitos no disponen de hidrolasas para escindir los enlaces fructosa-fructosa. Sólo pueden ser hidrolizados por algunas bacterias de la microbiota intestinal (Bifidobacterium y Lactobacillus) que poseen Betafructofuranosidasas.

La absorción del sorbitol se produce por difusión pasiva, en función del gradiente de concentración y depende de la integridad de la mucosa intestinal. Se ha comprobado que cuando se ingieren a la vez fructosa y sorbitol se dificulta la absorción intestinal de la primera.

## **DETECCIÓN DE INTOLERANCIA A AZÚCARES (LACTOSA, FRUCTOSA) Y DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO MEDIANTE TEST DE ALIENTO (H<sub>2</sub>,CH<sub>4</sub>)**

El intestino delgado tiene una capacidad muy limitada de absorción de sorbitol, sólo el 25% de lo ingerido. Así la ingesta de 25 gramos de sorbitol, va a producir diarrea en la mayoría de las personas sanas.

La presencia de Fructanos, Sorbitol y fructosa por malabsorción producen por fermentación bacteriana en el colon, ácidos grasos de cadena corta AGCC (acetato, butirato y propionato) y gases (H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>).

La malabsorción de Fructosa y Sorbitol puede ser primaria, producida por el déficit de la proteína transportadora, o secundaria a todos aquellos procesos que afecten a la integridad de las vellosidades intestinales. Se desconoce la incidencia de este tipo de malabsorción, se calcula que puede afectar hasta un 40 % de la población. Sin embargo los factores genéticos o raciales que influyen en su aparición son desconocidos hasta el momento.

### **Manifestaciones clínicas:**

Al igual que en la intolerancia a la lactosa, se presenta con diarrea, distensión abdominal, meteorismo, náuseas. En algún caso, si la flora bacteriana colónica es productora de metano, se puede presentar estreñimiento. Los síntomas varían en su aparición dependiendo de la mezcla con otros alimentos y el ritmo intestinal. De tal forma que pueden darse a los 30 minutos de la ingesta hasta 4 horas después.

### **Diagnóstico:**

El test del aliento de H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> es la mejor prueba diagnóstica para este tipo de intolerancia a azúcares.

## **Sobrecrecimiento bacteriano intestinal**

### **Introducción:**

La flora intestinal (microbiota) vive en simbiosis con cada individuo, se trata de un "órgano endocrino" oculto con funciones muy variadas cómo: producción de ácido fólico, vitamina K, biotina, ácidos grasos de cadena corta, biotransformación de fármacos, metabolización del ácido oxálico, etc.

Permanece relativamente constante desde el destete a lo largo de la vida de cada sujeto. Por estudios realizados en gemelos homocigotos, se sabe que la microbiota está determinada genéticamente. Las bacterias que componen la microbiota varían en cantidad y tipo a lo largo del intestino, así en el tracto intestinal alto (estómago, duodeno y yeyuno proximal) encontramos flora Gram positiva (*Corinebacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*), mientras que en el tracto medio y distal (yeyuno medio y distal, colon) habitan coliformes y anaerobios.

El Sobrecrecimiento Bacteriano Intestinal (SCBI) se define cómo presencia en el tracto digestivo superior de más de 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup> UFC/ml.

## **DETECCIÓN DE INTOLERANCIA A AZÚCARES (LACTOSA, FRUCTOSA) Y DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO MEDIANTE TEST DE ALIENTO (H<sub>2</sub>,CH<sub>4</sub>)**

El hallazgo clínico de bacterias Gram positivas en el tracto superior permanece sin aclarar pero la presencia de coliformes y anaerobios se debe siempre a aclaramiento deficitario ó a alteraciones anatómicas. En éste último caso los pacientes sufrirán malabsorción, diarrea, pérdida de peso y déficit nutricionales.

### **Causas y factores predisponentes de SCBI:**

- Fallo en la barrera ácida gástrica: gastritis intestinal, inhibidores de la bomba de protones (los consumidores tienen un riesgo 3 veces mayor de sufrir SCBI), gastrectomía, bypass gástrico por obesidad, etc.
- Fallo en el aclaramiento intestinal: neuropatías, distrofias musculares, amiloidosis, enfermedad del tejido conectivo, opiáceos, etc.
- Alteración anatómica del ID: Diverticulosis duodenal o yeyunal, fístula, estenosis, resección de válvula ileocecal.
- Inmunodeficiencias
- Otras enfermedades: pancreatitis, fibrosis quística, celiaquía, hipotiroidismo, etc.

### **Clínica:**

Varía en cada sujeto, según el tramo intestinal afectado y el factor etiológico. Pueden aparecer distensión abdominal, meteorismo (malabsorción de lactosa), diarrea, anemia megaloblástica por déficit de vit.B12, déficit de vitaminas liposolubles (A, D y E) y pérdida de peso.

### **Diagnóstico:**

No existe un método de referencia, pues si bien el cultivo de aspirado yeyunal se postuló como gold estandar puede tener falsos negativos debidos a SCBI distal, presencia parcheada de SCBI y falsos positivos por contaminación con flora orofaríngea.

La prueba diagnóstica más utilizada actualmente es el test del aliento (H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>), se basa en la aparición de elevación de H<sub>2</sub> o CH<sub>4</sub> en aire espirado tras ingesta de glucosa, o lactulosa, por encima de 20 ppm sobre la basal y en un tiempo previo a los 90 minutos de la ingesta de estos sustratos.

## DETECCIÓN DE INTOLERANCIA A AZÚCARES (LACTOSA, FRUCTOSA) Y DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO MEDIANTE TEST DE ALIENTO (H<sub>2</sub>,CH<sub>4</sub>)

### Test de Aliento (H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>)

La prueba se basa en el hecho de que no existe producción endógena en el organismo humano, por tanto todo el H<sub>2</sub> exhalado procederá de la fermentación bacteriana de azúcares no absorbidos en el intestino. Igualmente el CH<sub>4</sub> presente en aliento sólo puede tener su origen en la producción intestinal por parte de la flora bacteriana. Ambos compuestos son absorbidos mediante difusión pasiva en el intestino, de donde pasan al torrente sanguíneo y de éste, a los alveolos donde son excretados en el aire expirado.

Para el diagnóstico de la intolerancias a Lactosa, Fructosa y sobrecrecimiento bacteriano es suficiente el estudio de H<sub>2</sub> en test de aliento, excepto en aquellos casos que el test sea negativo y persista alta sospecha por sintomatología (aproximadamente un 10 %), en los cuales habrá que descartar intolerancia con test del aliento de CH<sub>4</sub>.

### Bibliografía:

- Pruebas diagnósticas y manejo de intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano e insuficiencia pancreática exocrina. E. Marín Serrano. Servicio de Aparato digestivo del Hospital de la Paz.Madrid
- Intolerancia a la Lactosa: diagnóstico y tratamiento .M.Arroyo Villariano.J.Alcedo González .Servicio del Aparato Digestivo del Hospital clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Guía de práctica clínica sobre el manejo de paciente con dispepsia .Actualización 2012.Asociación española de Gastroenterología.

\*Dra. A. Fernández, \*Dr. A.M. Ballesta

\*Laboratorio Analiza. HLA Hospital Universitario Moncloa. Madrid.

*Esta documentación pertenece a Analiza quedando expresamente prohibida su reproducción o copia sin el permiso expreso por escrito. Toda la documentación impresa no constituye copia controlada según la norma ISO 9001 siendo por tanto las últimas versiones válidas las disponibles en la intranet del grupo Analiza.*