

Tendencia al estreñimiento en sujetos que presentan predominio de microorganismos intestinales consumidores de hidrógeno

Guillermo Dima, Daniel Peralta, Abel Novillo, Juan Lasa, Horacio Besasso, Luis Soifer

Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, CEMIC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:182-185

Resumen

Introducción. En sujetos con síndrome de intestino irritable (SII) existiría una alteración en el perfil fermentativo intestinal que contribuiría al desarrollo de sus síntomas. En un determinado grupo de pacientes se observa escasa producción de hidrógeno en el test de aire espirado y se los considera como portadores de una flora bacteriana con predominio de microorganismos consumidores de hidrógeno. **Objetivo.** El objetivo de este trabajo fue describir la frecuencia de presentación de estudios del hidrógeno en aire espirado en pacientes con SII en los que se encuentra baja producción del mismo y comparar el patrón catártico de éstos con respecto a aquellos con alta o normal producción de hidrógeno.

Materiales y métodos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SII a los que se les realizó un test de aire espirado con lactulosa y un cuestionario para determinar su patrón catártico. Se compararon las diferencias en dicho patrón entre pacientes con baja y alta producción de hidrógeno. **Resultados.** Se diseñó un estudio de tipo caso-control. Fueron incluidos 110 pacientes, de los cuales 15 (13,6%) presentaron resultados en test de aire espirado con bajos niveles de hidrógeno, compatible con predominio de microorganismos consumidores de hidrógeno. En el grupo de baja producción de hidrógeno, 11 pacientes (73,33%) refirieron ser estreñidos. En cambio, en el grupo de alta o normal producción de hidrógeno solo 30 pacientes (31,58 %) refirieron ser estreñidos [OR 5,95 (intervalo de confianza de 95% 1,75-20,25; P = 0,03)]. **Conclusión.** En pacientes con SII con baja producción de hidrógeno en el test de aire espirado con lactulosa existe una probabilidad 6 veces mayor de estreñimiento con respecto a aquellos pacientes con alta producción de hidrógeno.

Palabras claves. Síndrome de intestino irritable, constipación, test de aire espirado.

Predominance of constipation in subjects with hydrogen-consuming intestinal flora

Summary

Introduction. There is growing evidence that a disorder in intestinal microbiota would contribute to the development of symptoms in irritable bowel syndrome (IBS) patients. In a subgroup, a remarkably low hydrogen production in lactulose breath test (LBT) is observed. We presume in these patients a predominance of hydrogen consuming gut flora. **Objective.** Describe the clinical presentation of IBS patients with low hydrogen production and to compare their cathartic pattern against those with high hydrogen excretion. **Materials and methods.** A case-control study was designed. IBS outpatients were included. A validated questionnaire was delivered (IBSSS) in order to assess their symptoms and a LBT was performed. The cathartic pattern was compared between those with low and high hydrogen production on LBT. **Results.** One hundred and ten patients were included and 15 of them (13.6%) had low hydrogen production on LBT, which would be compatible with the presence of hydrogen-consuming gut flora. In this group, 11 patients (73.33%) were constipated. In contrast, only 30 patients (31.58%) in the high or normal hydrogen production group were constipated [OR 5.95 (95% confidence interval 1.75-20.25; P = 0.03)]. **Conclusion.** IBS patients with low hydrogen production on lactulose breath test were 6 times more frequently constipated.

Key words. Irritable bowel syndrome, constipation, Lactulose breath test.

Correspondencia: Juan Sebastián Lasa
Libertad 984 3P 1012 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Argentina.
Tel:(5411) 48127944
E-mail: juanselas@gmail.com

Abreviaturas.

SII= *Síndrome de Intestino Irritable*.

ppm= *partes por millón*.

CH₄= *metano*.

Se postula actualmente que la flora bacteriana intestinal tiene implicancias en el desarrollo de distintas patologías digestivas y extradigestivas, entre ellas el síndrome de intestino irritable (SII).^{1,2} Las bacterias intestinales metabolizan los hidratos de carbono no absorbibles, produciendo en consecuencia gases tales como hidrógeno, metano y sulfuro. Estos dos últimos son producidos a través de la utilización del hidrógeno por parte de microorganismos consumidores del mismo.³ Los gases generados son eliminados en gran medida como flatos y se absorben por otra parte en la sangre excretándose por vía alveolar. Este último mecanismo fisiológico es la base de los *test* en aire espirado con sustratos tales como la lactulosa.⁴

En sujetos con SII existe una alteración en el perfil fermentativo intestinal que podría modular la presencia de un determinado patrón sintomático. Por otro lado, los *tests* de hidrógeno en aire espirado parecen ser una herramienta no invasiva útil tanto para evaluar la actividad fermentativa como para la toma de decisiones terapéuticas. En aquellos sujetos con SII y un perfil fermentativo incrementado, el *test* de aire espirado muestra cifras de concentración de hidrógeno elevadas y existiría una asociación entre dicha concentración y la severidad sintomática.^{5,6}

El objetivo de este trabajo fue describir la ocurrencia de constipación en pacientes con SII en los que se encuentra baja producción de hidrógeno en aire espirado y comparar además el patrón catártico de éstos (casos) con respecto a aquellos con alta o normal producción de hidrógeno (controles).

Materiales y métodos

Para este propósito se diseñó un estudio de tipo caso-control. Fueron seleccionados en forma consecutiva aquellos pacientes ambulatorios, de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico de SII (criterios de Roma III) que concurrieron a los consultorios externos de la especialidad en una institución privada universitaria, entre enero y abril de 2010.

Se excluyeron aquellos sujetos que presentaron los siguientes criterios: anemia, hemorragia digestiva, pérdida de peso reciente, síndrome febril, ano-

rexia, enfermedad orgánica digestiva confirmada mediante estudios endoscópicos y ecográficos, y enfermedad hepatorrenal.

Todos los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión completaron un cuestionario para determinar el patrón catártico: predominio de constipación, predominio de diarrea o alternancia de ambas, basado en las normativas de Roma III. Previa lectura de material informativo, dieron su consentimiento para la realización del procedimiento. A continuación todos realizaron de la misma manera un *test* de hidrógeno en aire espirado con lactulosa según técnica estándar.⁷ El estudio fue efectuado durante horas de la mañana, en ayunas, con dieta hipofermentable (con restricción de alcohol, legumbres, lácteos y verduras de hoja) previa de 24 horas, sin empleo de antibióticos y/o probióticos durante una semana anterior al estudio. Se utilizó un equipo *QuinTron* modelo 12I+® (*QuinTron Instrument Company*, Milwaukee, WI, EE.UU.) calibrado previamente acorde a las normativas del fabricante. Las muestras de aire alveolar, fueron recolectadas en bolsas especiales, cada 20 minutos durante 3 horas. La medición de las concentraciones del hidrógeno, medidas en partes por millón (ppm), fueron efectuadas por una técnica entrenada, independiente del grupo médico tratante. Incrementos menores de 5 ppm en la concentración de hidrógeno a lo largo de todo el estudio fueron considerados como representativos de una respuesta consumidora de hidrógeno. De acuerdo con este valor de corte, se definieron dos grupos: aquellos con baja producción (casos) y aquellos con alta o normal producción de hidrógeno en el *test* (controles). Se compararon variables demográficas basales y el patrón catártico entre ambos grupos (Tabla 1).

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa *Epi Info*® (Versión 3.5.1, *Center for Disease Control and Prevention*, Atlanta GA). Para la comparación de variables continuas se utilizó el *test* t de *Student* o el *test* de Mann Whitney en caso de variables con distribución no paramétrica. Para comparar las variables categóricas se utilizó el *test* de chi cuadrado o Fisher de acuerdo a lo que correspondiera. Se elaboró una tabla de contingencia y se calcularon las *odds ratios* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Fueron incluidos 110 pacientes con SII. Del total de pacientes estudiados, 15 (13,6%) presentaron resultados en el *test* de aire espirado con bajos niveles de hidrógeno según criterios previamente mencionados. Todos ellos correspondieron al sexo femenino. Las características comparativas entre ambos grupos se describen en la Tabla 1.

En el grupo de baja producción de hidrógeno, 11 pacientes (73,33%) refirieron ser estreñidos. En cambio, en el grupo de alta o normal producción de hidrógeno, solo 30 pacientes (31,58 %) refirieron ser estreñidos [OR 5,95 (IC 95% 1,75-20,25; $P = 0,03$)].

Tabla 1. Características comparativas entre grupo con baja y alta producción de hidrógeno.

	Baja producción H ₂ n = 15	Alta producción H ₂ n = 95	P
Sexo (% mujeres)	100	78,65	0,06
Edad (mediana y rango)	60 (22-79)	52 (20-100)	0,2
Patrón Catártico			
Constipación (%)	73,3	31,58	0,03
Diarrea (%)	13,3	40,00	0,08
Alternante (%)	13,3	28,40	0,3

Discusión

El SII es una patología cuyo mecanismo etiológico no es del todo conocido y que comprende una compleja interacción entre varios mecanismos fisiopatológicos intervinientes. En los últimos años ha habido evidencia creciente de que la flora intestinal podría tener un papel en el desarrollo de sus síntomas.⁸ Lo interesante de este punto son las posibilidades terapéuticas que engloba este mecanismo fisiopatológico, ya que las alteraciones cualitativas o cuantitativas de la flora intestinal podrían ser tratadas mediante el uso de prebióticos, probióticos o antibióticos.⁹⁻¹¹

En el año 2000, Pimentel y col demostraron que un porcentaje considerable de pacientes con SII (78% de 202 pacientes evaluados) presentaron valores anormalmente elevados de hidrógeno en el *test* de aire espirado con lactulosa y que, al administrarles antibióticos, una proporción significativa mostró normalización de los valores del *test* (25 pacientes de los 47 en seguimiento), con alivio sintomático posterior al tratamiento en aquellos pertenecientes a este último grupo.¹²

Existe gran controversia sobre la utilidad clínica en la evaluación del SII que podría proveer la medición de la excreción de hidrógeno en aire espirado después de la administración de hidratos de carbono no absorbibles como la lactulosa.⁴ Es conocido el hecho de que el hidrógeno no es el único gas producido por los microorganismos intestinales, y las bacterias no son las únicas comensales del intestino humano. Existen en el colon una serie de microorganismos que por su estructura no son considerados procariotas (como sí lo son las bacterias), denominados Arqueas. Colonizan la parte distal del colon y en el intestino humano predomina la Arquea denominada *Methanobrevibacter smithii*. Dichas Arqueas presentan una peculiar avidez por las moléculas de hidrógeno y éstas son metabolizadas para producir metano (CH₄).¹³

Datos actuales avalan que el metano tiene implicancias en el funcionamiento del intestino. Pimentel y col demostraron que la infusión de metano en intestinos de modelos experimentales animales reducía en forma significativa la motilidad intestinal.¹⁴

Esto se debería, entre otros mecanismos, a que el metano producido por las Arqueas disminuye la concentración de serotonina postprandial, como lo demostraron los mismos autores, y como consecuencia de esto, disminuiría la motilidad colónica propiciando el estreñimiento.¹⁵ La producción de metano conlleva, como consecuencia, una disminución de la excreción de hidrógeno en el aire espirado, como lo demuestra el trabajo de Cloarec y col.¹⁶ Por este motivo, nosotros decidimos estudiar el componente de mayor o menor consumo de hidrógeno como subrogante de la presencia de microorganismos consumidores, tales como los metanógenos y reductores de sulfhidrilos.

La medición de hidrógeno podría presentar una serie de ventajas con respecto a la medición de metano en aire espirado. Por un lado, la medición de este último es más dificultosa técnicamente que la medición del hidrógeno y concentraciones bajas de metano no se detectan en el aire espirado. Por otro lado, la baja producción de hidrógeno representa el consumo del mismo para la producción de otros gases, como el metano, así como también podría corresponderse con la acción de bacterias reductoras de sulfhidrilos que pueden tener similares implicancias en la dinámica motora del intestino.

Si bien no existieron diferencias significativas en relación al género de los pacientes, es clara la predominancia del sexo femenino en el grupo con baja

producción de hidrógeno en relación al grupo considerado como control. Es sabido que las mujeres presentan mayores índices de estreñimiento que los hombres, pero en base a los resultados no podríamos considerar este factor como un sesgo que incide en la mayor ocurrencia de estreñimiento.

Como conclusión, encontramos que en pacientes con SII con baja producción de hidrógeno en el *test* de aire espirado con lactulosa, existe una ocurrencia 6 veces mayor de estreñimiento con respecto a aquellos pacientes con alta producción de hidrógeno. La medición de hidrógeno en aire espirado podría ser, por ende, una herramienta útil para orientar la conducta terapéutica en pacientes con SII con predominio de constipación o potencialmente en pacientes con estreñimiento crónico funcional.

Referencias

1. Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1557-1567.
2. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:1692-1699.
3. Lin HC, Pimentel M. Bacterial concepts in irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2005;5(Suppl):S3-S9.
4. Shah ED, Basseri RJ, Chong K, Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2441-2449.
5. Walters B, Vanner SJ. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H₂ breath test: comparison with 14-C-D-Xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1566-1570.
6. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr* 2009;155:416-420.
7. Kotler DP, Holt PR, Rosenweig NS. Modification of the breath hydrogen test: increased sensitivity for the detection of carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 1982;100:798-805.
8. Shanahan F. Irritable bowel syndrome: shifting the focus toward the gut microbiota. *Gastroenterology* 2007;133:340-342.
9. Cuoco L, Salvagnini M. Small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a retrospective study with rifaximin. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:89-95.
10. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-332.
11. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-2661.
12. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-3506.
13. Sahakian AB, Jee SR, Pimentel M. Methane and the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 2010;55:2302-2308.
14. Pimentel M, Lin HC, Enayati P, van den Burg B, Lee HR, Chen JH, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1089-G1095.
15. Pimentel M, Kong Y, Park S. IBS subjects with methane on lactulose breath test have lower postprandial serotonin levels than subjects with hydrogen. *Dig Dis Sci* 2004;49:84-87.
16. Cloarec D, Bornet F, Goullioud S, Barry JL, Salim B, Galmiche JP. Breath hydrogen response to lactulose in healthy subjects: relationship to methane-producing status. *Gut* 1990;31:300-304.