

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**USO DE LA PRUEBA DE ALIENTO UTILIZANDO LACTULOSA Y  $^{13}\text{C}$  UREIDO  
DE LACTOCILO EN EL DIAGNÓSTICO DE DISBIOSIS INTESTINAL Y  
ALTERACIONES DEL TRÁNSITO OROCECAL**

**ERIKA PATRICIA ALVAREZ OVANDO**

**QUÍMICA BIOLÓGICA**

Guatemala, junio del 2011

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**USO DE LA PRUEBA DE ALIENTO UTILIZANDO LACTULOSA Y  $^{13}\text{C}$  UREIDO  
DE LACTOCILO EN EL DIAGNÓSTICO DE DISBIOSIS INTESTINAL Y  
ALTERACIONES DEL TRÁNSITO OROCECAL**

**INFORME DE TESIS**

Presentado por

**ERIKA PATRICIA ALVAREZ OVANDO**

Para optar al título de

**QUÍMICA BIOLÓGICA**

Guatemala, junio del 2011

## **JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. José Roy Morales Coronado	Vocal IV
Br. Cecilia Liska de León	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por ser mi esperanza, mi Dios en quien confío; que me levanto y me enseño a no volver a caer.

A MIS PADRES: Erick y Paty  
Por su amor, apoyo incondicional y su ejemplo de perseverancia.

A MIS HERMANOS: Karen y Dany  
Por llenar de alegría mis momentos de frustración.

A MIS ABUELOS: JÓse, Chaly, Graciela y Jorge  
Por su sabiduría, que espero transmitir a las generaciones venideras.

A MIS TIOS: Carlos, Lui, Alvaro, Denisse, Jorge y Luis.  
Por su disposición a compartir su conocimiento y cariño.

A MIS PRIMOS: Carlos, Maruly, Roberto, Tito, Erny, Chepe, Quique, Alisson, Tity, Michi y Keyla.  
Por compartir conmigo la alegría de ser familia.

A MIS SOBRINOS: Gerry y Pao.  
Por venir a trascender en mi vida a través de su existencia.

A MIS AMIGOS: A cada uno, mi gratitud por su apoyo, compañía, conocimiento y alegría que imprimió una parte de ellos en mi.

A LOS PROFESORES Y ASESORES: Por ser los mejores guías durante mi camino a convertirme en profesional.

Y A USTED: Especialmente

## AGRADECIMIENTOS

- A: Universidad San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
Escuela de Química Biológica  
Por la educación y formación.
- A: MEDAG  
DIGASTRO S.A.  
Por el apoyo para la realización de esta investigación.
- A: Licda. Rosario Hernández  
Licda. Amanda Gálvez  
Dr. Roberto Schneider  
Lic. Jorge Matute  
Licda. María Eugenia Paredes  
Lic. Armando Caceres  
Por su asesoría y apoyo
- A: Todas las personas que de una u otra forma se involucraron en la realización de este trabajo de tesis.

## Índice

Contenido	No. de Página
I. Resumen	1
II. Introducción	3
III. Antecedentes	5
A. Microbiota gastrointestinal normal	5
B. Factores que influyen la microbiota gastrointestinal	5
C. Transito Orocecal (TOC)	6
D. Disbiosis bacteriana intestinal (DBI)	6
E. Gases intestinales	7
F. Síndromes intestinales basados en criterios clínicos.	8
1. Síndrome de Intestino Irritable (SII)	9
2. Criterios de Roma	9
G. Pruebas de Hidrógeno en aliento	10
a. Usos	11
b. Fundamento	12
H. Prueba de Aliento con Lactulosa	12
I. Pruebas de aliento para evaluar eventos gastrointestinales utilizando <sup>13</sup> C	14
J. Importancia del diagnóstico de DBI	16
K. Tratamiento de la DBI	16
IV. Justificación	18
V. Objetivos	19
VI. Hipótesis	20
VII. Materiales y Métodos	21
A. Universo de Trabajo	21
a. Población	21
b. Muestra	21
B. Recursos	21
a. Humanos	21
b. Materiales	21
C. Procedimiento	22
1. Indicaciones al paciente	22
2. Toma y Análisis de muestras	22
D. Diseño de la investigación	23
1. Tipo de estudio	23
2. Tamaño de la muestra	23
3. Análisis de datos	23
VIII. Resultados	24
IX. Discusión de Resultados	31
X. Conclusiones	34
XI. Recomendaciones	35
XII. Referencias	36
XIII. Anexos	40

## I. Resumen

El sistema digestivo mantiene un equilibrio estable y dinámico entre sus diferentes funciones y actividades. La disbiosis intestinal (DBI), se presenta cuando hay pérdida o alteración del equilibrio ecológico, afectando no solamente al componente bacteriano de la microbiota intestinal, sino también la capacidad funcional e inmunológica del sistema gastrointestinal, lo que modifica y eleva la concentración de los gases producidos por dichas bacterias, al metabolizar alimentos de la dieta.

Se utilizó la prueba de hidrógeno en aliento combinada, administrando lactulosa y  $^{13}\text{C}$ -lactosilurea por vía oral, en 30 pacientes adultos con síndrome de intestino irritable (SII) y 20 individuos clínicamente sanos sin sintomatología gastrointestinal (Control). Se obtuvieron muestras de aire espirado basales y a distintos períodos de tiempo post administración de los substratos; midiendo en cada una la concentración de  $\text{H}_2$  y  $^{13}\text{CO}_2$ , usando cromatógrafo de columna (Quintron DP Plus MicroLyzer) y espectrómetro de emisión infrarroja (UBiT-IT300) respectivamente. La concentración de  $\text{H}_2$  reflejaba la actividad bacteriana intestinal y por lo tanto la presencia o ausencia de disbiosis intestinal; mientras que la presencia de  $^{13}\text{CO}_2$  permitió medir el tiempo de tránsito oro-cecal (TOC) de los substratos administrados.

Un análisis de Varianza (ANDEVA) de los resultados obtenidos, determino diferencia significativa en los tiempos 90 y 120 post dosis, para la concentración de  $\text{H}_2$ , entre ambos grupos; siendo mayor para el grupo con SII. De igual manera la aparición de  $^{13}\text{CO}_2$ , que refleja la llegada de los substratos al ciego y por lo tanto el valor de TOC, fue significativamente mayor para los sujetos con SII, que en los sujetos control.

La elevación en la concentración de  $\text{H}_2$  espirado a los 90 y 120 min de la prueba, sin que se detectara en las mismas el  $^{13}\text{CO}_2$ , puede considerarse como evidencia de que los pacientes con SII presentan una sobrepoblación bacteriana en el intestino delgado distal que no se documentó en el grupo control. Esto aunado a los TOC significativamente prolongados del grupo de sujetos con SII, confirma la utilidad de esta doble prueba en la

evaluación y diagnóstico de condiciones intestinales como el SII, además de la diferenciación de una disbiosis del intestino delgado; haciéndola útil para la evaluación, diagnóstico y terapéutica, de dichas afecciones.



## II. Introducción

El sistema digestivo mantiene un equilibrio estable y dinámico entre sus diferentes funciones y actividades incluyendo la microbiota que se encuentra en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal (GI). Esta microbiota influye en diversos aspectos como la velocidad de recambio celular epitelial, actividad secretora y motora, digestión y absorción de nutrientes y medicamentos, así como en la eliminación de restos alimenticios y detritus intestinales. La disbiosis intestinal (DBI), se presenta cuando hay pérdida o alteración del equilibrio ecológico, afectando no solamente al componente bacteriano de la microbiota intestinal, sino también la capacidad funcional e inmunológica del sistema gastrointestinal, lo que modifica y eleva la concentración de los gases producidos por dichas bacterias durante la digestión de alimentos (1).

Tradicionalmente las alteraciones microbiológicas en la microbiota intestinal, se han investigado a través de cultivos de aspirado o biopsia de la mucosa intestinal. Sin embargo, dichos procedimientos presentan diversas desventajas, ya que son técnicas invasivas, además de requerir una distribución heterogénea de la microbiota bacteriana, que es difícil de determinar, no permitiendo una buena interpretación de los resultados (1).

En la actualidad existen pruebas que permiten detectar la presencia de una microbiota bacteriana gastrointestinal alterada, las cuales analizan el grado de actividad metabólica de la misma. Entre ellas, la prueba de hidrógeno en aliento, que se basa en administrar distintos carbohidratos no absorbibles como lactulosa y rafinosa por vía oral, midiendo periódicamente la concentración de hidrógeno ( $H_2$ ) y metano ( $CH_4$ ) eliminados en el aire espirado. Estos dos gases resultan únicamente de la actividad metabólica de la microbiota intestinal sobre los sustratos mencionados, ya que los mamíferos son incapaces de producir dichos gases (2).

La prueba de hidrógeno en aliento permite: 1) detectar la presencia de malabsorción de carbohidratos, 2) evaluar el tiempo de tránsito orocecal (TOC) y 3) evaluar la presencia y el grado de alteración presente en la actividad metabólica de la microbiota intestinal (1).

En Guatemala, ya se ha utilizado la prueba de aliento para el diagnóstico de disbiosis intestinal utilizando lactulosa (o rafinosa en su defecto), con resultados variables debido a su limitada capacidad para discriminar la localización del problema. Esta investigación tenía por objeto utilizar la prueba de aliento con lactulosa como sustrato, con la administración simultánea de  $^{13}\text{C}$ -lactosilurea enriquecido con  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -LU) en pacientes mayores de edad, con y sin el síndrome de intestino irritable, referidos de clínicas privadas; para comprobar si la adición de  $^{13}\text{C}$ -lactosilurea a la prueba mejoraba la capacidad discriminativa en la detección de la localización de la DBI, correlacionando los resultados de  $\text{H}_2$  y  $^{13}\text{CO}_2$ ; a la vez de detectar alteración del TOC.

### III Antecedentes

#### A. Microbiota gastrointestinal normal.

La microbiota humana gastrointestinal se adquiere cuando se inicia la alimentación y algunos microorganismos colonizan el intestino. Aunque muchos microorganismos pasan por la barrera gástrica y se establecen en el tubo intestinal, tanto estómago como intestino delgado en condiciones normales presentan una microbiota relativamente escasa. El íleon representa una zona de transición entre la parte proximal del intestino delgado y el colon, aquí ya se encuentran con frecuencia enterobacterias y anaerobios estrictos. Las principales bacterias que se encuentran en el íleon incluyen estreptococos  $\alpha$ -hemolíticos, estafilococos, lactobacilos, *Clostridium perfringens*, especies de *Veillonella* y, en ocasiones, *Escherichia coli*. También pueden encontrarse levaduras (3,4).

El intestino grueso contiene gran diversidad de microorganismos. Tiene una concentración bacteriana de  $10^9$  a  $10^{12}$ /mL, constituida predominantemente por anaerobios como *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Clostridium* (4).

#### B. Factores que influyen la microbiota gastrointestinal

Existen diversos factores internos que mantienen la población y el tipo de microorganismos presentes en el lumen del tracto digestivo bajo control, tales como la temperatura, nutrientes disponibles, integridad de la mucosa gastrointestinal y secreción de moco, sistema inmune e influencia del pH. Cuando éstos son afectados se produce una alteración de la microbiota (3).

Otro factor es el tránsito gastrointestinal ya que sus complejos motores migratorios, producen movimiento rápido del contenido intraluminal en el intestino delgado (ID) y ocasionan un “barrido” o limpieza del mismo. Los factores que reduzcan el peristaltismo, aparición de asas ciegas u obstrucción dentro del ID tendrán el potencial de favorecer la proliferación de microorganismos. Además existen factores externos que determinan las

características de la microbiota intestinal, como el uso de antibióticos en la práctica clínica o la automedicación (5).

### **C. Tránsito orocecal**

El tránsito orocecal (TOC) representa el tiempo que tarda una sustancia desde el momento que es ingerida hasta llegar al ciego. Aún en sujetos normales existe gran variabilidad en la duración del TOC, oscilando entre 1 a 5 horas en estudios hechos con métodos radiológicos (6). Sin embargo, en la mayoría de sujetos el TOC se encuentra por debajo de los 120 minutos. El uso de lactulosa en la medición del TOC mostró tiempos de 74, 85 y 100 minutos en tres diferentes estudios (7-9).

### **D. Disbiosis bacteriana intestinal (DBI).**

Entre el 36 y 45% de los pacientes que son atendidos en clínicas privadas, consultan por síntomas como dolor o malestar abdominal, alteraciones en el hábito de defecación y/o distensión abdominal, muchos de estos pacientes presentan DBI. Esta condición denota la presencia de una microecología alterada en el sistema intestinal, que puede inducir o facilitar la enfermedad (1).

En la actualidad se considera que esta situación se presenta en pacientes que padecen enfermedades inflamatorias intestinales. Una disbiosis intestinal preexistente puede tener un papel importante en el inicio y la persistencia de los cambios inflamatorios observados en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa crónica (10,11).

Se considera que la microbiota del intestino del ser humano genéticamente normal tiende a activar una respuesta inmunológica protectora de la mucosa ante la presencia de bacterias patógenas o ajenas al sistema. En el caso de individuos genéticamente susceptibles a desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal, la preexistencia de una microbiota intestinal disbiótica genera ante este mismo estímulo una respuesta inmunológica excesiva y nociva que se traduce en inflamación intestinal crónica (12).

Distintos trabajos han demostrado que estos sujetos presentan una microbiota intestinal caracterizada por altas concentraciones de anaerobios Gram negativo en las heces (13,14). Es posible que dicha microbiota pueda inducir un desorden inmunológico local y con esto, propiciar una respuesta inmune exagerada ante distintos estímulos lumbinales (15,16).

### **E. Gases intestinales**

El aire que se encuentra en el estómago semeja al del medio ambiente y es aire que se deglute con cada bocado o que proviene de la comida. Usualmente, este aire es expulsado en forma de eructos y es mínima la cantidad que se desplaza al intestino delgado (17).

La composición del gas intestinal está dada principalmente por 5 tipos de gases: nitrógeno ( $N_2$ ), oxígeno ( $O_2$ ), dióxido de carbono ( $CO_2$ ), hidrógeno ( $H_2$ ), metano ( $CH_4$ ) y es muy variable en las diferentes áreas del tracto digestivo, así como también de individuo a individuo. Esto dependerá en gran parte del tipo, cantidad y localización de las bacterias presentes en el lumen intestinal (13). Todos estos gases son inoloros, pero existen pequeñas cantidades de otros gases que contienen azufre y son los que producen el mal olor de las heces y de los flatos (18).

Tanto el  $N_2$  como el  $O_2$  provienen del ambiente y llegan al intestino a través de lo que se deglute, pero principalmente de lo difundido desde la sangre.  $H_2$  y  $CH_4$  provienen exclusivamente del metabolismo de bacterias anaerobias que toman sustratos y los fermentan; en condiciones normales esto sucede en el colon ya que aquí es donde reside la mayor población bacteriana. Es importante aclarar que el  $H_2$  y el  $CH_4$  que se encuentran en el aire espirado son resultado del metabolismo bacteriano intestinal ya que ni el organismo del ser humano ni el de los mamíferos es capaz de producirlos. Buena parte del  $CO_2$  proviene del metabolismo bacteriano colónico, pero en el intestino superior su origen está dado por la interacción entre el ácido clorhídrico ( $HCl$ ) del estómago y el bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) y por la digestión de triglicéridos a ácidos grasos (16,19).

En cuanto a la producción de CH<sub>4</sub> estudios realizados en países industrializados muestran que ocurre solamente en un 35-50% de la población adulta que alberga una alta concentración de microorganismos metanogénicos, los cuales utilizan el hidrógeno al reducir el dióxido de carbono (20,21). La producción de CH<sub>4</sub> proviene mayormente de la reducción del CO<sub>2</sub> a partir del H<sub>2</sub> por parte de las bacterias intestinales. Esta tendencia al parecer se adquiere tempranamente del ambiente y no se debe a factores genéticos. Por lo tanto, la concentración neta de H<sub>2</sub> estará determinada por la producción absoluta y consumo de hidrógeno por parte de las bacterias intestinales. Existe evidencia que indica que sólo alrededor del 20% del H<sub>2</sub> que se produce a nivel intestinal logra llegar a la circulación venosa y se elimina por la vía pulmonar. El resto se consume en el lumen o es expulsado en forma de flatos junto con cantidades variables de CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, N<sub>2</sub> y mínimas cantidades de O<sub>2</sub> (22).

Martín y colaboradores observaron una fuerte correlación entre la presencia de meteorismo y el aumento del hidrógeno espirado asociado a la presencia de cantidades anormales altas de bacterias en el intestino delgado proximal. Encontraron pacientes que no referían padecer de meteorismo con cultivos bacterianos duodenales negativos o muy bajos. Estos pacientes presentaban niveles muy bajos de H<sub>2</sub> después de la administración oral de rafinosa. La rafinosa<sup>1</sup> es un oligosacárido no absorbible pero susceptible de fermentación por parte de las bacterias intestinales. En cambio, en pacientes con sintomatología de meteorismo y cultivos bacterianos duodenales positivos, presentaban niveles de H<sub>2</sub> espirado en la prueba de aliento con rafinosa significativamente mayores (23).

## **F. Síndromes intestinales basados en criterios clínicos.**

La presencia de determinado síntoma en algún momento no indica necesariamente la existencia de enfermedad, por lo que un síntoma es subjetivo y no hay parámetros directamente observables o medibles con los que se pueda determinar su existencia o severidad. Su evaluación va a depender básicamente de lo que el paciente refiera en forma

---

<sup>1</sup>La rafinosa es un oligosacárido no absorbible pero susceptible de fermentación por parte de las bacterias intestinales. La prueba de Aliento usando Rafinosa es igual a la de Lactulosa que se discute en este trabajo.

espontánea o durante el interrogatorio clínico. Por lo tanto, la tendencia actual al estudiar y tratar los síntomas es el establecimiento de criterios que se basan en el empleo de escalas con múltiples variables y en la evaluación del estado funcional (calidad de vida) del paciente (24).

Ejemplo de esto lo constituyen los Criterios de Roma II que describen los desórdenes gastrointestinales funcionales como el síndrome de intestino irritable (SII) y otros síndromes similares. Estos criterios fueron establecidos en la década pasada por consensos de expertos y comités de investigadores multinacionales (25).

El SII, es una manifestación clínica compleja que resulta de la interacción de distintos factores etiopatogénicos como: alteraciones motoras, anomalías en la percepción visceral elevada, prevalencia de reflujo gastroesofágico, desórdenes motores del esófago y del intestino delgado (32). Los Criterios de Roma, han sido utilizados en estudios epidemiológicos y satisfacen la necesidad inmediata de contar con criterios claros para ser usados en estudios clínicos (26).

Los Criterios de Roma consideran que el diagnóstico de SII está constituido de un componente sintomático básico y varios componentes sintomáticos de soporte (26):

- 1) El componente básico lo constituye la presencia de dolor o malestar abdominal (sensación molesta pero no dolorosa), continuo o recurrente que se ha presentado por lo menos 3 veces por semana durante los últimos 3 meses y que se asocia a: alivio total o parcial al defecar, así como cambios en la frecuencia de la defecación y/o en la forma o apariencia de las heces desde el inicio (26).
- 2) Los 9 componentes o síntomas de soporte al diagnóstico del SII son los siguientes: menor de 3 defecaciones por semana, más de 3 defecaciones por día, heces duras o en escíbalos, heces semilíquidas o líquidas, esfuerzo para defecar, urgencias, defecación incompleta, expulsión de moco y llenura – distensión abdominal (26).

Estos síntomas han servido para diferenciar 2 subgrupos de SII: con diarrea predominante (SII-D) en el que se presenta más de 3 defecaciones por día siendo las heces semilíquidas o líquidas y con urgencia; y con estreñimiento predominante (SII-E) en el que el paciente tiene menos de 3 defecaciones por semana, las heces son duras o en escíbalos y esfuerzo para lograr defecar (26).

Los Criterios de Roma han sido utilizados en estudios epidemiológicos y han venido a satisfacer la necesidad inmediata de contar con criterios claros para ser usados en estudios clínicos (26).

En el año 2006, se evaluaron los Criterios de Roma II para todos los trastornos funcionales gastrointestinales, surgiendo la versión de Criterios de Roma III. En estos últimos la definición de SII no ha sido modificada sustancialmente, excepto por el tiempo que deben estar presentes los criterios para llegar al diagnóstico (34). Esta versión también aclara que “los desórdenes funcionales GI se caracterizan por una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes que no pueden ser explicados por anomalías estructurales o bioquímicas” (35).

Es importante recalcar que los componentes sintomáticos de los Criterios de Roma III para el diagnóstico de SII, serán confiables siempre que no existan “signos de alarma” tales como fiebre, pérdida de peso, aparición de síntomas por la noche, agravación progresiva del cuadro clínico existente o la aparición de nuevos síntomas, etc.; estos signos de alarma obligan a efectuar una evaluación a fondo que descarte la presencia de patología en el aparato gastrointestinal o en otros sistemas del organismo. Aún cuando no se documente la presencia de causas orgánicas, se necesita más investigación clínica para aclarar hasta donde los Criterios de Roma III son útiles en el diagnóstico del SII (26).

### **G. Pruebas de hidrógeno en aliento.**

Las pruebas en aliento han sido desarrolladas en los últimos 30 años como una herramienta importante para el diagnóstico de muchos trastornos del aparato



gastrointestinal, sustituyendo así a otras técnicas que presentan desventajas en su utilización (27).

- 1) Usos: El espectro de enfermedades que pueden ser identificadas con pruebas de aliento incluyen: infección por *Helicobacter pylori*, malabsorción de disacáridos (lactosa, sucrosa, sorbitol) y monosacáridos (fructosa, glucosa, xylosa), sobrecrecimiento bacteriano intestinal, insuficiencia pancreática, disfunción hepática, tránsito intestinal anormal y malabsorción de ácidos biliares (27). En el área clínica, el uso de pruebas que miden las concentraciones de hidrógeno espirado se limita a tres áreas: malabsorción de disacáridos y monosacáridos, sobrecrecimiento bacteriano intestinal y medición del tránsito orocecal (tiempo de la boca al ciego).
- 2) Fundamento: El principio de las pruebas que se basan en la medición del hidrógeno en aliento es bastante simple si bien su interpretación debe hacerse cuidadosamente en algunos casos (28). La prueba consiste en la administración de un carbohidrato por vía oral el cual no es absorbido a nivel intestinal, por lo que sufrirá fermentación por parte de las bacterias del lumen del intestino delgado (casos con disbiosis bacteriana), y del colon. La fermentación del carbohidrato producirá gases (hidrógeno, metano), que se difundirán a través de la pared intestinal, llegando rápidamente a la circulación venosa sistémica para ser eliminados por la vía respiratoria.
- 3) Principio de la medición: Aparatos especiales son capaces de medir cuantitativamente en el aliento la presencia del gas en la muestra obtenida al final de la aspiración.
  - a. Cromatógrafo de Columna (Quintron Mycrolyzer<sup>TM</sup>): Como otros sistemas de cromatografía de gas, un gas de transporte<sup>2</sup> conduce la muestra a través

---

<sup>2</sup> El cromatografo de columna que se usara utiliza el aire ambiental para transportar la muestra a través de la columna y llevar sus componentes al detector.

de una columna que separa sus componentes (ya que cada uno tienen diferentes tiempos de tránsito de acuerdo al material usado en la columna), apareciendo cada uno secuencialmente al final de la columna. Estos componentes son detectados por un sensor que produce una señal de intensidad variable la que proporciona la concentración de dichos componentes (33).

- b. Espectrofotómetro Infrarrojo (UbiT-IR300): El aparato mide la absorción infrarroja del  $^{13}\text{CO}_2$  y del  $^{12}\text{CO}_2$  presentes en muestras de aire espirado en condiciones basales y horarias después de la administración de un sustrato enriquecido con  $^{13}\text{C}$ . La luz infrarroja estabilizada pasa a través de cada muestra de aire colectada. La intensidad de la señal generada por cada uno de los gases antes mencionados es medida por un detector infrarrojo. La concentración de  $^{12}\text{CO}_2$  presente en cada muestra analizada es calculada internamente por el aparato y el exceso de dicha razón entre la muestra postdosis y la basal se expresa como  $\Delta\%$  (delta por mil).

El uso de la medición del metano no ha sido tan ampliamente aceptado debido a que no todas las personas poseen las bacterias capaces de producir este gas y debido a la falta de una clara relación entre el sustrato ingerido y la formación del gas. Sin embargo, cuando sí se produce metano, puede ser de ayuda en la interpretación de la prueba y el diagnóstico del paciente (28)

## **H. Prueba de aliento con lactulosa**

El nombre químico de la lactulosa es 4-O-2-D-galactopiranosil-D-fructofuranosa; es un disacárido sintético derivado de la lactosa que contiene una molécula de galactosa y una molécula de fructosa. La lactulosa no es hidrolizada por las enzimas intestinales del ser humano por lo que solo el 3% de la misma es absorbido pasando a la circulación sanguínea siendo excretada por la orina sin sufrir cambios metabólicos. El 97% de la lactulosa es metabolizada por bacterias para formar en su mayoría ácido láctico y pequeñas cantidades de ácido acético y ácido fórmico. Durante el metabolismo bacteriano se producen también

H<sub>2</sub> y Metano además de los gases ya mencionados. Las bacterias que son capaces de metabolizar la Lactulosa pertenecen a los genus *Lactobacillus*, *Bacteroides*, y *Clostridium* además de la *Escherichia coli*. Este azúcar se usa en la actualidad como laxante, y en la prevención y tratamiento de encefalopatía secundaria a fallo hepático (2).

En la prueba de aliento, la lactulosa se administra al paciente después de 8 horas de ayuno, tomándose primero una muestra basal de aire espirado. Se disuelven 10 g del compuesto en 250 mL de agua y se le da a beber al paciente. Se toman luego muestras de aire espirado cada 30 minutos durante cuatro horas (2).

Teóricamente, se debiera observar una curva bifásica en los niveles del hidrógeno, la primera elevación correspondería al intestino delgado, con elevación temprana del gas, y la segunda, la respuesta colónica, con una elevación más marcada y prolongada (Anexo 2). En estas condiciones la prueba se considerará positiva para sobrecrecimiento bacteriano intestinal delgado si hay un incremento igual o por arriba de los niveles basales de 12 ppm dentro de las dos primeras horas de la prueba por arriba. Esta elevación debe ser claramente distinguible de la elevación de la respuesta colónica (2).

Usualmente la concentración basal de hidrógeno en individuos normales es menor de 10 ppm. Cuando ésta se encuentra entre 10 y 20 ppm generalmente se debe a que el paciente no guardó el ayuno ni la dieta sugeridos el día anterior. Una toma basal de más de 20 ppm será sospechosa de sobrecrecimiento bacteriano intestinal delgado (2).

En caso de no ocurrir ninguna elevación en los niveles de hidrógeno o metano durante las 4 horas de la prueba, se supone la ausencia de bacterias productoras de estos gases en el aparato gastrointestinal del individuo, lo que hace que la prueba no se pueda interpretar (2).

Las causas mas frecuentes de resultados falsos negativos incluyen: 1) diarrea severa; 2) uso reciente de antibióticos, laxantes o enemas, lo cual inhibe la fermentación bacteriana de los carbohidratos y la producción de gases; 3) una alta concentración

intestinal de bacterias reductoras de sulfatos que compiten con bacterias productoras de metano, consumiendo al mismo tiempo el hidrógeno producido dando resultados falsamente bajos tanto de hidrógeno como de metano, y 4) una “contaminación” de la muestra de aire espirado con aire ambiental resultando en dilución de los gases presentes en la muestra (2).

Resultados falsamente positivos se pueden deber a: 1) mala preparación del paciente (dieta alta en fibra el día anterior, ayuno incompleto), 2) mal seguimiento de las instrucciones (que el paciente fume o duerma durante la prueba), y 3) presencia de fistulas enterocolónicas, que permitiría el paso del sustrato hacia el colon y una respuesta temprana en la elevación de los gases (30).

Un aspecto importante a tomar en cuenta en la interpretación de estas pruebas es el TOC; si el TOC es demasiado rápido (diarrea) podría contribuir por un lado a falsos negativos, al impedir que el sustrato esté en contacto suficiente tiempo con las bacterias para que fermenten a la lactulosa y por el otro a una elevación marcada y temprana del H<sub>2</sub> por la llegada de la lactulosa al ciego antes de tiempo. Un TOC demasiado lento o un retardo en el vaciamiento gástrico impedirá que el sustrato llegue al colon (en el primer caso) en las 4 horas que dura la prueba o al intestino delgado (en el segundo caso), para que sea fermentado (8).

## **I. Pruebas de aliento para evaluar eventos gastrointestinales utilizando <sup>13</sup>C**

El isótopo carbono 13 (<sup>13</sup>C) es utilizado como trazador en la investigación bioquímica, con mayor frecuencia para enriquecer distintos sustratos como azúcares, aminoácidos, ácidos grasos y fármacos, en pruebas de aliento que evalúan eventos gastrointestinales (2), como:

- 1) Pruebas funcionales: funcionamiento (digestión y absorción) del tubo gastrointestinal, reserva funcional hepática y función pancreática
- 2) Tránsito gastrointestinal: vaciamiento gástrico y tiempo de tránsito orocecal

- 3) Actividad metabólica de la microbiota gastrointestinal: detección de la infección gástrica por *Helicobacter pylori* y disbiosis intestinal
- 4) Metabolismo de componentes de la dieta: metabolismo de aminoácidos y oxidación de ácidos grasos (2).

El uso de este marcador se ha popularizado ya que es un isótopo estable que no sufre desintegración radiactiva, encontrándose uniformemente distribuido en la naturaleza y en los tejidos de los seres animales y vegetales. Los sustratos enriquecidos con  $^{13}\text{C}$  pueden ser usados en niños, ancianos, mujeres embarazadas o lactando; las pruebas usando sustratos enriquecidos con  $^{13}\text{C}$  pueden repetirse a corto plazo en el mismo paciente, niño o adulto, sin ningún problema. Al principio la obtención de sustratos enriquecidos con  $^{13}\text{C}$  era difícil debido a que debían enriquecerse usando un proceso especial de fotoíntesis y/o un sistema de enriquecimiento biológico; actualmente dichos isótopos se producen en forma sintética que es más rápida y menos costosa (32). La medición del  $^{13}\text{C}$  como  $^{13}\text{CO}_2$  en el aire espirado se realiza sea usando espectrometría de masa o por espectrofotometría infrarroja (2).

En la prueba de aliento para medir el TOC, se utiliza un compuesto llamado lactosilurea el cual se enriquece con  $^{13}\text{C}$  para formar la  $^{13}\text{C}$ -lactosilurea ( $^{13}\text{C}$ -LU)<sup>3</sup>. Este marcador no sólo resiste la digestión de las enzimas intestinales, sino que tampoco es degradado por las bacterias presentes en la luz del intestino delgado; por el contrario, sí es degradado por las bacterias presentes en el colon. Muchas de estas bacterias contienen una enzima llamada alantoicaza la que es capaz de hidrolizar la  $^{13}\text{C}$ -LU liberando  $^{13}\text{C}$  el que, después de difundirse al torrente sanguíneo, es eliminado como  $^{13}\text{CO}_2$  por la respiración. La presencia del  $^{13}\text{CO}_2$  se detecta usando un espectrofotómetro infrarrojo (2).

La aparición de  $^{13}\text{CO}_2$  en las muestras horarias de aire espirado colectadas después de dar  $^{13}\text{C}$ -LU por la vía oral, marcará la llegada de dicho sustrato al ciego. Al administrar la lactulosa con  $^{13}\text{C}$ -LU se podrá diferenciar la cantidad de  $\text{H}_2$  espirado producido a nivel del intestino delgado (antes de la aparición del  $^{13}\text{CO}_2$ ) de lo producido a nivel del colon

---

<sup>3</sup> Anteriormente llamado ureido de lactosilo.

(después que aparezca el  $^{13}\text{CO}_2$ ). En la mayoría de adultos estudiados el  $^{13}\text{CO}_2$  apareció en el aire espirado entre las tres y ocho horas post-dosis (2).

### **J. Importancia del diagnóstico de DBI.**

La DBI se asocia con alteraciones lumbales y parietales difíciles de medir y/o caracterizar. Independientemente del tipo de alteraciones presentes, las manifestaciones clínicas o sintomáticas son muy semejantes con otras alteraciones del intestino, lo que hace que el cuadro clínico sea confuso. En solo el 10% de los casos se logrará demostrar una causa orgánica por métodos convencionales. Por su misma naturaleza, los síntomas son subjetivos y no hay parámetros observables o medibles con los que se pueda determinar su existencia real o severidad. Por lo que toda prueba que acerque al médico al diagnóstico certero es de vital importancia (36). La persistencia de una microecología gastrointestinal crónicamente alterada, puede propiciar el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales, especialmente la enfermedad de Crohn (2).

La prevalencia en los países occidentales de SII y DBI es de 15-20% (8-10) y un 20-40%, respectivamente. Un 40% de todas las consultas realizadas a los especialistas de gastroenterología son trastornos funcionales. En Guatemala, un estudio realizado por L Bujanda y colaboradores en el Hospital Juan de Dios de Rodas en Sololá, mostró una prevalencia del 21% de casos con SII, presentándose con mayor frecuencia en mujeres (37). Este tipo de prevalencia es muy alta comparada con las prevalencias que se presentan en países desarrollados; resultando de suma importancia, ya que las personas que viven en países subdesarrollados tienen poca accesibilidad a centros de salud y todavía una menor accesibilidad a un diagnóstico diferencial.

### **K. Tratamiento de la DBI**

Los pacientes que presentan DBI son tratados en general con tetraciclina al inicio y luego con probióticos, quinolónicos y/o sulfato de zinc dependiendo de la respuesta del paciente (38).

En la mayoría de los casos se trata al paciente con probióticos que han sido definidos como microorganismos vivos los cuales administrados en cantidades suficientes confieren al individuo mejoras en la salud y en los procesos fisiológicos (39). Los beneficios en la salud por el consumo de probióticos avalados por estudios clínicos con pacientes y modelos animales apuntan a considerarlos adecuados para la prevención y tratamiento de la diarrea (infantil; asociada al tratamiento antibiótico, infecciones nosocomiales), prevención de infecciones sistémicas, tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, inmuno-modulación, prevención y tratamiento de las alergias, y efectos anticancerígenos entre otros. Las bifidobacterias y los lactobacilos son las especies más comúnmente utilizadas como probióticos. Asimismo, las levaduras no patógenas y entre ellas la especie *Saccharomyces boulardii* han sido consideradas para su aplicación como probióticos (40).

#### IV. Justificación

La prueba de hidrógeno en aliento administrando lactulosa por vía oral, analiza el grado de actividad metabólica de la microbiota intestinal. En países desarrollados como Estados Unidos, es relativamente sencillo diagnosticar una DBI; ya que la mayoría de la población presenta una microbiota del intestino delgado bastante reducida. Por lo tanto es frecuente que se obtenga durante la prueba de aliento, una curva horaria bimodal de eliminación del H<sub>2</sub>. En estas condiciones se puede diagnosticar la DBI cuando se observa un aumento significativo de la concentración de H<sub>2</sub> en el aire espirado correspondiente a la primera parte de la curva (intestino delgado) (41,42).

Sin embargo, en la mayoría de los casos no se obtiene una curva bimodal sino una curva multimodal; esto es especialmente frecuente en países en desarrollo como Guatemala. En estas condiciones es difícil poder diferenciar la porción de dicha curva que refleja la actividad metabólica de la microbiota del intestino delgado de aquella que corresponde a la microbiota colónica. Fuera de poder medir el TOC el administrar lactulosa enriquecida con <sup>13</sup>C-LU podría permitir diferenciar estas 2 porciones de la curva horaria de eliminación de H<sub>2</sub> obtenida durante la prueba. De esta manera se tendrá más seguridad al diagnosticar la presencia o ausencia de DBI (41,42).

Esta prueba ayudó a diferenciar los casos con DBI de los pacientes con desórdenes gastrointestinales funcionales como el síndrome de intestino irritable, aspecto muy importante en la atención de estos pacientes. Una vez alcanzado el diagnóstico, se pudo tratar adecuadamente al paciente.

En este estudio se estudió la aplicación de la prueba de aliento utilizando lactulosa y lactosilurea enriquecida con <sup>13</sup>C (<sup>13</sup>C-LU), para diagnosticar la presencia de una Disbiosis Intestinal (DBI) en adultos guatemaltecos.



## V. Objetivos

### A. General

Utilizar la prueba de aliento con lactulosa como sustrato, en el diagnóstico de DBI y alteraciones del TOC con la administración simultánea de  $^{13}\text{C}$ -lactosilurea enriquecido con  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -LU)

### B. Específicos:

- 1) Evaluar si la utilización de lactulosa con UL- $\text{C}^{13}$  mejora la capacidad diagnóstica de la prueba, relacionando los resultados de la prueba de  $\text{H}_2$  en aliento con el tiempo de TOC.
- 2) Diagnosticar la presencia de disbiosis del intestino delgado y alteraciones en el tránsito orocecal en pacientes con síndrome de intestino irritable y pacientes sanos, a través de la determinación de la concentración de  $\text{H}_2$  y el período de TOC.

## **VI. Hipótesis**

La utilización de la prueba de aliento empleando lactulosa y ureido de lactocilo enriquecido con  $^{13}\text{C}$ , mejora el diagnóstico de disbiosis intestinal y alteraciones del tracto orocecal (TOC), al diferenciar la procedencia de la elevación en la concentración de  $\text{H}_2$ .

## VII. Materiales y Métodos

### A. Universo de trabajo

- 1) Población: pacientes que asistieron a las clínicas privadas para evaluación gastrointestinal.
- 2) Muestra: pacientes referidos de clínicas privadas, divididos en dos grupos:
  - a. Casos: pacientes que llenaron los criterios de Roma III para SII.
  - b. Controles: pacientes sanos voluntarios y que al ser evaluados por los criterios de Roma III no fueron clasificados como SII
- 3) Criterios de inclusión: ambos sexos, edad entre los 18 y 60 años, sin enfermedades crónicas respiratorias, de corazón, hígado o riñones, así como HIV y caer en la categoría de caso o control.
- 4) Todos los pacientes incluidos en el estudio, llenaron una hoja de consentimiento informado en la cual se explicó las implicaciones de la prueba y si estaban dispuestos a participar en el estudio.

### B. Recursos

- 1) Humanos:
  - a. Tesista: Erika Patricia Alvarez Ovando
  - b. Asesores: Licda. Amanda Galvez y Dr. Roberto Schneider
  - c. Colaboradores: Revisores Licda María Eugenia Paredes y Lic. Armando Cáceres, Lic. Jorge Matute, Doctores de las clínicas privadas Digastro S.A y Personal de la clínica privada del Dr. Roberto Schneider.
- 2) Materiales
  - a. Reactivos:
    - i. Lactulosa.
    - ii. Ureido de lactocilo enriquecido con  $^{13}\text{C}$ .
    - iii. Agua pura para beber.

b. Equipo:

- i. Dispositivo de toma de aliento por paciente.
- ii. Bolsas de Mylar<sup>4</sup>.
- iii. Cromatógrafo de columna calibrado Quintron Mycrolyzer<sup>TM</sup>.
- iv. Espectrómetro infrarrojo UbiT-IR300 Otsuka electronicsto.ltd.
- v. Computadora
- vi. Impresora
- vii. Fotocopiadora

c. Consumibles

- i. Hojas tamaño carta
- ii. Cuaderno de cuadricula
- iii. Lapiceros
- iv. Fólderes y ganchos para fólder
- v. Programas Microsoft Word, Excel, PowerPoint, EpiInfo
- vi. Dispositivo de memoria
- vii. Cuestionarios
- viii. Consentimiento Informado

### C. Procedimiento

1) Indicaciones al paciente (2):

- a. Entregar y llenar el consentimiento informado (Anexo 3)
- b. Entrevistar y llenar el cuestionario (Anexo 4)
- c. Presentase en ayunas de 8 horas
- d. Evitar por 3 días leguminosas
- e. Evitar por 15 días antibióticos, inhibidores de bomba de protones gástricos, bismuto o imidazólicos.

2) Toma de muestra (33):

- a. Exhalando en una bolsa de muestra después de manter la respiración por 10 segundos, se tomo la muestra basal (es importante no soplar).

---

<sup>4</sup> Plástico aluminizado impermeable a los gases presentes en el aire espirado, H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub>.

- b. Ingerir 10 gramos de lactulosa y 200 miligramos de UL-<sup>13</sup>C con 250 mililitros de agua. (la prueba completa se realizó en ayunas, sin fumar y en reposo).
  - c. Enjuagarse la boca con agua para eliminar residuos de <sup>13</sup>C
  - d. Se obtuvieron muestras de aire espirado a los 30', 60', 90', 120', 150' y 180' minutos, de la misma manera que se tomo la muestra basal.
  - e. Se entrego al paciente, dos bolsas adicionales para muestras de aire espirado a las cuatro y ocho horas post-dosis.
- 3) Análisis de muestras:
- a. En el cromatógrafo de gas calibrado se midió la concentración de H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub> (ppm)
  - b. En un espectrómetro infrarrojo para detectar la presencia de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>. Las muestras correspondientes a las cuatro y ocho horas post-dosis sólo se analizaron en el espectrómetro infrarrojo para detectar la presencia de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>.

#### **D. Diseño de la investigación**

- 1) Tipo de estudio: Se llevó a cabo un estudio casos y controles, de seguimiento prospectivo.
- 2) Tamaño de muestra: Se tomó un mínimo de 20 pacientes para casos y 20 pacientes para controles, basados en el número de pruebas con que se contó y el número de pacientes voluntarios sanos.
- 3) Análisis de datos:
 

Los resultados obtenidos se ingresaron en un cuaderno y en el programa Microsoft Excel para luego ser analizados a través del programa Epi Info versión 6 (CDC).

  - a. Evaluación de la relación de la concentración de H<sub>2</sub> versus el tiempo de TOC para determinar la presencia de disbiosis del intestino delgado, a través de un análisis de ANDEVA
  - b. Determinación de la concentración de H<sub>2</sub>, para establecer una disbiosis intestinal; y tiempo de aparición de <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> para alteraciones del TOC.

## VIII. Resultados

Este estudio fue aprobado por el Comité Evaluador de Proyectos de Tesis de la Escuela de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, de la Universidad de San Carlos de Guatemala. A los sujetos estudiados se les explicó detalladamente en que consistía el estudio firmando un consentimiento escrito si decidían participar en el mismo.

Se estudiaron 20 sujetos adultos clínicamente sanos sin sintomatología gastrointestinal (Control) y 30 con el diagnóstico clínico de Síndrome de Intestino Irritable (SII), ambos grupos cumplían con los criterios de inclusión; de cada sujeto se tomaron 9 muestras de aire expirado, la muestra basal, las periódicas a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos; así como las de las 4 y 8 horas post dosis. Las características generales de los grupos estudios, cómo edad y sexo se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1 Características generales de los Grupos estudiados.**

Categoría	(n)	Sexo		Edad
		<i>Fem</i>	<i>Masc</i>	<i>Prom. (Rangos)</i>
<b>Control</b>	20	14	14	43.7 (18 – 65)
<b>SII</b>	30	19	11	42.5 (18 – 66)
<b>TOTAL</b>	50	35	15	43.7 (18 – 66)

*Fem/Masc*: femenino/masculino

*Prom (Rangos)*: Promedio y Rangos de edad.

El diagnóstico de SII lo efectuó un Gastroenterólogo en base a los Criterios de Roma III<sup>5</sup> (34): La frecuencia con que se presentaron los síntomas gastrointestinales en estos sujetos se muestran en la Grafica 1.

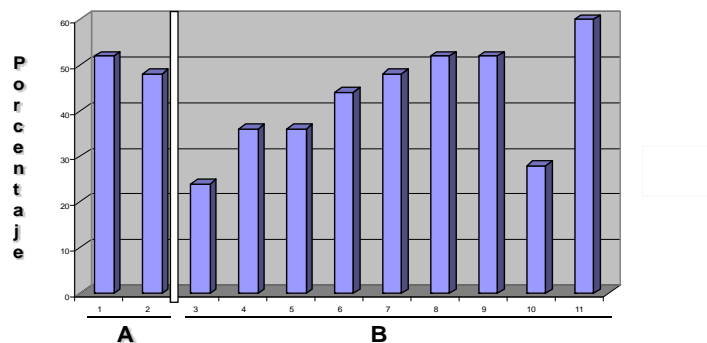
---

<sup>5</sup> Los Criterios Roma definen que el diagnóstico de SII está constituido de un componente sintomático básico y varios componentes sintomáticos de soporte (26):

### Frecuencia de dolor y malestar en SII

	Frecuencia	Porcentaje
Dolor	13	52.0 %
Molestia	12	48.0 %
Total	25	100.0%

**Gráfica 1 (aa) Frecuencia de síntomas en 25 adultos con diagnóstico de Síndrome de Intestino Irritable (SII)**



**A: Síntomas Base: 1= Dolor-Ardor Abdominal; 2= Malestar Abdominal**

**B: Síntomas de Soporte: 3= Nauseas; 4= Eructos; 5= Estreñimiento; 6= Diarrea; 7= Distensión abdominal; 8= Borborigmo; 9= Flatulencia; 10= [Diarrea ↔ Estreñimiento]; 11= Intolerancia a alimentos**

Seis de los sujetos estudiados (2 Control y 4 SII) se descartaron de la mayoría de los análisis efectuados por haber presentado diarrea durante las 24 horas siguientes a la prueba y/o  $^{13}\text{CO}_2$  en el aire espirado antes de los 90 min de la ingesta de la  $^{13}\text{C}$ -Lactosilurea. Ambos grupos presentaron el mismo comportamiento, en relación al aumento de la concentración de  $\text{H}_2$  espirado, ya que esta se elevó paulatinamente durante la primera hora de la prueba aumentando en la última hora (Gráfica 2).

- 1) El componente básico lo constituye la presencia de dolor o malestar abdominal (sensación molesta pero no dolorosa), continuo o recurrente que se ha presentado por lo menos 3 veces por semana durante los últimos 3 meses y que se asocia de alivio total o parcial al defecar, así como de cambios en la frecuencia de la defecación y/o en la forma o apariencia de las heces desde el inicio (26).
- 2) Los 9 componentes o síntomas de soporte al diagnóstico del SII son los siguientes: menor de 3 defecaciones por semana, más de 3 defecaciones por día, heces duras o en escibalos, heces semilíquidas o líquidas, esfuerzo para defecar, urgencias, defecación incompleta, expulsión de moco y llenura – distensión abdominal (26).

### Frecuencia de mediciones de H<sub>2</sub> en pacientes con SII

Tiempos	Suma	Media	DE
Basal	195.00	6.50	7.93
30	320.00	10.67	9.94
60	573.00	19.10	19.35
90	1058.00	35.27	25.37
120	1431.00	47.70	29.66
150	1644.00	54.80	35.12
180	1558.00	51.93	42.12

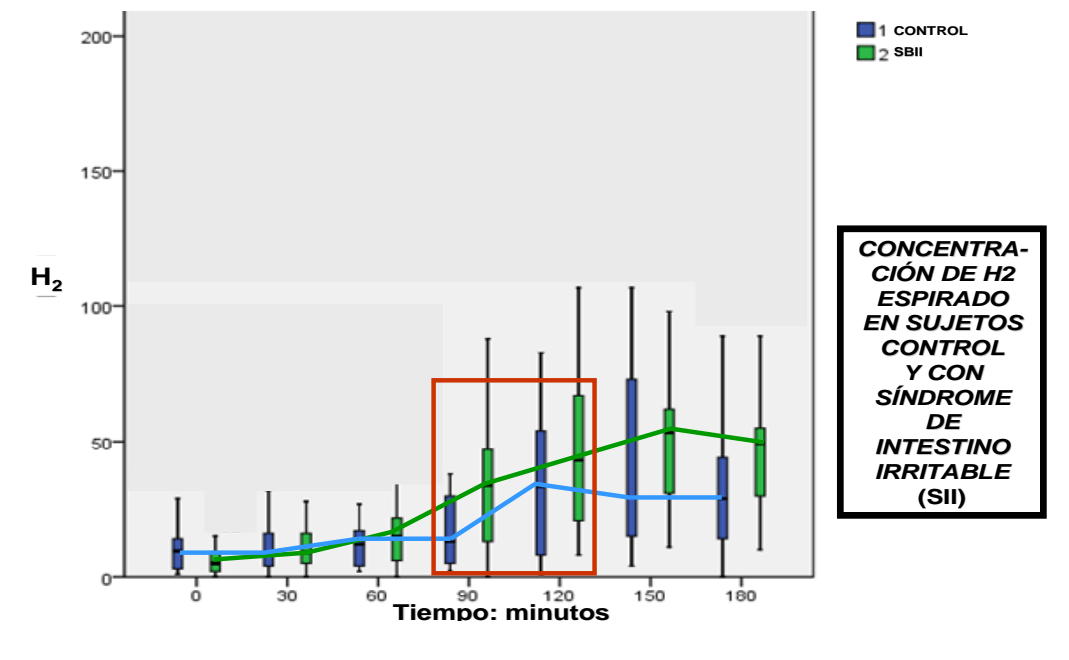
30 pacientes

### Frecuencia de mediciones de H<sub>2</sub> en pacientes control

Tiempos	Suma	Media	DE
Basal	184.00	9.20	8.11
30	208.00	10.40	10.59
60	236.00	11.80	10.15
90	331.00	16.55	12.74
120	605.00	30.25	23.06
150	754.00	37.10	32.15
180	790.00	39.50	36.64

20 pacientes

**Gráfica 2 Concentración horaria de H<sub>2</sub> espirado en sujetos control y con Síndrome de Intestino Irrigable (SII).**





Se realizó el análisis estadístico; utilizando un análisis de Varianza (ANDEVA), mostrando, que los valores obtenidos en las muestras de aire espirado correspondientes a los 90 y 120 minutos eran diferentes para los grupos estudio, ya que los valores dados por los pacientes con SII son estadísticamente diferentes a los del grupo control. (Gráfica 2 y Tabla 2). Como puede observarse en la Tabla 2 estos valores se presentaron en pacientes con SII (Prom  $\pm$  DE): a los 90 min.=  $33.4 \pm 23.6$  y 120 min.=  $46.0 \pm 27.8$  ppm/L; mientras que en los sujetos Control a los 90 min.=  $17.5 \pm 13.0$  y 120 min.=  $32.1 \pm 23.6$  ppm/L respectivamente. La significancia de la diferencia en las muestras a los 90 min de 0.013 y a los 120 min de 0.083. Los valores de H<sub>2</sub> de las muestras obtenidas en el período basal, a los 30, 60, 150 y 180 minutos, fueron estadísticamente semejantes en ambos grupos (Gráfica 2 y Tablas 2 y 3).

**Tabla 2. Concentraciones (Promedio y Desviación Estándar) del hidrógeno espirado detectado durante las pruebas efectuadas en los grupos de estudio**

Estadísticos descriptivos casos con C13 $\geq$ 120MIN						
Estudio	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	
1	lt1hbas	18	1	29	9.89	8.267
	lt1h30	18	0	39	11.22	10.871
	lt1h60	18	2	37	12.83	10.176
	lt1h90	18	2	38	17.50	13.040
	lt1h120	18	1	83	32.11	23.617
	lt1h150	18	4	107	40.17	33.028
	lt1h180	18	0	124	40.72	38.444
2	lt1hbas	26	0	33	7.31	8.221
	lt1h30	26	0	48	11.38	10.393
	lt1h60	26	0	76	19.58	19.954
	lt1h90	26	0	88	33.42	23.616
	lt1h120	26	8	107	46.04	26.783
	lt1h150	26	11	170	53.42	32.073
	lt1h180	26	10	187	50.19	34.820

1: Grupo control 2: Grupo con SII

**Tabla 3. Valores del ANDEVA efectuado para determinar las concentraciones horarias de H<sub>2</sub> estadísticamente diferentes entre los grupos estudiados**

**ANDEVA para LTH (H<sub>2</sub>) casos con C<sup>13</sup> ≥ 120MIN**

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
lt1hbas	Inter-grupos	70.866	1	70.866	1.044	.313
	Intra-grupos	2851.316	42	67.888		
	Total	2922.182	43			
lt1h30	Inter-grupos	.280	1	.280	.003	.960
	Intra-grupos	4709.265	42	112.125		
	Total	4709.545	43			
lt1h60	Inter-grupos	483.699	1	483.699	1.734	.195
	Intra-grupos	11714.846	42	278.925		
	Total	12198.545	43			
lt1h90	Inter-grupos	2696.790	1	2696.790	6.729	.013
	Intra-grupos	16832.846	42	400.782		(*)
	Total	19529.636	43			
lt1h120	Inter-grupos	2063.147	1	2063.147	3.161	.083
	Intra-grupos	27414.739	42	652.732		(*)
	Total	29477.886	43			
lt1h150	Inter-grupos	1869.154	1	1869.154	1.774	.190
	Intra-grupos	44260.846	42	1053.830		
	Total	46130.000	43			
lt1h180	Inter-grupos	953.896	1	953.896	.723	.400
	Intra-grupos	55435.650	42	1319.896		
	Total					

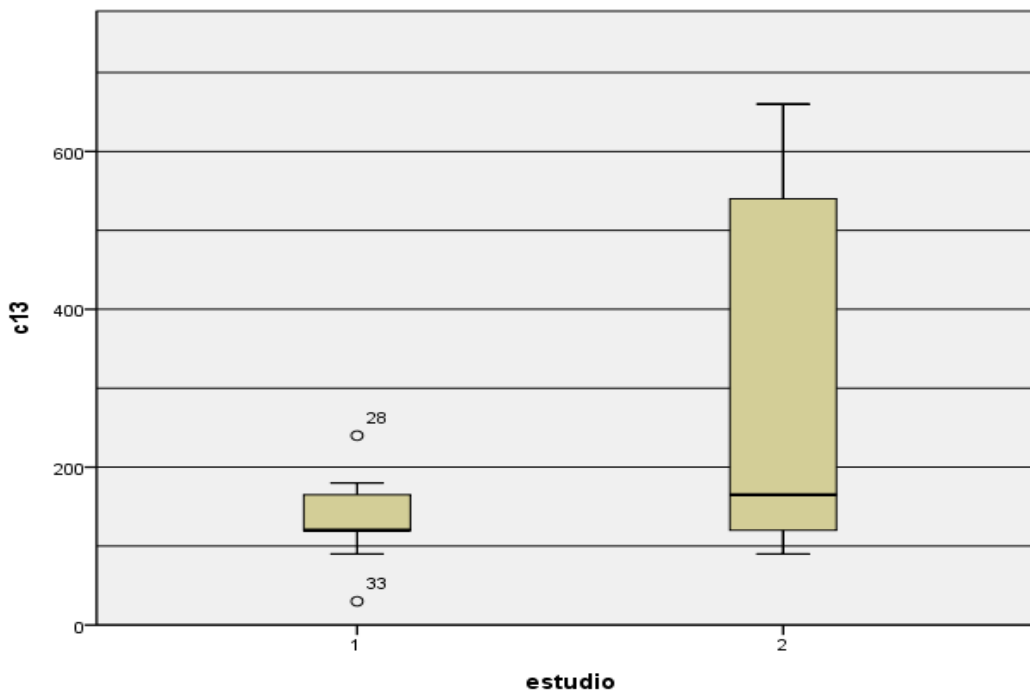
1: Grupo control 2: Grupo con SII

(\*)Valores significativos de muestras de aire espirado de los 90 y 120 min.

La aparición del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, producto del metabolismo bacteriano colónico sobre la <sup>13</sup>C-Lactosilurea administrada al mismo tiempo que la lactulosa, fue también diferente en los grupos estudiados. En el grupo con SII, el tiempo de aparición del <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> espirado fue de (Prom ± Desv tip) 279 ± 205.01 min, valor que fue significativamente más prolongado que el observado en el grupo control: (Prom ± Desv tip) 138.0 ± 42.87 min (Tabla 4). La significancia obtenida en el análisis de varianza ANDEVA efectuado fue de 0.004 (Gráfica 3, Tablas 4 y 5).

Los valores obtenidos en el análisis de varianza ANDEVA confirmaron la significancia estadística de dichas diferencias (Tabla 5). En otras palabras el TOC medido por la administración de <sup>13</sup>C-lactosilurea fue significativamente mayor que el de los sujetos control (significancia= 0.004) (Gráfica 3, Tablas 4 y 5).

**Gráfica 3. Concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  espirado en los grupos en estudio**



1: Grupo control 2: Grupo con SII. La concentración se expresa como el enriquecimiento del  $^{13}\text{CO}_2$  detectado en cada muestra horaria de aire espirado restandoles los valores basales obtenidos en paciente determinado ( $\Delta\%$ ).

**Tabla 4. Enriquecimiento (promedio y desviación estándar) del  $^{13}\text{CO}_2$  espirado detectado durante las pruebas efectuadas en los 2 grupos de estudio**

Estadísticos descriptivos $^{13}\text{C}$					
Estudio	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
1 $^{13}\text{C}$	20	30	240	138.00	42.871
2 $^{13}\text{C}$	30	90	660	279.00	205.012

1: Grupo control 2: Grupo con SII

**Tabla 5. Valores de ANDEVA efectuado para documentar las diferencias significativas presentes en ambos grupos**

ANDEVA para $^{13}\text{CO}_2$						
		Suma de Cuadrados	gl	Media Cuadrática	F	Significancia
$^{13}\text{CO}_2$	Inter-grupos	238572.000	1	238572.000	9.133	0.004
	Intra-grupo	1253790.000	42	26120.625		(*)
	Total	1432362.000	43			

(\*) El enriquecimiento de  $^{13}\text{CO}_2$  fue significativamente mayor en el grupo SII que en el Control.

## IX. Discusión de Resultados

Como fuera descrito anteriormente, la lactulosa es un oligosacárido no absorbido por el tracto gastrointestinal humano ya que las enzimas presentes en las microvellosidades de su intestino delgado son incapaces de digerirla. Por el contrario, es hidrolizada por la microbiota intestinal, generando  $H_2$ ; que es eliminado con el aire espirado y medido en muestras horarias después de administrar lactulosa, siendo directamente proporcional a la concentración de dicha microbiota y determinando la presencia de una alteración en la microbiota intestinal (2). Por esto asumiendo que la microbiota no ha sido alterada, todo sujeto debe tener una elevación normal del  $H_2$  espirado a la llegada de la lactulosa al colon, entre los 80 y 90 minutos post dosis (43).

De acuerdo con dicha información se puede decir que la concentración de  $H_2$  espirado en los grupos estudiados (control y con SII), se incrementó progresivamente a medida que pasaba el tiempo desde el momento en que se administró la lactulosa. El grupo control, muestra en general una curva normal, en donde la elevación del  $H_2$  se da después de los 90 minutos momento en que, de acuerdo con lo reportado por otros autores, la lactulosa estaría llegando al ciego. Por el contrario en el grupo con SII la curva comienza a elevarse a los 60 minutos (Gráfica 2) sugiriendo que los pacientes con el diagnóstico de SII o tienen un TOC mas rápido o presentan disbiosis intestinal. En otras palabras el comportamiento del  $H_2$  espirado solo, no permite determinar cuando la lactulosa ha llegado al ciego

La  $^{13}C$ -lactosilurea ( $^{13}C$ -LU) es otro substrato que se utiliza bajo el mismo principio; es inabsorbible para la mucosa intestinal y solo la degradan cierto tipo de bacterias intestinales (especialmente colónicas) que poseen enzimas alantoicasas (Alantoatoamidinohidrolazas EC 3.5.3.4 y EC 3.5.3.9). Los glicosil-ureidos (GU) se forman en condiciones acídicas a partir de azúcares reducidos y urea. Por presentar estas características se utiliza para la medición del tiempo de TOC conjunta a la concentración de  $H_2$  (44 y 45).

Utilizando el  $^{13}\text{C}$ -LU, se determinó en el estudio alteraciones del tiempo de TOC en los grupos estudio, observando evidencia de alteraciones de este periodo en pacientes con SII ya diagnosticados con DBI y diferenciándose significativamente del grupo control que presentó valores mucho menores del periodo de TOC en rangos que pueden tomarse como valores normales, confirmando que no existía alteraciones de este tipo en el grupo control.

En las poblaciones industrializadas la microbiota bacteriana del estómago e intestino delgado es limitada, contrastando con una abundante microbiota aeróbica y anaeróbica colónica. En estos individuos es posible medir el TOC considerando que la elevación del  $\text{H}_2$  espirado (lactulosa) o del  $^{13}\text{CO}_2$  ( $^{13}\text{C}$ -LU) que se detecte a partir de la ingesta del substrato representará la llegada de la parte inicial de este último al colon; el TOC será por lo tanto el tiempo que transcurra desde que se ingiera dicho substrato y la aparición inicial de sus metabolitos en el aire espirado. Aunque bastante fidedigna en el estudio de estas poblaciones, la prueba de aliento utilizando lactulosa puede dar valores del TOC anormalmente cortos, ya que la lactulosa puede ser hidrolizada por bacterias presentes en el lumen del intestino delgado distal y además acelera en forma directa el tránsito a través del intestino delgado (46). Estos problemas no se presentan al usar  $^{13}\text{C}$ -LU por lo que en los últimos años se ha favorecido el uso de dicho marcador para medir el TOC en estos sujetos.

La mayoría de los adultos que viven en naciones en desarrollo presentan distintos grados de DBI siendo uno de sus componentes una microbiota luminal del intestino delgado mayor que la observada en los sujetos de países industrializados. Como sucedió en los pacientes del estudio con SII, es frecuente que en la prueba de lactulosa se presente elevación temprana y progresiva del  $\text{H}_2$  espirado sin que se pueda definir si dicha elevación es debida a un TOC acelerado o es debido a una sobrepoblación bacteriana luminal del intestino delgado (DBI). El complementar la prueba de lactulosa con la administración simultánea de  $^{13}\text{C}$ -LU puede ayudar a diferenciar las 2 situaciones antes mencionadas. La lactulosa serviría para detectar la presencia de DBI y la  $^{13}\text{C}$ -LU la llegada de los substratos al ciego (TOC). Esta doble prueba permitió a) detectar la presencia de DBI igual a la elevación temprana y progresiva de  $\text{H}_2$  sin que aparezca el  $^{13}\text{CO}_2$  en el aire espirado; y b)

medir el TOC determinando el tiempo transcurrido desde la ingesta de la  $^{13}\text{C}$ -LU y la aparición del  $^{13}\text{CO}_2$  espirado.

Los resultados obtenidos confirman la utilidad de esta prueba combinada en la evaluación y diagnóstico de condiciones intestinales como el SII. La elevación en la concentración de  $\text{H}_2$  espirado a los 90 y 120 min de la prueba, sin que se detectara en las mismas el  $^{13}\text{CO}_2$ , puede considerarse como evidencia de que los pacientes con SII presentan una sobrepoblación bacteriana en el intestino delgado distal que no se documentó en el grupo control. Además los sujetos con SII tienen un TOC significativamente más prolongado que los individuos control. Ambas condiciones pueden ser factores primarios o secundarios en la patogenia del SII; aun mas podrían jugar un papel importante en poblaciones como las nuestras con pobres condiciones socioeconómicas y nutricionales así como altos niveles de contaminación ambiental. En general la prueba de aliento usando lactulosa y  $^{13}\text{C}$ -LU ayuda en el diagnóstico y la terapéutica del Síndrome de Intestino Irritable en nuestro país.

## X. Conclusiones

1. La prueba de hidrogeno en aliento combinada, utilizando lactulosa y  $^{13}\text{C}$ -lactosilurea, permitió diferenciar a pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), de adultos sin síntomas gastrointestinales que constituyeron el grupo control.
2. La concentración de  $\text{H}_2$  espirado correspondiente a las muestras de 90 y 120 minutos fue estadísticamente mayor en pacientes con SII que la observada en sujetos control (significancia= 0.013 en muestras de 90 min y 0.083 en muestras de 120 minutos).
3. En el grupo con SII el tiempo de aparición del  $^{13}\text{CO}_2$  espirado (reflejo de actividad bacteriana cecal y por lo tanto TOC), fue significativamente más prolongado en pacientes con SII (Prom  $\pm$  Desv tip  $279 \pm 205.01$  min), que el medido en el grupo control (Prom  $\pm$  Desv tip  $138.0 \pm 42.87$  min). La significancia obtenida en el análisis de varianza ANDEVA fue de 0.004.
4. La mayor producción de  $\text{H}_2$  espirado ocurrió en la porción distal del intestino delgado de los pacientes con SII ya que en ninguna de las muestras tomadas hasta los 120 min se detectó la presencia de  $^{13}\text{CO}_2$ . Este hallazgo demuestra la presencia de disbiosis intestinal del intestino delgado en dichos pacientes.
5. El grupo con SII presentó un TOC mucho más prolongado que el grupo control; por lo tanto ambos grupos tienen una población bacteriana gastrointestinal diferente, presentando en el grupo con SII diagnosticados con DBI, alteraciones del tiempo de TOC.
6. La utilización de la prueba de aliento utilizando lactulosa, complementada con la administración de  $^{13}\text{C}$ -LU, es útil para la evaluación, diagnóstico y terapéutica de condiciones intestinales como el SII.



## **XI. Recomendaciones**

A la Universidad de San Carlos de Guatemala el apoyo a investigaciones interdisciplinarias, ya que la asociación de varias disciplinas, aporta nuevos conocimientos; también la realización de estudios epidemiológicos para determinar los índices actuales de DBI y SII en Guatemala.

A gastroenterólogos y químicos biólogos, promover el uso de la prueba de aliento combinada usando lactulosa, administrando simultáneamente  $^{13}\text{C}$ -LU, para la evaluación, diagnóstico y terapéutica de condiciones intestinales como el SII.

A los profesionales de la salud; indagar, sobre como los factores de riesgo, como el estrés, el tabaco, el alcohol, el sobrepeso, etc.; favorecen un aumento en la población bacteriana del intestino humano; ya que el tratamiento de este tipo de síndromes como el SII o una disbiosis bacteriana asociada, lamentablemente solo es paliativo y no curativo; afectando el estilo de vida de la persona.

A la población en general, disminuir o eliminar los factores de riesgo para prevenir el SII y/o una DBI; mejorando al mismo tiempo su calidad de vida.

## XII. Referencias

1. Marroquín E. Evaluación de la lactulosa como sustrato oral para pruebas de aliento usadas en el diagnóstico de la disbacteriosis intestinal. Guatemala: Universidad Francisco Marroquín, (tesis de graduación, Facultad de Medicina) 2004. 67p.
2. Schneider R, Marroquín EN, Schneider F. Pruebas de aliento usadas en gastroenterología parte II. Rev Med Int Guat, 2004; 15: 97-106.
3. Volk W. Microbiología Básica. 7.ed. México: Harla S.A., 1992. 819p. (p.449-453).
4. Toskes P, Kumar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. 6.ed. USA: W.B. Saunders Company, 1998. p.1523. (p.36).
5. Frye R, Tamer M, Cunha B. Bacterial overgrowth síndrome. eMed, 2001; 2:33-39.
6. Rustgi Anil K. Los requisitos en gastroenterología; intestino grueso y delgado. 3.ed. España: Elsevier, 2005. 761p. (p.210).
7. Romagnuolo J. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. Am J Gastroenterol, 2002; 97: 1113-1116.
8. Hirakawa M, Iida M, Kohrogi N, Fujishima M. Hidrogen breath test assessment of orocecal transit time: Comparison with barium meal study. Am J Gastroenterol 1988; 83: 1361-1363.
9. Wildgrube J, Classen M. Hydrogen (H<sub>2</sub>) breath tests in the diagnosis of small intestine diseases. Z Gastroenterol 1983; 21:628-636.
10. Farrell J, Lamont T. Microbial factors in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31:41-62.
11. Podolsky K, *et al.* Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002; 347: 417-429.
12. Tomboli P, Neut C, Desreumaux P, Colombel J. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. Gut 2004; 53:1-4
13. Ruseler-van Embden G, Borth-Patoir C. Anaerobic Gram-negative faecal flora in patients with Crohn's disease and healthy subjects. Antonie van Leeuwenhoek 1983; 49:125-132.

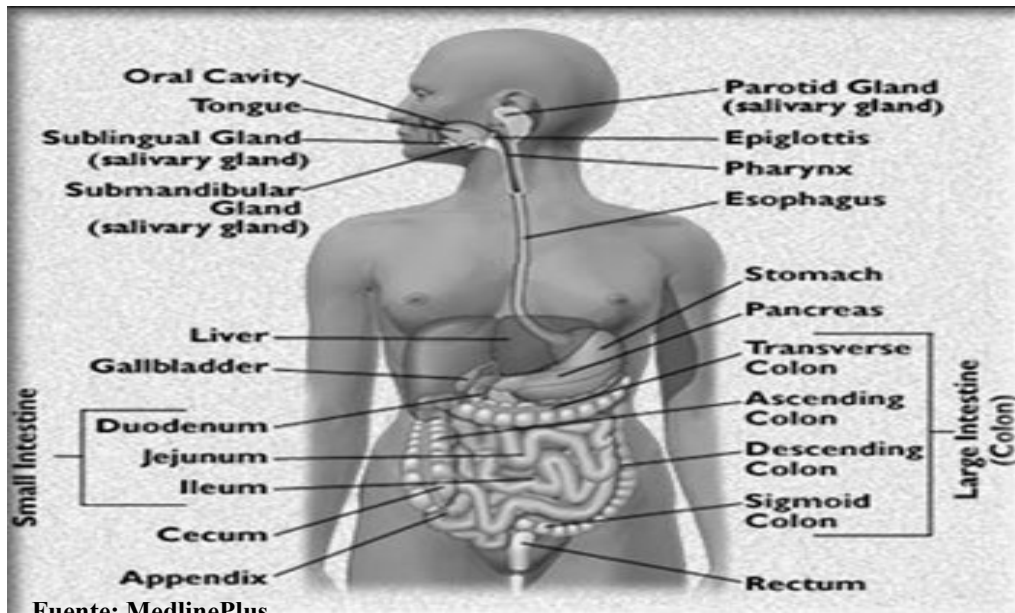
14. Van de Merwe P, Schroeder M, Wensinck F, et al. The obligate anaerobic faecal flora of patients with Crohn's disease and their first-degree relatives. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:1125-1131.
15. Marteau P, Pochart P, Dore J, et al. Comparative study of bacterial groups within the human cecal and fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67:4939-4942.
16. Lin C. Small intestinal bacterial overgrowth: A framework for understanding irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 292:852-858.
17. Academia Nacional de Medicina, *Semiología digestiva*. Bogota: Academia Nacional de Medicina, 1990. 313p. (p.263).
18. Moore G, Jessop D, Osborne N. A Gas chromatographic and mass spectrometric analysis of the odor of human feces. *Gastroenterology* 1987; 93:1321.
19. Bond H, Levitt D. Gaseousness and intestinal gas. *Med Clin North Am* 1978; 62: 155-164.
20. Wolin J. Fermentation un the rumen and human large intestine. *Science* 1981; 213: 1463.
21. Bond H, Engel R, Levitt D. Factors influencing pulmonary methane excretion in man. *J Exp Med* 1971; 133:572.
22. Cristl U, Murgatroyd R, Gibson R, et al. Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology* 1992; 102:1269.
23. Martini A. La Prueba de rafinosa como método diagnóstico de microbiota intestinal anormal. Guatemala: Universidad Francisco Marroquín. (Tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1987. 43p.
24. Kroenke K. Studying Symptoms: Sampling and measurement issues. *Ann Intern Med* 2001;134:844-853.
25. Drossman D, Richter J, Talley N, Thompson W, et al. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis pathophysiology and treatment. A Multinational Consensus. Boston: Little Brown, 1994.370p. (p.115).
26. Camilleri M, Spiller RC (eds). *Irritable bowel syndrome: diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders, Elsevier Science Limited, 2002. 193p. (p.93).

27. Romagnuolo J. Using breath tests wisely in a Gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002. (p.1113-1116).
28. Hamilton LH. *Breath Tests & Gastroenterology*. Milwaukee: Quintron, 1992. (p.81).
29. King E, Toskes P. Comparison of the 1-gram[14C]Xylose, 10-gram Lactulose-H<sub>2</sub>, and 80-gram Glucose-H<sub>2</sub> breath tests in patients with small intestine bacterial Overgrowth. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1995; 34:381-384.
30. Rhodes M, Middleton P, Jewell P. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:333-336.
31. Schneider E. Pruebas de aliento, usadas en gastroenterología Parte I. *Revi Med Int Guat*, 2004; 15:41-48.
32. Curioso W. *et al.* Prevalencia y asociación de la dispepsia y el síndrome de intestino irritable en una comunidad de la selva peruana. *BV Revistas*. 2007. (p.22).
33. Isomed, s.I. Manual de instrucciones. Espectrofotómetro IR UbiT-IR200, Doc.Tec., 1998. 74p.
34. Drossman A, Corazziari E, Spiller C, Grant Thompson W (eds) Rome III. The functional gastrointestinal disorders, Chapter 9, Third Edition, Durham NC: BW&A Books Inc., 2006. (p.487-555).
35. Drossman A, Corazziari E, Talley J, Grant Thompson G, Whitehead E (eds) Rome II. The functional gastrointestinal disorders, 2nd. Edition, Durham NC: BW&A Books Inc., 2000. (p.1-29).
36. Kronke K, Mangelsdoff A. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy and outcome *Am J Med* 1989; 86:262-66.
37. Bujanda L, Gutiérrez-Stampa M<sup>a</sup>.A, Caballeros C, Alkiza M. Trastornos gastrointestinales en Guatemala y su relación con infecciones parasitarias. *An Med Inter. Madrid*. 2002. p.19. (p.3-6).
38. Enriquez H, Schneider R, Rodríguez J. El síndrome de intestino irritable Capítulo 1.4, 1<sup>a</sup> Edición, Méjico: Panamericana, (en impresión).

39. Maija Toma M., Raipulis, J. Kalnina, I. & Rutkis, R. (2005).-Does Probiotic yeast act as antigenotoxin. *Food Technol Biotechnol.* p. 43. (p.:301-305).
40. Gill, H.S. & Guarner, F. Probiotics and Human Health: a clinical perspective. *Post Graduate MJ.* 2005; 80:516-526.
41. Gilat T, Russo S, Gelman-Malachi E, Aldor TAM. Lactase in man: a nonadaptable enzyme. *Gastroenterology.* 1972; 62:1125-1128.
42. Levitt MD, et al. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N Engl J Med* 1969; 133: 572-578.
43. Quera Rodrigo, Quigley Eamonn MM, Madrid Ana María. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal. *Rev Méd Chile* 2005; 133:1361-1370.
44. Schoorl MN. Les ureidos (carbamides) des sucres. *Recl Trav Chim* 22:1; I:1079-1081.
45. Wutzke KD, Heine WE, Plath C, *et al.* Evaluation of orocecal transit time: a comparison of the lactose- [<sup>13</sup>C, <sup>14</sup>N]ureide <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> and the lactulos H<sub>2</sub>-breath test in humans. *Eur Tour Clin Nutr* 1997; 51:11-19.
46. Millar MA, Parkman HP, Urbain J-LC, et al. Comparison os Scientigraphy and Lactulose Breath Hydrogen Test for assessment of Orocecal Transit. Lactose accelerates small bowel transit. *Digest Dis Scien* 1997; 42:10-18.

### XIII. Anexo

#### Anexo No.1 Aparato Digestivo



#### Anexo No.2

#### Prueba de Aliento: Curvas Normal y Patológica

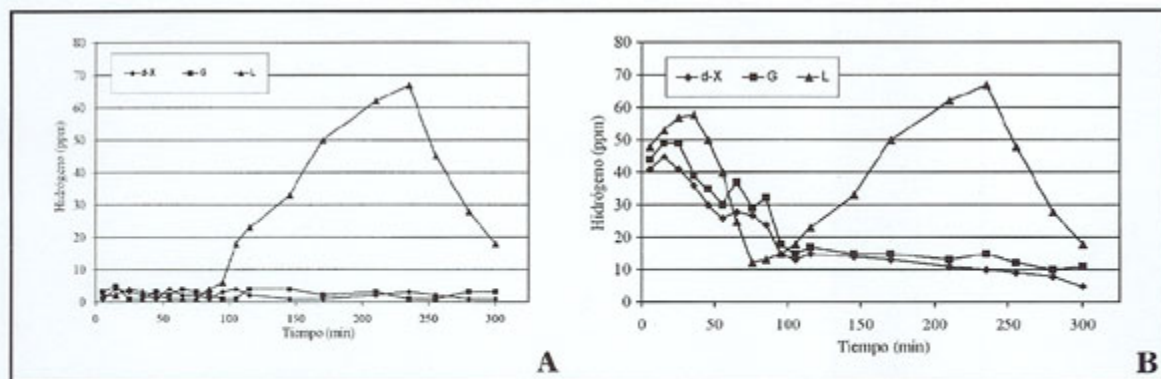


Figura 2. Test diagnóstico no invasivo (test espirado)

A. Test espirado normales con d-Xilosa (d-X), glucosa (G), y lactulosa (L). B. Test espirado anormal con d-Xilosa (d-X), glucosa (G), y lactulosa (L) mostrando la presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

**Anexo No. 3**

<b>CONSENTIMIENTO ESCRITO</b>	
<b>No.</b>	
Guatemala, ___ de _____ del 200__	
<p>Yo, _____, después de ser informada del procedimiento y haberse contestado mis dudas, hago constar que participo voluntariamente en el estudio Validación de la Prueba de Aliento utilizando Lactulosa y 13C Ureido de Lactocilo en el Diagnóstico de Disbiosis Intestinal y Alteraciones del Transito Orocecal.</p>	
_____ Br. Erika Alvarez	_____ Firma del Paciente

## Anexo No.4

### Cuestionario

GRADOS DE FRECUENCIA E INTENSIDAD EN QUE LE MOLESTAN LOS SÍNTOMAS QUE SE LISTAN ABAJO				(C:\INVESTIG\Lactulosa-13CUreido\Cuestionario Abreviado)
<b>A. CON QUE FRECUENCIA LE HA MOLESTADO:</b>				
? Muy Raro:	Menos de 1 día por mes	? Muy Frecuente:	1 día a la semana	
? Raro:	Un día por mes	? Casi Continuo:	Mas de 1 día a la semana	
? Frecuente:	2 a 3 días por mes	? Continuo:	Todos los días	
<b>B. CON QUE INTENSIDAD LE MOLESTA:</b>				
? <b>Leve:</b> Le molesta muy poco.				
? <b>Moderado:</b> Necesita tomar algo para aliviarse. No tan fuerte como para consultar a un médico				
? <b>Severo:</b> Ha necesitado ver a un médico y tomar la medicina que le recetó. Muy raro que deje de trabajar por esto.				
? <b>Muy Severo:</b> Consultó al médico y toma medicina recetada. Ha necesitado quedarse en cama y/o dejado de ir a trabajar cuando se pone mal (a) de estas molestias				

HA TENIDO LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS DURANTE LOS ULTIMOS 3 MESES	SI	NO	COMO SE HA COMPORTADO EL SÍNTOMA EN LOS ULTIMOS 3 MESES											
			FRECUENCIA						INTENSIDAD					
			Muy Raro	Raro	Frecuente	Muy Frecuente? ?	Casi Continuo	Continuo	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo		
<b>1) Dolor o Ardor en la "boca del estómago"</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
? Es solo dolor?	[ ]	[ ]												
? Es solo ardor?	[ ]	[ ]												
? Es dolor y ardor?	[ ]	[ ]												
? ? ? Cuando principió el dolor se modificó el número de veces que iba diariamente al baño? (sin importar si fueron mas o menos frecuentes que lo corriente)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
? ? ? Cuando principió el dolor se le aflojaron o se le pusieron duras las heces?	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
? El dolor o ardor dura solo parte del día	[ ]	[ ]												
? Mejora al comer?	[ ]	[ ]												
? Emperora con la comida?	[ ]	[ ]												
? Mejora al tomar antiácidos?	[ ]	[ ]												
? ? ? Mejora después de defecar o sacar gases?	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>2) Nausea Severa</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>3) Vómitos</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
? Ha tenido en el último año episodios de vómitos que duran varios días?	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
? Tuvo al menos 3 episodios en el último año?	[ ]	[ ]												
? Se ha provocado Usted el Vómito?	[ ]	[ ]												
<b>4) Muchos eructos?</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>5) Dolor o Molestia en otra parte del Abdomen?</b>	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
? Es solo dolor?.	[ ]	[ ]												
? Es solo la molestia?.	[ ]	[ ]												
? Es dolor y molestia?.	[ ]	[ ]												
<i>Solo para Mujeres:</i>														
? ? ? El dolor o molestia viene solo con sus períodos?	[ ]	[ ]												
	[ ]	[ ]												

GRADOS DE FRECUENCIA E INTENSIDAD EN QUE LE MOLESTAN LOS SÍNTOMAS QUE SE LISTAN ABAJO				(C:\INVESTIG\Lactulosa-13CUreido\Cuestionario Abreviado)
<b>A. CON QUE FRECUENCIA LE HA MOLESTADO:</b>				
? Muy Raro:	Menos de 1 día por mes	? Muy Frecuente:	1 día a la semana	
? Raro:	Un día por mes	? Casi Continuo:	Mas de 1 día a la semana	
? Frecuente:	2 a 3 días por mes	? Continuo:	Todos los días	
<b>B. CON QUE INTENSIDAD LE MOLESTA:</b>				
? <b>Leve:</b> Le molesta muy poco.				
? <b>Moderado:</b> Necesita tomar algo para aliviarse. No tan fuerte como para consultar a un médico				
? <b>Severo:</b> Ha necesitado ver a un médico y tomar la medicina que le recetó. Muy raro que deje de trabajar por esto.				
? <b>Muy Severo:</b> Consultó al médico y toma medicina recetada. Ha necesitado quedarse en cama y/o dejado de ir a trabajar cuando se pone mal (a) de estas molestias				



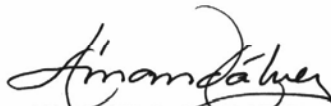
HA TENIDO LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES	SI	NO	COMO SE HA COMPORTADO EL SÍNTOMA EN LOS ULTIMOS 3 MESES											
			FRECUENCIA					INTENSIDAD						
			Muy Raro	Raro	Frecuente	Muy Frecuente	Casi Continuo	Continuo	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo		
(Sigue) ? Cuando principió el dolor se modificó el número de veces que iba diariamente al baño ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Cuando principió el dolor se le aflojaron o se le pusieron duras las heces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Le ha impedido o restringido efectuar sus actividades cotidianas (de todos los días)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? El dolor o ardor dura solo parte del día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Mejora al comer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Emperora con la comida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Mejora al tomar antiácidos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Mejora después de defecar o sacar gases?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Se alivia al cambiar de posición o caminar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>6) Estreñimiento</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Con que frecuencia ha tenido menos de 3 defecaciones por semana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Ha tenido heces duras o como de chivo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Con que frecuencia tiene que hacer fuerzas para poder defecar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Con que frecuencia se ha quedado con la gana o deseo de seguir defecando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Con que frecuencia ha sentido que no puede eliminar las heces? (que no salen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Con que frecuencia tuvo que hacer presión alrededor del ano para ayudar en la salida de las heces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

HA TENIDO LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS DURANTE LOS ÚLTIMOS 3 MESES	SI	NO	COMO SE HA COMPORTADO EL SÍNTOMA EN LOS ULTIMOS 3 MESES											
			FRECUENCIA					INTENSIDAD						
			Muy Raro	Raro	Frecuente	Muy Frecuente	Casi Continuo	Continuo	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo		
(Sigue) ? Con que frecuencia no pudo relajarse para facilitar la salida de las heces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>7) Diarrea o Asientos</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Con que frecuencia ha tenido heces aguadas o líquidas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? La mayoría (75%) de sus heces han sido aguadas o líquidas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Con que frecuencia ha tenido que ir corriendo al baño para defecar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Ha notado la salida de moco con las heces?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>8) Llenura o Distensión abdominal</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Es solo llenura sin distensión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Se le distiende el abdomen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Se tiene que desabrochar su falda o pantalón?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? La distensión o llenura le sucede mas en el almuerzo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? La distensión o llenura le sucede mas en la cena?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? La distensión o llenura le sucede en almuerzo y cena?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>9) Mucho ruidero de Intestinos</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Después de el almuerzo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Después de la cena?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Después de el almuerzo y cena?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>10) Mucha expulsión de gases por recto</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Después de el almuerzo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
? Todo el tiempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tiempo le ha molestado?	SI	NO	SI	NO	DURACIÓN: Numero de años	
1) El Dolor o Ardor en la boca del estómago	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) La Nausea	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Los vómitos	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Los eructos	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) El dolor o Molestia en otra parte del estómago	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) El Estreñimiento	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) La Diarrea	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) La llenura o Distensión del abdomen	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) El ruidero de Intestinos	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) La mucha expulsión de gases	Por 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Br. ERIKA PATRICIA ALVAREZ OVANDO  
AUTORA



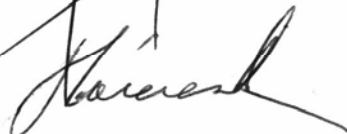
Licda. AMANDA GALVEZ  
ASESORA



Dr. ROBERTO SCHNEIDER  
CO-ASESOR



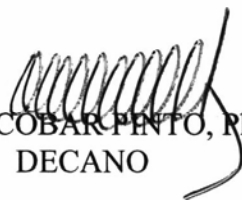
Licda. MARIA EUGENIA PAREDES  
REVISORA



Lic. ARMANDO CACERES  
REVISOR



Msc. VIVIAN MATTA  
DIRECTORA DE ESCUELA



OSCAR COBAR PANTO, Ph.D.  
DECANO