

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA  
MOLECULAR

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN  
LOS ENTEROCITOS DE SUJETOS CON ENFERMEDAD DE  
CROHN Y COLITIS ULCEROSA

ÚRSULA ESTADA GIMENO

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 17 de  
Decembre de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Juan Viña Ribes
- D. Eduardo Moreno Osset
- D. Juan Rubíes Prat
- D. Juan Monés Xiol
- D. Francisco Mora Miguel

Va ser dirigida per:

D. Adolfo Benages Martínez

D. Miguel Mínguez Pérez

©Copyright: Servei de Publicacions  
Úrsula Estada Gimeno

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7069-8

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**Universitat de València**

**Departament de Bioquímica i Biologia Molecular**

**Metabolismo de los hidratos de carbono  
en los enterocitos de sujetos con  
enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa**

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada por:**

**Úrsula Estada Gimeno**

**Dirigida por:**

**Adolfo Benages Martínez**

**Miguel Mínguez Pérez**



D. Adolfo Benages Martínez, Catedrático de Medicina de la Universitat de València

D. Miguel Mínguez Pérez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Asociado del Departament de Medicina de la Universitat de València

CERTIFICAN que el trabajo titulado “Metabolismo de los hidratos de carbono en los enterocitos de sujetos con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa” realizado por D<sup>ña</sup>. Úrsula Estada Gimeno, bajo nuestra dirección, ha sido finalizado y está disponible para su lectura y defensa pública para la obtención del Grado de Doctora en Ciencias Biológicas.

Para que conste, en cumplimiento de la legislación vigente, firmamos el presente certificado en Valencia a 14 de Septiembre de 2007.

Fdo.: Adolfo Benages Martínez

Fdo.: Miguel Mínguez Pérez



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos aquéllos que de alguna manera han hecho posible este trabajo, en especial a mis directores Adolfo Benages y Miguel Mínguez, a Esperanza Cuadrado y demás compañeros de la Unidad de Motilidad Digestiva y del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínic Universitari, a mis compañeros en el laboratorio del Departament de Medicina y a todos los amigos que colaboraron formando parte del grupo control.



*A mis padres*



# ÍNDICE



<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII).....	3
2. TESTS DEL ALIENTO.....	5
2.1. Fundamentos fisiológicos de los tests del aliento para carbohidratos.....	5
2.2. Consumo de H <sub>2</sub> .....	7
2.3. Aplicaciones de la determinación de H <sub>2</sub> en el aliento.....	7
2.4. Aplicación de los tests de aliento en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal.....	8
3. DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.....	9
3.1. Fructosa.....	11
3.1.1. Absorción y metabolismo.....	12
3.1.2. La fructosa en la dieta.....	14
3.1.3. Absorción y tolerancia de la fructosa en la población general....	15
3.1.4. Absorción y tolerancia de la fructosa en situaciones patológicas.....	16
3.2. Lactosa.....	18
3.2.1. Estructura, metabolismo y absorción.....	18
3.2.2. Lactasa.....	20
3.2.3. Absorción y tolerancia de la lactosa en la población general.....	21
3.2.4. Absorción y tolerancia de la lactosa en situaciones patológicas.....	23
3.2.5. Técnicas de diagnóstico de la malabsorción de lactosa.....	24
a) Eliminación de la leche de la dieta.....	25
b) Pruebas histológicas.....	25
c) Prueba sanguínea.....	26
d) Test de aliento (aire espirado).....	26
4. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO.....	27
4.1. Flora intestinal normal.....	27
4.2. Definición de sobrecrecimiento bacteriano.....	28
4.3. Métodos para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano y de tiempo de tránsito oro-cecal.....	29
5. MALABSORCIÓN DE LACTOSA Y FRUCTOSA EN LA EICI.....	30

6. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO Y TIEMPO DE TRÁNSITO OROCECAL EN LA EICI.....	33
7. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	33
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>37</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>41</b>
1. POBLACIÓN ESTUDIADA.....	43
1.1. Criterios de inclusión y exclusión para los pacientes con EICI.....	43
Criterios de inclusión y exclusión para el grupo control.....	44
Características demográficas.....	45
Características clínicas de los pacientes con colitis ulcerosa.....	45
Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Crohn.....	46
2. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	47
2.1. Valoración del índice de actividad.....	47
2.2. Determinaciones sanguíneas.....	48
2.3. Pruebas de malabsorción de los hidratos de carbono.....	48
Protocolo de preparación.....	48
Protocolo de realización de los tests del aliento.....	49
Valoración de los resultados:.....	50
a) Tiempo de tránsito oro-cecal.....	50
b) Sobrecrecimiento bacteriano.....	50
c) Malabsorción de la lactosa o de la fructosa.....	51
d) AUC, H <sub>2</sub> máx y tH <sub>2</sub> máx.....	51
e) Definición de no productor de H <sub>2</sub> .....	51
2.4. Valoración de la intolerancia a los hidratos de carbono.....	52
2.5. Variables analizadas.....	53
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	53
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
1. VOLUNTARIOS SANOS Y PACIENTES NO PRODUCTORES DE H <sub>2</sub> .....	57
2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA.....	57
2.1. Grupo de voluntarios sanos.....	57
2.2. Pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal.....	57

3. ABSORCIÓN DE LACTOSA Y FRUCTOSA.....	58
3.1. Grupo control vs. pacientes con EICI.....	59
3.2. Influencia de la localización de la enfermedad.....	60
3.3. Influencia de la resección de la válvula ileocecal (enfermedad de Crohn).....	63
3.4. Influencia del fenotipo en la enfermedad de Crohn (clasificación de Viena).....	64
3.5. Influencia de la actividad inflamatoria leve.....	65
4. INTOLERANCIA A LACTOSA Y/O FRUCTOSA.....	67
4.1. Intolerancia en sujetos sanos y pacientes con EICI.....	68
4.2. Intolerancia según la localización de la enfermedad.....	69
4.3. Intolerancia y resección de la válvula ileocecal (enfermedad de Crohn)....	72
4.4. Intolerancia según el fenotipo (criterios de Viena) en pacientes con enfermedad de Crohn.....	73
4.5. Intolerancia según la actividad inflamatoria.....	74
4.6 Síntomas predominantes en la intolerancia.....	76
5. INTERRELACIÓN MALABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LACTOSA Y FRUCTOSA.....	79
6. ANÁLISIS DEL H <sub>2</sub> EN EL AIRE ESPIRADO EN LA MALABSORCIÓN.....	81
7. TIEMPO DE TRÁNSITO ORO-CECAL.....	82
a) Interrelación del tiempo de tránsito intestinal con malabsorción e intolerancia de lactosa y fructosa.....	87
8. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO.....	89
8.1. Interrelación sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción de lactosa y fructosa.....	91
8.2. Interrelación sobrecrecimiento bacteriano e intolerancia a lactosa y fructosa...93	
8.3. Interrelación sobrecrecimiento bacteriano y tiempo de tránsito oro-cecal.....94	
9. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	96
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>99</b>
1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA.....	101
2. ABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LA LACTOSA.....	103
2.1. Malabsorción de lactosa.....	103

2.2. Intolerancia a la lactosa.....	108
3. ABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA.....	114
3.1 Malabsorción de fructosa.....	114
3.2 Intolerancia a la fructosa.....	116
4. MALABSORCIÓN DE AMBOS O ALGUNO DE LOS CARBOHIDRATOS.....	120
5. ANÁLISIS DEL H <sub>2</sub> EN EL AIRE ESPIRADO EN LA MALABSORCIÓN.....	122
6. TIEMPO DE TRÁNSITO ORO-CECAL.....	123
7. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO.....	128
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>135</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>139</b>

# **INTRODUCCIÓN**



## **1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)**

En primer lugar, analizaremos muy sucintamente las características más importantes de la enfermedad inflamatoria intestinal (1, 2). El concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba, fundamentalmente, a dos enfermedades, colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), relacionadas entre sí por su carácter inflamatorio crónico, pero con diferencias ostensibles en cuanto a características anatomopatológicas y expresividad clínica; una tercera forma clínica, la colitis indeterminada tiene mucha menor prevalencia y a lo largo de su evolución lo hace hacia una u otra de las dos enfermedades mayoritarias, generalmente.

La CU es una enfermedad inflamatoria idiopática limitada a la mucosa del intestino grueso; su extensión varía desde la simple afectación rectal (proctitis ulcerosa) a la afectación de la totalidad del intestino grueso (pancolitis). La afectación es, por lo general, uniforme; comienza en el recto y se extiende en dirección proximal de forma continua. Se expresa clínicamente por diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, tenesmo rectal y afectación del estado general, con diversos grados de gravedad (criterios de Truelove-Witts).

La enfermedad de Crohn, por el contrario, puede afectar a cualquier tramo del tracto digestivo; las zonas más frecuentemente afectas son la región ileocecal (zonas cercanas a la válvula ileocecal), aunque pueden presentarse afectación aislada del intestino delgado y del colon. Esquemáticamente puede decirse que la EC es una enfermedad estenosante, fistulizante y abscesificante y estas posibles complicaciones evolutivas pueden aparecer en cualquiera de las zonas afectas; otra de las características clínicas es la afectación perineal que, en muchas ocasiones, marca la evolución clínica.

Anatomopatológicamente se caracteriza por ser transmural y la afectación de los distintos tramos digestivos es discontinua, respetando en gran número de ocasiones a la mucosa rectal. La afectación de muy diversos tramos digestivos da lugar a que las manifestaciones clínicas sean complejas y, en ocasiones, según la localización y grado de extensión, se acompañe de una gran variabilidad en el tiempo de demora en el diagnóstico. Puede decirse que las formas más frecuentes (afectación ileocecal) se expresan por dolor abdominal en fosa iliaca derecha, episodios diarreicos generalmente

sin sangre, fiebre y afectación del estado general; el hallazgo de una masa en fosa iliaca derecha es un signo de indudable valor diagnóstico. Cuando la afectación es exclusivamente colónica (colitis granulomatosa) su expresividad clínica es semejante a la CU, aunque un rasgo distintivo es la ausencia de lesiones a nivel rectal. La aparición de complicaciones (fístulas, estenosis, abscesos) modifica sustancialmente las manifestaciones clínicas.

La histología de ambas enfermedades puede resultar indistinguible, aunque de forma esquemática puede afirmarse que la lesión más característica de la CU es la presencia de microabscesos crípticos, mientras que en la EC lo es la presencia de granulomas no caseificantes; pero en aproximadamente un 10% de casos de EII el estudio histológico de una muestra puede presentar rasgos tanto de CU como de EC, calificándose de “indeterminada”.

Entre los síntomas y signos fundamentales de EII se incluyen dolor abdominal, diarrea, hemorragia intestinal, pérdida de proteínas y fiebre. Los síntomas producen pérdidas nutricionales debido a una menor ingesta por anorexia, a una mayor pérdida de nutrientes por mala digestión y malabsorción, a pérdida de nutrientes a través del tracto gastrointestinal afectado (es decir, proteínas), a interacciones entre fármacos y nutrientes y al incremento de las necesidades por abscesos, infección y fiebre.

El problema diagnóstico es la ausencia de un marcador positivo, por lo que se realiza mediante la adición de una serie de datos de diverso orden: clínicos, radiológicos (o por otras técnicas por imagen), endoscópicos e histológicos; el diagnóstico se establece con 2/4 de criterios positivos.

El tratamiento pretende controlar los síntomas y las complicaciones. Puede consistir en farmacoterapia, cirugía y soporte nutricional. El arsenal medicamentoso es similar para ambos tipos de EII, estando fundamentado en la administración de corticoides, 5-ASA e inmunosupresores, más las medidas de soporte necesarias en cada caso concreto. Uno de los problemas más importantes en el tratamiento de estos pacientes es la denominada “corticodependencia” y “corticorretractariedad” que pueden modular la actitud terapéutica. En la actualidad, el desarrollo de nuevos fármacos como los anti-TNF ha supuesto una gran ayuda en el manejo de estos pacientes, especialmente

en la EC; estos fármacos comenzaron indicándose para los pacientes con fístulas, pero en el momento actual se han ampliado las indicaciones como tratamiento del propio proceso inflamatorio en pacientes seleccionados en forma de administración a tiempos prefijados. La cirugía resulta curativa en la CU, pero la EC tiende a recurrir tras la resección quirúrgica de los segmentos afectados en la mayoría de los pacientes.

## 2. TESTS DEL ALIENTO

Los tests de aliento constituyen, en el momento actual, una exploración complementaria ampliamente utilizada en la práctica clínica por una serie de ventajas: eficacia diagnóstica, mínimas molestias al paciente, accesibilidad, coste económico asumible y escasa complejidad técnica. Actualmente existe una amplia muestra de tests del aliento utilizados, tanto para el diagnóstico como para el estudio fisiológico, en distintas situaciones clínicas; así, puede citarse su aplicación al diagnóstico del *Helicobacter pylori*, vaciamiento gástrico, malabsorción de sales biliares, insuficiencia pancreática exocrina, malabsorción de carbohidratos, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, tiempo de tránsito intestinal, etc. (3). Para cada tipo de test de aliento se utiliza un substrato diferente (marcado isotópicamente o no), pero todos tienen en común que se recoge el aire espirado para la determinación del metabolito o sustancia específica en cada tipo de test. Nuestro interés en este estudio está centrado en los tests de aliento para carbohidratos y por ello, analizaremos únicamente este aspecto.

### 2.1. Fundamentos fisiológicos de los tests del aliento para carbohidratos

Cuando las bacterias metabolizan carbohidratos, producen ácidos, agua y gases. Los principales gases que se producen por dicho metabolismo bacteriano son dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) e hidrógeno ( $\text{H}_2$ ). Además, se ha identificado la producción de metano ( $\text{CH}_4$ ) en aquellos sujetos que no producen  $\text{H}_2$  tras la ingestión de azúcares no digeribles. Cerca de la mitad de los productores de  $\text{H}_2$  también producen metano. Por último, la fermentación bacteriana produce pequeñas concentraciones de ácidos grasos volátiles y gases aromáticos (4).

El  $\text{CO}_2$  es producido por todas las células durante el metabolismo, pero sólo las bacterias pueden producir  $\text{H}_2$  y  $\text{CH}_4$  como subproductos metabólicos. Así pues, si en el organismo se genera cualquiera de estos dos gases significa que el sustrato (la sustancia alimenticia) ha sido expuesto a fermentación bacteriana.

El colon, además de la absorción de agua y sales, tiene otras funciones fisiológicas, algunas de las cuales dependen de la existencia de un alto contenido bacteriano. La fermentación bacteriana de la fibra no digerida en el intestino delgado produce ácidos grasos de cadena corta que se absorben y son beneficiosos para la salud. Hasta un 10-20% de la fibra contenida en alimentos tales como cereales y legumbres escapa a la digestión en el intestino delgado y es degradada en el colon. Además, ocurre lo mismo con el 5-10% del almidón consumido (5). Algunas moléculas de mucina y mucopolisacáridos se desprenden de las paredes del intestino y también contribuyen ligeramente a la producción de  $\text{H}_2$  y  $\text{CH}_4$  por el colon.

Las bacterias colónicas intervienen en la masa fecal y los ácidos grasos de cadena corta que resultan de la fermentación de carbohidratos reducen el pH colónico. Estos factores pueden reducir la incidencia de diarrea y mejorar la absorción en el colon de iones metálicos como el calcio, el magnesio y el zinc.

Por lo tanto, en el colon pueden generarse grandes volúmenes de gas que el cuerpo debe eliminar continuamente. Dicho gas se elimina por una de estas cuatro maneras diferentes: 1) una porción se expulsa al exterior por vía anal; 2) parte es metabolizado y, por lo tanto, el  $\text{H}_2$  puede ser consumido por la flora intestinal en el proceso de generar  $\text{CH}_4$ ; 3) parte del  $\text{CO}_2$  se disuelve en agua como ácido carbónico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) y es neutralizado o convertido en sales y 4) parte del gas pasa al torrente sanguíneo a través de la pared del colon y es transportado a los pulmones donde es equilibrado con aire en los alvéolos.

En particular, por esta última ruta se eliminan grandes cantidades de  $\text{CO}_2$ , pero también tanto el  $\text{H}_2$  como el  $\text{CH}_4$  son transportados hasta los pulmones. Los gases difunden de manera pasiva entre la luz de la mucosa y la sangre. La dirección de desplazamiento está determinada por el gradiente de la presión parcial de cada gas. Como la presión parcial de  $\text{H}_2$  y  $\text{CH}_4$  es siempre mayor en la luz colónica que en la

sangre, estos gases difunden constantemente de la luz intestinal a la sangre. Los gases en la sangre que vuelve a los pulmones son equilibrados con el aire de los alvéolos y expulsados así al exterior.

## 2.2. Consumo de H<sub>2</sub>

Las bacterias fecales consumen y producen H<sub>2</sub>. La cantidad de este gas disponible para excreción representa el balance neto de estos dos procesos. El H<sub>2</sub> es oxidado por reacciones bacterianas que reducen CO<sub>2</sub> a CH<sub>4</sub>, sulfato a sulfuro y CO<sub>2</sub> a acetato. La producción de CH<sub>4</sub> es la reacción consumidora de H<sub>2</sub> más eficiente (4).

La capacidad de las bacterias de consumir H<sub>2</sub> es una función de la tensión de H<sub>2</sub> en la materia fecal (altas tensiones de H<sub>2</sub> provocan un consumo de H<sub>2</sub> más alto). La fracción de producción de H<sub>2</sub> que escapa al consumo en el colon y está disponible para la excreción depende de la eficiencia con que es mezclado el contenido fecal y de la cantidad, el tipo y la localización de las bacterias consumidoras de H<sub>2</sub>. La tensión de H<sub>2</sub> se mantiene en un nivel mucho más alto en la materia fecal escasamente mezclada, lo que favorece el consumo.

El consumo de H<sub>2</sub> aumentará de manera marcada por la presencia de metanógenos en la flora colónica. El metanógeno predominante en humanos es *Methanobrevibacter smithii*. Las bacterias productoras de CH<sub>4</sub> están presentes normalmente sólo en el colon izquierdo, mientras que el H<sub>2</sub> es producido en todo el colon.

## 2.3. Aplicaciones de la determinación de H<sub>2</sub> en el aliento

Los tests del aliento de hidrógeno se basan en el hecho de que no existe ninguna fuente de gas hidrógeno en humanos que no sea el metabolismo bacteriano de carbohidratos. Para la realización de estos tests se administran diferentes carbohidratos oralmente y se mide la concentración de hidrógeno en el aire expirado. Cuando la absorción de un azúcar es defectuosa, los azúcares no absorbidos están disponibles en el colon para la fermentación bacteriana. Una vez expuesto a las bacterias en el intestino,

el sustrato será metabolizado a hidrógeno, que es absorbido rápidamente, espirado, y fácil de medir en el aire espirado.

La evaluación del H<sub>2</sub> espirado como un índice de malabsorción de lactosa se inició en la década de los 1970s. En 1975, Newcomer y colaboradores compararon las diferentes técnicas de detección de malabsorción de lactosa y demostraron que el test de H<sub>2</sub> era más sensible (6). Bond y Levitt, en 1978, usaron el H<sub>2</sub> espirado para indicar que algunos disacáridos no son hidrolizados y absorbidos en el intestino delgado durante la digestión de los alimentos. Se basaron en la evidencia de que el disacárido alcanza el colon intacto, resultando en un cambio en la concentración del H<sub>2</sub> espirado tras la ingesta del azúcar (7).

La aplicación clínica más destacada del test fue el diagnóstico de la malabsorción de lactosa. El test de H<sub>2</sub> ha reemplazado esencialmente a la prueba sanguínea y ha sido elegido por la mayoría de gastroenterólogos como la opción más adecuada para la detección de la malabsorción de lactosa por presentar mayor sensibilidad y mejor tolerancia por parte de los enfermos (8, 9).

Una vez se demostró la sencillez y exactitud del test de H<sub>2</sub> con la lactosa, esta técnica se aplicó a otros azúcares como la fructosa de las frutas (10), la maltosa, presente en algunas féculas (11) y la sacarosa que es el azúcar de mesa común (12). También se ha utilizado para detectar sensibilidad al sorbitol, utilizado como edulcorante artificial en pasteles, chicles “sin azúcar” y otros productos dietéticos (13).

#### **2.4. Aplicación de los tests de aliento en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal**

Los tests de aliento se han utilizado en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal para el análisis de distintos problemas; realizando una búsqueda en *PubMed* (1966-actualidad) con las palabras claves “*breath test and inflammatory bowel disease*”, “*breath test and ulcerative colitis*” y “*breath test and Crohn’s disease*” se han obtenido 10, 45 y 55 artículos, respectivamente; pero hay que hacer notar que 19 artículos se repiten en las búsquedas “*breath test and ulcerative colitis*” y “*breath test and Crohn’s disease*”, mientras que solo un artículo de la búsqueda “*breath test and*

*inflammatory bowel disease*” no aparece repetido en las otras dos. Por lo tanto, se puede afirmar que, en conjunto, se han recogido 82 artículos sobre tests de aliento en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal mediante estas búsquedas, pero entre ellos se encuentran publicaciones sobre investigación de *Helicobacter pylori*, óxido nítrico, metano o absorción de sales biliares mediante tests de aliento.

Dado que nuestro interés está centrado en los tests de aliento que utilizan un carbohidrato como sustrato para la investigación de malabsorción de lactosa y fructosa, sobrecrecimiento bacteriano y tiempo de tránsito orocecal (lactulosa en estas dos últimas pruebas) en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal, hemos realizado nuevas búsquedas en *PubMed* sobre estos aspectos. Así, hemos recogido 11 y 8 artículos en las búsquedas “*breath test lactose and ulcerative colitis*” y “*breath test lactose and Crohn’s disease*”, respectivamente, mientras que cuando se utiliza la fructosa como sustrato del test del aliento en ambas enfermedades solo se obtiene un artículo para cada una de ellas; la búsqueda bajo las etiquetas “*breath test lactulose and ulcerative colitis*” y “*breath test lactulose and Crohn’s disease*” se recogen 10 artículos en cada uno de ellos. Al igual que se ha comentado anteriormente, existen artículos que se recogen de forma repetida en distintas búsquedas, por lo que definitivamente la búsqueda sobre el test del aliento para lactosa en ambas enfermedades inflamatorias intestinales registra 14 artículos, mientras que para la fructosa se limita a un artículo y para la lactulosa se detectan 12 publicaciones.

### **3. DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO**

Los alimentos que sostienen la vida del organismo se clasifican, con la excepción de las pequeñas cantidades de ciertas sustancias como las vitaminas y los minerales, en hidratos de carbono, grasas y proteínas (14). En general, la mucosa gastrointestinal no puede absorber ninguno de ellos en su forma natural, por lo que, sin un proceso de digestión preliminar, no sirven como elementos nutritivos.

Los azúcares son la principal fuente de energía en cualquier estadio de la vida. Las fuentes de azúcares en la dieta varían desde la lactosa de la leche hasta carbohidratos complejos.

La alimentación humana normal sólo contiene tres fuentes importantes de hidratos de carbono: la sacarosa, que es el disacárido conocido popularmente como azúcar de caña; la lactosa, el disacárido de la leche, y los almidones, grandes polisacáridos presentes en casi todos los alimentos de origen no animal, especialmente en los cereales. Otros hidratos de carbono que se ingieren en pequeñas cantidades son la amilosa, el glucógeno, el alcohol, el ácido láctico, el ácido pirúvico, las pectinas, las dextrinas y proporciones menores de derivados de hidratos de carbono contenidos en las carnes. La dieta también lleva mucha celulosa, otro hidrato de carbono, sin embargo, el tubo digestivo humano no secreta ninguna enzima capaz de hidrolizarla, por lo que la celulosa no puede considerarse un alimento para el ser humano.

Estos carbohidratos son digeridos a monosacáridos, la mayoría a glucosa, galactosa y fructosa, previamente a su absorción en el intestino delgado. La digestión ocurre a través de una compleja serie de reacciones mediadas por las amilasas salivar y pancreática y por disacaridasas ancladas a la membrana de borde en cepillo de los enterocitos alineados en la superficie del intestino delgado.

Los enterocitos contienen enzimas hidrolíticas, maltasa,  $\alpha$ -dextrinasa, lactasa y sacarasa, que descomponen los disacáridos y trisacáridos hasta convertirlos en sus monosacáridos constituyentes, glucosa, fructosa y galactosa. Así pues, los enterocitos maduros de las microvellosidades intestinales son los responsables de la absorción completa de los azúcares al interior del organismo.

Los productos finales de la digestión de los hidratos de carbono son todos monosacáridos hidrosolubles por lo que no pueden atravesar la bicapa lipídica de la membrana celular, y por tanto, es necesaria la existencia de proteínas transportadoras específicas que faciliten su paso al interior de las células. Por ello, las células epiteliales absorben estos azúcares simples a través de mecanismos de difusión facilitada (transportadores de la familia GLUT) y mecanismos de transporte activo secundario (el cotransporte  $\text{Na}^+$ /glucosa (SGLT1)).

Tras la absorción los azúcares penetran a la sangre, y a través de la circulación llegan a los diferentes tejidos donde serán captados por las células y utilizados para generar ATP, y con esta energía sintetizar los metabolitos necesarios para que las



### **3.1.1. Absorción y metabolismo**

Desde la luz intestinal penetra al interior de las células epiteliales del intestino delgado mediante un mecanismo de difusión facilitada; es decir, difunde a través de la membrana con ayuda de una proteína transportadora específica a la que se une químicamente. Este transportador se identificó en humanos como la proteína GLUT5, presente en enterocitos y espermatozoides (15) y perteneciente a la gran familia de proteínas de transporte (GLUT) responsables de la difusión facilitada de la glucosa en mamíferos.

Otro miembro de esta familia, el GLUT2 se expresa en hepatocitos, células pancreáticas, intestinales y renales. Es el encargado del transporte mediante difusión facilitada de glucosa, fructosa y galactosa del citosol del enterocito al flujo sanguíneo, puesto que se encuentra situado en la membrana basolateral (16, 17). Actúa como un sistema de transporte de gran capacidad para permitir un flujo ilimitado fuera o dentro de estas células (18).

Una vez en el interior de la célula, la fructosa puede ser convertida en fructosa 6-fosfato por la hexoquinasa, este intermediario convertido entonces en fructosa 1,6-bifosfato por la fosfofructoquinasa-1 y de este modo entrar en la ruta de la glicólisis. También puede ser convertida por la fructoquinasa en fructosa 1-fosfato, que es un sustrato de la aldolasa hepática, que la convierte en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído, que serán luego convertidos en piruvato por las enzimas de la glicólisis.

El GLUT5 es un transportador altamente estereoespecífico para la fructosa y el encargado de transportarla desde la luz intestinal hasta el citosol del enterocito. La regulación de la expresión de GLUT5 en el intestino delgado responde con rapidez a un aumento en la cantidad de fructosa ingerida y este aumento de la tasa de transporte de fructosa va acompañado de un aumento del ARNm y de la proteína (19). Dicho incremento se ha podido cuantificar en ratas adultas donde la abundancia de proteína GLUT5 aumenta 5 veces justo un día después de haber iniciado una dieta rica en fructosa y la abundancia de dicha proteína continúa aumentando gradualmente mientras continúa el consumo de fructosa (20).

Se ha observado un gradiente proximal-distal en la expresión del ARNm de GLUT5, lo cual sugiere una inducción correlacionada con la concentración luminal de fructosa (21) puesto que las concentraciones de azúcar en la luz intestinal son mayores en las regiones proximales del intestino delgado (22). La regulación de los enzimas y de los transportadores implicados en el metabolismo de los distintos azúcares debe de estar relacionada, porque el aumento en la expresión del ARNm de GLUT5 va acompañada con frecuencia de un aumento en la expresión del ARNm de la sacarosa isomaltasa, de SGLT1 y de GLUT2 (23).

En las vellosidades intestinales existe un patrón de distribución cripta/vellosidad en la expresión de GLUT5. El ARNm de GLUT5 es casi inexistente en la cripta, siendo en cambio muy abundante en las regiones inferior y media de la vellosidad, de manera que la expresión del transportador es máxima en los enterocitos maduros (24).

Durante el desarrollo de los individuos la expresión de GLUT5 está considerablemente retrasada comparada con la de SGLT1. En estudios realizados en rata y en conejo se ha observado que el SGLT1 (transportador de glucosa y galactosa) se expresa abundantemente en el momento del nacimiento, mientras que GLUT5 sólo se expresa con abundancia desde que finaliza el periodo de lactancia, independientemente de la presencia de fructosa en el lumen intestinal (25, 26). Existen evidencias importantes de que la absorción de fructosa también está retrasada en humanos. Utilizando el test del aliento para la detección de absorción de azúcares se comprobó que el porcentaje de malabsorción de fructosa en niños de edades comprendidas entre 1 y 3 años era muy elevado (27). La eficiencia de la absorción parece que va en aumento según avanza la edad del niño (28).

La abundancia del ARNm de GLUT5 y su tasa de transcripción no se ven alteradas por la presencia en la dieta de otros azúcares, azúcares análogos o metabolitos distintos a la fructosa y la sacarosa que, tras la hidrólisis, da lugar a glucosa y fructosa (23, 29).

La región del promotor de GLUT5 en humanos contiene elementos de respuesta al AMP cíclico sugiriendo que éste juega un papel importante en su regulación. Se ha observado que el AMPc aumenta tanto la tasa de transcripción de GLUT5 como la

estabilidad de su ARNm (30). También se le atribuye un papel en la regulación del transporte de fructosa a la proteinquinasa C (31), pero en este caso no es aumentando la actividad de GLUT5 sino reclutando GLUT2 a la membrana de borde en cepillo del enterocito. Puesto que GLUT2 transporta ambas, glucosa y fructosa, el reclutamiento de GLUT2 a esta membrana favorecerá la absorción de fructosa.

Para mayor complejidad, también se ha encontrado GLUT5 en la membrana basolateral del enterocito humano (32).

### **3.1.2. La fructosa en la dieta**

La fructosa es el más dulce de todos los azúcares y el más común, junto con la glucosa, en las frutas maduras y en la miel. En la mayoría de alimentos la fructosa libre va acompañada de glucosa libre y sacarosa en diferentes proporciones. La cantidad de fructosa en exceso de la de glucosa es la responsable de los problemas de malabsorción. Los síntomas relacionados con la malabsorción de carbohidratos es lo que conocemos como intolerancia, siendo los más comunes: meteorismo, distensión abdominal, borborigmos y diarrea.

La fructosa en exceso de glucosa es particularmente abundante en la miel, las manzanas, las peras, los melocotones, las naranjas y, sobre todo, en sus zumos. En cambio, es poco abundante en las hortalizas y las legumbres (33). Este exceso de fructosa, y no el sorbitol, es el responsable de las molestias gastrointestinales provocadas por un consumo excesivo de zumos en niños (34, 35), así como la causa de los síntomas en pacientes aquejados de molestias gastrointestinales inespecíficas (36).

Desde principios de los años 80, el consumo de fructosa ha aumentado debido al incremento del uso de jarabes de fructosa como edulcorantes (37), así como en alimentos dietéticos, dulces, pastelería, zumos industriales y refrescos azucarados (38). En estudios realizados en Estados Unidos se ha observado que la mayor parte de la fructosa libre consumida procede de fuentes artificiales, siendo los adolescentes los que más consumen, llegando a alcanzar una ingesta de entre 60-100g al día (39).

### **3.1.3. Absorción y tolerancia de la fructosa en la población general**

La capacidad de absorción de fructosa en humanos no ha sido establecida de manera concluyente, especialmente en relación al grupo étnico, sexo o al grado de desarrollo del individuo. Los primeros estudios, realizados mediante perfusión intestinal, mostraron que la fructosa se absorbía de una manera más rápida que sustancias que se sabía que lo hacían por difusión pasiva, pero a una tasa más lenta que la glucosa (40). En un estudio de perfusión realizado con segmentos de intestino de hombres adultos dedujeron que la capacidad de absorción de fructosa era de hasta 4800 g/día (41).

Mediante la utilización del test del aliento de hidrógeno se han realizado diferentes estudios para valorar la capacidad de absorción de fructosa. Los resultados obtenidos abarcan un rango muy amplio de capacidades, por ejemplo, para 25g de fructosa el porcentaje de adultos sanos incapaz de absorber dicha cantidad oscila entre el 0-52% de los individuos (42). La conclusión de estos estudios es que en adultos sanos la capacidad de absorción de fructosa es menor que la de glucosa o sacarosa, y mucho menor que la estimación hecha mediante los primeros estudios realizados con perfusión intestinal.

También en estos estudios se observó que la sacarosa no presenta problemas de absorción y que la capacidad de absorción de fructosa aumentaba cuando se le añadía glucosa, siendo dicha absorción máxima (0% de malabsorción) cuando se ingerían fructosa y glucosa en cantidades idénticas (43). A raíz de estos resultados se planteó la posible existencia de dos mecanismos diferentes de transporte de fructosa, uno por difusión facilitada independiente de la glucosa y un cotransporte con glucosa, posiblemente el sistema de transporte relacionado con la disacaridasa, como si fueran los productos de la hidrólisis enzimática de la sacarosa. Otra posibilidad es que el transporte activo de glucosa aumente el flujo de agua desde la luz intestinal hacia el enterocito por presión osmótica y que el aumento de la absorción de fructosa sea consecuencia del flujo de solvente (42). Un estudio posterior diseñado para dilucidar los mecanismos de transporte de fructosa en humanos parece apoyar esta última hipótesis; es decir, que el transporte de fructosa libre se produce por difusión facilitada mediante

el flujo de solución activado por la absorción de glucosa y que no parece producirse por el sistema de la disacaridasa (44).

Contrariamente a lo que ocurre cuando se añade glucosa a la fructosa, el sorbitol disminuye la capacidad de absorción de fructosa. En cambio, cuando se ingiere la misma cantidad de fructosa, pero en forma de sacarosa, junto con sorbitol, la absorción es perfecta. Con estas evidencias se planteó la hipótesis de que la presencia de sorbitol inhibe el mecanismo de transporte de fructosa independiente de la glucosa (45).

Aunque parece ser que la población general es bastante heterogénea con respecto a la capacidad de absorción de fructosa, tener una absorción de fructosa limitada no debe suponer demasiado problema para la mayoría de individuos, puesto que evitar la ingesta de 20-50g de fructosa en una única dosis es relativamente sencillo.

#### **3.1.4. Absorción y tolerancia de la fructosa en situaciones patológicas**

La intolerancia hereditaria a la fructosa es un desorden metabólico causado por una deficiencia en la aldolasa B. Esta enzima es crítica en el metabolismo de la fructosa exógena por parte del hígado, el riñón y el intestino, puesto que puede utilizar como sustrato fructosa 1-fosfato en concentraciones fisiológicas. Los pacientes afectados sufren dolor abdominal, vómitos e hipoglucemia tras la ingestión de fructosa, sacarosa o sorbitol. La ingestión continua de estos azúcares puede provocar daños en el hígado y el riñón, pudiendo llegar a causar cirrosis hepática y la muerte, particularmente en niños pequeños. En este caso sí se han descrito numerosas mutaciones en el gen de la aldolasa B relacionadas con la presencia de intolerancia hereditaria a la fructosa (46, 47).

La malabsorción aislada de fructosa es una rara enfermedad pediátrica de la que se han informado pocos casos aislados en diferentes países (48). Los pacientes presentan síntomas acusados tras la ingesta de pequeñas cantidades de fructosa incluyendo dolor abdominal y diarrea, los síntomas desaparecen con una dieta libre de fructosa. Es clínicamente distinta a la diarrea crónica inespecífica (49, 50) en que los síntomas aparecen con pequeñas cantidades de fructosa y el dolor abdominal es el predominante. Un análisis del gen del transportador GLUT5 demostró que la limitada

capacidad de absorción de estos niños no era debida a mutaciones en su secuencia codificadora (51).

Pueden existir circunstancias en las que individuos con suficiente capacidad de absorción pueden tener un riesgo muy alto de padecer intolerancia a la fructosa. Varios estudios han intentado evaluar la capacidad de absorción y la tolerancia a la fructosa en pacientes con enfermedad intestinal funcional (diarrea crónica funcional, síndrome del intestino irritable, flatulencia o distensión abdominal excesiva).

Así, Rumessen et al. (52) observaron en pacientes con enfermedad funcional intestinal que la capacidad de absorción de fructosa es inferior a 15g y que pueden aparecer molestias gastrointestinales importantes con la ingesta de pequeñas cantidades de fructosa, sorbitol o mezclas de ambos azúcares. En el caso de mezclas de fructosa y sorbitol, las molestias abdominales producidas eran mayores que las que produciría la suma de las provocadas por la fructosa y el sorbitol por separado.

En algunos estudios se planteó el posible papel de la malabsorción de carbohidratos en la etiología de los síntomas en el síndrome del intestino irritable. Nelis et al. (53) concluyeron que la malabsorción de la mezcla fructosa-sorbitol no parecía ser la responsable de los síntomas de este tipo de enfermos, puesto que las frecuencias eran similares respecto a la población sana. En cambio, si se comparaban los síntomas provocados, los pacientes con síndrome de intestino irritable presentaban mayor número de síntomas y con mayor frecuencia que la población sana y, además, el grado de síntomas provocado estaba relacionado con la cantidad de azúcar ingerido y no con la cantidad de hidrógeno producido en el colon (54).

Otro grupo (55) llegó a la conclusión de que si la malabsorción no era la responsable de las molestias abdominales en todos los casos de intestino irritable, sí lo era, al menos, en un subgrupo de pacientes; ya que aún siendo los porcentajes de malabsorción similares a los de la población sana, sólo en el grupo de enfermos iba acompañada de un aumento espectacular de los síntomas intestinales y que éstos disminuían tras una dieta de restricción del azúcar causante. Aunque la malabsorción de carbohidratos pueda provocar los síntomas en algunos pacientes con síndrome de

intestino irritable, no existe una asociación consistente entre este fenómeno y la presencia de hipersensibilidad o dismotilidad en el yeyuno (56).

## 3.2. LACTOSA

### 3.2.1. Estructura, metabolismo y absorción

El disacárido lactosa (Figura3), el principal carbohidrato de la leche animal, requiere la enzima lactasa para descomponerlo en glucosa y galactosa.

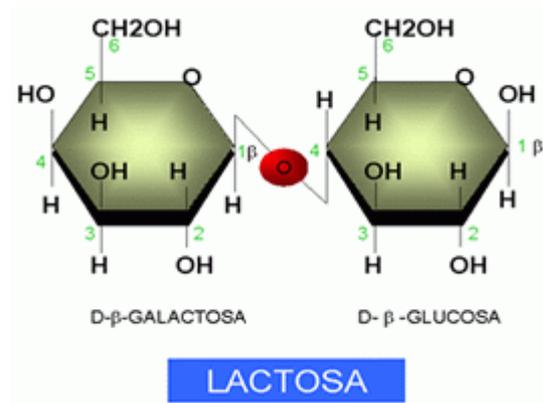


Figura 3: Molécula de lactosa.

Una vez la lactosa es hidrolizada en sus monosacáridos constituyentes (figura 1), es el transportador de glucosa dependiente de sodio (el SGLT1) el encargado de incorporarlos al interior del enterocito contra un gradiente de concentración, mediante un sistema de transporte activo (57). Este cotransportador humano ha sido clonado y secuenciado (58). Está formado por una secuencia de 664 aminoácidos y no presenta homología con los transportadores de glucosa mediante difusión facilitada, la familia GLUT (59). Posee 12 dominios helicoidales transmembrana con la región amino-terminal en el citoplasma (60).

El transporte de hexosas mediante el SGLT1 conlleva un transporte de sodio en la misma dirección. Estudios cinéticos sugieren que son dos moléculas de sodio las que penetran en el enterocito por cada molécula de hexosa incorporada. El mecanismo

propuesto se basa en la formación de un complejo  $\text{Na}^+$ -hexosa-transportador en la membrana de borde en cepillo del enterocito provocado por el gradiente de  $\text{Na}^+$  a ambos lados de la membrana. El  $\text{Na}^+$ , una vez unido al transportador, aumentaría la afinidad de éste por las hexosas y, al separarse el  $\text{Na}^+$  del transportador, la afinidad por las hexosas unidas disminuiría, abandonando al transportador ya en el interior de la célula (61). La energía para este transporte activo proviene del gradiente electroquímico de sodio a ambos lados de la membrana de borde en cepillo. Este gradiente de sodio es mantenido por la  $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -ATPasa de la membrana basolateral, que bombea los iones de sodio co-transportado fuera del enterocito (62). El resultado neto es que por cada molécula de glucosa que atraviesa la membrana de borde en cepillo dos iones de sodio (y dos aniones) son también transportados a través del epitelio.

La ausencia de SGLT1 funcional, debido a mutaciones en el gen codificador, es la causa de la malabsorción de glucosa-galactosa, una enfermedad congénita rara (63). Los individuos que la padecen pueden absorber fructosa e hidrolizar lactosa, sacarosa y maltosa, pero no pueden absorber los monosacáridos glucosa y galactosa liberados (64). Esta deficiencia provoca diarrea grave en neonatos, que puede ser letal a menos que los alimentos que contienen estos carbohidratos les sean retirados de la dieta.

Al igual que en el caso de la fructosa, el paso de la glucosa y de la galactosa desde el citosol del enterocito al flujo sanguíneo es llevado a cabo por un proceso pasivo a favor del gradiente de concentración de estos azúcares estableciéndose como responsable de esta difusión facilitada al transportador GLUT2, situado en la membrana basolateral.

Una vez en el interior de la célula, la glucosa será fosforilada por la hexoquinasa para dar glucosa 6-fosfato, el primer paso de la glicólisis.

La galactosa es el epímero C-4 de la glucosa. Sobre la galactosa actúa la galactoquinasa produciendo galactosa 1-fosfato, que será el sustrato de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa para dar lugar a glucosa 1-fosfato. La glucosa 1-fosfato producida por esta ruta es convertida en glucosa 6-fosfato por la fosfoglucomutasa, entrando de este modo en la ruta glicolítica.

Algunos niños no tienen la capacidad de metabolizar la galactosa debido a que carecen de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Esta enfermedad, llamada galactosemia, causa daño hepático, pudiendo provocar la muerte; aquellos que sobreviven presentan un profundo retraso mental y cataratas. La galactosa 1-fosfato no puede ser convertida en UDP-glucosa cuando está ausente la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa; en lugar de eso la galactosa es convertida por una fosfatasa y una deshidrogenasa en un azúcar reducido, el dulcitol o galactitol. La presencia del dulcitol en el cristalino del ojo desorganiza el retículo proteico del cristalino, haciendo que éste se vuelva opaco o turbio. El defecto genético que es responsable de la galactosemia puede ser detectado en el nacimiento mediante la determinación de la presencia de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa en los glóbulos rojos del cordón umbilical. Los efectos de la galactosemia pueden ser evitados si se excluye la lactosa de la dieta.

### **3.2.2. Lactasa**

Las moléculas de carbohidratos de la dieta que llegan al intestino delgado en forma de disacáridos no pueden atravesar el epitelio intestinal debido a su tamaño. El paso final para su hidrólisis en monosacáridos se lleva a cabo por las enzimas presentes en la superficie del borde en cepillo de los enterocitos. Estas enzimas (disacaridasas) se encuentran en la superficie de la membrana del enterocito maduro y están en yuxtaposición con los sitios de transporte para los monosacáridos liberados (65). La elevada concentración y la eficiencia hidrolítica de las disacaridasas del borde en cepillo hacen que la hidrólisis de los disacáridos sea muy eficaz, evitando que ninguno atraviese el intestino delgado sin haber sido escindido en sus monosacáridos (57).

Las disacaridasas se forman durante la migración de los enterocitos desde la cripta a la vellosidad, pero no se conoce el mecanismo por el que los enterocitos son estimulados para ello. Se han propuesto dos mecanismos, uno de ellos se basa en la abundancia relativa del ARNm a lo largo del eje cripta-vellosidad; es decir, una activación transcripcional de los genes sería un mecanismo importante para la diferenciación de los enterocitos. El otro posible mecanismo sería un proceso de diferenciación tras la traducción de las proteínas en las células de la cripta y de la vellosidad. Se sabe que en las células de la cripta del intestino de rata existe una ausencia de ARNm para una variedad de genes (66, 67). Esto sugiere que la

transcripción sea quizá el primer paso en la regulación de la diferenciación de los enterocitos (57).

La lactasa se forma tras una compleja glicosilación de un precursor de cadena simple con un peso molecular elevado (68). La secuencia de aminoácidos de la lactasa se ha deducido a partir de clones de su ADNc (69). Presenta una secuencia señal corta y una gran porción “pro” de 849 aminoácidos que no aparecen en la enzima madura. El segmento hidrofóbico que atraviesa la membrana actúa de anclaje, mientras que el segmento hidrofílico, más corto, está en el citosol.

Esta actividad lactasa es necesaria para obtener un beneficio nutricional completo de la leche humana y animal, puesto que es el principal carbohidrato de la leche. La actividad lactasa es pues vital para los mamíferos en sus primeras etapas de la vida. Su expresión está fuertemente controlada durante el desarrollo, expresándose a bajos niveles en el feto y aumentando en los momentos previos al nacimiento, pero únicamente en los enterocitos del intestino delgado (70).

### **3.2.3. Absorción y tolerancia de la lactosa en la población general**

La malabsorción de lactosa es debida a una hidrólisis incompleta de la lactosa debida a la deficiencia de lactasa, que puede ocurrir como un desorden primario o secundario a una alteración de la mucosa del intestino delgado, por ejemplo la enfermedad celíaca. La mayoría de pacientes del tipo primario tienen una deficiencia adquirida, es decir, la actividad enzimática es normal en los primeros años de vida pero va disminuyendo con la edad.

La deficiencia de lactasa impide que la lactosa ingerida se desdoble en sus monosacáridos constituyentes y que éstos sean absorbidos. Los síntomas clínicos provocados por la malabsorción, lo que conocemos como intolerancia a la lactosa, son los habituales en la malabsorción de carbohidratos: flato, distensión abdominal, dolor cólico, borborigmos, o diarrea. Existen grandes discrepancias entre la presencia de malabsorción de lactosa y la de síntomas de intolerancia, además, los individuos con malabsorción pueden habitualmente tolerar pequeñas cantidades de lactosa, hasta 240 ml de leche (12.1g de lactosa) diariamente, con escasos o ningún síntoma (71).

El reconocimiento de la deficiencia de lactasa y sus aspectos hereditarios datan de la primera mitad del siglo pasado (72). Sin embargo, no fue hasta los años 1960s cuando las pruebas para detectar la malabsorción de lactosa comenzaron a realizarse seriamente y los estudios que documentan las diferentes prevalencias en varias poblaciones empezaron a aparecer a finales de esta década (73).

La disminución inicial de la actividad de la lactasa durante el desarrollo es compatible con un control transcripcional de su expresión (74). La edad en que la malabsorción de lactosa se desarrolla en los niños varía entre los dos años de los niños de China (75) hasta la adolescencia en americanos del norte nativos (76).

La persistencia de la lactasa tiende a ser el fenotipo más frecuente en poblaciones donde la leche fresca ocupa una parte importante en la dieta del adulto; por ejemplo, en los europeos del norte y en tribus nómadas de pastores. La alta frecuencia del alelo de la persistencia de lactasa en ciertas poblaciones se piensa que puede ser el resultado de la selección de los individuos capaces de beber leche sin problemas debido a su elevado valor nutricional. Sin embargo, no hay un consenso general sobre el origen de este carácter ni tampoco una explicación aceptada para el patrón étnico o geográfico que presenta la malabsorción de lactosa en adultos.

En base a su herencia étnica, las personas se pueden asignar a tres categorías de riesgo predictivo para la malabsorción de lactosa (77):

- 1) Gran prevalencia (>90%): asiáticos y americanos nativos;
- 2) Prevalencia moderada (60-70%): americanos de color, árabes, judíos, hispanos y mediterráneos del sur (italianos y griegos);
- 3) Poca prevalencia (10-15%): europeos del norte y del oeste y americanos de origen similar.

La producción de lactasa en el intestino delgado cuando se llega a la edad adulta está determinada genéticamente y se hereda con carácter dominante. La expresión de la lactasa es polimórfica en humanos adultos (78). Este polimorfismo regulador determinado genéticamente es poco habitual, con grandes diferencias en la frecuencia

de los alelos en la población humana. El gen responsable de la persistencia de la lactasa regula los niveles de su ARNm (79).

Una posible hipótesis propone que el polimorfismo persistencia / no-persistencia está regulado por un elemento cis. Una proteína de unión al ADN regulada durante el desarrollo puede interactuar con un elemento cis presente en el alelo que determina la no-persistencia de lactasa impidiendo una alta tasa de transcripción, mientras que el alelo de la persistencia no presentaría esta secuencia genética (80).

Tras el análisis de la secuencia del gen se han identificado dos variantes situadas en el locus y no en la región del promotor, relacionadas con la hipolactasia: C/T<sub>-13910</sub> y G/A<sub>-22018</sub> (81). En contraste con las publicaciones anteriores en que se sugería que el polimorfismo alteraba el sitio de unión para un factor de la transcripción, estos resultados son compatibles con que las dos mutaciones puedan identificarse con “enhancers” para la enzima (82).

De entre todos los productos lácteos parece ser que el yogur es el mejor tolerado por los individuos con malabsorción de lactosa. La mejor digestión de la lactosa y, por tanto, mejor tolerancia del yogur fresco se atribuye principalmente a la presencia de bacterias vivas (83). El tiempo de tránsito oro-cecal retardado se asocia con menor presencia de síntomas gastrointestinales, ya que aumenta el tiempo en que la lactosa está disponible para su hidrólisis en el intestino favoreciendo su digestión (84). Sin embargo, parece ser que la principal diferencia en los síntomas de la intolerancia está causada por las diferencias en el procesado colónico de la lactosa no digerida determinadas por la flora bacteriana (85).

#### **3.2.4. Absorción y tolerancia de la lactosa en situaciones patológicas**

Además de la deficiencia de lactasa condicionada genéticamente, cualquier agresión infecciosa, tóxica o física de la mucosa intestinal puede hacer que la enzima se pierda temporalmente, requiriendo tiempo para su recuperación.

La importancia de la malabsorción de lactosa en los síntomas gastrointestinales de los enfermos con síndrome del intestino irritable no está clara. La mayoría de

estudios encuentran que la prevalencia de malabsorción de lactosa es similar a la de la población sana. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado un efecto beneficioso sobre los síntomas después de restringir el consumo de lactosa. La intolerancia a lactosa en estos pacientes puede ser debida a una mayor sensibilidad a la malabsorción y a otros factores todavía desconocidos. La importancia de estos factores está reforzada por el hecho de que la autodefinición de intolerantes por estos pacientes no ayuda a identificar a aquéllos con malabsorción. Además, la mayoría de pacientes con malabsorción pueden consumir una cantidad considerable de lactosa antes de tener síntomas y parece ser que el tratamiento con lactasa tiene un valor limitado. La impresión general es que la importancia de la malabsorción de lactosa en el síndrome del intestino irritable se ha sobreestimado en el pasado y que la exclusión de la lactosa de la dieta pocas veces mejora la sintomatología de una gran parte de estos enfermos (71).

La gastroenteritis de los niños es responsable de una intolerancia a los hidratos de carbono transitoria en aproximadamente el 13% de los pacientes (86). La malnutrición se acompaña siempre o casi siempre de deficiencia de lactasa por condicionar el recambio celular de los enterocitos (87).

La enteropatía causada por el virus VIH consiste en una lesión hipoplásica de la mucosa en la que se produce una marcada atrofia vellositaria. La radioterapia abdominal o pélvica es también causa de deficiencia transitoria de lactasa.

El intestino corto igualmente suele requerir disminuir o suprimir la ingesta de lactosa por disminuir la superficie intestinal con presencia de lactasa. La cirugía gástrica también modifica la capacidad funcional de la lactasa intestinal al modificarse la dinámica de vaciamiento gástrico.

### **3.2.5. Técnicas de diagnóstico de la malabsorción de lactosa**

Aunque la prevalencia de la malabsorción de la lactosa ha sido más aparente desde que el test del aliento ha estado disponible, ha sido reconocido como un problema de salud desde hace mucho tiempo. Varios métodos han sido utilizados para diagnosticar el problema, algunos de ellos están todavía en uso (88).

### **a) Eliminación de la leche de la dieta**

Una alternativa sencilla a la prueba de detección de la malabsorción de lactosa en pacientes sospechosos de serlo es eliminar la leche de la dieta y comprobar si tiene algún efecto. Esto puede suponer una serie de problemas:

- 1) Que el paciente no relacione la aparición de síntomas con la ingesta del alimento, debido a que existe un periodo de una a tres horas entre ambos sucesos. Esto puede confundir al médico en la búsqueda del diagnóstico. O bien, si el paciente es escéptico en cuanto a la causa de sus molestias puede no seguir correctamente las instrucciones de evitar los productos lácteos y complicar el diagnóstico.
- 2) La lactosa está presente en alimentos que no se sospecha que lo esté, como algunos panes, galletas, bollería, bebidas y cereales de desayuno, sopas instantáneas, etc. Por lo tanto, aunque el paciente trate de cumplir las instrucciones, puede inintencionadamente continuar ingiriendo lactosa y no sentir mejoría con la eliminación de los lácteos.
- 3) Algunos intolerantes no se convencen de que lo son si no se les demuestra por una prueba apropiada de malabsorción.
- 4) Debido al calcio, las vitaminas y otros beneficios nutricionales, la leche debería ser una parte importante de la dieta. Por lo tanto, no es aconsejable su eliminación de manera arbitraria sin tener un motivo razonable.
- 5) Para muchos pacientes con malabsorción de lactosa no es necesaria una eliminación completa. Con la prueba de malabsorción puede estimarse la gravedad de la deficiencia de lactasa y así poder incluir cierta cantidad en la dieta sin que le provoque molestias.

### **b) Pruebas histológicas**

Se pueden utilizar técnicas endoscópicas para tomar biopsias de la pared intestinal y comprobar si tiene capacidad para producir glucosa y galactosa a partir de lactosa *in vitro*. Si los monosacáridos son detectados tras un periodo de incubación, la muestra de biopsia es capaz de producir lactasa, así que el paciente no presenta

malabsorción, aunque la producción de lactasa puede estar disminuida. Así pues, esta prueba no determina una estima verdadera del grado de disminución de la producción de lactasa. Además, muchos pacientes la rechazan la endoscopia debido a su incomodidad.

### **c) Prueba sanguínea**

La prueba sanguínea consiste en la ingesta de 50g de lactosa y la toma de muestras de sangre seriadas a intervalos de 30 min. durante 2 horas para determinar si se produce un cambio de glucosa en sangre. Si la concentración de glucosa en sangre no varía durante el periodo de tiempo necesario para que se produzca el vaciamiento gástrico, la digestión y la absorción del azúcar, es debido a que la lactosa no ha sido hidrolizada para que la glucosa pudiera ser absorbida. La falta de respuesta de azúcar en sangre sugiere la presencia de malabsorción de lactosa.

Esta prueba sanguínea para la detección de malabsorción de lactosa presenta una serie de inconvenientes:

- 1) La dosis de lactosa necesaria para la prueba es elevada, en pacientes con malabsorción de lactosa puede provocarles retortijones y diarrea graves.
- 2) Los pacientes diabéticos pueden tener problemas al ingerir 50g de lactosa si ésta es hidrolizada a glucosa.
- 3) La prueba sanguínea tiene menor sensibilidad y certeza que el test del aliento, por lo que puede dar lugar a diagnósticos erróneos con mayor frecuencia.
- 4) Muchos pacientes rechazan la prueba debido a la toma seriada de muestras de sangre.

### **d) Test de aliento (aire espirado)**

Dado que nuestro estudio se centra en la detección malabsorción/intolerancia de lactosa por esta técnica, volveremos sobre ello posteriormente

#### **4. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO**

El sobrecrecimiento bacteriano (SB) es una condición causada por un número anormal de bacterias en el intestino delgado. Los síntomas relacionados con el sobrecrecimiento son diarrea, pérdida de peso, anemia y malabsorción. El SB es una causa frecuente de malabsorción y malnutrición, especialmente entre los ancianos, los pacientes con bridas intestinales, estenosis, divertículos y desórdenes de la motilidad.

En general, la malabsorción en el sobrecrecimiento bacteriano puede ser atribuida a la degradación intraluminal de nutrientes por las bacterias proliferantes combinado con el daño a los enterocitos del intestino delgado. Habitualmente se observa una lesión microscópica característica de la mucosa intestinal, que consiste en el aplanamiento de las microvellosidades, la pérdida de la integridad estructural de las células epiteliales y un infiltrado inflamatorio de la lamina propia. Se ha detectado varias consecuencias funcionales de este daño, incluyendo una disminución de la actividad de las disacaridasas, una reducción del transporte de monosacáridos, aminoácidos y ácidos grasos, así como enteropatía por pérdida de proteínas (89).

Alrededor de un tercio de los pacientes con pancreatitis crónica e insuficiencia exocrina presentan sobrecrecimiento, probablemente secundario a la cirugía gastroduodenal y al uso de narcóticos (90). También se ha visto que el sobrecrecimiento bacteriano puede contribuir a la esteatorrea del 32% de los niños con fibrosis quística (91). Los ancianos, quizá a causa de la aclorhidria, son otro grupo con una alta prevalencia de sobrecrecimiento (92). Sin embargo, la mayor atención se ha centrado sobre la posible contribución del SB al síndrome del intestino irritable con estudios que demuestran valores de prevalencia que oscilan entre el 38 y el 84% (71).

##### **4.1. Flora intestinal normal**

La concentración de bacterias en el tracto gastrointestinal aumenta en dirección caudal. El estómago es casi estéril y la parte superior del intestino delgado contiene sólo un pequeño número de bacterias. Esta flora consiste principalmente de bacterias Gram positivas, mientras que los anaerobios estrictos son escasos. En la parte distal del intestino delgado la flora es más similar a la del intestino grueso, pero la válvula íleo-

cecal actúa de barrera, con un aumento de la concentración de bacterias en dirección distal hacia la válvula. Predominan los aerobios Gram negativos y también son abundantes los estrictamente anaerobios. En el colon, el número de anaerobios supera al de aerobios. Hay una gran variabilidad entre individuos, pero en un mismo individuo la flora permanece bastante constante en el tiempo (71).

#### **4.2. Definición de sobrecrecimiento bacteriano**

Por diferentes razones la estabilidad de la flora intestinal puede llegar a perderse dando lugar a un sobrecrecimiento bacteriano. Las condiciones ácidas en el estómago eliminan a la mayoría de las bacterias cuando son ingeridas, así pues el número de bacterias en la parte proximal del intestino (duodeno y yeyuno) es normalmente bajo. Las condiciones de hipomotilidad intestinal permiten a las bacterias invadir el intestino delgado desde el colon. El síndrome del sobrecrecimiento bacteriano puede aparecer como resultado de cambios en el ácido gástrico (p. e., postgastrectomía), por tránsito intestinal retardado (p. e., diabetes, esclerodermia, “bridas”) o por pérdida quirúrgica de la válvula ileocecal.

Estas circunstancias permiten, en ocasiones, un aumento de la población bacteriana  $>10^5$  colonias por ml de fluido intestinal, que se define como sobrecrecimiento bacteriano. Sin embargo, algunos autores opinan que esta definición tiene valor en un contexto estrictamente microbiológico, pero no para la práctica clínica puesto que los síntomas de sobrecrecimiento correlacionan mal con esta definición. Esta definición es también insuficiente puesto que una parte sustancial del sobrecrecimiento con esta definición consiste en flora Gram positiva. El sobrecrecimiento Gram positivo es principalmente debido a la flora del aparato respiratorio superior y es frecuente encontrarla en la parte superior del intestino delgado de ancianos sanos y no está correlacionada con los síntomas del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Es el crecimiento de bacterias de tipo colónico (principalmente Gram negativos, anaerobios estrictos y enterococos) el que correlaciona con los síntomas. Además, estas bacterias poseen ciertas propiedades como la capacidad de deconjugar las sales biliares, afectar a la capacidad de unión de factores intrínsecos y reducir la capacidad de absorción de los enterocitos, mecanismos estrechamente relacionados con los síntomas de sobrecrecimiento. Por lo tanto, la definición de sobrecrecimiento bacteriano más

relevante clínicamente es un crecimiento de bacterias del tipo colónico  $> 10^5$  colonias por ml de fluido intestinal (71).

#### **4.3. Métodos para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano y de tiempo de tránsito oro-cecal.**

Para la determinación de la presencia de sobrecrecimiento bacteriano (SB) el método más directo que se ha utilizado es el cultivo de aspirado yeyunal, considerado por muchos como el *gold estándar*. Sin embargo, este método presenta una serie de dificultades asociadas: la obtención del aspirado y que el resultado del cultivo no siempre es representativo. La cromatografía gas-líquido del fluido para identificar ácidos grasos volátiles es altamente específica (100%), pero insensible (56%) ya que sólo detecta actividad anaerobia (93) por lo que los falsos negativos son frecuentes. Además, sólo la parte superior del intestino es accesible para el cultivo. También son frecuentes los casos de falsos positivos debido a contaminación, principalmente de la flora oral (71).

Debido a las desventajas de los cultivos se han desarrollado diferentes tests del aliento. El primero fue el del ácido biliar basándose en la capacidad de muchas bacterias de deconjugar los ácidos biliares, pero hoy en día no suele utilizarse siendo los más comunes los que utilizan  $C^{14}$ -D-xilosa y, sobre todo, glucosa y lactulosa.

En el test con  $C^{14}$ -D-xilosa los pacientes reciben 1g de xilosa marcada con carbono 14 que tras la absorción es normalmente eliminada por los riñones. En el caso de la presencia de bacterias en el intestino delgado, la xilosa es metabolizada a  $C^{14}O_2$  que es absorbido y espirado y así pues fácilmente detectable, indicando con un pico precoz la presencia de sobrecrecimiento yeyunal y con un pico más tardío un sobrecrecimiento más distal.

La glucosa se absorbe rápidamente en el intestino delgado proximal y en ausencia de anormalidades severas del tránsito raramente alcanza el colon, haciéndola un sustrato ideal para detectar al menos el sobrecrecimiento proximal. El test de hidrógeno con glucosa se considera positivo si aparece un pico de hidrógeno fácilmente reconocible y que supere el nivel basal en 10-20 ppm.

El test del aliento con lactulosa se ha utilizado para diagnosticar la presencia de sobrecrecimiento bacteriano aprovechando la ventaja de que no existe una enzima natural en el cuerpo capaz de hidrolizar este disacárido, que llegará intacto al colon. Por lo tanto, a parte de detectar la presencia de SB, puede utilizarse también como medida del tiempo de tránsito oro-cecal. La definición original de un test de lactulosa positivo (presencia de sobrecrecimiento bacteriano) fue un pico de hidrógeno fácilmente detectable en los primeros momentos del test (>20 ppm) debido a las bacterias del intestino delgado, que aparece al menos 15 minutos antes del pico tardío y prolongado, correspondiente al paso de la lactulosa por el colon, y que se establece como el tiempo de tránsito oro-cecal (94). Sin embargo, en algunos de los estudios más recientes se han utilizado otras definiciones menos restrictivas, como un aumento de la concentración de hidrógeno en los primeros 90 minutos (95, 96).

Cualquier individuo debería presentar un pico colónico con la lactulosa; por lo tanto, respuestas completamente planas a la lactulosa implican que el individuo tiene alterada la flora (por antibióticos o pH ácido) o que tiene un tiempo de tránsito muy lento o que es un productor únicamente de metano.

## **5. MALABSORCIÓN DE LACTOSA Y FRUCTOSA EN LA EICI**

Siempre se ha cuestionado la existencia de alimentos específicos o grupos de alimentos que estén relacionados con el agravamiento de la EICI. Los pacientes con EICI, habitualmente han identificado a ciertos alimentos como causantes de síntomas, entre ellos la leche, los cacahuetes, los cítricos, la harina, los huevos, el pescado, las alubias, incluso los alimentos ricos en salicilatos. El común denominador en los estudios de sensibilidades a alimentos, que datan desde 1925, es que los productos lácteos están situados los primeros de cualquier lista (97).

Desde una perspectiva histórica, el concepto de “alergia a la leche” fue introducido a principios del siglo pasado cuando se pensaba que los alimentos y los hábitos alimenticios estaban implicados en la patogénesis de la EICI (98, 99). El concepto de “alergia a la leche” como se propuso inicialmente no estaba basado en pruebas inmunológicas objetivas y gradualmente dio lugar a teorías implicando

malabsorción e intolerancia a la lactosa en los 1960s y, más recientemente, intolerancia a los triacilglicéridos de cadena larga y a otros componentes de los productos lácteos (100).

La alergia a las proteínas de la leche todavía permanece como una posible causa de la sensibilidad a los lácteos o intolerancia a la leche en un porcentaje pequeño de pacientes con EICI. Esto está basado en evidencias clínicas derivadas de dietas de eliminación controladas cuidadosamente (101) y más recientemente en el uso de pruebas objetivas, incluyendo técnicas inmunológicas. Estas técnicas han identificado isotipos de anticuerpos específicos a las principales proteínas de la leche tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn. Sólo en el caso de la enfermedad de Crohn las concentraciones de anticuerpos se correlacionaron con la actividad de la enfermedad (102).

Las afirmaciones iniciales de una mayor incidencia de la malabsorción de la lactosa en la colitis ulcerosa no tuvieron en cuenta el factor étnico, que era elevado en los grupos estudiados inicialmente (100). Excepto en los casos graves de colitis ulcerosa, que puede estar asociada con una disminución reversible de la lactasa (103), la prevalencia de la malabsorción de la lactosa en la colitis ulcerosa no es diferente a la de la población general (104).

En cambio, parece ser que existe evidencias de una mayor prevalencia de malabsorción en la enfermedad de Crohn, superior a la que cabría esperar según el factor étnico. En un estudio realizado con individuos originarios de las regiones del norte y centro de Italia (105), el 70% de pacientes con enfermedad de Crohn presentaban malabsorción, mientras que en el grupo control era del 30%. Además en los enfermos que habían sido sometidos a cirugía, la mayoría resección del íleon terminal, la malabsorción aparecía con dosis menores de lactosa.

En otro estudio se valoró la prevalencia de la malabsorción respecto al origen étnico, a la localización de la enfermedad y a la presencia de cirugía (104). El factor étnico fue el que mejor correlación obtuvo con la prevalencia de la malabsorción, seguido de la localización y, por último, la cirugía. Cuando el riesgo étnico es similar, es la localización anatómica de la enfermedad la que determina la prevalencia. El orden

de mayor a menor prevalencia parece ser: intestino delgado proximal > íleon terminal > íleon terminal / colon > colon. En pacientes con riesgo étnico bajo se encontró una mayor prevalencia de la malabsorción de lactosa en la enfermedad de Crohn respecto al grupo control, en cambio en la colitis ulcerosa la prevalencia fue menor que en el grupo control, ambos resultados con diferencias estadísticamente significativas (106).

La frecuencia de malabsorción de lactosa es mayor en los pacientes de enfermedad de Crohn en fase aguda que en los que se encuentran en fase de remisión. La determinación de la actividad lactasa duodenal confirma que es menor en pacientes con gran actividad de la enfermedad, pero no parece ser la única causa de la malabsorción en estos pacientes (107).

Se ha observado que los pacientes con enfermedad de Crohn y malabsorción de lactosa tienen un tiempo de tránsito de intestino delgado significativamente más corto que los pacientes con colitis ulcerosa y malabsorción de lactosa. Se sospecha que pueda ser la presencia del sobrecrecimiento bacteriano la responsable de estos resultados (104).

Recientemente se ha buscado una posible relación entre los marcadores genéticos para la malabsorción de lactosa en adultos, los genotipos C/C-13910 y G/G-22018, con la enfermedad inflamatoria intestinal. El resultado del estudio indica que estos genotipos no están asociados con la susceptibilidad a la patogénesis de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (108).

No existen referencias bibliográficas concretas sobre la malabsorción y/o intolerancia a la fructosa en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal,

## **6. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO Y TIEMPO DE TRÁNSITO OROCECAL EN LA EICI**

La presencia de sobrecrecimiento bacteriano es frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn, particularmente en aquellos que presentan estenosis, fístulas o cirugía previa, y puede contribuir a los síntomas de manera significativa (109). A

menudo no está claro hasta qué punto la malabsorción y otros síntomas son debidos a la enfermedad intestinal primaria o al sobrecrecimiento bacteriano.

Parece ser que un porcentaje elevado de pacientes con enfermedad de Crohn presentan sobrecrecimiento bacteriano y tiempo de tránsito orocecal alargado. Estos resultados sugieren que las modificaciones en el tiempo de tránsito en pacientes con enfermedad de Crohn pueden predisponer al sobrecrecimiento bacteriano (110).

En un estudio se investigó el tiempo de tránsito orocecal en diferentes localizaciones anatómicas de la enfermedad de Crohn y se observó que, en general estaba alargado respecto al grupo control, presentando la localización ileal un tiempo mayor que la íleo-colónica o la colónica (111).

## **7. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

La malabsorción de lactosa y fructosa se caracteriza clínicamente por un cuadro variable, dependiendo del grado de malabsorción e intolerancia, que oscila desde distensión abdominal por meteorismo hasta síndrome diarreico y dolor cólico abdominal. El interés clínico de nuestro Proyecto de Investigación radica en que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente los aquejados por la enfermedad de Crohn, presentan cuadros de distensión abdominal con dolor cólico y diarrea crónica; por ello, si un paciente afecto de enfermedad de Crohn con afectación ileal (ileitis terminal) presenta una malabsorción a lactosa y/o fructosa, su sintomatología puede quedar enmascarada por la malabsorción de estos carbohidratos sin que exista un componente de actividad inflamatoria en ese momento evolutivo concreto. Es decir, los síntomas derivados de esta malabsorción pueden ser confundidos con los propios de la enfermedad inflamatoria intestinal y ello conduce a un manejo terapéutico equivocado, con los posibles efectos secundarios, que no mejorará la sintomatología del paciente. De forma alternativa, el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (en fase de no actividad inflamatoria) diagnosticado objetivamente de malabsorción de lactosa y/o fructosa mejorará rápidamente con una simple dieta de exclusión de cualquiera de estos carbohidratos.

Por lo tanto, la primera motivación de nuestro estudio reside en determinar objetivamente la malabsorción de lactosa y/o fructosa para evitar la confusión clínica entre los síntomas inherentes a esta situación con los derivados del proceso inflamatorio intestinal; la clara delimitación de ambas situaciones, si acontecen en un mismo paciente, permite una terapéutica adecuada que controlará la sintomatología.

En segundo lugar, la malabsorción de lactosa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha sido estudiada previamente, pero es menos conocida su relación con distintos factores clínicos y evolutivos de este tipo de pacientes. Se ha postulado que la actividad inflamatoria en estos pacientes determina episodios de intolerancia a lactosa que revierten con el tratamiento eficaz del proceso inflamatorio; pero está menos estudiado el comportamiento absorbido de la lactosa en los diferentes fenotipos de la enfermedad de Crohn (clasificación de Viena) o con las distintas localizaciones de la colitis ulcerosa, así como la influencia del tratamiento quirúrgico (especialmente la resección ileocecal en la enfermedad de Crohn) sobre la absorción de lactosa. Otras situaciones no plenamente establecidas son la influencia del tiempo de tránsito intestinal y sobrecrecimiento bacteriano sobre la absorción de lactosa.

Todas estas situaciones clínicas pueden modificar la absorción de lactosa y por ello, pueden influir en la aparición de nuevos síntomas derivados de la malabsorción de este carbohidrato, especialmente en la enfermedad de Crohn.

La malabsorción de fructosa en la enfermedad inflamatoria intestinal no ha sido estudiada y por ello, creemos de sumo interés analizar su prevalencia y su relación con los distintos factores enunciados en el apartado referente a la malabsorción de lactosa. Por otra parte, creemos también interesante establecer el paralelismo entre la malabsorción de ambos carbohidratos.

En definitiva, la justificación de nuestro Proyecto de Investigación se centra en dos aspectos complementarios: a) valoración clínica de la objetivación de malabsorción de lactosa y/o fructosa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal para evitar equívocos clínicos que conduzcan a un manejo terapéutico inadecuado y b) análisis fisiopatológico que permita establecer las relaciones entre la malabsorción de estos carbohidratos con distintas situaciones clínicas y evolutivas de este tipo de

pacientes (sobrecrecimiento bacteriano, enlentecimiento del tránsito intestinal, topografía de la afectación en la colitis ulcerosa, fenotipo de la enfermedad de Crohn, impacto de la resección ileocecal, etc.)



# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Según los datos revisados, nuestro estudio intentará **demostrar que la prevalencia de la malabsorción de lactosa y/o fructosa es más elevada en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal respecto a la población general sana y que está modulada por distintos factores clínico-evolutivos de la enfermedad de base.**

Los **objetivos** que deberemos alcanzar para verificar la hipótesis son los siguientes:

1. Demostrar la mayor prevalencia de malabsorción de estos carbohidratos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal respecto a la población sana, independientemente del sexo y edad.
2. Analizar la prevalencia de los síntomas derivados de la malabsorción (intolerancia) en ambos grupos de estudio (pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y sujetos sanos)
3. Demostrar que el sobrecrecimiento bacteriano y el tiempo de tránsito intestinal alargado influyen sobre la malabsorción e intolerancia de los carbohidratos
4. Demostrar que la resección ileocecal (enfermedad de Crohn) influye sobre la malabsorción e intolerancia de lactosa y/o fructosa
5. Demostrar que el fenotipo de la enfermedad de Crohn y la topografía de la afectación de la colitis ulcerosa marcan diferencias en la malabsorción e intolerancia de la lactosa y/o fructosa



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. POBLACIÓN ESTUDIADA**

Estudio prospectivo con dos cohortes de sujetos: pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI), tanto pacientes con enfermedad de Crohn (EC) como con colitis ulcerosa (CU), y voluntarios sanos (grupo control).

El reclutamiento de pacientes se ha realizado de manera prospectiva y consecutiva durante el periodo comprendido entre junio del 2001 y julio del 2003; todos los pacientes con EICI están siendo controlados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

El grupo control está integrado por voluntarios sanos, personal sanitario del Hospital Clínico Universitario de Valencia y personal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València, así como por amigos y familiares de estos voluntarios sanos. El reclutamiento y realización de las pruebas en estos voluntarios sanos se ha realizado durante el mismo periodo que el reseñado para los pacientes con EICI.

Toda la población estudiada es homogénea en cuanto al origen étnico, formada íntegramente por individuos caucasianos domiciliados en la provincia de Valencia, nacidos en España y antecesores familiares del mismo origen.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia y se ha realizado siguiendo las normas de Helsinki.

### **1.1. Criterios de inclusión y exclusión para los pacientes con EICI**

La selección de pacientes se ha realizado mediante los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión:

- \* Diagnóstico confirmado de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa de acuerdo con los criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos admitidos en la práctica clínica habitual (112).

- \* Pacientes en fase inactiva o con actividad inflamatoria leve de la enfermedad en el momento del estudio siguiendo los criterios de Truelove y Witts para la colitis ulcerosa (entre 0 y menos de 16 puntos) y CDAI para la enfermedad de Crohn (entre 0 y menos de 250 puntos).
- \* Obtención del consentimiento informado por escrito del paciente para la inclusión en el estudio.

Criterios de exclusión:

- \* Haber sido tratados con antibióticos en un periodo igual o inferior a las dos semanas previas al estudio.
- \* Presentar marcadores inmunológicos para la enfermedad celíaca positivos.
- \* Haber sido sometidos a resección quirúrgica de todo el colon.
- \* Padecer enfermedad fistulizante entero-entérica, entero-colónica o entero-cutánea.
- \* Negativa por parte del paciente a la inclusión en el estudio.

**1.2. Criterios de inclusión y exclusión para el grupo control**

Para formar parte del grupo control se estableció como criterio de inclusión el ser voluntario sano asintomático y como criterios de exclusión:

- \* Presentar antecedentes de cirugía abdominal, excepto apendicectomía o herniorrafia inguinal.
- \* Padecer cualquier tipo de enfermedad sistémica o digestiva aguda o crónica.
- \* Haber padecido alguna enfermedad infecciosa intestinal en los últimos 6 meses.
- \* Haber sido tratado con antibióticos en un periodo igual o inferior a las dos semanas previas al estudio.
- \* Presentar marcadores inmunológicos positivos para la enfermedad celíaca.
- \* Negativa a la realización de cualquiera de las pruebas incluidas en el estudio.

### 1.3. Características demográficas

El **grupo control** está constituido por 41 voluntarios sanos (18 hombres y 23 mujeres) con una edad media de  $38.1 \pm 10.3$  años y un rango de edad comprendida entre los 23 y 67 años.

El **grupo de pacientes con EICI** está constituido por 156 pacientes, 86 con enfermedad de Crohn y 70 con colitis ulcerosa. El grupo de pacientes con EC formado por 42 hombres y 44 mujeres, con una edad media de  $36.3 \pm 12.5$  años y con un rango de edad comprendido entre los 17 y los 79 años. De los 70 pacientes con CU, 39 eran hombres y 31 mujeres; el rango de edades oscila entre los 16 y los 83 años, con una edad media de  $45.4 \pm 16.7$  años.

### 1.4. Características clínicas de los pacientes con colitis ulcerosa

La media de la edad de los enfermos de colitis ulcerosa en el momento del diagnóstico era de  $37.9 \pm 14.3$  años con un rango que oscilaba entre los 11 y los 78 años. El periodo medio de evolución de la enfermedad en el momento de la inclusión era de  $8.5 \pm 7.5$  años (rango 1-38 años).

Los hábitos de consumo de tabaco en el momento del diagnóstico de la enfermedad eran: 39 pacientes no fumadores (55.7 %), 9 fumadores activos (12.9 %) y 22 ex-fumadores (31.4 %) con una media de tiempo sin fumar de  $111.2 \pm 81.5$  meses y un rango que oscilaba entre 12 y 288 meses.

De los 70 pacientes, 16 (23.9 %) habían sido sometidos a amigdalectomía y 7 de ellos (10.1 %) a apendicetomía.

Cuarenta y siete pacientes (67.1%) estaban en fase inactiva y 23 pacientes (32.9%) tenían actividad leve en el momento de la inclusión siguiendo los criterios previamente descritos de Truelove y Witts (113).

En cuanto a la extensión de la enfermedad, 14 de ellos (20%) se clasificaron como proctitis, 6 (8.6%) como procto-sigmoiditis, 25 (35.7%) como colitis izquierda, 2 (2.8%) como colitis extensa y 23 (32.9%) como pancolitis.

En el momento del estudio, 5 enfermos (7.7 %) estaban siendo tratados con corticoides, 9 (12.9 %) con azatioprina, 66 (94.3 %) con 5-asa, 1 (1.4 %) con metronidazol, 4 (5.7 %) tomaban ácido fólico y otros 4 (5.7 %) omeprazol.

### **1.5. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Crohn**

En el momento del diagnóstico de la enfermedad, la edad media del grupo de sujetos con enfermedad de Crohn era de  $29.5 \pm 11.8$  años y la media del periodo de evolución de dicha enfermedad hasta el momento de la inclusión en el estudio de  $6.9 \pm 5.5$  años (rango 0-27 años).

De los 86 pacientes, 53 (63.1 %) eran fumadores activos cuando se les diagnosticó la enfermedad inflamatoria, 25 (29.8 %) no habían fumado nunca y 6 eran ex-fumadores con un tiempo medio de  $21.2 \pm 17.5$  meses sin hábito tabáquico (rango 8-48 meses).

Antes del diagnóstico habían sido sometidos a amigdalectomía 23 de ellos (27.4 %) y 14 (16.3 %) a apendicetomía.

En 30/86 pacientes (34.8 %) con enfermedad de Crohn se había practicado cirugía abdominal por su enfermedad previamente al estudio, consistiendo, en todos los casos, en técnicas quirúrgicas que implican la resección de la válvula ileocecal.

La gravedad de la enfermedad en el momento del estudio se cuantificó mediante el índice de actividad de la enfermedad (CAI) definido por Best et al. (114). Según este índice, 14 (16.3 %) enfermos presentaban un nivel de actividad considerado como leve y el resto, 72 pacientes (83.7 %), se encontraban en fase inactiva de la enfermedad.

Según la localización de la enfermedad a lo largo del tubo digestivo, 5 (5.8%) pacientes presentaban afectación del tracto gastrointestinal alto, 41 (47.7%) afectación

ileal, 29 afectación íleo-colónica (33.7%) y 11 (12.8%) pacientes localización exclusivamente colónica.

Teniendo en cuenta los criterios de clasificación de Viena, según el fenotipo, 32 pacientes (37.2 %) presentaban un patrón no estenosante no penetrante, 26 (30.2%) presentaban un patrón estenosante y 27 (31.4%) un patrón penetrante. Uno de los pacientes no pudo clasificarse por presentar un patrón fenotípico indeterminado.

El tratamiento con fármacos en el momento del estudio mostraba que 22 enfermos (25.6 %) estaban tratados con corticoides, 25 (29.1 %) con azatioprina, 71 (82.6 %) con 5-asa, 2 (2.3 %) con ciprofloxacino, 7 (8.1 %) con metronidazol, 4 (4.7 %) tomaban ácido fólico y 11 (12.8 %) omeprazol.

## **2. PROTOCOLO DE ESTUDIO**

### **2.1. Valoración del índice de actividad**

En cada enfermo se ha determinado la actividad inflamatoria que presentaba en el momento de inclusión en el estudio.

En la CU se utilizó el índice de Truelove y Witts modificado (115) que introduce una cuantificación numérica respecto al original. Las variables a cuantificar son el número de deposiciones al día, la presencia de sangre en heces, la temperatura, la frecuencia cardiaca, el nivel sanguíneo de hemoglobina, de albúmina, de potasio y de leucocitos, así como la velocidad de sedimentación globular. Este sistema adjudica un valor de 1, 2 ó 3 a cada una de las variables según se considere leve, moderada o grave. Ello permite obtener un rango de valores que clasifica la enfermedad entre inactiva (0-10), leve (11-15), moderada (16-21) o grave (22-27) según la suma del valor obtenido en las diferentes variables.

En el caso de la EC, la actividad se ha valorado mediante el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (114). Es un índice cuantitativo que tiene en cuenta ocho variables: el número de heces blandas/líquidas, el dolor abdominal, la valoración del

estado general, la presencia de manifestaciones extraintestinales, el consumo de antidiarreicos, la presencia de masa abdominal, el nivel de hematocrito y el peso corporal. El valor final obtenido tras calcular la suma total de cada variable multiplicada por su factor correspondiente permite clasificar la enfermedad en inactiva ( $\leq 150$ ), leve (150-250), moderada (250-350) o grave ( $>350$ ).

## **2.2. Determinaciones sanguíneas**

A todos los participantes, pacientes y voluntarios sanos, se les ha realizado un estudio analítico sanguíneo para la valoración de los siguientes parámetros biológicos:

- Química hemática sistemática: glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, bilirrubina total, transferrina, índice de saturación de la transferrina y ferritina.
- Iones: sodio, potasio, zinc y hierro.
- Hematología: hemograma, estándar de coagulación y velocidad de sedimentación globular.
- Vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico
- Inmunología: proteínas totales, albúmina, alfa-1-antitripsina, haptoglobina, proteína C reactiva y los anticuerpos antigliadina, antitransglutaminasa y antiendomiso.

## **2.3. Pruebas de malabsorción de los hidratos de carbono**

A todos los participantes se les ha realizado pruebas de absorción para cada uno de los siguientes azúcares: lactosa, fructosa y lactulosa con, al menos, 2 días de diferencia entre ellas y completando el estudio en un período máximo de 3 semanas.

### Protocolo de preparación

Todos los sujetos debían cumplir una serie de condiciones previas a la realización de las pruebas para evitar posibles resultados erróneos:

1. No debían haber tomado antibióticos ni haber sido preparados para la realización de exploraciones colonoscópicas o enema opaco al menos 15 días

antes de la prueba, con el fin de que la flora intestinal no hubiera sido disminuida.

2. Debían evitar la ingesta de fibra dietética durante un periodo de, al menos, 15 días previos al estudio y hasta su finalización para evitar la presencia de exceso de residuos en el colon.

3. La noche anterior a la realización de cada una de las pruebas se les instruía para que la cena constara de alimentos con poco contenido en hidratos de carbono. Se les recomendaba ingerir: caldo, pollo o pescado a la plancha, tortilla a la francesa y una sola pieza de fruta. Debían evitar comer pan y sólo podían beber agua.

4. La mañana de la realización de cada prueba debían realizarse una limpieza bucal, acudir en ayunas, evitar fumar y no realizar ejercicio físico antes y durante la prueba.

#### Protocolo de realización de los tests del aliento

Las pruebas de malabsorción mediante test del aliento consisten en la ingesta del azúcar correspondiente y la determinación posterior de la concentración de H<sub>2</sub> en el aire espirado.

Las dosis de azúcar ingerido en cada prueba eran de 25 g de lactosa o fructosa, o 10 g de lactulosa, disueltos en 200 ml de agua.

Antes de la ingestión del azúcar se recoge un muestra del aire espirado en ayunas (nivel basal de H<sub>2</sub>). Para ello, tras una inhalación normal, el individuo exhala a través de una boquilla hasta llenar de aire alveolar una bolsa estanca de 750 ml, lo cual permite realizar más de una medición de la misma muestra.

Una vez ingerida la solución del azúcar (tiempo 0) se toman muestras del aire espirado a los 15 minutos y, a continuación, a intervalos de 30 minutos durante 3 horas.

La concentración de H<sub>2</sub> en las muestras del aire espirado se ha determinado mediante un cromatógrafo de gases por conductividad térmica Micro Lyzer 12i (QuinTron Instrument Company, Milwaukee, WI, USA.). El cromatógrafo se ha

calibrado antes de la medición de cada prueba con un gas de referencia que contiene H<sub>2</sub> a 95 ppm en aire comprimido. Los resultados son expresados en ppm (1 ppm = aproximadamente a 0.05 μmol/L de H<sub>2</sub>). La mínima concentración de H<sub>2</sub> que es capaz de detectar dicho cromatógrafo es de 1 ppm, con una respuesta linear precisa entre 1-150 ppm.

Valoración de los resultados:

a) Tiempo de tránsito oro-cecal

El tiempo de tránsito oro-cecal (TTOC) se ha definido como el tiempo (en minutos) que transcurre entre la ingestión de los 10g de lactulosa y la aparición de un incremento mayor o igual a 10 ppm de la concentración de H<sub>2</sub> respecto del valor basal en, al menos, dos medidas consecutivas (88, 116).

Este incremento, que corresponde a la llegada de la lactulosa al colon, es lo que conocemos como pico colónico.

Se han considerado como TTOC normales los comprendidos entre los percentiles 25 y 75, como TTOC rápidos aquéllos con valores por debajo del percentil 25 y como TTOC lentos los superiores al percentil 75.

b) Sobrecrecimiento bacteriano

La existencia de sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SB) se ha valorado mediante el test con lactulosa y se ha definido como la presencia de un pico de hidrógeno  $\geq 10$  ppm que aparece en la primera hora del test, regresando a los niveles basales, al menos, 15 min. antes del pico colónico (88).

También los pacientes con un nivel basal de hidrógeno elevado ( $\geq 20$  ppm), seguido de un aumento rápido de la concentración de H<sub>2</sub> tras la ingestión de lactulosa se consideraron positivos para SB (117).

Los casos en que debido a la presencia de SB la valoración de la malabsorción de lactosa y/o fructosa o la estimación del TTOC resultaron dudosas fueron tratados con ciprofloxacino 500 mg/día durante 15 días y posteriormente se repitió el estudio.

c) Malabsorción de la lactosa o de la fructosa

Se ha considerado como un test positivo para malabsorción de la lactosa o de la fructosa cuando en alguna de las muestras recogidas durante la prueba el incremento de la concentración de H<sub>2</sub> por encima del valor basal es  $\geq 20$  ppm. El tiempo en el que ocurre dicho incremento, que coincide con la llegada del sustrato no absorbido al colon, se considera el TTOC para ese azúcar (88).

d) AUC, H<sub>2máx</sub> y tH<sub>2máx</sub>

La capacidad de producir hidrógeno se ha cuantificado para cada prueba de absorción, según la curva generada (116), mediante los siguientes valores:

- AUC, es el área comprendida por debajo de la curva y por encima del basal, calculada por el método de Simpson y expresada en ppm x min.

- H<sub>2máx</sub>, es el valor del pico de H<sub>2</sub> por encima del nivel basal en ppm (máxima concentración de H<sub>2</sub> – mínima concentración de H<sub>2</sub>).

- tH<sub>2máx</sub>, es el tiempo en minutos en que aparece dicho pico de H<sub>2</sub>.

e) Definición de no productor de H<sub>2</sub>

Aquellos individuos del estudio en los que no se obtuvo un incremento suficiente de la concentración de H<sub>2</sub> en el test de lactulosa como para poder cuantificar su TTOC (incremento <10 ppm.) y que presentaban, al mismo tiempo, resultados negativos en las pruebas de malabsorción de lactosa y fructosa (incrementos < 20 ppm) fueron considerados como no productores de H<sub>2</sub> y excluidos para el posterior análisis.

#### **2.4. Valoración de la intolerancia a los hidratos de carbono**

En todos los sujetos (pacientes y voluntarios sanos) se ha evaluado la presencia y gravedad de síntomas antes y tras la toma de los azúcares con el fin de determinar el grado de intolerancia que presentaban para cada uno de ellos.

Con este objetivo, cada individuo ha cumplimentado un formulario en el que se le interrogaba acerca de las posibles molestias durante el estudio, en tres intervalos de tiempo a lo largo de la prueba:

\* Primer intervalo de tiempo: incluye los 30 minutos previos al comienzo de la prueba; su misión es detectar si ya existía algún tipo de molestia ajena a la ingesta del hidrato de carbono (síntomas basales).

\* Segundo intervalo de tiempo: durante las 3 horas de la prueba (síntomas test).

\* Tercer intervalo de tiempo: incluye las 24 horas posteriores a la ingestión del azúcar (síntomas 24h).

Las molestias que pudiera presentar en cada momento se han clasificado en tres grupos:

- Flatulencia, meteorismo o distensión abdominal
- Dolor abdominal o retortijones
- Diarrea

Cada grupo de síntomas se valora mediante una escala numérica: 0, ausente; 1, leve (perceptible, pero tolerable); 2, moderado (molesto) y 3, grave (que imposibilita para llevar a cabo las tareas cotidianas). La aparición de diarrea se ha valorado siempre como grave (puntuada como 3).

Los puntos obtenidos en cada grupo de molestias de un intervalo del estudio se sumaron para obtener el valor total de síntomas en dicho momento, de esta manera el rango del valor oscilaba entre 0 y 9 puntos. El valor final obtenido por cada individuo durante el test y en las siguientes 24h se corrigió restándole a cada uno de ellos el valor de los síntomas basales.

## 2.5. Variables analizadas

En los voluntarios sanos y pacientes con EICI se han valorado una serie de variables de distinto tipo: a) ligadas a las características demográficas, hábitos individuales y resultados analíticos de cada sujeto (voluntarios sanos y pacientes con EICI); b) características clínicas en los pacientes con EICI (antecedentes de amigdalectomía y apendicectomía, edad de comienzo de la enfermedad y tiempo de evolución, tipo enfermedad, extensión/localización, actividad inflamatoria, medicación, patrón evolutivo, resección de la válvula ileocecal); c) variables dependientes del estudio de malabsorción y/o intolerancia a los carbohidratos analizadas en todos los sujetos investigados: malabsorción y/o intolerancia si/no,  $H_{2\text{máx}}$ ,  $tH_{2\text{máx}}$  y AUC y d) tiempo de tránsito orocecal y presencia de sobrecrecimiento bacteriano en todos los voluntarios sanos y pacientes investigados.

## 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables de distinto tipo, según se ha especificado anteriormente, obtenidas en cada uno de los voluntarios sanos y pacientes con EICI se han recogido en un protocolo de estudio elaborado “*ad hoc*” y posteriormente se han inscrito en una base de datos específica para su tratamiento estadístico que se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS 11.5.

Se ha realizado inicialmente un análisis descriptivo de las características de todos los sujetos incluidos en el estudio. Se han establecido dos grandes grupos de estudio: voluntarios sanos y pacientes con EICI; posteriormente este último grupo se ha subdividido en pacientes con colitis ulcerosa y con enfermedad de Crohn; cuando se ha juzgado necesario se han agrupado los pacientes por alguna de sus características clínicas (con/sin resección de la válvula ileocecal, clasificación de Viena en pacientes con EC, localización y extensión, inactividad/actividad inflamatoria leve, etc.). Se ha realizado estudio comparativo entre los distintos grupos y subgrupos de estudio, tomando como patrón de normalidad los datos obtenidos en el grupo de voluntarios sanos.

Las diferencias entre variables cuantitativas se han analizado mediante el estadístico t de Student para dos muestras independientes; para la comparación de parámetros cuantitativos entre tres o más grupos se ha utilizado el ANOVA. Los datos cualitativos se han analizado mediante el estadístico chi-cuadrado con la modificación de Fisher, si es necesario (número de casos igual o inferior a 5 en alguno de los grupos) y cuando se han analizado parámetros no paramétricos en más de dos grupos se ha utilizado el estadístico de Kruskal-Wallis.

Se ha realizado un análisis multivariado mediante regresión logística cuando se ha juzgado pertinente en aquellas variables que mostraban una  $p < 0.1$ .

En todos los casos se ha tomado como límite de la significatividad estadística una  $p < 0.05$ .

# **RESULTADOS**



## 1. VOLUNTARIOS SANOS Y PACIENTES NO PRODUCTORES DE H<sub>2</sub>

Para evitar la inclusión en el estudio de falsos negativos (sujetos no productores de H<sub>2</sub>) se han excluido de la muestra inicial los individuos que no presentaron incremento en la concentración de H<sub>2</sub> durante las 3 horas de las pruebas de tolerancia de los azúcares ni tras la prueba con lactulosa. En el grupo control se excluyeron 6/41 sujetos (14.6%) y en el grupo global de EICI 20/156 pacientes (12.8%), distribuidos en 11/86 pacientes (12.7%) diagnosticados de enfermedad de Crohn y 9/70 pacientes (12.8%) con colitis ulcerosa. El porcentaje de sujetos sanos y pacientes con EICI no productores de H<sub>2</sub> es similar ( $p>0.05$ ).

## 2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

### 2.1. Grupo de voluntarios sanos

El grupo control ha quedado definitivamente formado por 35 sujetos sanos, 13 hombres y 22 mujeres, con una edad media de  $36.9 \pm 9.2$  años (rango 23-59 años).

### 2.2. Pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal

El grupo global de pacientes con EICI se ha reducido a 136 pacientes, distribuidos en:

**a) 75 pacientes con enfermedad de Crohn**, 35 hombres y 40 mujeres, con una edad media  $36.6 \pm 12.4$  años (rango 17-79 años).

**b) 61 pacientes con colitis ulcerosa**, 33 hombres y 28 mujeres, edad media  $43.9 \pm 16.8$  años (rango 16-83 años).

En la Tabla I se muestran distintas características de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. No se incluye en la tabla el dato sobre resección de la válvula ileocecal, dado que se ha practicado en 30 pacientes (40%) con

enfermedad de Crohn (al menos 12 meses antes de su inclusión en el estudio) y, en ninguno afecto de colitis ulcerosa.

	GLOBAL	CU	EC	<i>p</i>
Edad al diagnóstico (años)*	32.8 ± 13.3	36.6 ± 14.6	29.6 ± 11.4	0.002
Tiempo de evolución (años)*	7.7 ± 6.6	8.5 ± 7.8	7.1 ± 5.5	0.223
No fumador (%)	56 (41.8%)	35 (57.4%)	21 (28.8%)	0.001
Fumador activo (%)	56 (41.8%)	9 (14.8%)	47 (64.4%)	0.000
Ex-fumador (%)	22 (16.4%)	17 (27.9%)	5 (6.8%)	0.002
Tiempo sin fumar (meses)*	97.4 ± 88.4	114.8 ± 89.5	23.5 ± 19.3	0.061
Amigdalectomía	34 (26%)	14 (24.1%)	20 (27.4%)	0.694
Apendicectomía	20 (14.8%)	7 (11.7%)	13 (17.3%)	0.466

*TABLA I. Características de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC). Análisis comparativo entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa realizado mediante el estadístico Chi-cuadrado y \*t de Student para datos no apareados*

Como se observa, se alcanzan diferencias significativas en las variables edad (pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico en la enfermedad de Crohn) y aquellas relacionadas con el hábito tabáquico: porcentaje más elevado de pacientes no fumadores y exfumadores en la colitis ulcerosa y mayor presencia de fumadores activos en la enfermedad de Crohn. No se observan diferencias significativas en cuanto a los antecedentes de amigdalectomía y apendicectomía ni en el tiempo de evolución de la enfermedad ni en el tiempo sin fumar.

### 3. ABSORCIÓN DE LACTOSA Y FRUCTOSA

Analizaremos la malabsorción de lactosa y/o fructosa en los distintos grupos de estudio, tanto de forma conjunta como en los distintos subgrupos en que se han dividido los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. De los 35 pacientes del grupo control, 3 de ellos no pudieron realizar los test de lactosa y fructosa por diferentes motivos, quedando el grupo control reducido para estos análisis a 32 sujetos.

### 3.1. Grupo control vs. pacientes con EICI

En la Tabla II se exponen los porcentajes de malabsorción de uno o ambos carbohidratos en el grupo control y pacientes con EICI.

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Grupo EICI (n=136)	42 (30.9%)	42 (30.9%)	17 (12.5%)	68 (50%)

*TABLA II. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en voluntarios sanos y pacientes con EICI. No diferencias estadísticamente significativas.*

Cuando se analizan los resultados obtenidos en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa, tanto respecto al grupo control como entre ambos tipos de EICI, se observan diferentes comportamientos (Tabla III). La malabsorción de lactosa se observó en 15/61 pacientes (24.6 %) con colitis ulcerosa y en 27/75 pacientes (36 %) con enfermedad de Crohn; las diferencias no fueron significativas,  $p=0.804$  y  $p=0.507$  respectivamente vs. grupo control, en el que se ha detectado malabsorción de este carbohidrato en 9/35 sujetos (28.1%); tampoco se han observado diferencias significativas entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa ( $p=0.191$ ).

En el caso de la malabsorción de fructosa, no se han observado diferencias significativas entre los sujetos sanos y pacientes con colitis ulcerosa (8.2% y 15.6%, respectivamente,  $p=0.304$ ). Entre los pacientes con enfermedad de Crohn se ha detectado malabsorción de fructosa en 37/75 pacientes (49.3%) con diferencias significativas respecto a los voluntarios sanos ( $p=0.001$ ) y a los pacientes con colitis ulcerosa ( $p=0.000$ ).

Se ha demostrado malabsorción de los dos azúcares en el 3.1% de los individuos del grupo control, en el 1.6 % de los enfermos con colitis ulcerosa ( $p=1.000$  vs. grupo control) y en el 21.3 % de los pacientes con enfermedad de Crohn, que alcanza diferencias significativas ( $p=0.020$  vs. grupo control); también se ha observado una prevalencia más elevada de esta circunstancia entre los pacientes con enfermedad de Crohn respecto a colitis ulcerosa ( $p=0.000$ ).

Idéntico resultado se obtuvo cuando se observa la prevalencia de malabsorción a alguno de los dos carbohidratos; así, en el grupo control se manifestó en 13 sujetos (40.6%), en 19 pacientes con colitis ulcerosa (31.1 %,  $p=0.370$  vs. grupo control), mientras que en el grupo con enfermedad de Crohn la prevalencia de esta circunstancia es mucho más elevada (49/75 pacientes, 65.3 %), con diferencias significativas respecto al grupo control ( $p=0.020$ ) y a los pacientes con colitis ulcerosa ( $p=0.000$ ).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Colitis ulcerosa (n=61)	15 (24.6%)	5 (8.2%)	1 (1.6%)	19 (31.1%)
Enfermedad de Crohn (n=75)	27 (36%)	37 (49.3%)* <sup>&amp;</sup>	16 (21.3%)* <sup>&amp;</sup>	49 (65.3%)* <sup>&amp;</sup>

*TABLA III. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en grupo control y pacientes con enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control; <sup>&</sup>  $p < 0.05$  vs. CU*

### 3.2. Influencia de la localización de la enfermedad

Para analizar la posible influencia de la localización de la enfermedad sobre la malabsorción de lactosa y/o fructosa, tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn, se han agrupado los pacientes dependiendo del tramo afecto; en el caso de la CU se han dividido en distal (proctitis y procto-sigmoiditis), izquierda-extensa (hasta mitad del colon transversal) y pancolitis (todo el colon). En el caso de los pacientes con enfermedad de Crohn, se han agrupado en afectación del tracto digestivo alto (no afectación ileal ni colónica), íleon terminal, ileo-colónica y colónica exclusivamente.

La localización de la colitis ulcerosa no marca diferencias significativas en la malabsorción de lactosa respecto al grupo control ni tampoco entre las distintas localizaciones: colitis distal vs. grupo control ( $p=0.725$ ), vs. colitis izquierda-extensa ( $p=0.712$ ) y vs. pancolitis ( $p=0.709$ ); colitis izquierda-extensa vs. grupo control ( $p=1.000$ ) y vs. pancolitis ( $p=1.000$ ) y pancolitis vs. grupo control ( $p=1.000$ ). Tampoco se observan diferencias en la prevalencia de malabsorción de fructosa por el tramo afecto de colitis ulcerosa: colitis distal vs. grupo control ( $p=1.000$ ), vs. colitis izquierda-

extensa ( $p=0.637$ ) y vs. pancolitis ( $p=0.574$ ); colitis izquierda-extensa vs. grupo control ( $p=0.450$ ) y vs. pancolitis ( $p=1.000$ ) y pancolitis vs. grupo control ( $p=0.387$ ).

En la Tabla IV se exponen los distintos porcentajes de malabsorción de lactosa y/o fructosa en los pacientes con colitis ulcerosa, distribuidos por su localización.

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Colitis ulcerosa (n=61)	15 (24.6%)	5 (8.2%)	1 (1.6%)	19 (31.1%)
Colitis distal (n=16)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	4 (25%)
Colitis izquierda-extensa (n=25)	7 (28%)	2 (8%)	0	9 (36%)
Pancolitis (n=20)	5 (25%)	1 (5%)	0	6 (30%)

*TABLA IV. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con CU, agrupados por la extensión de la enfermedad.*

En la Tabla V se muestra la prevalencia de malabsorción de lactosa y/o fructosa en los pacientes con enfermedad de Crohn agrupados por su localización. Como se observa, la prevalencia de malabsorción de lactosa es similar entre los pacientes con distinta localización del tramo afecto y tampoco alcanzan diferencias significativas respecto al grupo control: grupo con afectación del tracto GI alto vs. grupo control ( $p=0.304$ ), vs. íleon-terminal ( $p=0.362$ ), vs. íleo-colon ( $p=0.338$ ) y vs. colon solamente ( $p=0.558$ ); íleon-terminal vs. grupo control ( $p=0.605$ ), vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=1.000$ ); íleo-colon vs. grupo control ( $p=0.779$ ) y vs. colon ( $p=1.000$ ); colon solamente vs. grupo control ( $p=1.000$ ).

Sin embargo, sí existen diferencias significativas en cuanto a la malabsorción de fructosa en las distintas localizaciones respecto al grupo control, excepto en los pacientes con afectación del íleon-terminal: grupo control vs. grupo con afectación del tracto GI alto ( $p=0.008$ ), vs. íleon-terminal ( $p=0.097$ ), vs. íleo-colon ( $p=0.001$ ) y vs. colon solamente ( $p=0.037$ ); no se observan diferencias significativas en el análisis entre las distintas áreas afectas: grupo con afectación del tracto GI alto vs. íleon-terminal ( $p=0.141$ ), vs. íleo-colon ( $p=0.626$ ) y vs. colon solamente ( $p=0.576$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=0.080$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=0.407$ ) y, por último, íleo-colon vs. colon ( $p=1.000$ ).

Cuando se considera la malabsorción de ambos carbohidratos al mismo tiempo se observan diferencias, respecto al grupo control, cuando el tramo afecto es el tracto digestivo alto ( $p=0.005$ ) y la localización ileocolónica ( $p=0.008$ ), pero no en el grupo con afectación del íleon-terminal ( $p=0.203$ ) ni en el grupo con solo el colon ( $p=1.000$ ). Cuando analizamos las distintas localizaciones entre ellas encontramos diferencias significativas al comparar el grupo con afectación del tramo GI alto respecto al grupo con afectación del íleon-terminal ( $p=0.043$ ) y al grupo con sólo el colon ( $p=0.045$ ), pero no entre el resto de las localizaciones: grupo con afectación del tracto GI alto vs. íleo-colon ( $p=0.310$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=0.208$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=0.572$ ) y, por último, íleo-colon vs. colon ( $p=0.160$ ).

Por otro lado, la malabsorción de alguno de los dos azúcares es más prevalente únicamente en pacientes con afectación colónica respecto al grupo control ( $p=0.044$ ), pero no existen diferencias para el resto de grupos: grupo control vs. tracto GI alto ( $p=0.159$ ), vs. íleon-terminal ( $p=0.144$ ) y vs. íleo-colon ( $p=0.119$ ). Tampoco encontramos diferencias entre los grupos: grupo con afectación del tracto GI alto vs. íleon-terminal ( $p=0.636$ ), vs. íleo-colon ( $p=0.637$ ) y vs. colon solamente ( $p=1.000$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=0.391$ ) y, por último, íleo-colon vs. colon ( $p=0.384$ ).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Pacientes con EC (n=75)	27 (36%)	37 (49.3%)*	16 (21.3%)*	49 (65.3%)*
Tracto GI alto (n=5)	3 (60%)	4 (80%)*	3 (60%)*	4 (80%)
Íleon-terminal (n=36)	13 (36.1%)	13 (36.1%)	5 (13.9%) <sup>&amp;</sup>	22 (61.1%)
Íleo-colon (n=27)	9 (33.3%)	16 (59.3%)*	8 (29.6%)*	17 (63%)
Colon (n=7)	2 (28.6%)	4 (57.1%)*	0 <sup>&amp;</sup>	6 (85.7%)*

*TABLA V. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn, según su localización. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control; <sup>&</sup>  $p < 0.05$  vs. tracto GI alto*

### 3.3. Influencia de la resección de la válvula ileocecal (enfermedad de Crohn)

Para valorar la posible importancia de la válvula ileocecal en la malabsorción de lactosa y/o fructosa, se ha dividido el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn en dos subgrupos: a) pacientes con resección de la válvula ileocecal (30 pacientes) y b) pacientes con válvula ileocecal (45 pacientes).

En la Tabla VI se muestran los datos de malabsorción de lactosa y/o fructosa según la resección o no de la válvula ileocecal. Como se observa, la malabsorción de lactosa no se modifica por la resección de la válvula ileocecal y continúa sin alcanzar diferencias significativas respecto al grupo control, tanto si la válvula está presente ( $p=0.804$ ) como si no ( $p=0.289$ ).

La malabsorción de fructosa mantiene una prevalencia más elevada en los pacientes con enfermedad de Crohn, ya sea en el caso de que se conserve la válvula ileocecal como si se ha realizado su resección, con diferencias significativas en ambos casos ( $p=0.025$  con válvula y  $p=0.000$  sin válvula).

La presencia de malabsorción a ambos azúcares al mismo tiempo es más prevalente y con diferencia significativa respecto al grupo control en pacientes sin válvula ileocecal ( $p=0.000$ ) que en los sujetos que la conservan ( $p=0.395$ ), especialmente por la elevada prevalencia de malabsorción de fructosa.

La malabsorción a alguno de los azúcares también es mayor y con diferencia significativa respecto al grupo control en los sujetos con resección de la válvula ( $p=0.024$ ) que en aquellos que la conservan ( $p=0.069$ ).

Cuando comparamos el grupo con resección de la válvula ileocecal con el grupo que la conserva encontramos mayores prevalencias en el primero en todos los casos ( $p=0.336$  para la lactosa,  $p=0.061$  para la fructosa y  $p=0.622$  para la malabsorción de alguno de los azúcares), pero sólo alcanza diferencias significativas para la malabsorción a ambos azúcares ( $p=0.003$ ).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Pacientes con EC (n=75)	27 (36%)	37 (49.3%)*	16 (21.3%)*	49 (65.3%)*
Resección ileocecal (n=30)	13 (43.3%)	19 (63.3%)*	12 (40%)* <sup>&amp;</sup>	21 (70%)*
No cirugía (n=45)	14 (31.1%)	18 (40%)*	4 (8.9%)	28 (62.2%)

*TABLA VI. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn agrupados por la resección o no de la válvula ileocecal. \*  $p \leq 0.05$  vs. grupo control; <sup>&</sup>  $p < 0.05$  vs. grupo con válvula*

### 3.4. Influencia del fenotipo en la enfermedad de Crohn (clasificación de Viena)

La clasificación de los pacientes con enfermedad de Crohn según su fenotipo (criterios de Viena) dio lugar a tres subgrupos: 26 individuos con patrón inflamatorio, 22 con patrón estenosante y 27 con patrón penetrante. En la Tabla VII se exponen los datos sobre la prevalencia de malabsorción de lactosa y/o fructosa en cada uno de estos subgrupos.

La malabsorción de lactosa muestra una prevalencia similar en todos los grupos a la observada en el grupo control (28.1%): 34.6% en el patrón inflamatorio ( $p=0.776$ ), 36.4% en el patrón estenosante ( $p=0.563$ ) y 37% en el penetrante ( $p=0.579$ ). Cuando comparamos los tres patrones entre ellos la similitud es todavía más acusada: patrón inflamatorio vs. estenosante ( $p=1.000$ ) y vs. penetrante ( $p=1.000$ ), y patrón estenosante vs. penetrante ( $p=1.000$ ).

En cambio, en la malabsorción de fructosa sí existe mayor diferencia en los porcentajes de todos los subgrupos respecto al grupo control: patrón inflamatorio ( $p=0.038$ ), penetrante ( $p=0.029$ ) y estenosante ( $p=0.001$ ), pero no se observan diferencias significativas estadísticamente entre los distintos patrones: patrón inflamatorio vs. estenosante ( $p=1.000$ ) y vs. penetrante ( $p=0.276$ ), y patrón estenosante vs. penetrante ( $p=0.396$ ).

La malabsorción conjunta de lactosa y fructosa es más prevalente en los pacientes con patrón penetrante vs. grupo control ( $p=0.004$ ), pero no en el caso del inflamatorio ( $p=0.316$ ) ni del estenosante ( $p=0.146$ ). Entre los distintos patrones tampoco encontramos diferencias significativas: patrón inflamatorio vs. estenosante ( $p=0.687$ ) y vs. penetrante ( $p=0.099$ ), y patrón estenosante vs. penetrante ( $p=0.333$ ).

Por último, la detección de malabsorción de alguno de los azúcares es bastante similar en todos los grupos y no se diferencia respecto al grupo control: patrón inflamatorio ( $p=0.071$ ), estenosante ( $p=0.166$ ) y penetrante ( $p=0.067$ ); esta circunstancia debe obedecer a la elevada prevalencia de malabsorción de lactosa en todos los grupos, incluido el de los voluntarios sanos. Tampoco hay diferencias en la prevalencia al comparar los distintos patrones: patrón inflamatorio vs. estenosante ( $p=1.000$ ) y vs. penetrante ( $p=1.000$ ), y patrón estenosante vs. penetrante ( $p=1.000$ ).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Pacientes con EC (n=75)	27 (36%)	37 (49.3%)*	16 (21.3%)*	49 (65.3%)*
Inflamatorio (n=26)	9 (34.6%)	11 (42.3%)*	3 (11.5%)	17 (65.4%)
Estenosante (n=22)	8 (36.4%)	10 (45.5%)*	4 (18.2%)	14 (63.6%)
Penetrante (n=27)	10 (37%)	16 (59.3%)*	9 (33.3%)*	18 (66.7%)

*TABLA VII. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn subdivididos por criterios de Viena. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control.*

### 3.5. Influencia de la actividad inflamatoria leve

Para evaluar la posible influencia de la actividad inflamatoria leve, como se ha considerado en los criterios de inclusión, sobre la malabsorción de ambos carbohidratos se han dividido los pacientes, tanto con colitis ulcerosa como con enfermedad de Crohn, en dos grupos: a) sin actividad inflamatoria en el momento del estudio y b) pacientes con actividad inflamatoria leve.

En la Tabla VIII se muestran los resultados en los pacientes con colitis ulcerosa. Como podemos observar, la subdivisión de los pacientes según la actividad inflamatoria

que presentaban en el momento del estudio no influye sobre la prevalencia de malabsorción de lactosa y/o fructosa en la colitis ulcerosa. La prevalencia de malabsorción a la lactosa es similar en los dos subgrupos respecto al grupo control (28.1%), 23.8% en el subgrupo sin actividad ( $p=0.790$ ) y 26.3% cuando la actividad es leve ( $p=1.000$ ). Entre ambos subgrupos tampoco encontramos diferencia en la prevalencia ( $p=1.000$ ).

La malabsorción de fructosa es similar a la de los voluntarios sanos en el subgrupo con actividad leve ( $p=1.000$ ) e inferior en el subgrupo sin actividad sin llegar a alcanzar diferencias significativas ( $p=0.228$ ), lo mismo ocurre entre ambos subgrupos ( $p=0.170$ ).

Cuando se analiza la malabsorción de ambos azúcares tampoco observamos diferencias; en el subgrupo sin actividad la prevalencia es similar al grupo control ( $p=1.000$ ) y en el subgrupo con actividad leve no se da ningún caso ( $p=1.000$  vs. grupo control), tampoco entre los dos subgrupos existen diferencias significativas ( $p=1.000$ ).

La malabsorción de alguno de los azúcares es similar a la del grupo control en el subgrupo con actividad leve ( $p=1.000$ ) y en el subgrupo sin actividad ( $p=0.217$ ); entre ambos subgrupos la diferencia no es significativa ( $p=0.243$ ).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Colitis ulcerosa (n=61)	15 (24.6%)	5 (8.2%)	1 (1.6%)	19 (31.1%)
Sin actividad (n=42)	10 (23.8%)	2 (4.8%)	1 (2.4%)	11 (26.2%)
Con actividad leve (n=19)	5 (26.3%)	3 (15.8%)	0	8 (42.1%)

*TABLA VIII. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con colitis ulcerosa subdivididos según la actividad inflamatoria en el momento del estudio.*

Del mismo modo, en la enfermedad de Crohn los dos subgrupos siguen un comportamiento similar al del grupo completo (Tabla IX). En el caso de la lactosa la prevalencia es similar a la del grupo control tanto en el subgrupo sin actividad ( $p=0.648$ ) como en el de actividad leve ( $p=0.284$ ); entre ambos subgrupos no existen diferencias ( $p=0.331$ ).

En la malabsorción de fructosa la prevalencia en el subgrupo inactivo y en el subgrupo con actividad leve es mayor que en el grupo control y con significación estadística ( $p=0.004$  y  $p=0.002$ , respectivamente) como ocurría en el grupo completo, pero no entre ellos ( $p=0.222$ ).

La malabsorción de ambos carbohidratos también es más prevalente respecto al grupo control tanto en el subgrupo sin actividad ( $p=0.055$ ) como en el subgrupo con actividad leve ( $p=0.004$ ), aunque sólo alcanza diferencias significativas este último; la presencia de actividad leve no marca diferencias respecto a pacientes sin actividad inflamatoria ( $p=0.116$ ).

La misma pauta sigue la malabsorción a alguno de los azúcares. La prevalencia respecto al grupo control es mayor en el subgrupo con actividad leve, pero no alcanza diferencias significativas ( $p=0.088$ ), mientras sí lo hace el subgrupo sin actividad ( $p=0.049$ ). Entre ambas situaciones no se observaron diferencias ( $p=0.526$ ).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=32)	9 (28.1%)	5 (15.6%)	1 (3.1%)	13 (40.6%)
Pacientes con EC (n=75)	27 (36%)	37 (49.3%)*	16 (21.3%)*	49 (65.3%)*
Sin actividad (n=63)	21 (33.3%)	29 (46%)*	11 (17.5%)	40 (63.5%)*
Con actividad leve (n=12)	6 (50%)	8 (66.7%)*	5 (41.7%)*	9 (75%)

*TABLA IX. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn subdivididos según la actividad inflamatoria en el momento del estudio. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control.*

#### 4. INTOLERANCIA A LACTOSA Y/O FRUCTOSA

La recogida de datos referidos a síntomas relacionados con los tests de absorción de lactosa y fructosa, tanto durante su realización como en las 24 horas posteriores, nos ha permitido valorar la intolerancia a ambos carbohidratos en los grupos de estudio y en los diversos subgrupos según las características clínicas.

#### 4.1. Intolerancia en sujetos sanos y pacientes con EICI

Durante la realización del test, experimentaron síntomas de intolerancia a la lactosa 14/75 pacientes con enfermedad de Crohn (18.7%) y 17/61 con colitis ulcerosa (27.9%), mientras que solo 2/32 sujetos sanos (6.3%) presentaron síntomas. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre pacientes con colitis ulcerosa y sujetos sanos ( $p=0.015$ ), mientras que no alcanzaron significación estadística las diferencias entre pacientes con enfermedad de Crohn y sujetos sanos ( $p=0.140$ ) ni entre los dos grupos de pacientes con EICI ( $p=0.223$ ).

En las 24 horas posteriores a la realización del test de lactosa 5/32 individuos sanos (15.6%) presentaron molestias frente a 26/61 enfermos con colitis ulcerosa (42.6%) ( $p=0.011$  vs. grupo control) y 38/75 con enfermedad de Crohn (50.7%) ( $p=0.001$  vs. grupo control). No se han observado diferencias significativas entre ambos tipos de EICI ( $p=0.390$ ).

Durante la realización de la prueba de aliento para la absorción de fructosa, se han observado síntomas de intolerancia a este carbohidrato en 3/32 sujetos sanos (9.4%), mientras que la prevalencia en los pacientes con colitis ulcerosa es mayor (14.8%) e igualmente en los pacientes con enfermedad de Crohn (26.7%), pero sin alcanzar significatividad estadística ( $p=0.535$  y  $p=0.070$ , respectivamente). Tampoco alcanza significatividad estadística la diferencia entre ambos tipos de EICI ( $p=0.098$ ).

En las siguientes 24 horas, sólo 1/32 sujetos sanos (3.1%) ha mostrado molestias, mientras que en la colitis ulcerosa sí las han experimentado 14/61 pacientes (23%) ( $p=0.016$  vs. grupo control) y 30/75 pacientes (40%) en la enfermedad de Crohn ( $p=0.000$  vs. grupo control). Entre ambos tipos de EICI también existen diferencias significativas ( $p=0.043$ ) respecto a la intolerancia en las 24 horas posteriores a la prueba.

En la Tabla X se exponen los datos de intolerancia durante y tras la prueba (24 horas) en los sujetos sanos y pacientes con EICI.

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=32)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Colitis ulcerosa (n=61)	17 (27.9%)*	26 (42.6%)*	9 (14.8%)	14 (23%)*
Enfermedad de Crohn (n=75)	14 (18.7%)	38 (50.7%)*	20 (26.7%)	30 (40%)* <sup>&amp;</sup>

*TABLA X. Intolerancia a lactosa y fructosa en sujetos sanos, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn durante la realización del test y en las 24 horas posteriores. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control; <sup>&</sup>  $p < 0.05$  vs. CU*

#### 4.2. Intolerancia según la localización de la enfermedad

Respecto a la localización del tramo afecto en la colitis ulcerosa (Tabla XI), se observa durante la realización del test de lactosa, una prevalencia más elevada de intolerancia vs. grupo control en pacientes que presentan una colitis izquierda-extensa ( $p=0.007$ ), pero no en la colitis distal ( $p=0.086$ ) ni en pancolitis ( $p=0.189$ ). Tampoco entre las distintas localizaciones encontramos diferencias: colitis distal vs. colitis izquierda-extensa ( $p=0.513$ ) y vs. pancolitis ( $p=1.000$ ); colitis izquierda-extensa vs. pancolitis ( $p=0.327$ ).

En las 24 horas siguientes al test de lactosa, es en los pacientes con pancolitis donde se alcanzan diferencias significativas ( $p=0.028$ ) respecto al grupo control, mientras que el resto no se alcanza significatividad estadística: colitis distal vs. grupo control ( $p=0.073$ ), vs. colitis izquierda-extensa ( $p=1.000$ ) y vs. pancolitis ( $p=1.000$ ) y colitis izquierda-extensa vs. grupo control ( $p=0.067$ ) y vs. pancolitis ( $p=0.770$ ).

Durante la realización del test de fructosa se han observado diferencias significativas entre los pacientes con afectación izquierda-extensa y los pacientes con pancolitis ( $p=0.012$ ), pero no entre el resto de las distintas localizaciones ni respecto a los sujetos sanos: colitis distal vs. grupo control ( $p=1.000$ ), vs. colitis izquierda-extensa ( $p=0.441$ ) y vs. pancolitis ( $p=0.190$ ); colitis izquierda-extensa vs. grupo control ( $p=0.087$ ) y pancolitis vs. grupo control ( $p=0.276$ ).

En las 24 horas que siguieron a la prueba de fructosa los subgrupos de pacientes con colitis distal e izquierda-extensa experimentaron síntomas de intolerancia con una prevalencia más elevada a la observada en el grupo control, alcanzando diferencias

estadísticamente significativas ( $p=0.037$  y  $p=0.007$ , respectivamente); el resto de localizaciones no alcanzaron tal diferencia ni tampoco entre ellos: pancolitis vs. grupo control ( $p=0.551$ ), colitis distal vs. colitis izquierda-extensa ( $p=0.734$ ) y vs. pancolitis ( $p=0.374$ ) y colitis izquierda-extensa vs. pancolitis ( $p=0.147$ ).

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=32)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Colitis ulcerosa (n=61)	17 (27.9%)*	26 (42.6%)*	9 (14.8%)	14 (23%)*
Colitis distal (n=16)	4 (25%)	7 (43.8%)	2 (12.5%)	4 (25%)*
C. Izquierda-extensa (n=25)	9 (36%)*	10 (40%)	7 (28%) <sup>s</sup>	8 (32%)*
Pancolitis (n=20)	4 (20%)	9 (45%)*	0	2 (10%)

*TABLA XI. Intolerancia a lactosa y fructosa en pacientes con colitis ulcerosa, según la extensión. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control; <sup>s</sup>  $p < 0.05$  vs. pancolitis*

La prevalencia de intolerancia en los subgrupos de pacientes con enfermedad de Crohn de acuerdo con la zona afectada se muestra en la Tabla XII. Durante la prueba de absorción de lactosa no se obtienen diferencias significativas en ninguno de los subgrupos de estudio respecto al grupo control: afectación del tracto GI alto ( $p=0.080$ ), íleo-terminal ( $p=0.266$ ), ileocolónica ( $p=0.229$ ) y afectación exclusiva colónica ( $p=0.457$ ). Tampoco se alcanzan diferencias significativas entre los distintos subgrupos de estudio: afectación del tracto GI alto vs. íleon-terminal ( $p=0.246$ ), vs. íleo-colon ( $p=0.296$ ) y vs. colon solamente ( $p=0.523$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=1.000$ ); íleo-colon vs. colon ( $p=1.000$ ).

La intolerancia a lactosa en las 24 horas posteriores a la prueba es más elevada, respecto al grupo control, en pacientes con afectación del íleon-terminal ( $p=0.000$ ) y afectación ileocolónica ( $p=0.010$ ), pero no respecto a tramo GI alto afecto ( $p=0.233$ ) ni localización exclusiva colónica ( $p=1.000$ ). Sólo se han observado diferencias en la prevalencia de síntomas entre los pacientes con afectación de distintos tramos digestivos en el caso de pacientes con afectación del íleon-terminal frente a pacientes con afectación exclusivamente colónica ( $p=0.038$ ), pero no para el resto de combinaciones: tracto GI alto vs. íleon-terminal ( $p=0.633$ ), vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon solamente ( $p=0.523$ ); íleo-colon vs. íleon-terminal ( $p=0.321$ ) y vs. colon ( $p=0.198$ ).

En el caso de la intolerancia durante el test de fructosa, la prevalencia de pacientes intolerantes en los distintos tramos afectos no alcanza diferencias significativas respecto al grupo control: afectación del tracto GI alto ( $p=0.456$ ), íleon-terminal ( $p=0.069$ ), ileocolónica ( $p=0.162$ ) y afectación colónica exclusiva ( $p=0.213$ ). Tampoco se obtiene significatividad estadística cuando se comparan entre si las diferentes localizaciones afectas: afectación GI alta vs. íleon-terminal ( $p=1.000$ ), vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon solamente ( $p=1.000$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=1.000$ ); íleo-colon vs. colon ( $p=1.000$ ).

En las 24 horas siguientes a la realización de la prueba de fructosa, los síntomas de intolerancia aparecen con mayor prevalencia y significatividad estadística respecto al grupo control en los pacientes con afectación del tracto digestivo alto ( $p=0.042$ ), íleon-terminal ( $p=0.000$ ) e ileocolónica ( $p=0.000$ ), pero no en la localización exclusivamente colónica ( $p=0.077$ ). Por último, no encontramos diferencias significativas entre las distintas localizaciones: grupo con afectación del tracto GI alto vs. íleon-terminal ( $p=1.000$ ), vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon solamente ( $p=1.000$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=0.797$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=0.695$ ) y, finalmente, íleo-colon vs. colon ( $p=0.672$ ).

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=32)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Enfermedad de Crohn (n=75)	14 (18.7%)	38 (50.7%)*	20 (26.7%)	30 (40%)*
Tracto GI alto (n=5)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)*
Íleon terminal (n=36)	6 (16.7%)	22 (61.1%)*&	10 (27.8%)	14 (38.9%)*
Íleo-colon (n=27)	5 (18.5%)	13 (48.1%)*	7 (25.9%)	12 (44.4%)*
Colon (n=7)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)

TABLA XII. Intolerancia a lactosa y fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn según el tramo afecto. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control; &  $p < 0.05$  vs. afectación colónica.

### 4.3. Intolerancia y resección de la válvula ileocecal (enfermedad de Crohn)

La resección de la válvula ileocecal no parece jugar un papel determinante en la intolerancia durante y tras las pruebas de absorción de lactosa y fructosa (Tabla XIII). Como se observa, la prevalencia de intolerancia, tanto durante los tests de lactosa y fructosa como en las 24 horas siguientes, en los dos subgrupos de pacientes con enfermedad de Crohn clasificados según que conserven o no la válvula ileocecal es similar a la observada en el grupo de pacientes completo.

Durante la prueba de lactosa ambos subgrupos presentan una prevalencia ligeramente superior a la de los voluntarios sanos, pero sin alcanzar diferencias significativas estadísticamente ( $p=0.180$  en el grupo con válvula y  $p=0.141$  en el grupo con resección). Tampoco se observan diferencias entre ambos subgrupos ( $p=1.000$ ).

En las 24 horas siguientes, existe mayor prevalencia de síntomas de intolerancia para lactosa en ambos subgrupos de pacientes con enfermedad de Crohn respecto al grupo control, tanto en los que se ha resecado la válvula ileocecal ( $p=0.006$ ) como en aquellos sin intervención sobre la zona ( $p=0.001$ ); por otra parte, no se observan diferencias significativas estadísticamente entre pacientes con/sin válvula ileocecal ( $p=1.000$ ).

El mismo comportamiento, en cuanto a la manifestación de síntomas, se observa durante y tras la prueba de malabsorción de fructosa. La prevalencia de intolerancia a fructosa durante el test es similar en ambos subgrupos a la del grupo de pacientes completo y algo mayor a la del grupo control pero sin diferencias significativas ( $p=0.135$  y  $p=0.055$ , con válvula y sin válvula, respectivamente). Un resultado similar obtenemos entre ambos subgrupos ( $p=0.605$ ).

La presencia de síntomas en las 24 horas posteriores al test de fructosa tampoco parece tener relación con la presencia o no de la válvula. Las diferencias en la prevalencia de intolerancia del subgrupo con válvula y del subgrupo sin válvula respecto al grupo control alcanzaron niveles estadísticamente significativos en los dos casos ( $p=0.001$  y  $p=0.000$ , respectivamente), pero no entre ambos subgrupos ( $p=0.349$ ).

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=32)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Enfermedad de Crohn (n=75)	14 (18.7%)	38 (50.7%)*	20 (26.7%)	30 (40%)*
Resección ileocecal (n=30)	6 (20%)	15 (50%)*	9 (30%)	14 (46.7%)*
No cirugía (n=45)	8 (17.8%)	24 (53.3%)*	11 (24.4%)	16 (35.6%)*

*TABLA XIII. Intolerancia durante los tests de lactosa y fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn, subdivididos por la resección o no de la válvula ileocecal. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control*

#### **4.4. Intolerancia según el fenotipo (criterios de Viena) en pacientes con enfermedad de Crohn**

La presencia de síntomas de intolerancia durante y tras las pruebas de absorción de lactosa y fructosa en los pacientes con enfermedad de Crohn, subdivididos según los criterios de Viena, se exponen en la Tabla XIV.

Durante la prueba de absorción de lactosa, el porcentaje de presencia de síntomas fue similar en los tres patrones fenotípicos al obtenido en el grupo control: inflamatorio ( $p=1.000$ ), estenosante ( $p=0.107$ ) y penetrante ( $p=0.066$ ); tampoco se obtienen diferencias significativas entre los distintos patrones: inflamatorio vs. estenosante ( $p=0.223$ ) y vs. penetrante ( $p=0.142$ ) y estenosante vs. penetrante ( $p=1.000$ ).

Los síntomas de intolerancia durante las 24 horas posteriores al test de lactosa, han sido significativamente más frecuentes, respecto al grupo control, en pacientes con patrón inflamatorio ( $p=0.004$ ) y estenosante ( $p=0.000$ ), pero no en el patrón penetrante ( $p=0.077$ ). No se observan diferencias significativas entre los distintos patrones fenotípicos ni entre los tres patrones: inflamatorio vs. estenosante ( $p=0.565$ ) y vs. penetrante ( $p=0.275$ ) y estenosante vs. penetrante ( $p=0.088$ ).

Durante el test de fructosa, los pacientes con patrón estenosante presentan mayor prevalencia, con significatividad estadística, de síntomas de intolerancia respecto al grupo control ( $p=0.009$ ), pero no ocurre así en el patrón inflamatorio ( $p=0.446$ ) ni en el

penetrante ( $p=0.277$ ), tampoco entre ellos: inflamatorio vs. estenosante ( $p=0.122$ ) y vs. penetrante ( $p=1.000$ ) y estenosante vs. penetrante ( $p=0.217$ ).

En las 24 horas siguientes al test de fructosa se alcanzan porcentajes mayores de intolerancia, estadísticamente significativos, en todos los pacientes con enfermedad de Crohn, sea cual sea su fenotipo, respecto al grupo control: inflamatorio ( $p=0.000$ ), estenosante ( $p=0.000$ ) y penetrante ( $p=0.008$ ). No se han constatado diferencias significativas entre los diversos patrones de enfermedad de Crohn: inflamatorio vs. estenosante ( $p=1.000$ ) y vs. penetrante ( $p=0.264$ ) y estenosante vs. penetrante ( $p=0.372$ ).

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=32)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Enfermedad de Crohn (n=75)	14 (18.7%)	38 (50.7%)*	20 (26.7%)	30 (40%)*
Inflamatorio (n=26)	2 (7.7%)	14 (53.8%)*	5 (19.2%)	12 (46.2%)*
Estenosante (n=22)	5 (22.7%)	14 (63.6%)*	9 (40.9%)*	10 (45.5%)*
Penetrante (n=27)	7 (25.9%)	10 (37%)	6 (22.2%)	8 (29.6%)*

*TABLA XIV. Intolerancia en pacientes con enfermedad de Crohn, según el patrón fenotípico (criterios de Viena). \*  $p < 0.05$  vs. grupo control*

#### 4.5. Intolerancia según la actividad inflamatoria

Se ha analizado la influencia de la actividad inflamatoria leve sobre la aparición de sintomatología de intolerancia, tanto en pacientes con colitis ulcerosa como en pacientes con enfermedad de Crohn (Tablas XV y XVI, respectivamente). Tanto los pacientes con colitis ulcerosa como los afectados de enfermedad de Crohn, cuando los subdividimos según la actividad inflamatoria en el momento del estudio, mantienen los mayores porcentajes de prevalencia de intolerancia en los mismos casos que el grupo completo correspondiente, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.

Durante la prueba de lactosa, los pacientes con colitis ulcerosa subdivididos según la actividad inflamatoria presentan mayor presencia de síntomas de intolerancia con diferencias significativas respecto al grupo control ( $p=0.032$  y  $p=0.040$ , subgrupos

de no actividad inflamatoria y actividad leve, respectivamente). En los dos subgrupos la prevalencia fue similar ( $p=0.760$ ).

También durante las 24 horas posteriores al test de lactosa la prevalencia de intolerancia fue superior significativamente a la del grupo control en los dos subgrupos de pacientes: pacientes con inactividad ( $p=0.040$ ) y pacientes con actividad leve ( $p=0.010$ ). Los pacientes con actividad leve presentaron una prevalencia ligeramente superior a los inactivos, pero sin alcanzar significatividad estadística ( $p=0.403$ ).

El test de fructosa no provocó una mayor intolerancia en los pacientes con colitis ulcerosa subdivididos por presencia o no de actividad inflamatoria leve, respecto al grupo control ( $p=0.131$  y  $p=1.000$ , respectivamente). Tampoco se obtienen diferencias significativas entre ambos subgrupos ( $p=0.121$ ).

La intolerancia a la fructosa en las 24 horas posteriores a la prueba fue superior a la del grupo control, tanto en los pacientes que no presentaban actividad ( $p=0.019$ ) como en aquellos con actividad leve ( $p=0.058$ ), aunque sólo en el primer caso se alcanzan diferencias significativas. Entre los dos subgrupos de paciente la prevalencia fue similar ( $p=1.000$ ).

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=32)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Colitis ulcerosa (n=61)	17 (27.9%)*	26 (42.6%)*	9 (14.8%)	14 (23%)*
Inactiva (n=42)	11 (26.2%)*	16 (38.1%)*	4 (9.5%)	10 (23.8%)*
Actividad leve (n=19)	6 (31.6%)*	10 (52.6%)*	5 (26.3%)	4 (21.1%)

*TABLA XV. Intolerancia a lactosa y fructosa en pacientes con colitis ulcerosa, según la actividad en el momento del estudio. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control*

En los pacientes con enfermedad de Crohn la intolerancia a la lactosa durante la prueba fue similar a la obtenida en el grupo control, tanto en los pacientes sin actividad ( $p=0.207$ ) como en aquellos con actividad leve ( $p=0.116$ ). Ambos subgrupos presentaron prevalencias similares ( $p=0.686$ ).

En las 24 horas posteriores, la intolerancia a la lactosa alcanzó una prevalencia más acusada en los dos subgrupos de pacientes con enfermedad de Crohn con diferencias significativas respecto a los voluntarios sanos ( $p=0.003$  y  $p=0.002$ , sin actividad y con actividad leve, respectivamente). No hubo diferencia entre las prevalencias de ambos subgrupos ( $p=0.346$ ).

La intolerancia a fructosa durante la prueba fue similar en los dos subgrupos de pacientes con enfermedad de Crohn respecto a los voluntarios sanos ( $p=0.102$  y  $p=0.075$ , sin actividad y con actividad leve, respectivamente). En cambio, en las 24 horas posteriores a la prueba de fructosa los dos subgrupos de enfermos alcanzan mayor prevalencia que el grupo control con diferencias estadísticamente significativas, tanto en el subgrupo inactivo ( $p=0.000$ ) como en el de actividad leve ( $p=0.000$ ), pero no entre ambos subgrupos ( $p=0.055$ ).

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=32)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Enfermedad de Crohn (n=75)	14 (18.7%)	38 (50.7%)*	20 (26.7%)	30 (40%)*
Inactivo (n=63)	11 (17.5%)	30 (47.6%)*	16 (25.4%)	22 (34.9%)*
Actividad leve (n=12)	3 (25%)	8 (66.7%)*	4 (33.3%)	8 (66.7%)*

*TABLA XVI. Intolerancia durante los tests de lactosa y fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn, subdivididos según la actividad en el momento del estudio. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control*

#### 4.6 Síntomas predominantes en la intolerancia

En el estudio de la intolerancia analizamos los síntomas experimentados por cada individuo y valoramos qué síntoma fue más frecuente en cada momento del test.

Antes de comenzar el test de lactosa ningún sujeto del grupo control con intolerancia a la lactosa refirió la presencia de síntomas basales, en cambio 11 de los 29 (37.9%) pacientes con colitis ulcerosa y 9 de los 44 (20.5%) enfermos de Crohn manifestaron la presencia de síntomas. Las diferencias entre ellos no fueron significativas ( $p=0.076$  CU vs. GC,  $p=0.328$  EC vs. GC y  $p=0.116$  CU vs. EC).

Durante el test de lactosa (Tabla XVII), 1/7 sujetos sanos (el 14.3%) experimentó meteorismo frente a 13/29 con colitis ulcerosa (el 44.8%) y 8/44 con enfermedad de Crohn (el 18.2%). Las diferencias resultaron estadísticamente significativas entre los dos grupos de EICI ( $p=0.018$ ), pero no frente al grupo control ( $p=0.209$  vs. CU y  $p=1.000$  vs. EC). El dolor abdominal se manifestó en el 28.6% de individuos sanos, el 34.5% de pacientes con colitis ulcerosa y en el 22.7% de enfermos de Crohn, sin que se alcancen diferencias significativas entre ellos ( $p=1.000$  CU vs. GC,  $p=0.662$  EC vs. GC y  $p=0.295$  CU vs. EC). Ningún sujeto sano refirió la diarrea como síntoma durante el test y en los dos grupos de pacientes con EICI se dio un caso en cada uno, por lo que las diferencias no fueron significativas ( $p=1.000$  CU vs. GC,  $p=1.000$  EC vs. GC y  $p=1.000$  CU vs. EC).

En las 24h del test de lactosa la prevalencia de síntomas de meteorismo fue similar en los tres grupos: 2 de los 7 sujetos sanos (el 28.6%), 14/29 enfermos de colitis ulcerosa (48.3%) y 28/44 de enfermedad de Crohn (63.6%), sin alcanzarse diferencias significativas ( $p=0.426$  CU vs. GC,  $p=0.231$  CU vs. EC y  $p=0.109$  EC vs. GC). El dolor abdominal sí estuvo más presente en los enfermos de EICI que en el grupo control, donde no se dio ningún caso, frente al 55.2% de la colitis ulcerosa y el 52.3% de la enfermedad de Crohn, alcanzándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.011$  CU vs. GC y  $p=0.012$  EC vs. GC,  $p=1.000$  CU vs. EC). La diarrea también fue un síntoma experimentado de manera similar por todos los grupos: 4/7 sujetos sanos (57.1%), 9/29 enfermos de colitis ulcerosa (31.0%) y 17/44 de Crohn (38.6%) por lo que las diferencias no resultaron significativas ( $p=0.225$  CU vs. GC,  $p=0.620$  CU vs. EC y  $p=0.427$  EC vs. GC).

	Meteorismo		Dolor abdominal		Diarrea	
	Test	24h	Test	24h	Test	24h
GC (n=7)	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0	4 (57.1)
CU (n=29)	13 (44.8) <sup>&amp;</sup>	14 (48.3)	10 (34.5)	16 (55.2)*	1 (3.4)	9 (31.0)
EC (n=44)	8 (18.2)	28 (63.6)	10 (22.7)	23 (52.3)*	1 (2.3)	17 (38.6)

*Tabla XVII. Prevalencia de meteorismo, dolor abdominal y/o diarrea en sujetos sanos, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn durante la realización del test de lactosa y en las 24 horas posteriores. El valor absoluto indica el número de casos y el paréntesis los porcentajes de pacientes y sujetos sanos. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control; <sup>&</sup>  $p < 0.05$  vs. EC*

Cuando analizamos los síntomas en la fructosa, al igual que en la lactosa, no hubo en el grupo control ningún sujeto de los cuatro con intolerancia que refiriese presencia de síntomas basales, en la colitis ulcerosa fueron 6/18 (33.3%) y 13/34 en la enfermedad de Crohn (38.2%). Las diferencias entre ellos no fueron significativas ( $p=0.541$  CU vs. GC,  $p=0.278$  EC vs. GC y  $p=0.771$  CU vs. EC).

En las tres horas en que se realiza el test de fructosa, la prevalencia de síntomas de meteorismo fue del 50.0% en el grupo control (2/4), 27.8% en la colitis ulcerosa (5/18) y 41.2% en la enfermedad de Crohn (14/34), por lo que las diferencias no fueron significativas ( $p=0.565$  CU vs. GC,  $p=1.000$  EC vs. GC y  $p=0.382$  CU vs. EC). El dolor abdominal fue causa de intolerancia en el 25% de sujetos del grupo control, mientras que en la colitis ulcerosa fue del 50% y del 35.3% en la enfermedad de Crohn, sin alcanzar significación estadística ( $p=0.594$  CU vs. GC,  $p=1.000$  EC vs. GC y  $p=0.378$  CU vs. EC). La diarrea como síntoma sólo se manifestó en 6 enfermos de Crohn (17.6%) y en ningún individuo del grupo control ni de colitis ulcerosa (Tabla XVIII).

Durante las siguientes 24 h al test de fructosa ningún individuo del grupo control manifestó haber tenido síntomas de meteorismo, mientras que sí lo experimentaron el 50% de los pacientes con colitis ulcerosa y el 55.9% de los enfermos de Crohn aunque las diferencias no llegaron a alcanzar límites de significatividad estadística ( $p=0.115$  CU vs. GC,  $p=0.105$  EC vs. GC y  $p=0.774$  CU vs. EC). El dolor abdominal tampoco estuvo presente en el grupo control, pero sí en el 55.6% de los individuos con colitis ulcerosa y en el 47.1% de los de enfermedad de Crohn sin alcanzar diferencias significativas

( $p=0.096$  CU vs. GC,  $p=0.124$  EC vs. GC y  $p=0.771$  CU vs. EC). En el grupo control se dio un caso de diarrea (25.0%), 5 casos en el grupo de colitis ulcerosa (27.8%) y 14 casos en el grupo de enfermedad de Crohn (41.2%) por lo que las diferencias no fueron significativas ( $p=1.000$  CU vs. GC,  $p=1.000$  EC vs. GC y  $p=0.382$  CU vs. EC).

	Meteorismo		Dolor abdominal		Diarrea	
	Test	24h	Test	24h	Test	24h
GC (n=4)	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)
CU (n=18)	5 (27.8)	9 (50.0)	9 (50.0)	10 (55.6)	0	5 (27.8)
EC (n=34)	14 (41.2)	19 (55.9)	12 (35.3)	16 (47.1)	6 (17.6)	14 (41.2)

*Tabla XVIII. Prevalencia de meteorismo, dolor abdominal y/o diarrea en sujetos sanos, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn durante la realización del test de fructosa y en las 24 horas posteriores. El valor absoluto indica el número de casos y el paréntesis los porcentajes de pacientes y sujetos sanos.*

## 5. INTERRELACIÓN MALABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LACTOSA Y FRUCTOSA

La relación que pueda existir entre la aparición de intolerancia en cualquier momento de la prueba, es decir, tanto durante las 3 horas del test como en las 24 horas siguientes, con la existencia o no de malabsorción a la lactosa o fructosa se expresa en las tablas XIX y XX para los 3 grupos.

En el caso de la lactosa, de los 9 voluntarios sanos en los que el test de malabsorción de lactosa resultó positivo, 6 de ellos (66.7%) manifestaron presencia de síntomas (malabsorción con intolerancia). En la colitis ulcerosa esta prevalencia fue de un 73.3% y de un 74.1% en la enfermedad de Crohn, no se encontraron diferencias significativas en ningún caso ( $p=1.000$  GC vs. CU;  $p=0.686$  GC vs. EC y  $p=1.000$  CU vs. EC).

La presencia de síntomas sin existir malabsorción demostrada mediante el test (intolerancia sin malabsorción) fue de sólo un caso del total de intolerantes para el grupo de los voluntarios sanos (14.3%), mientras que en la colitis ulcerosa fue del

62.1% y del 54.5% en la enfermedad de Crohn, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en la colitis ulcerosa respecto al grupo control ( $p=0.037$ ). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de enfermos ( $p=0.630$ ) ni entre los pacientes con enfermedad de Crohn y el grupo control ( $p=0.099$ ).

	Lactosa	
	Malabsorción con intolerancia	Intolerancia sin malabsorción
Grupo control	6/9 (66.7%)	1/7 (14.3%)
Colitis ulcerosa	11/15 (73.3%)	18/29 (62.1%) *
Enfermedad de Crohn	20/27 (74.1%)	24/44 (54.5%)

*TABLA XIX. Prevalencia de malabsorción de lactosa con intolerancia y de intolerancia sin malabsorción en sujetos sanos, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. En la primera columna el numerador indica individuos con malabsorción e intolerancia y el denominador el número total de individuos con malabsorción. En la segunda columna el numerador indica individuos con intolerancia sin malabsorción y el denominador el número total de individuos con intolerancia. \*  $p < 0.05$  vs. GC*

La malabsorción de la fructosa acompañada de intolerancia se manifestó en el 60% de los sujetos del grupo control con malabsorción, en el 60% de los pacientes con colitis ulcerosa y en el 54.1% de los pacientes con enfermedad de Crohn, no se alcanzaron diferencias significativas en ningún caso ( $p=1.000$  en los tres análisis).

La presencia de intolerancia a la fructosa sin malabsorción demostrada fue mayor en el caso de los sujetos con colitis ulcerosa (83.3%) frente al grupo control en el que fue del 25% (sólo un caso) y frente al 41.2% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Las diferencias alcanzadas fueron estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes con colitis ulcerosa ( $p=0.046$ ) y entre los dos grupos de enfermos ( $p=0.007$ ), pero no entre los grupos control y enfermedad de Crohn ( $p=1.000$ ).

	Fructosa	Fructosa
	Malabsorción con intolerancia	Intolerancia sin malabsorción
Grupo control	3/5 (60%)	1/4 (25%)
Colitis ulcerosa	3/5 (60%)	15/18 (83.3%) * &
Enfermedad de Crohn	20/37 (54.1%)	14/34 (41.2%)

*TABLA XX. Prevalencia de malabsorción de fructosa con intolerancia y de intolerancia sin malabsorción en sujetos sanos, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. En la primera columna el numerador indica individuos con malabsorción e intolerancia y el denominador el número total de individuos con malabsorción. En la segunda columna el numerador indica individuos con intolerancia sin malabsorción y el denominador el número total de individuos con intolerancia.\*  $p < 0.05$  vs. GC; &  $p < 0.05$  vs. EC*

## 6. ANÁLISIS DEL H<sub>2</sub> EN EL AIRE ESPIRADO EN LA MALABSORCIÓN

Cuando comparamos las medias de los valores de H<sub>2</sub><sub>máx</sub>, AUC, tH<sub>2</sub><sub>máx</sub> y TTOC de las pruebas de malabsorción positivas entre los distintos grupos del estudio (Tabla XXI), no encontramos diferencias significativas respecto al grupo control en ningún caso.

	LACTOSA			FRUCTOSA		
	GC (9)	CU (15)	EC (27)	GC (5)	CU (5)	EC (37)
H <sub>2</sub> <sub>máx</sub> (ppm)	53 ± 29	50 ± 30	51 ± 31	32 ± 11	48 ± 21	40 ± 21
AUC (ppm x min.)	4653 ± 2903	4531 ± 3440	4888 ± 3393	2776 ± 1467	5198 ± 1854	4540 ± 2509
tH <sub>2</sub> <sub>máx</sub> (min.)	130 ± 47	142 ± 37	154 ± 32	75 ± 40	78 ± 17	108 ± 41
TTOC (min.)	117 ± 38	114 ± 41	104 ± 46	96 ± 39	54 ± 13	75 ± 32

*TABLA XXI. Medias de los valores de H<sub>2</sub><sub>máx</sub>, AUC, tH<sub>2</sub><sub>máx</sub> y TTOC en grupo control y pacientes con colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn. Entre paréntesis número de pacientes y sujetos sanos.*

Comparando estos parámetros dentro de cada grupo entre sujetos sintomáticos y asintomáticos para cada azúcar, se observaron diferencias significativas en el grupo control entre los sujetos con malabsorción e intolerancia (n = 2) y aquellos con

malabsorción y no intolerancia (n = 3) para el  $H_{2\text{máx}}$  de la prueba de fructosa ( $43.5 \pm 2.1$  vs.  $24.3 \pm 2.3$  ppm,  $p \leq 0.003$ ). No se hallaron diferencias significativas en el caso de la lactosa.

En los pacientes con colitis ulcerosa las mayores diferencias se encontraron en el  $tH_{2\text{máx}}$  de la prueba de fructosa, entre el único sujeto con malabsorción e intolerancia y la media de los cuatro individuos sin intolerancia ( $120.0$  vs.  $67.5 \pm 15.0$  min., respectivamente). Ninguna diferencia se obtuvo para los valores pertenecientes a la prueba de lactosa.

Para los pacientes con enfermedad de Crohn fue en la prueba de lactosa y en los pacientes con intolerancia en las 24h posteriores al test cuando obtuvimos diferencias significativas. Entre los enfermos con malabsorción y sintomáticos (n = 17) y asintomáticos (n = 10) los valores para el  $tH_{2\text{máx}}$  fueron  $167.6 \pm 18.5$  vs.  $132.0 \pm 37.9$  min.  $p \leq 0.003$ . En la prueba de fructosa no se encontraron diferencias significativas para ningún parámetro.

## **7. TIEMPO DE TRÁNSITO ORO-CECAL**

En el grupo control un individuo no pudo completar la prueba con lactulosa por lo que el número de sujetos pasó de 35 a 34. En el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn tampoco pudo completarla un individuo, además de ser imposible de valorar el TTOC en tres de ellos debido a la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, por lo tanto el número final de estudios valorables fue de 71.

El tiempo de tránsito oro-cecal en el grupo control fue de  $100.59 \pm 33.75$  minutos, el rango osciló entre 30 y 180 min. y los percentiles 25 y 75 fueron 90 y 120 min., respectivamente. Así pues, según los percentiles 25 y 75 quedaron establecidos como TTOC normales los comprendidos entre 90 y 120 min., ambos inclusive. Los TTOC inferiores a 90 min. fueron considerados como rápidos y los superiores a 120 min. como lentos.

En los pacientes con colitis ulcerosa 31 sujetos (50.8 %) presentaron un TTOC normal, 24 de ellos (39.4 %) un TTOC lento y 6 (9.8%) de ellos un TTOC rápido respecto al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.017$ ). En 38 enfermos de Crohn (53.5 %) el TTOC fue normal, rápido en 11 individuos (15.5%) ( $p=1.000$ ) y retardado en 22 de ellos (31.0%) sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control ( $p=0.169$ ). Al comparar la prevalencia de TTOC lento, normal o rápido entre los dos tipos de pacientes con EICI no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.222$ ) (Tabla XXII).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=34)	6 (17.6%)	23 (67.6%)	5 (14.7%)
Colitis ulcerosa (n=61)*	6 (9.8%)	31 (50.8%)	24 (39.4%)
Enfermedad de Crohn (n=71)	11 (15.5%)	38 (53.5%)	22 (31.0%)

*Tabla XXII. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en los 3 grupos. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control*

Si subdividimos el grupo de pacientes de acuerdo con la localización de la colitis ulcerosa (Tabla XXIII), la prevalencia de TTOC rápido es similar a la del grupo control en los tres subgrupos, mientras que el TTOC lento parece ser más frecuente en pacientes con afectación izquierda-extensa (12 individuos, 48.0 %), seguido de la afectación distal (7 sujetos, 43.8 %) y en menor porcentaje en la afectación de todo el colon (5 enfermos, 25 %). Las diferencias fueron significativas respecto al grupo control en la afectación izquierda extensa ( $p=0.011$ ), pero no en la distal ( $p=0.075$ ) ni en la pancolitis ( $p=0.274$ ). Tampoco se observan diferencias en la prevalencia de TTOC rápido, normal o lento entre los distintos tramos afectados de colitis ulcerosa: colitis distal vs. colitis izquierda-extensa ( $p=0.680$ ) y vs. pancolitis ( $p=0.447$ ), y colitis izquierda-extensa vs. pancolitis ( $p=0.183$ ).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=34)	6 (17.6%)	23 (67.6%)	5 (14.7%)
Colitis ulcerosa (n=61)*	6 (9.8%)	31 (50.8%)	24 (39.4%)
Colitis distal (n=16)	2 (12.5%)	7 (43.8%)	7 (43.8%)
Colitis izq.-extensa (n=25)*	2 (8.0%)	11 (44.0%)	12 (48.0%)
Pancolitis (n=20)	2 (10.0%)	13 (65.0%)	5 (25.0%)

*Tabla XXIII. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en los pacientes con colitis ulcerosa según la localización de la enfermedad. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control.*

De los enfermos de Crohn con resección de la válvula íleo-cecal (Tabla XXIV), 6 (21.4%) presentaron un TTOC rápido y 9 (32.1%) un TTOC más lento que el grupo control ( $p=0.412$ ), mientras que en los pacientes sin cirugía previa fue rápido en 5 (11.6%) y lento en 13 de ellos, el 30.2 % ( $p = 0.124$  vs. grupo control). No se alcanzaron diferencias significativas en ninguno de estos casos ni tampoco al comparar los pacientes con y sin válvula entre sí ( $p=0.627$ ).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=34)	6 (17.6%)	23 (67.6%)	5 (14.7%)
Enfermedad de Crohn (n=71)	11 (15.5%)	38 (53.5%)	22 (31.0%)
Resección íleo-cecal (n=28)	6 (21.4%)	13 (46.4%)	9 (32.1%)
No cirugía (n=43)	5 (11.6%)	25 (58.1%)	13 (30.2%)

*Tabla XXIV. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con enfermedad de Crohn según la existencia o no de cirugía.*

El estudio de la prevalencia de TTOC rápido, normal o lento en pacientes con enfermedad de Crohn subdivididos según la zona afecta (Tabla XXV), ha demostrado un TTOC rápido en 2 pacientes (50 %) y lento en otros 2 pacientes (50 %) con afectación del tracto gastrointestinal alto, pero no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control ( $p=0.930$ ). En 4 (12.1%) pacientes con afectación ileal el TTOC fue rápido y lento en 13 (39.4 %) ( $p=0.053$  vs. grupo control). En los pacientes con afectación íleo-colónica resultó rápido en 5 (18.5%) y lento en 6 (22.2 %) ( $p=0.670$ ). En los pacientes con afectación colónica exclusivamente no hubo casos de TTOC rápido y sólo uno (14.3%) de lento ( $p=0.449$ ). Cuando comparamos los distintos subgrupos entre sí tampoco obtenemos diferencias

significativas entre ellos: pacientes con afectación del tramo GI alto frente al subgrupo con íleo-colon ( $p=0.922$ ), vs. íleon-terminal ( $p=0.476$ ) y vs. colon solamente ( $p=0.745$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=0.174$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=0.621$ ) y, por último, íleo-colon vs. colon ( $p=0.678$ ).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=34)	6 (17.6%)	23 (67.6%)	5 (14.7%)
Enfermedad de Crohn (n=71)	11 (15.5%)	38 (53.5%)	22 (31.0%)
Tracto GI alto (n=4)	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)
Íleon terminal (n=33)	4 (12.1%)	16 (48.5%)	13 (39.4%)
Íleo-colon (n=27)	5 (18.5%)	16 (59.3%)	6 (22.2%)
Colon (n=7)	0	6 (85.7%)	1 (14.3%)

*Tabla XXV. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con enfermedad de Crohn según la localización de la enfermedad.*

Teniendo en cuenta la subdivisión según el patrón fenotípico (Tabla XXVI), la prevalencia de TTOC rápido parece ser similar a la del grupo control, mientras que el TTOC lento parece ser más frecuente en los patrones inflamatorio y estenosante, 36% y 40 % respectivamente, pero sin alcanzar diferencias significativas respecto al grupo control ( $p=0.101$  y  $p=0.215$ , respectivamente). En el patrón penetrante el porcentaje de TTOC lento fue menor, 5 pacientes (19.2 %) presentaron un TTOC retardado y 4 (15.4%) más rápido respecto al grupo control ( $p=0.655$ ). Tampoco hay diferencias en la prevalencia al comparar los distintos patrones: patrón inflamatorio vs. estenosante ( $p=0.850$ ) y vs. penetrante ( $p=0.256$ ), y patrón estenosante vs. penetrante ( $p=0.421$ ).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=34)	6 (17.6%)	23 (67.6%)	5 (14.7%)
Enfermedad de Crohn (n=71)	11 (15.5%)	38 (53.5%)	22 (31.0%)
Inflamatorio (n=25)	3 (12.0%)	13 (52%)	9 (36.0%)
Estenosante (n=20)	4 (20.0%)	8 (40.0%)	8 (40.0%)
Penetrante (n=26)	4 (15.4%)	17 (65.4%)	5 (19.2%)

*Tabla XXVI. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con enfermedad de Crohn según el patrón fenotípico (%).*

La existencia de actividad inflamatoria leve en el momento del estudio no parece afectar al TTOC en el caso de la colitis ulcerosa (Tabla XXVII). La prevalencia de TTOC rápido fue inferior a la del grupo control en los dos subgrupos. El TTOC lento en los pacientes que no presentaban actividad fue similar a la de aquellos con actividad leve ( $p=0.865$ ), pero superior a la del grupo control alcanzándose diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.035$  y  $p=0.043$ , inactivos y con actividad leve, respectivamente).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=34)	6 (17.6%)	23 (67.6%)	5 (14.7%)
Colitis ulcerosa (n=61)*	6 (9.8%)	31 (50.8%)	24 (39.4%)
Sin actividad (n=42)*	5 (11.9%)	20 (47.6%)	17 (40.5%)
Actividad leve (n=19)*	1 (5.3%)	11 (57.9%)	7 (36.8%)

*Tabla XXVII. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con colitis ulcerosa según la actividad en el momento del estudio. \*  $p < 0.05$  vs. grupo control*

En los pacientes con enfermedad de Crohn la existencia o no de actividad inflamatoria durante el estudio dio lugar a una prevalencia similar a la del grupo control de TTOC rápido y a una mayor prevalencia de TTOC lento, aunque las diferencias no fueron significativas ( $p=0.185$  y  $p=0.342$ , con y sin actividad respectivamente). Entre el subgrupo con actividad leve y los pacientes sin actividad la diferencia en la prevalencia de TTOC lento tampoco fue significativa ( $p=0.947$ ) (Tabla XXVIII).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=34)	6 (17.6%)	23 (67.6%)	5 (14.7%)
Enfermedad de Crohn (n=71)	11 (15.5%)	38 (53.5%)	22 (31.0%)
Sin actividad (n=59)	9 (15.3%)	32 (54.2%)	18 (30.5%)
Actividad leve (n=12)	2 (16.7%)	6 (50.0%)	4 (33.3%)

*Tabla XXVIII. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con enfermedad de Crohn según la actividad en el momento del estudio.*

### a) Interrelación del tiempo de tránsito intestinal con la malabsorción y la intolerancia a lactosa y fructosa

Al analizar la posible interrelación entre el tiempo de tránsito intestinal y la existencia o no de malabsorción y/o intolerancia para el test de la lactosa en los pacientes con colitis ulcerosa (Tabla XXIX) obtuvimos mayor prevalencia de TTOC lento en los pacientes que absorben la lactosa y mayor prevalencia de TTOC rápido en aquéllos con malabsorción, pero sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.112$ ). Entre los pacientes con intolerancia durante el test de lactosa y en las 24 horas posteriores la prevalencia de TTOC rápido fue mayor, aunque tampoco alcanzó diferencias significativas ( $p=0.369$  y  $p=0.138$ , respectivamente).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Malabsorción lactosa negativa (n=46)	3 (6.5%)	23 (50.0%)	20 (43.5%)
Malabsorción lactosa positiva (n=15)	3 (20.0%)	8 (53.3%)	4 (26.7%)
Intolerancia test asintomático (n=44)	3 (6.8%)	23 (52.3%)	18 (40.9%)
Intolerancia test sintomático (n=17)	3 (17.6%)	8 (47.1%)	6 (35.3%)
Intolerancia 24h asintomático (n=35)	2 (5.7%)	17 (48.6%)	16 (45.7%)
Intolerancia 24h sintomático (n=26)	4 (15.4%)	14 (53.8%)	8 (30.8%)

*Tabla XXIX. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con colitis ulcerosa según la existencia o no de malabsorción y/o intolerancia durante el test de lactosa y en las 24h posteriores.*

Este mismo análisis en la colitis ulcerosa, pero para el test de la fructosa dio como resultado mayores diferencias (Tabla XXX). En el caso de existencia de malabsorción no encontramos ningún caso de TTOC lento, en cambio 2 de los 5 (40.0%) presentaron un TTOC rápido frente a un 7.1% de los pacientes con buena absorción ( $p=0.011$ ). En el 33.3% de pacientes con intolerancia a la fructosa durante el test el TTOC fue también rápido frente a el 5.8% de los asintomáticos ( $p=0.001$ ). En los pacientes con intolerancia a la fructosa en las 24h, la prevalencia de TTOC rápido fue mayor a la de los asintomáticos y la de TTOC lento menor ( $p=0.050$ ). En los tres análisis las diferencias son estadísticamente significativas.

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Malabsorción fructosa negativa (n=56)	4 (7.1%)	28 (50.0%)	24 (42.9%)
Malabsorción fructosa positiva (n=5)*	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0
Intolerancia test asintomático (n=52)	3 (5.8%)	25 (48.1%)	24 (46.2%)
Intolerancia test sintomático (n=9) *	3 (33.3%)	6 (66.7%)	0
Intolerancia 24h asintomático (n=47)	3 (6.4%)	23 (48.9%)	21 (44.7%)
Intolerancia 24h sintomático (n=14) *	3 (21.4%)	8 (57.1%)	3 (21.4%)

*Tabla XXX. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con colitis ulcerosa según la existencia o no de malabsorción y/o intolerancia durante el test de fructosa y en las 24h posteriores.*

Cuando analizamos la posible interrelación entre el TTOC y la malabsorción y/o intolerancia a la lactosa en la enfermedad de Crohn (Tabla XXXI) observamos prevalencias muy similares entre pacientes con y sin malabsorción ( $p=0.486$ ), con intolerancia durante el test y asintomáticos ( $p=0.995$ ) y con y sin intolerancia en las 24h posteriores al test ( $p=0.246$ ).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Malabsorción lactosa negativa (n=46)	6 (13.0%)	25 (54.3%)	15 (32.6%)
Malabsorción lactosa positiva (n=25)	5 (20.0%)	13 (52.0%)	7 (28.0%)
Intolerancia test asintomático (n=58)	9 (15.5%)	31 (53.4%)	18 (31.0%)
Intolerancia test sintomático (n=13)	2 (15.4%)	7 (53.8%)	4 (30.8%)
Intolerancia 24h asintomático (n=34)	5 (14.7%)	22 (64.7%)	7 (20.6%)
Intolerancia 24h sintomático (n=37)	6 (16.2%)	16 (43.2%)	15 (40.5%)

*Tabla XXXI. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con enfermedad de Crohn según la existencia o no de malabsorción y/o intolerancia durante el test de lactosa y en las 24h posteriores.*

En el análisis para el test de la fructosa (Tabla XXXII) la prevalencia de TTOC rápido fue del 22.9% en los pacientes con malabsorción frente al 8.3% de aquellos que sí absorben la fructosa, pero sin diferencias significativas ( $p=0.116$ ). En los pacientes con intolerancia durante el test no se dio ningún caso de TTOC rápido frente al 20.8% de los pacientes asintomáticos, en cambio la prevalencia de TTOC lento fue similar ( $p=0.086$ ). Entre los pacientes con y sin intolerancia en las 24h posteriores no hubo diferencias significativas ( $p=0.902$ ).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Malabsorción fructosa negativa (n=36)	3 (8.3%)	20 (55.6%)	13 (36.1%)
Malabsorción fructosa positiva (n=35)	8 (22.9%)	18 (51.4%)	9 (25.7%)
Intolerancia test asintomático (n=53)	11 (20.8%)	27 (50.9%)	15 (28.3%)
Intolerancia test sintomático (n=18)	0	11 (61.1%)	7 (38.9%)
Intolerancia 24h asintomático (n=43)	7 (16.3%)	22 (51.2%)	14 (32.6%)
Intolerancia 24h sintomático (n=28)	4 (14.3%)	16 (57.1%)	8 (28.6%)

*Tabla XXXII. Prevalencia de TTOC rápido, normal y lento en pacientes con enfermedad de Crohn según la existencia o no de malabsorción y/o intolerancia durante el test de fructosa y en las 24h posteriores.*

## 8. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

En el grupo control sólo se ha detectado un sujeto con sobrecrecimiento bacteriano (2.9%), mientras que esta circunstancia se eleva a 8 pacientes (13.1%) con colitis ulcerosa y a 17 pacientes (23%) con enfermedad de Crohn. Sólo se observan diferencias significativas estadísticamente entre los voluntarios sanos y pacientes con enfermedad de Crohn ( $p=0.011$ ), pero no en el caso de la colitis ulcerosa frente al grupo control ( $p=0.151$ ) ni entre los dos grupos de pacientes con EICI ( $p=0.183$ ).

Si analizamos la existencia de sobrecrecimiento bacteriano por la extensión de la colitis ulcerosa, se observa que aparece en un paciente con afectación distal (6.3 %), en 2 con afectación izquierda-extensa (8.0 %) y en 5 con pancolitis (25.0 %); sólo se detectan diferencias significativas estadísticamente entre este último grupo y los voluntarios sanos ( $p=0.542$ ,  $p=0.569$  y  $p=0.022$ , distal, izquierda-extensa y pancolitis, respectivamente). Cuando analizamos la presencia de sobrecrecimiento bacteriano entre las distintas localizaciones no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellas: colitis distal vs. colitis izquierda-extensa ( $p=1.000$ ) y vs. pancolitis ( $p=0.196$ ), y colitis izquierda-extensa vs. pancolitis ( $p=0.214$ ).

El tramo digestivo afecto en la enfermedad de Crohn también influye en la presencia de sobrecrecimiento bacteriano respecto al grupo control, ya que 2/4 pacientes (50%) con afectación del tracto digestivo superior, 8/36 pacientes (22.2%) con

afectación del íleon terminal y 6/27 pacientes (22.2%) con afectación ileocolónica presentan sobrecrecimiento bacteriano con diferencias estadísticamente significativas respecto al observado en el grupo control ( $p=0.025$ ,  $p=0.028$  y  $p=0.037$ , respectivamente). En caso de afectación exclusivamente colónica sólo un paciente (14.3%) ha presentado sobrecrecimiento bacteriano ( $p=0.316$  vs. grupo control). La prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en las diferentes localizaciones es bastante similar por lo que al analizarlas entre ellas no encontramos diferencias estadísticamente significativas: grupo con afectación del tracto GI alto vs. íleon-terminal ( $p=0.256$ ), vs. íleo-colon ( $p=0.268$ ) y vs. colon solamente ( $p=0.491$ ); íleon-terminal vs. íleo-colon ( $p=1.000$ ) y vs. colon exclusivamente ( $p=1.000$ ) y, por último, íleo-colon vs. colon ( $p=1.000$ ).

La resección de la válvula ileocecal determina sobrecrecimiento bacteriano respecto al grupo control (9/30 pacientes vs. 1/35 voluntarios sanos,  $p=0.004$ ), mientras que en los pacientes con persistencia de la válvula ileocecal se ha detectado sobrecrecimiento bacteriano en 8/45 (18.2%) sin alcanzar significatividad estadística respecto a los sujetos del grupo control ( $p=0.070$ ). Entre los pacientes con y sin la válvula no existen diferencias significativas ( $p=0.270$ ).

En 6/22 pacientes (27.3%) con patrón estenosante y en 7/27 pacientes (25.9%) con patrón penetrante se ha detectado sobrecrecimiento bacteriano con diferencias significativas respecto al grupo control ( $p=0.012$  y  $p=0.017$ , respectivamente); por el contrario la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en los pacientes con patrón inflamatorio (4/25, 16%) fue similar a la obtenida en el grupo control ( $p=0.152$ ). Los porcentajes de presencia de sobrecrecimiento bacteriano en cada patrón fenotípico son muy similares entre ellos, por lo que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al compararlos: patrón inflamatorio vs. estenosante ( $p=0.480$ ) y vs. penetrante ( $p=0.503$ ), y patrón estenosante vs. penetrante ( $p=1.000$ ).

La presencia de sobrecrecimiento bacteriano en función de la actividad inflamatoria en el momento del estudio en los pacientes con colitis ulcerosa dio como resultado 4/42 pacientes inactivos (9.5%) y 4/19 pacientes con actividad leve (21.1%), dando lugar a diferencias significativas respecto al grupo control en este último caso

( $p=0.050$ ), pero no para los pacientes sin actividad ( $p=0.373$ ) ni entre los dos subgrupos de pacientes ( $p=0.241$ ).

En los sujetos con enfermedad de Crohn, la prevalencia de presencia de sobrecrecimiento bacteriano fue mayor en los pacientes sin actividad inflamatoria 16/62 (25.8%) que en los pacientes que presentaban una actividad leve, en los que sólo se dio en 1/12 (8.3%), alcanzando diferencias estadísticamente significativas en el primer caso respecto al grupo control ( $p=0.005$  y  $p=0.458$ , respectivamente), pero no entre ellos ( $p=0.274$ ).

### **8.1. Interrelación sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción de lactosa y fructosa**

Cuando analizamos la posible relación entre la presencia de sobrecrecimiento bacteriano y la existencia de malabsorción a lactosa y/o fructosa observamos que en el único caso de sobrecrecimiento dentro del grupo control no se da ningún tipo de malabsorción (Tabla XXXIII). En los pacientes con colitis ulcerosa y sobrecrecimiento bacteriano la malabsorción de lactosa está presente en un 25.0% de sujetos ( $p=1.000$  vs. GC) frente a un 47.1% en la enfermedad de Crohn ( $p=0.388$  vs. CU y  $p=1.000$  vs. GC). La presencia de sobrecrecimiento bacteriano y malabsorción de fructosa ocurre en el 12.5% de sujetos con colitis ulcerosa ( $p= 1.000$  vs. GC), mientras que en la enfermedad de Crohn es del 64.7% ( $p= 0.030$  vs. CU y  $0.389$  vs. GC), alcanzando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes con EICI. Sólo en los enfermos de Crohn encontramos presencia de sobrecrecimiento bacteriano al mismo tiempo que malabsorción de ambos azúcares (41.2%;  $p=1.000$  vs. GC y  $p=0.057$  vs. CU). La prevalencia de malabsorción de alguno de los azúcares cuando existe un sobrecrecimiento bacteriano es del 37.5% en la colitis ulcerosa ( $p=1.000$  vs. GC) y del 70.6% en la enfermedad de Crohn ( $p=0.333$  vs. GC y  $p=0.194$  vs. CU).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Grupo control (n=1)	0	0	0	0
Colitis ulcerosa (n=8)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	3 (37.5%)
Enfermedad de Crohn (n=17)	8 (47.1%)	11 (64.7%) <sup>&amp;</sup>	7 (41.2%)	12 (70.6%)

*Tabla XXXIII. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en grupo control y pacientes con enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa que presentan sobrecrecimiento bacteriano.*  
&  $p=0.030$  vs. CU

Cuando comparamos la prevalencia de malabsorción a lactosa y/o fructosa dentro del grupo de enfermos con colitis ulcerosa entre pacientes con presencia o no de sobrecrecimiento bacteriano (Tabla XXXIV) observamos resultados similares sin diferencias estadísticamente significativas en ningún caso ( $p=1.000$  para la lactosa,  $p=0.518$  para la fructosa,  $p=1.000$  para ambas y  $p=0.695$  para alguno de los azúcares).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Colitis ulcerosa sin SB (n=53)	13 (24.5%)	4 (7.5%)	1 (1.9%)	16 (30.2%)
Colitis ulcerosa con SB (n=8)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	0	3 (37.5%)

*Tabla XXXIV. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con colitis ulcerosa con y sin sobrecrecimiento bacteriano.*

En el caso de los pacientes con enfermedad de Crohn y presencia o no de sobrecrecimiento bacteriano (Tabla XXXV) la prevalencia de malabsorción es similar en ambos subgrupos para todos los azúcares ( $p=0.389$  para la lactosa,  $p=0.176$  para la fructosa y  $p=0.774$  para alguno de ellos), excepto en el caso de la malabsorción a lactosa y fructosa al mismo tiempo en que es mayor para los enfermos con sobrecrecimiento bacteriano y la diferencia alcanza significatividad estadística ( $p=0.040$ ).

	Lactosa	Fructosa	Ambas	Alguna
Enfermedad de Crohn sin SB (n=58)	19 (32.8%)	26 (44.8%)	9 (15.5%)	37 (63.8%)
Enfermedad de Crohn con SB (n=17)	8 (47.1%)	11 (64.7%)	7 (41.2%)*	12 (70.6%)

*Tabla XXXV. Malabsorción de lactosa y/o fructosa en pacientes con enfermedad de Crohn con y sin sobrecrecimiento bacteriano. \*  $p=0.040$*

## 8.2. Interrelación sobrecrecimiento bacteriano e intolerancia a lactosa y fructosa

Al analizar cómo afecta la existencia de sobrecrecimiento bacteriano a la presencia de intolerancia a lactosa o fructosa durante o en las 24h posteriores al test los resultados fueron similares en todos los casos (Tabla XXXVI). Al igual que en la malabsorción, el único sujeto sano con sobrecrecimiento no experimentó molestias en ninguna prueba. La intolerancia a la lactosa durante el test cuando existe SB se dio en el 25.0% de los pacientes con colitis ulcerosa ( $p=1.000$  vs. GC) y en el 41.2% de aquellos con enfermedad de Crohn ( $p=1.000$  vs. GC y  $p=0.661$  vs. CU), mientras que en las 24h posteriores fue del 50.0% en la colitis ulcerosa ( $p=1.000$  vs. GC) y del 64.7% en la enfermedad de Crohn ( $p=0.389$  vs. GC y  $p=0.667$  vs. CU). La prevalencia de intolerancia a la fructosa durante el test cuando existe un sobrecrecimiento bacteriano fue del 12.5% en la colitis ulcerosa ( $p=1.000$  vs. GC) y del 35.3% en la enfermedad de Crohn ( $p=1.000$  vs. GC y  $p=0.362$  vs. CU); en las 24h posteriores, el 12.5% de pacientes con colitis ulcerosa ( $p=1.000$  vs. GC) y el 41.2% de pacientes con enfermedad de Crohn ( $p=1.000$  vs. GC y  $p=0.205$  vs. CU) presentaron intolerancia.

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Grupo control (n=1)	0	0	0	0
Colitis ulcerosa (n=8)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Enfermedad de Crohn (n=17)	7 (41.2%)	11 (64.7%)	6 (35.3%)	7 (41.2%)

*Tabla XXXVI. Intolerancia a lactosa y fructosa durante la realización del test y en las 24 horas posteriores en sujetos sanos, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn que presentan sobrecrecimiento bacteriano.*

Al comparar la prevalencia de intolerancia entre los enfermos de colitis ulcerosa con presencia o no de sobrecrecimiento bacteriano no se detectan diferencias estadísticamente significativas en ninguna ocasión ( $p=1.000$ ,  $p=0.713$ ,  $p=1.000$  y  $p=0.668$  para la intolerancia a la lactosa durante el test, en las 24h posteriores, la intolerancia a la fructosa durante el test y en las 24h posteriores, respectivamente) (Tabla XXXVII).

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Colitis ulcerosa sin SB (n=53)	15 (28.3%)	22 (41.5%)	8 (15.1%)	13 (24.5%)
Colitis ulcerosa con SB (n=8)	2 (25.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)

*Tabla XXXVII. Intolerancia a lactosa y fructosa durante la realización del test y en las 24 horas posteriores en pacientes con colitis ulcerosa con y sin sobrecrecimiento bacteriano.*

En los pacientes con enfermedad de Crohn con y sin SB, la intolerancia a la lactosa durante el test fue mayor en aquéllos que presentaban sobrecrecimiento bacteriano alcanzando diferencia significativa ( $p=0.012$ ). En el resto de casos de intolerancia las prevalencias fueron más parecidas sin obtener diferencias significativas estadísticamente ( $p=0.271$  para la lactosa en las 24h,  $p=0.367$  para la fructosa durante el test y  $p=1.000$  en las 24h). (Tabla XXXVIII)

	Lactosa test	Lactosa 24h	Fructosa test	Fructosa 24h
Enfermedad de Crohn sin SB (n=58)	7 (12.1%)	27 (46.6%)	14 (24.1%)	23 (39.7%)
Enfermedad de Crohn con SB (n=17)	7 (41.2%)*	11 (64.7%)	6 (35.3%)	7 (41.2%)

*Tabla XXXVIII. Intolerancia a lactosa y fructosa durante la realización del test y en las 24 horas posteriores en pacientes con enfermedad de Crohn con y sin sobrecrecimiento bacteriano. \*  $p=0.012$*

### 8.3. Interrelación sobrecrecimiento bacteriano y tiempo de tránsito oro-cecal

La presencia de sobrecrecimiento bacteriano no tuvo demasiada influencia sobre el TTOC. En el grupo control, el único caso de SB obtuvo un TTOC clasificado como lento. En la colitis ulcerosa la prevalencia de SB junto a un TTOC alargado fue del 62.5%, mayor que la de TTOC normal (37.5%) y no se dio ningún caso de TTOC rápido. En la enfermedad de Crohn las prevalencias de TTOC normal y lento fueron similares (47.6% y 40.5%, respectivamente), mientras que la de TTOC rápido fue menor (11.9%). No observamos diferencias significativas entre los dos grupos de enfermos ( $p=0.202$ ). (Tabla XXXIX)

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Grupo control (n=1)	0	0	1
Colitis ulcerosa (n=8)	0	3 (37.5%)	5 (62.5%)
Enfermedad de Crohn (n=14)	3 (11.9%)	5 (47.6%)	6 (40.5%)

*Tabla XXXIX. TTOC normal o lento en sujetos sanos, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn que presentan sobrecrecimiento bacteriano.*

Al analizar la influencia de la presencia o no de sobrecrecimiento bacteriano sobre el tiempo de tránsito oro-cecal en los pacientes con colitis ulcerosa observamos una mayor prevalencia de TTOC lento (62.5%) que de TTOC normal (37.5%) cuando existe sobrecrecimiento bacteriano, mientras que en los pacientes sin sobrecrecimiento el TTOC normal prevalece sobre el rápido y el lento (Tabla XL). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p=0.119$ ).

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Colitis ulcerosa sin SB (n=53)	6 (11.3%)	28 (52.8%)	19 (35.8%)
Colitis ulcerosa con SB (n=8)	0	3 (37.5%)	5 (62.5%)

*Tabla XL. TTOC normal o lento en pacientes con colitis ulcerosa con y sin sobrecrecimiento bacteriano.*

En los pacientes con enfermedad de Crohn que presentan sobrecrecimiento bacteriano la prevalencia de TTOC lento es superior a la de aquellos pacientes que no lo presentan (42.9% y 28.1%, respectivamente), pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes ellos ( $p=0.711$ ). (Tabla XLI)

	TTOC rápido	TTOC normal	TTOC lento
Enfermedad de Crohn sin SB (n=57)	8 (14.0%)	33 (57.9%)	16 (28.1%)
Enfermedad de Crohn con SB (n=14)	3 (21.4%)	5 (35.7%)	6 (42.9%)

*Tabla XLI. TTOC normal o lento en pacientes con enfermedad de Crohn con y sin sobrecrecimiento bacteriano.*

## **9. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

Los estudios bioquímicos han sido imprescindibles para la exclusión de enfermedad celíaca (criterio de exclusión) y para la detección de marcadores biológicos de actividad inflamatoria. Todos los pacientes incluidos presentaban marcadores inmunológicos negativos para celiaquía y parámetros biológicos de actividad inflamatoria normales o discretamente elevados.

Los parámetros biológicos analizados en la muestra sanguínea, realizada a todos los individuos estudiados, podemos dividirlos, esquemáticamente, en indicadores nutricionales e indicadores inflamatorios.

Los parámetros indicativos del estado nutricional de los individuos de cada grupo aparecen reflejados en la tabla XLII. El valor observado para la vitamina B12 en los pacientes con colitis ulcerosa es similar al observado en el grupo control ( $p=0.484$ ), mientras que en los pacientes con enfermedad de Crohn está disminuido tanto respecto al grupo control ( $p=0.153$ ) como a los pacientes con colitis ulcerosa, alcanzando diferencia significativa respecto a este último ( $p=0.021$ ). Un comportamiento similar se observa en la mayoría de estos parámetros: ácido fólico ( $p=0.119$  CU vs. GC,  $p=0.503$  EC vs. GC y  $p=0.006$  CU vs. EC), zinc ( $p=0.413$  CU vs. GC,  $p=0.194$  EC vs. GC y  $p=0.007$  CU vs. EC), hierro ( $p=0.066$  CU vs. GC,  $p=0.978$  EC vs. GC y  $p=0.026$  CU vs. EC) y albúmina ( $p=0.446$  CU vs. GC,  $p=0.237$  EC vs. GC y  $p=0.015$  CU vs. EC). Los valores observados para el colesterol en los pacientes con enfermedad de Crohn alcanzaron diferencias significativas tanto respecto al grupo control como a los pacientes con colitis ulcerosa ( $p=0.669$  CU vs. GC,  $p=0.000$  EC vs. GC y  $p=0.000$  CU vs. EC). En el resto de parámetros nutricionales los valores en los tres grupos fueron similares: transferrina ( $p=0.515$  CU vs. GC,  $p=0.342$  EC vs. GC y  $p=0.654$  CU vs. EC), índice de saturación de la transferrina ( $p=0.110$  CU vs. GC,  $p=0.817$  EC vs. GC y  $p=0.108$  CU vs. EC) y ferritina ( $p=0.683$  CU vs. GC,  $p=0.851$  EC vs. GC y  $p=0.836$  CU vs. EC).

	GC (n=32)	CU (n=61)	EC (n=75)
Vitamina B12 (pg/ml)	434 ± 140	472 ± 268	377 ± 196 <sup>&amp;</sup>
Ácido fólico (ng/ml)	8.0 ± 3.8	9.5 ± 4.0	7.5 ± 4.1 <sup>&amp;</sup>
Zinc (µg/dl)	73 ± 20	76 ± 20	68 ± 17 <sup>&amp;</sup>
Hierro (µg/dl)	85 ± 32	102 ± 43	85 ± 43 <sup>&amp;</sup>
Transferrina (mg/dl)	258 ± 55	252 ± 42	248 ± 49
Índice de saturación transferrina (%)	28 ± 13	33 ± 16	29 ± 17
Ferritina (ng/ml)	71 ± 79	65 ± 60	68 ± 85
Albúmina (g/dl)	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.4 <sup>&amp;</sup>
Colesterol (mg/dl)	197 ± 35	194 ± 38	167 ± 35 <sup>*&amp;</sup>

*Tabla XLII. Media ± SD de los parámetros biológicos nutricionales en el grupo control, pacientes con colitis ulcerosa y pacientes con enfermedad de Crohn. \* p<0.05 vs. GC y & p<0.05 vs. CU.*

En la tabla XLIII se muestran los valores de los parámetros biológicos indicativos de actividad inflamatoria en los tres grupos. En la mayoría de ellos los valores observados en los pacientes con enfermedad de Crohn están elevados respecto al valor medio del grupo control y también al de los pacientes con colitis ulcerosa, alcanzando diferencias significativas estadísticamente respecto a ambos grupos:  $\alpha$ -1-antitripsina (p=0.280 CU vs. GC, p=0.001 EC vs. GC y p=0.003 CU vs. EC), haptoglobina (p=0.215 CU vs. GC, p=0.000 EC vs. GC y p=0.000 CU vs. EC), proteína C reactiva (p=0.196 CU vs. GC, p=0.005 EC vs. GC y p=0.003 CU vs. EC), leucocitos (p=0.198 CU vs. GC, p=0.000 EC vs. GC y p=0.001 CU vs. EC), plaquetas (p=0.230 CU vs. GC, p=0.000 EC vs. GC y p=0.003 CU vs. EC), neutrófilos (p=0.127 CU vs. GC, p=0.000 EC vs. GC y p=0.008 CU vs. EC), velocidad de sedimentación (p=0.922 CU vs. GC, p=0.037 EC vs. GC y p=0.008 CU vs. EC) y fibrinógeno (p=0.247 CU vs. GC, p=0.000 EC vs. GC y p=0.000 CU vs. EC).

En la misma Tabla XLIII se muestran los valores de la hemoglobina, hematocrito e índice de Quick; estos parámetros muestran valores similares en los tres grupos de estudio: hemoglobina (p=0.267 CU vs. GC, p=0.896 EC vs. GC y p=0.191 CU vs. EC), hematocrito (p=0.152 CU vs. GC, p=0.339 EC vs. GC y p=0.527 CU vs. EC) e índice de Quick (p=0.114 CU vs. GC, p=0.395 EC vs. GC y p=0.311 CU vs. EC).

	GC (n=32)	CU (n=61)	EC (n=75)
$\alpha$ -1-antitripsina (mg/dl)	127 $\pm$ 26	135 $\pm$ 33	152 $\pm$ 33* <sup>&amp;</sup>
Haptoglobina (mg/dl)	105.4 $\pm$ 47.0	119.3 $\pm$ 50.5	202.0 $\pm$ 85.4* <sup>&amp;</sup>
Proteína C reactiva (mg/l)	1.6 $\pm$ 1.8	2.5 $\pm$ 3.6	6.0 $\pm$ 8.5* <sup>&amp;</sup>
Leucocitos ( $\times 10^9/l$ )	6.3 $\pm$ 1.6	6.9 $\pm$ 2.2	8.1 $\pm$ 2.1* <sup>&amp;</sup>
Hemoglobina (g/dl)	13.6 $\pm$ 1.4	13.9 $\pm$ 1.5	13.6 $\pm$ 1.4
Hematocrito (%)	39 $\pm$ 3	41 $\pm$ 4	40 $\pm$ 4
Plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	237 $\pm$ 46	253 $\pm$ 69	292 $\pm$ 77* <sup>&amp;</sup>
Neutrófilos (%)	56.1 $\pm$ 7.6	59.1 $\pm$ 9.2	63.4 $\pm$ 9.4* <sup>&amp;</sup>
Velocidad de sedimentación (mm)	8 $\pm$ 7	8 $\pm$ 8	12 $\pm$ 9* <sup>&amp;</sup>
Índice de Quick (%)	93 $\pm$ 8	90 $\pm$ 11	91 $\pm$ 10
Fibrinógeno (g/l)	3.0 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 1.1* <sup>&amp;</sup>

*Tabla XLIII. Media  $\pm$  SD de los parámetros biológicos inflamatorios en el grupo control, pacientes con colitis ulcerosa y pacientes con enfermedad de Crohn.*

\*  $p < 0.05$  vs. GC y <sup>&</sup>  $p < 0.05$  vs. CU.

# **DISCUSIÓN**



## **1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA**

Las poblaciones estudiadas, pacientes y grupo control son similares entre sí respecto a sus características demográficas (edad, distribución de sexos, etc.) y procedencia étnica, por lo que los resultados de los diferentes tests pueden ser comparados globalmente sin necesidad de subdividir en grupos (por etnias) y, a su vez, permiten ser comparados con estudios realizados en poblaciones de las mismas características. Además, por primera vez en la literatura, hemos realizado en cada individuo todas las pruebas (absorción/tolerancia a la lactosa, la fructosa, el tiempo de tránsito de intestino delgado y sobrecrecimiento bacteriano), por lo que podemos evaluar aislada o conjuntamente la prevalencia de los hallazgos. Con el fin de que en los resultados no influyeran cambios en la actividad ni en la extensión de la enfermedad inflamatoria ni que los sujetos control presentaran modificaciones en su estado de salud a lo largo del estudio por patologías agudas, hemos realizado las pruebas en un periodo de tiempo corto (menos de tres semanas). A diferencia de otros investigadores, hemos sido estrictos en la selección de pacientes y sujetos sanos descartando, con los métodos más eficientes (anticuerpos antigliadina, antitransglutaminasa y antiendomiso), la existencia de celiaquía, que es la enfermedad más frecuente en nuestro medio, capaz de producir malabsorción secundaria.

Una de las consideraciones importantes a la hora de evaluar los resultados en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal consiste en el método utilizado para evaluar la extensión de la lesión de la mucosa, fundamentalmente en la enfermedad de Crohn, y el grado de actividad de la enfermedad. En la práctica clínica habitual, se utilizan para clasificar la extensión los estudios radiológicos (baritados, TC o RM) para el intestino delgado proximal-medio y los estudios endoscópicos para el íleon terminal y la totalidad del colon, tal como hemos realizado en nuestro estudio. En algunos casos se ha recurrido a la gammagrafía (leucocitos marcados isotópicamente) y a la cápsula endoscópica. Por otra parte, las biopsias de la mucosa quedan limitadas a la región anatómica accesible mediante las pinzas a través del endoscopio convencional (hasta duodeno distal en el tracto digestivo superior y hasta 20-30cm del íleon distal en el tracto inferior). Ninguno de nuestros pacientes fue estudiado mediante enteroscopia. Estas limitaciones técnicas hacen que, posiblemente, algunos de nuestros pacientes tengan lesiones en áreas de intestino delgado, proximal y medio desconocidas para

nosotros. Además, por la naturaleza de la enfermedad (fases de actividad alternando con fases de inactividad) y la segmentariedad de las lesiones (enfermedad de Crohn), es posible que histológica e inmunológicamente la afectación cambie frecuentemente a lo largo del tiempo. A todo ello habría que sumarse el hecho de que tratándose de enfermedades del sistema inmunológico no poseemos indicadores precisos de actividad que nos indiquen el grado de alteración en un momento determinado. En la práctica clínica, se utilizan como criterios de actividad el CDAI (enfermedad de Crohn) y el índice de Truelove modificado (colitis ulcerosa), que son escalas de gravedad que se correlacionan mal con las lesiones endoscópicas, fundamentalmente en los grados establecidos para inactividad o leves y que distan mucho de tener valor para indicar si el paciente tiene alteraciones inmunológicas intestinales. Todo ello hace que, sobre todo en pacientes con E. de Crohn, es posible que existan alteraciones histológicas o inmunológicas en el intestino proximal que puedan ser responsables no solo de modificaciones en la absorción de carbohidratos, sino que alteren receptores o mediadores de la sensibilidad y motilidad y como consecuencia puedan dar variaciones en la tolerancia y absorción de las pruebas; alteraciones que incluso podrían ser cambiantes en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

Si observamos los datos analíticos (nutricionales y relacionados con respuesta inflamatoria) obtenidos en toda la muestra analizada, se corrobora las consideraciones anteriores. En los pacientes con colitis ulcerosa todos los parámetros analíticos no difieren significativamente, desde el punto de vista estadístico, de los obtenidos en los sujetos sanos; pero en los pacientes con enfermedad de Crohn sí que se observan diferencias estadísticamente significativas de ambos tipos de parámetros respecto al grupo control y pacientes con colitis ulcerosa. Estas diferencias pueden obedecer a la dificultad para el diagnóstico de afectación y grado de actividad de lesiones en intestino delgado, dado que en nuestros pacientes no se han utilizado exploraciones complementarias (cápsula y/o enteroscopia con doble balón) capaces de detectar lesiones y grado de actividad en este tramo intestinal, por lo que es posible que algunos de nuestros pacientes con enfermedad de Crohn tuvieran lesiones de intestino delgado con/sin actividad inflamatoria, aparte de las detectadas con las técnicas convencionales. La afectación del intestino delgado, no detectada, podría explicar el descenso de los parámetros nutricionales y, por otra parte, si estas lesiones no detectadas presentasen actividad inflamatoria mínima explicarían la elevación de los parámetros inflamatorios.

El porcentaje de individuos no productores de H<sub>2</sub> en nuestra serie (14.6% en el grupo control, 12.7% en el grupo con enfermedad de Crohn y 12.8% en el de colitis ulcerosa) es similar al que aparece en la bibliografía: 10% para la enfermedad de Crohn y entre 7%-15% en sujetos sanos (3, 105, 118).

## **2. ABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LA LACTOSA**

Separaremos el análisis de la malabsorción de lactosa y la intolerancia detectada durante la realización de la prueba

### **2.1. Malabsorción de lactosa**

En el presente estudio las prevalencias encontradas para la malabsorción de lactosa en el grupo control (28.1%), en los pacientes con colitis ulcerosa (24.6%) y en los pacientes con enfermedad de Crohn (36.0%) fueron similares, sin diferencias estadísticamente significativas entre sí.

Teniendo en cuenta la relación entre grupos étnicos y prevalencia de la disminución primaria o fisiológica de la lactasa (77), España estaría incluida en el grupo de incidencia moderada (60-70%) constituido por afro-americanos, judíos, hispanos y población de la Europa mediterránea. Estos porcentajes de malabsorción de lactosa están calculados en su mayoría con una dosis de lactosa de 50g (77, 106).

En España se han realizado pocos estudios epidemiológicos para valorar la prevalencia de la malabsorción de lactosa. Según una revisión de las referencias existentes realizada por Ginard et al. en 2003 (119), la prevalencia para la población sana oscila entre 12-50%; esta amplia diversidad porcentual obedece, probablemente, a diferencias metodológicas en la técnica o en la población de estudio (técnica mediante curva de glucemia (120, 121), población infantil (122), leche administrada como sustrato (123, 124), diferentes dosis de lactosa entre 12.5 y 50g (55, 125)).

Los resultados del estudio de Ginard et al. (119), realizado en Mallorca, y los de Leis et al. (125), realizado en Galicia en 1997, son comparables con nuestro estudio, ya que utilizan la misma dosis (25g) y técnica (test del aliento de hidrógeno) para

determinar la prevalencia de la malabsorción de lactosa. Los resultados de Ginard (malabsorción en el 32%) y de Leis et al. (malabsorción en el 25%) son similares a los obtenidos en nuestro estudio (28.1%). Estos datos confirman que España se sitúa en un área de malabsorción de lactosa intermedia.

	GC	CU	EC
Gudman-Hoyer (1970) (Dinamarca, curva glucemia) (126)		8/85 (9%)	4/71 (6%)
Busk (1975) (Dinamarca, curva glucemia) (127)		11/120 (9.2%)	
Kirschner (1981) (Chicago, niños y adolescentes) (128)		3/20 (15%)	17/50 (34%)
Sciarretta (1984) (Italia, 20g) (129)	3/69 (4%)	10/20 (50%)	
Pironi (1988) (Italia) (105)	21/67 (31%)		26/37 (70%)
Mishkin (1997) (Canadá) (106)	78/158 (49.4%)	65/139 (46.8%)	71/121 (58.2%)
Tirpitz (2002) (Alemania, 50g) (107)	5/24 (20.8%)		16/49 (32.7%)
Ginard (2003) (España) (119)	11/34 (32%)	13/52 (25%)	
Nuestros datos	9/32 (28.1%)	15/61 (24.6%)	27/75 (36.0%)

*Tabla XLIV. Datos de prevalencia de la malabsorción de lactosa en diferentes publicaciones. El numerador indica sujetos con malabsorción de lactosa y el denominador el número de sujetos estudiados; entre paréntesis los porcentajes correspondientes.*

Los primeros estudios realizados en pacientes con EICI para evaluar la absorción de lactosa fueron realizados mediante curvas de glucemia, tras administración oral de lactosa. En 1970 Gudman-Hoyer et al. (126), en población danesa, observaron una prevalencia de malabsorción del 9% para la colitis ulcerosa y del 6% para la enfermedad

de Crohn, similar a la de su grupo control (6.6%) (130), por lo que consideraron que la malabsorción de lactosa no es una situación especialmente común en estos enfermos. En estudios posteriores, este mismo grupo observó que no existían diferencias significativas al evaluar a pacientes con colitis ulcerosa en fase de remisión o actividad ni tampoco al analizar por sexo o edad (103, 127).

Resultados similares, utilizando el test del aliento de hidrógeno, fueron publicados por Kirschner et al. (128) que estudian en Chicago (USA) niños y adolescentes con EICI, tomando como controles a pacientes con dolor abdominal sin enfermedad inflamatoria. La prevalencia de malabsorción de lactosa no fue significativamente diferente entre paciente con colitis ulcerosa y pacientes con enfermedad de Crohn, ni tampoco entre pacientes y el grupo control. La localización de la afectación intestinal en la enfermedad de Crohn no afectó a la malabsorción de lactosa, aunque en la afectación difusa del intestino delgado la prevalencia fue mayor que la observada en el grupo control. Tampoco la existencia o no de actividad inflamatoria afectó a la prevalencia de malabsorción. Al analizar los datos según el origen étnico de la población se objetivaron diferencias significativas: pacientes caucásicos 4/32 (13%), pacientes judíos 8/18 (44%) y pacientes afro-americanos 8/20 (40%). La prevalencia de malabsorción de lactosa tendió a ser mayor en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa en todos los grupos étnicos.

En un trabajo realizado en Italia (129) se refiere una prevalencia de malabsorción de lactosa del 70% en sujetos sanos y del 85% en pacientes con colitis ulcerosa, utilizando una dosis de 50g de lactosa, considerándose estas cifras acordes con la esperada según el origen étnico; sin embargo, cuando se disminuyó la dosis de lactosa ingerida a cifras fisiológicas (20g), las prevalencias en ambos grupos de estudio descendieron a 4% y 50%, respectivamente. Con estos resultados, los autores consideran que en la colitis ulcerosa hay una gran prevalencia de deficiencia de lactasa intestinal y que la malabsorción de lactosa podría ser un factor concomitante que, a menudo, exacerbará la enfermedad.

Otro estudio realizado también en pacientes italianos, con enfermedad de Crohn (105) utilizando dosis de lactosa de 25g, obtiene una prevalencia de malabsorción de lactosa del 70% de los pacientes, significativamente mayor respecto a la prevalencia

detectada en los sujetos sanos (31%). Observan también diferencias significativas estadísticamente, respecto al grupo control, cuando los pacientes se subdividen en Crohn sin resección intestinal (78%) y Crohn con resección intestinal (63%). En pacientes con afectación del íleon terminal o afectación íleocecal la prevalencia de malabsorción fue del 60%, mientras que en los pacientes con afectación íleo-colónica, con afectación extensa del colon, alcanzaba el 100%. Los autores sugieren dos posibles explicaciones a esta menor capacidad de absorción de la lactosa cuando el colon está afectado: la pérdida de la actividad lactasa que se localiza en la mucosa del colon derecho o una aceleración del vaciamiento gástrico y/o del tiempo de tránsito del intestino delgado. Con todos los datos obtenidos concluyen que en pacientes con enfermedad de Crohn inactiva o con actividad leve, la prevalencia de malabsorción de lactosa es mayor que en la población sana, debido probablemente al daño o la resección de la mucosa intestinal como consecuencia de la enfermedad.

En 1997 Mishkin et al. (106) realizaron un estudio en Canadá, con un amplio número de pacientes con EICI y controles (ver tabla XLIV) sin objetivar diferencias estadísticamente significativas. Al analizar los resultados según el origen étnico tampoco obtuvieron diferencias significativas estadísticamente cuando se trataba de pacientes pertenecientes a grupos con prevalencia moderada (67.9% en EC, 64.6% en el grupo control y 56.0% en CU); en cambio, sí se obtuvieron diferencias significativas cuando se analizaron los datos de pacientes de grupos de baja prevalencia (40.0% en EC, 29.2% en los controles y 13.3% en CU). Estos autores, también sugieren que la localización anatómica de la enfermedad de Crohn es un factor determinante en la prevalencia de la malabsorción: 100% cuando está afecto el intestino delgado proximal, 68.1% si lo está el íleon terminal, 54.9% en pacientes con afectación íleocolónica y 43.5% cuando solo está afecto el colon. No se obtuvieron diferencias significativas para las distintas localizaciones en la colitis ulcerosa, ni en cuanto a la existencia de cirugía previa en ambas enfermedades. Los autores especifican que en su estudio un resultado positivo en el test del aliento es indicativo de malabsorción de lactosa, sin diferenciar el mecanismo implicado; es decir, el aumento de hidrógeno espirado puede ser debido a una deficiencia primaria de lactasa, a un sobrecrecimiento bacteriano o a un tiempo de tránsito del intestino delgado rápido.

Un estudio realizado en Alemania con pacientes con enfermedad de Crohn en actividad (CDAI>150) con ingesta de 50g de lactosa como sustrato, obtiene una prevalencia de malabsorción de lactosa del 20.8% en el grupo control frente a un 32.7% en los pacientes; además, comprueban niveles bajos de la enzima, así como de su actividad, en los pacientes en fase activa respecto a los pacientes en fase de remisión (107).

En España, el estudio de Ginard et al. (119) realizado en pacientes con CU no observa diferencias significativas estadísticamente de prevalencia de malabsorción de lactosa entre los sujetos del grupo control (32%) y pacientes con CU (25%). En los pacientes con CU, la localización de la afectación tampoco establece diferencias significativas: 16% en el grupo de colitis distal, 32% en la colitis izquierda y 20% en pancolitis.

Nuestros resultados, son comparables al resto de estudios referidos en la literatura, excepto los realizados por grupos italianos, ya que tampoco hemos observado diferencias significativas entre los sujetos del grupo control, pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; tampoco hemos constatado diferencias significativas estadísticamente cuando los pacientes se agrupan por edad, sexo, actividad inflamatoria de la enfermedad o la existencia de cirugía previa. Además, hemos observado una proporción de malabsorción en función de la extensión de la enfermedad en pacientes afectados de colitis ulcerosa similar a la de otros autores en España (119) (Tabla XLV).

	Distal	Izquierda	Pancolitis
Ginard et al. (119)	16%	32%	20%
Nuestros datos	18.8%	28%	25%

*Tabla XLV. Datos de prevalencia de la malabsorción de lactosa en la colitis ulcerosa según la localización de la enfermedad.*

El estudio de Mishkin et al. (Canadá) (106) obtiene una prevalencia de malabsorción de lactosa diferente a la observada en nuestro estudio, pero los resultados según el tramo afecto en los pacientes con enfermedad de Crohn son similares a nuestros datos: tracto GI alto > íleon terminal > íleo-colon > colon.

Así pues, podemos concluir que la prevalencia de malabsorción de lactosa no es más frecuente en los pacientes con EICI que en la población general sana y que la prevalencia viene determinada por el grupo étnico de deficiencia primaria de lactasa al que pertenece cada individuo. Los resultados del análisis univariante se corroboran con el análisis de regresión logística que no muestra asociación significativa de la malabsorción de lactosa con circunstancia clínica alguna.

Los datos en pacientes con colitis ulcerosa son acordes con los conocimientos fisiológicos; es decir, la normalidad del tracto digestivo superior hace que el grupo control (procedente de la misma etnia) no presente diferencias respecto a la prevalencia. Sin embargo, sorprendentemente los grupos italianos refieren diferencias notables y, aunque sus resultados se justifican como propios de la enfermedad, ningún otro grupo de estudio ha podido validar estos resultados.

En la enfermedad de Crohn, la mayor prevalencia de malabsorción en pacientes con afectación del intestino delgado respecto a aquellos con afectación exclusiva colónica, aunque sin alcanzar diferencias estadísticas significativas, podría ser consecuencia de lesiones segmentarias que afectaran a mucosa yeyunal. Posiblemente, en el futuro la realización en todos los pacientes de técnicas de visualización extensas (cápsula endoscópica, enteroscopia de doble balón) podrá evaluar de manera objetiva directa la existencia de lesiones macroscópicas (cápsula) e incluso microscópicas con cuantificación enzimática de lactasa (enteroscopia de doble balón).

## **2.2. Intolerancia a la lactosa**

Hay pocos autores en los estudios reseñados que aporten datos sobre la intolerancia a la lactosa durante la realización de la prueba. En el estudio de Kirschner (128) observan un 70% de prevalencia de intolerancia a la lactosa en los enfermos de EICI (no diferencian colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) con malabsorción de lactosa. Nuestros datos son muy similares (73.8%).

En el estudio de Pironi (105), se constata intolerancia a la lactosa en el 21% de los pacientes con enfermedad de Crohn. En nuestros pacientes con EC se observa

intolerancia a lactosa en el 18.7% que se eleva a 74.1% cuando se consideran solo los pacientes que presentan malabsorción de lactosa.

Por último, Ginard et al. (119) observan intolerancia a lactosa en el 9% de sujetos del grupo control y en el 10% de los pacientes con colitis ulcerosa, pero estas cifras se elevan cuando se consideran exclusivamente los datos referidos al grupo con malabsorción; así, en el grupo control se eleva al 27% y en los pacientes con colitis ulcerosa alcanza el 38%. En nuestro estudio obtenemos mayores prevalencias cuando existe malabsorción de lactosa: 73.3% en la colitis ulcerosa y 66.7% en el grupo control. Para el total de sujetos del grupo control, la prevalencia de intolerancia es del 6.3%, pero en los pacientes con colitis ulcerosa, en conjunto, obtenemos una prevalencia mayor (27.9%).

Según nuestros resultados, la prevalencia de intolerancia durante la prueba, tanto en los pacientes con enfermedad de Crohn (18.7%) como en los de colitis ulcerosa (27.9%), es mayor que el detectado en el grupo control (6.3%), con diferencias significativas entre CU y grupo control cuando se analizan el conjunto total de individuos, presenten o no malabsorción. Cuando existe malabsorción de lactosa, la prevalencia de intolerancia es similar en los tres grupos (66.7%, 73.3% y 74.1% en el GC, CU y EC, respectivamente); en cambio, los enfermos con EICI refieren mucho más a menudo que el grupo control presencia de síntomas sin objetivarse una malabsorción, con diferencias significativas entre CU y grupo control (14.3%, 62.1% y 54.5% en el GC, CU y EC, respectivamente).

Esta mayor prevalencia de intolerancia a lactosa en los enfermos con EICI se hace más acusada cuando se analizan los síntomas que aparecen en las 24h siguientes al test, observándose diferencias significativas estadísticamente entre el grupo control (15.6%) y los dos grupos de pacientes (42.6% colitis ulcerosa y 50.7% enfermedad de Crohn).

El análisis mediante regresión logística de la intolerancia a lactosa a todo el colectivo objeto de esta prueba (pacientes con EICI y voluntarios sanos) demuestra que, durante el test, la intolerancia a lactosa aparece ligada solo a padecer genéricamente una EICI (OR 4,429, IC95% 1-19,579,  $p=0.05$ ), al diagnóstico de malabsorción de lactosa

(OR 4,368, IC95% 1,970-9,685,  $p=0.000$ ) y a la presencia de sobrecrecimiento bacteriano (OR 2,603, IC95% 1,038-6,528,  $p=0.041$ ). Cuando se analiza la intolerancia a la lactosa en las 24 horas post-test, solo se relaciona con el padecimiento de EICI (OR 4,800, IC95% 1,745-13,204,  $p=0.002$ ) y con la malabsorción de lactosa (OR 3,642, IC95% 1,829-7,249,  $p=0.000$ ), pero no con la presencia de sobrecrecimiento bacteriano (OR 2,222,  $p=0.065$ ).

En el análisis de la intolerancia durante el test, según la localización de la enfermedad, demuestra que su prevalencia es mayor en la colitis izquierda-extensa con diferencias significativas respecto al grupo control, seguida de la colitis distal y, por último, de la pancolitis; por el contrario, en las 24h posteriores se observan diferencias significativas en los pacientes con pancolitis, seguida de la colitis distal y de la izquierda-extensa.

La prevalencia de intolerancia durante el test en los pacientes con enfermedad de Crohn, en cualquier localización, es superior a la observada en el grupo control; la máxima prevalencia se obtiene en pacientes con afectación del tracto gastrointestinal alto, seguida en orden decreciente de las siguientes localizaciones: íleo-colon, íleon terminal y colon. En las 24h posteriores la prevalencia de intolerancia es mayor, alcanzando diferencias significativas, respecto al grupo control, los pacientes con afectación del íleo-colon y del íleon terminal y este último, además, respecto a la afectación colónica. La prevalencia en el subgrupo con afectación del tracto GI alto es elevada, mientras que en la afectación colónica es similar a la del grupo control.

La existencia o no de cirugía previa en la enfermedad de Crohn no parece afectar a la presencia de síntomas de intolerancia. Tanto durante el test como en las 24h siguientes, los dos subgrupos presentan una prevalencia similar. Teniendo en cuenta los patrones fenotípicos, durante el test el patrón inflamatorio presenta una prevalencia similar a la del grupo control y los restantes patrones ligeramente superiores; en cambio, en las 24h posteriores al test la prevalencia de intolerancia aumenta considerablemente alcanzando diferencias significativas los patrones inflamatorio y estenosante respecto al grupo control.

La actividad inflamatoria leve o fase de remisión no parece condicionar la aparición de sintomatología de intolerancia, ya que en ambas situaciones se observa una prevalencia similar. En la colitis ulcerosa, tanto en fase de remisión como con actividad leve, la prevalencia de intolerancia (durante el test y durante las 24 horas posteriores) es superior a la obtenida en el grupo control con diferencias significativas estadísticamente. En la enfermedad de Crohn, la prevalencia de intolerancia durante las 24 horas post-test es mayor, tanto en remisión como en actividad, respecto al grupo control ( $p < 0.05$ ), pero no se alcanzan diferencias significativas durante el test.

Cuando analizamos el síntoma de intolerancia dominante en cada grupo se observa que durante el test la prevalencia de meteorismo era mayor en la colitis ulcerosa (44.8%) que en el grupo control (14.3%) y en los pacientes con enfermedad de Crohn (18.2%), alcanzando diferencias significativas con este último; la prevalencia de dolor abdominal era similar en los tres grupos (28.6%, 34.5%, 22.7%; GC, CU y EC, respectivamente) y la de diarrea muy baja en todos los casos (0 casos, 3.4%, 2.3%; GC, CU y EC, respectivamente). En las 24h siguientes a la prueba, la prevalencia de meteorismo es superior tanto en el grupo control (28.6%) como en los grupos de colitis ulcerosa (48.3%) y enfermedad de Crohn (63.6%). También se incrementa la prevalencia de dolor abdominal en la colitis ulcerosa (55.2%) y en la enfermedad de Crohn (52.3%), que alcanzan diferencias significativas respecto al grupo control en el que no se observa caso alguno. Por último, la prevalencia de diarrea también aumenta en los tres grupos (57.1%, 31%, 38.6%; GC, CU y EC, respectivamente) durante las 24 horas post-test.

Los datos de intolerancia observados en nuestro estudio, así como los reflejados en la literatura, pueden justificarse de formas diferentes y siempre individualmente; los pacientes que no absorben, al igual que el grupo control, son aquellos que mayor prevalencia tienen de molestias tanto durante como en las 24 horas después del estudio.

No se conoce completamente el mecanismo por el cual un carbohidrato que no es completamente absorbido causa síntomas gastrointestinales. Los mecanismos deben ser multifactoriales; describiremos algunos de los posibles mecanismos. Los carbohidratos son moléculas pequeñas que ejercen un efecto osmótico y arrastran agua con ellas hacia el intestino delgado distal y el colon (33); este efecto osmótico puede

provocar síntomas debido a la distensión intestinal y además incrementar la actividad peristáltica del intestino delgado (131). Una solución hiperosmolar puede aumentar la motilidad intestinal por la activación de un osmorreceptor local; en este sentido se han descrito osmorreceptores en el duodeno superior que pueden aumentar la motilidad duodenal y retrasar el vaciado gástrico (132). Durante la digestión de los alimentos, se liberan múltiples péptidos reguladores gastrointestinales como el polipéptido pancreático, el péptido YY y el neuropéptido Y; se conoce la presencia de receptores quimicosensitivos en el intestino que intervienen en la coordinación motora gastrointestinal, sugiriéndose la hipótesis de que la lactosa no absorbida altere la motilidad intestinal estimulando la secreción de ciertas hormonas gastrointestinales o estimulando las actividades neuronales de ciertos receptores quimicosensitivos, incluso se ha postulado que los osmorreceptores contribuyen a este efecto (133).

Por otro lado, los síntomas pueden estar causados por la distensión del colon resultante de la fermentación bacteriana colónica del azúcar no absorbido. Dicha fermentación da lugar a ácidos grasos de cadena corta y gases, hidrógeno, dióxido de carbono y, en algunos casos, metano. Aunque el mecanismo preciso no se conoce, existen evidencias de que los productos de la fermentación bacteriana pueden activar rutas *feedback* que regulan la motilidad digestiva; por ejemplo, en sujetos sanos la ingestión de lactulosa y la infusión de ácidos grasos de cadena corta directamente en el ciego producen una relajación del estómago proximal dosis-dependiente (134). Recientemente se ha observado en ratas, que la administración intraluminal de ácidos grasos de cadena corta en el colon proximal provoca contracciones en este segmento que migran al colon medio y distal, acelerando el tránsito colónico (135). Muy probablemente, la serotonina que se libera de las células enterocromafines en respuesta a los ácidos grasos de cadena corta estimula receptores de las fibras sensoriales vagales. La información sensorial es transferida a las fibras eferentes vagales y estimula la liberación de acetilcolina del plexo mientérico colónico, que desencadena la contracción muscular. Se cree que la mayor parte de la fermentación ocurre en el colon proximal y que los estímulos de la motilidad del colon proximal, por tanto, pueden controlar la exposición del colon distal a los ácidos grasos de cadena corta. Además, la fermentación de los azúcares no absorbidos libera gases que dilatan el intestino y estimulan las terminaciones nerviosas de la submucosa, dando lugar a un incremento de la contracción y a la activación del reflejo peristáltico (131).

La presencia de molestias en las 24 horas posteriores al estudio, tan prevalente tanto en pacientes con CU como en EC, podría ser consecuencia de dos fenómenos: 1) alteraciones de los receptores o transmisores de la motilidad/sensibilidad colónica o de intestino delgado estimuladas por la realización del test; 2) por predisposición cultural de que determinados productos, fundamentalmente lácteos, frutas y verduras podrían contribuir a precipitar o incrementar los síntomas relacionados con su enfermedad. Este argumento se aplicaría para todos los pacientes, dado que no hemos utilizado la técnica ciega para la exposición al substrato y al paciente se le ha explicado en todo momento la metodología del procedimiento. Sin embargo, ningún paciente conocía el resultado del test (malabsorción o no) hasta pasadas más de 24 horas del registro de los síntomas post inicio de la prueba, por lo que no ha influido en el paciente el conocimiento del resultado del estudio. Nosotros no hemos analizado la creencia de los pacientes acerca de aquellos alimentos que consideran podían tener relación con su enfermedad; sin embargo, estudios poblacionales han demostrado que el 65% de pacientes con EIIC refieren intolerancia a alimentos frente al 14% de la población sana y son las verduras (40%), las frutas (28%) y la leche (27%) los productos más relacionados (136). En pacientes con colitis ulcerosa hasta el 49% evitan tomar uno o más alimentos con el fin de evitar recidivas, siendo los más frecuentes la leche y sus derivados (17.5%), seguida por frutas y verduras (16.9%) (137).

Hay que destacar que la diarrea no es más frecuente en pacientes con EICI respecto al grupo control; sin embargo, al analizar por síntomas, únicamente en la CU detectamos una elevada proporción de pacientes que refieren meteorismo y éste síntoma puede estar relacionado con un incremento del gas intestinal.

Teniendo en cuenta que en ambas patologías (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) la diarrea es un indicador de actividad, no podemos concluir en base a nuestros resultados que la exposición a lactosa, en las dosis utilizadas, precipite o exacerbe la enfermedad.

### 3. ABSORCIÓN E INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA

#### 3.1 Malabsorción de fructosa

La prevalencia de malabsorción de fructosa depende de la dosis y de la concentración. Rumessen et al. (43) en un estudio realizado a 10 sujetos sanos en los que evaluaron la absorción de fructosa tras ingesta de dosis diferentes a la misma concentración (10%) observaron malabsorción en 8, 7, 5, 4 y 1 sujetos para 50, 37.5, 25, 20 y 15g de fructosa, respectivamente. Por otro lado, Choi et al. (36) observaron en un grupo de pacientes con síntomas gastrointestinales inespecíficos que la prevalencia de malabsorción de fructosa aumentaba con la concentración, obteniendo para soluciones al 10%, 20% y 33% una prevalencia del 39%, 70% y 80%, respectivamente.

En la Tabla XLVI se muestra la dosis de fructosa, volumen de dilución y porcentaje de malabsorción en sujetos sanos en diferentes series recogidas de la literatura.

	Dosis	Volumen	Resultado
Rumessen et al. (43)	25g	250ml	5/10 (50%)
Fernández-Bañares et al. (55)	25g	250ml	4/12 (33.3%)
Ladas et al. (138)	25g	250ml	6/32 (19%)
Beyer et al. (118)	25g	200ml	8/15 (53%)
Nuestros datos	25g	200ml	5/32 (15.6%)

*Tabla XLVI. Datos de prevalencia de la malabsorción de fructosa en individuos sanos en diferentes publicaciones. En la columna de resultados la primera cifra hace referencia al número de tests positivos, la segunda al número total de individuos y entre paréntesis los porcentajes.*

La prevalencia de malabsorción varía desde el 15.6% al 53%; estas diferencias pueden deberse, en parte, a que el número total de individuos testados es muy bajo en la mayoría de trabajos (entre 10 y 15 sujetos), ya que en la serie de Ladas et al. (138), con un número de sujetos idéntico a nuestro grupo control, la prevalencia es muy similar a la nuestra (19% vs. 15.6%).

Únicamente hemos encontrado en la literatura un estudio, en forma de abstract, de malabsorción de fructosa en pacientes con EICI (139), sin grupo control de sujetos sanos, con una prevalencia del 66% tras la administración de una dosis de 35g de fructosa.

Nuestros resultados ponen de manifiesto que no hay diferencias significativas entre pacientes con colitis ulcerosa y grupo control (8.2 % vs. 15.6 %) y no influye para nada la localización (extensión) de la enfermedad. En cambio, en el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn la prevalencia (49.3%) es superior, con diferencias significativas, tanto respecto al grupo control como a los pacientes con colitis ulcerosa.

En los pacientes con colitis ulcerosa la prevalencia de malabsorción en las distintas localizaciones también es similar a la del grupo control. Respecto al tramo afecto en la enfermedad de Crohn, se observa que la máxima prevalencia de malabsorción se obtiene en los pacientes con afectación del tracto gastrointestinal alto (80%) y la menor en el subgrupo con localización íleon-terminal (36.1%); solo esta última localización no alcanza diferencias significativas respecto al grupo control.

La prevalencia de malabsorción de fructosa en la colitis ulcerosa es ligeramente superior en fase de actividad leve (15.8%) respecto a la obtenida en fase de remisión (4.8%), aunque inferior en ambos casos a la del grupo control. Tampoco parece tener influencia en la absorción de fructosa la actividad en la enfermedad de Crohn, ya que tanto los enfermos en fase de actividad leve como los que se encuentran en fase de remisión tienen prevalencias mayores (66.7% y 46%, respectivamente) a las del grupo control con diferencias significativas en ambos casos.

En la enfermedad de Crohn, la resección de la válvula íleo-cecal no parece afectar a la absorción de fructosa, ya que tanto los pacientes con (40%) o sin válvula (63.3%) tienen una prevalencia mayor y significativa respecto al grupo control. Tampoco parece que tenga influencia en la absorción de fructosa el que los pacientes sigan un determinado patrón fenotípico, ya que se observan prevalencias similares en los tres patrones, todas con diferencias significativas respecto al grupo control.

La malabsorción de fructosa en el colectivo estudiado (pacientes y sujetos sanos) está ligada (análisis mediante regresión logística) al diagnóstico de enfermedad de Crohn vs. colitis ulcerosa (OR 10,905, IC95% 3,930-30,263, p=0.000) y a la presencia de sobrecrecimiento bacteriano (OR 2,620, IC95% 1,108-6,194, p=0.028).

Estudios mediante análisis de la secuencia de GLUT5 parecen corroborar que la malabsorción de fructosa no es debida a mutaciones en el gen del transportador (51). Por otro lado, Gouyon et al. (140) han llevado a cabo un estudio en que han caracterizado los mecanismos implicados en la inducción por parte de la fructosa de la expresión de GLUT5: la activación del promotor y la estabilidad del ARNm. Aunque GLUT5 es el transportador de fructosa predominante en la membrana de borde en cepillo, GLUT2 puede actuar para ayudar en la absorción del exceso de fructosa en la luz intestinal. En otro trabajo, Gouyon et al. (141) han observado que el transportador GLUT2, localizado en la membrana basolateral de ratas alimentadas con dietas bajas en azúcar, es reclutado a la membrana apical de borde en cepillo tras la ingesta de una comida rica en fructosa. Estos autores especulan que los niños intolerantes a la fructosa puedan exhibir un reclutamiento o una inserción del GLUT2 en la membrana defectuoso.

Cualquier defecto de este tipo debido a una pared intestinal alterada podría justificar la mayor prevalencia de malabsorción de fructosa encontrada en los enfermos de Crohn respecto al grupo control y a los pacientes con colitis ulcerosa, en los que la enfermedad se localiza en el intestino grueso. De cualquier forma, no hemos encontrado referencia bibliográfica alguna sobre el estado de GLUT5 y/o GLUT2 en la enfermedad de Crohn o en la colitis ulcerosa.

### **3.2 Intolerancia a la fructosa**

Sólo dos de los trabajos que analizan la absorción de fructosa hacen referencia a la prevalencia de intolerancia a este carbohidrato en la población sana, con resultados muy dispares. En el estudio de Rumessen et al. (43) ninguno de los 10 sujetos presentaron síntomas durante el test, independientemente de la existencia a no de malabsorción. En cambio, en el trabajo de Beyer et al. (118) 10/15 sujetos sanos (66%) experimentaron síntomas durante el test de fructosa, de los 10 sujetos intolerantes,

6 (60%) presentaban malabsorción y 4 (40%) tenían una absorción de la fructosa normal. Según nuestros datos, 3/32 (9.4%) sujetos del grupo control observaron algún síntoma durante la prueba, en 2/3 individuos intolerantes (66.6%) la intolerancia iba acompañada de malabsorción, mientras que en el otro sujeto intolerante (33.3%) la absorción era normal. La distribución de la prevalencia de intolerancia entre individuos con y sin malabsorción es similar en nuestro trabajo y en el de Beyer et al., pero la prevalencia absoluta de malabsorción y de intolerancia a la fructosa son más elevadas que en nuestro estudio, aunque hay que tener en cuenta que el número de sujetos estudiado por Beyer et al. es escaso (15 individuos).

Carecemos de datos en la literatura que hagan referencia a la intolerancia a la fructosa en pacientes con EICI. Cuando comparamos la prevalencia de intolerancia durante el test (14.8%) y en las 24h (23%) en nuestro grupo de colitis ulcerosa con los resultados del grupo control (9.4% y 3.1%), observamos una prevalencia mayor en los pacientes, siendo superior la observada durante las 24h pos-test que la intolerancia durante el test, llegando a alcanzar diferencias significativas respecto al grupo control. En los pacientes con enfermedad de Crohn la prevalencia también supera a las del grupo control en ambos periodos (26.7% y 40%, test y 24h respectivamente), alcanzando diferencias significativas en las 24h tanto respecto al grupo control como al de colitis ulcerosa. Estos resultados parecen indicar que en los enfermos con EICI los síntomas son más frecuentes en las horas posteriores al test, mientras que en los sujetos sanos los síntomas suelen aparecer con mayor frecuencia durante el periodo de realización de la prueba. Estos datos, difíciles de explicar podrían estar justificados por la existencia de fenómenos de hipersensibilidad precipitados durante el estudio que se mantuvieran a lo largo del tiempo. No queda claro cuál/es de los posibles mecanismos alterados por la malabsorción (aumento de osmolaridad, incremento del gas intestinal y ácidos grasos de cadena corta, etc.) podrían ser los responsables.

En todo el colectivo estudiado (pacientes con EICI y voluntarios sanos), únicamente la malabsorción de fructosa aparece ligada a la intolerancia a este carbohidrato, tanto durante la realización de la prueba (OR 2,868, IC95% 1,289-6,378,  $p=0.010$ ) como en el periodo post-test (OR 2,844, IC95% 1,375-5,883,  $p=0.005$ ); las restantes circunstancias comunes a pacientes y sujetos sanos (edad, sexo, tránsito

rápido/lento y sobrecrecimiento bacteriano) no se relacionan con la intolerancia a la fructosa.

Cuando existe malabsorción de fructosa, la prevalencia de intolerancia es muy similar en los tres grupos: 60% en el grupo control y en la colitis ulcerosa y 54.1% en la enfermedad de Crohn. En cambio, el número de pacientes que refieren intolerancia sin presentar malabsorción es mayor en los pacientes con EICI (55.8%) que en los sujetos sanos (25%), especialmente en pacientes con colitis ulcerosa (83.3%) que alcanza diferencias significativas, tanto frente al grupo control como a los pacientes con enfermedad de Crohn (41.2%).

Cuando estudiamos la posible influencia de la localización de la enfermedad sobre la intolerancia (con y sin malabsorción) en la colitis ulcerosa, observamos que las distintas localizaciones siguen el mismo patrón. La intolerancia durante el test es más frecuente que en el grupo control en las localizaciones distal (12.5%) e izquierda-extensa (28%), alcanzando esta última diferencias significativas respecto a los pacientes con afectación de todo el colon, donde no hubo casos de intolerancia durante el test. Es en las 24h posteriores a la prueba donde los síntomas son más frecuentes en las tres localizaciones, frente a la intolerancia durante el test en esos mismos subgrupos: localización distal (25%), izquierda-extensa (32%) y pancolitis (10%), alcanzando las dos primeras diferencias significativas respecto al grupo control.

También en la enfermedad de Crohn las distintas localizaciones tienen un comportamiento similar, con prevalencias de intolerancia superiores a las del grupo control. La prevalencia de intolerancia durante la realización del test es superior en cualquier localización a la del grupo control (9.4%), pero sin diferencias significativas: tracto GI alto 20%, íleon terminal 27.8%, íleo-colon 25.9% y colon 28.6%. Estas diferencias se acentúan y alcanzan significatividad, excepto en la localización circunscrita al colon, en las 24h siguientes a la prueba: tracto GI alto 40%, íleon terminal 38.9%, íleo-colon 44.4% y colon 28.6%, mientras que en el grupo control es sólo de un 3.1%.

La existencia de resección o no de la válvula íleo-cecal en la enfermedad de Crohn no aporta cambios sobre la intolerancia a fructosa. Durante el test las

prevalencias son mayores (30% y 24.4%, sin y con válvula, respectivamente) a la del grupo control (9.4%) sin alcanzar diferencias significativas, aumentando en las 24h posteriores hasta alcanzar significatividad estadística (3.1% GC, 46.7% sin y 35.6% con válvula). En los pacientes sin válvula la prevalencia es ligeramente superior, tanto durante el test como en las 24h siguientes, a las de los pacientes con integridad intestinal, pero sin alcanzar significatividad estadística.

En el análisis de la intolerancia según el patrón fenotípico en la enfermedad de Crohn observamos un comportamiento similar al del grupo completo. La prevalencia de intolerancia durante el test es superior en los tres patrones (19.2% inflamatorio, 40.9% estenosante y 22.2% penetrante) a la del grupo control (9.4%), alcanzando diferencias significativas en el patrón estenosante. En las siguientes 24h los tres patrones alcanzan diferencias con nivel estadístico respecto al grupo control (3.1% GC, 46.2% inflamatorio, 45.5% estenosante y 29.6% penetrante).

La presencia de síntomas de intolerancia en la colitis ulcerosa durante el test de fructosa es menor cuando la enfermedad se encuentra en fase inactiva (9.5%) que con actividad leve (26.3%), sin alcanzar diferencias significativas entre ambos subgrupos ni respecto al grupo control (9.4%), probablemente debido a que en el subgrupo con actividad leve el número de individuos estudiados es bajo. En las 24 h siguientes aumenta la presencia de síntomas en los pacientes sin actividad (23.8%), alcanzando diferencias significativas respecto a los sujetos sanos (3.1%), mientras que la prevalencia se mantiene similar a la del test en los pacientes en fase leve (21.1%). En la enfermedad de Crohn, la presencia o no de actividad inflamatoria leve no afecta a la aparición de síntomas durante el test (25.4% inactividad y 33.3% actividad leve) ni en las siguientes 24h (34.9% inactividad y 66.7% actividad leve). La prevalencia se mantiene superior a la del grupo control (9.4% test y 3.1% 24h post-test) en los dos periodos con diferencias significativas de ambos subgrupos en las 24h posteriores.

En el análisis del síntoma predominante en cada grupo obtenemos durante el test prevalencias similares en los tres grupos para el meteorismo (50%, 27.8%, 41.2%; GC, CU y EC, respectivamente), el dolor abdominal (25%, 50%, 35.3%; GC, CU y EC, respectivamente) y la diarrea (17.6% EC y ningún caso en el resto) sin alcanzar diferencias significativas entre ellos en ninguna ocasión. En las 24h siguientes al test

observamos que en los dos grupos de pacientes con EICI las prevalencias de los síntomas aumentan, tanto en el meteorismo (0, 50%, 55.9%; GC, CU y EC, respectivamente) como en el dolor abdominal (0, 55.6%, 47.1%; GC, CU y EC, respectivamente) y la diarrea (25%, 27.8%, 41.2%; GC, CU y EC, respectivamente) sin alcanzarse nunca diferencias significativas ni entre pacientes con EICI ni respecto al grupo control.

Las causas de la sintomatología generada por la llegada de fructosa libre a la luz del intestino delgado distal y al colon proximal pueden justificarse, como comentamos anteriormente para la lactosa, con los efectos de la carga osmótica sobre la motilidad intestinal, así como los de los productos generados por la fermentación colónica de la fructosa no absorbida sobre las distensión del lumen (por los gases generados) y la estimulación de la motilidad colónica por los ácidos grasos de cadena corta (142).

#### **4. MALABSORCIÓN DE AMBOS O ALGUNO DE LOS CARBOHIDRATOS**

La coincidencia de malabsorción de lactosa y de fructosa en un individuo, así como la prevalencia de que exista malabsorción a alguno de los dos carbohidratos es más frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn (21.3% y 65.3%, ambas y alguna, respectivamente), con diferencias significativas tanto respecto al grupo control (3.1% y 40.6%, ambas y alguna, respectivamente) como a los pacientes con colitis ulcerosa (1.6% y 31.1%, ambas y alguna, respectivamente). Esta mayor frecuencia en la enfermedad de Crohn es consecuencia de la elevada prevalencia de malabsorción de fructosa que se observó en este grupo (49.3%) frente a las bajas prevalencias de los sujetos sanos (15.6%) y los pacientes con colitis ulcerosa (8.2%) para el mismo carbohidrato, ya que en la malabsorción de lactosa las prevalencias fueron similares en los tres grupos.

En la colitis ulcerosa las prevalencias de malabsorción de ambos o alguno de los carbohidratos se mantienen similares entre sí cuando lo subdividimos en las diferentes localizaciones. En el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn se observan algunas diferencias entre los distintos subgrupos según el tramo afecto; la prevalencia de malabsorción a ambos azúcares en pacientes con afectación del tramo GI alto y del íleo-

colon alcanza diferencias significativas respecto al grupo control, además en el subgrupo con afectación del tramo GI alto la prevalencia es mayor que en las demás localizaciones, alcanzando diferencias significativas respecto a la afectación del íleon-terminal y del colon; la malabsorción de alguno de los dos carbohidratos se observa con gran prevalencia en todas las localizaciones, siendo las diferencias significativas en el subgrupo con afectación exclusivamente colónica respecto al grupo control.

Cuando estudiamos en la enfermedad de Crohn la influencia de la integridad anatómica de la válvula íleo-cecal observamos que la prevalencia de malabsorción de alguno de los dos azúcares es similar tanto si se posee la válvula (62.2%) como si no (70%), alcanzándose en este último caso diferencias significativas respecto al grupo control (40.6%). La prevalencia de malabsorción de ambos azúcares es similar a la del grupo control (3.1%) en el subgrupo sin cirugía previa (8.9%), mientras que en el subgrupo sin válvula la prevalencia de coincidir malabsorción de lactosa y fructosa en un mismo individuo es mucho más elevada (40%), alcanzando diferencias significativas frente a los dos primeros. Este resultado podría estar influenciado por dos factores; uno sería la mayor prevalencia de TTOC rápido en los individuos sin válvula respecto a los pacientes con integridad intestinal, aunque las diferencias no fueron significativas, ya que en los individuos con TTOC rápido hemos visto que la prevalencia de malabsorción de lactosa y de fructosa es superior, aunque tampoco las diferencias fueron significativas; un TTOC rápido reduce el tiempo de contacto del azúcar con el enzima o el transportador necesario para su absorción disminuyendo la capacidad del intestino delgado para absorber dicho azúcar. El segundo factor que podría contribuir al resultado anterior es la presencia de SB, ya que hemos comprobado una mayor prevalencia de malabsorción de lactosa y de fructosa en los pacientes con EICI y SB respecto a los pacientes sin SB, aunque sin alcanzar significatividad estadística; hay que considerar que en los pacientes sin válvula ileocecal se detecta mayor prevalencia de SB respecto a los pacientes con integridad anatómica, aunque sin alcanzar significatividad estadística. Es atractiva la idea de que la resección ileocecal predispone a una mayor contaminación de la flora intestinal y ello podría producir alteraciones sobre los mecanismos de transporte para la absorción de fructosa, pero nuestros datos son insuficientes para sustentar esta hipótesis y no hemos encontrado referencia alguna sobre ello en la revisión bibliográfica.

El estudio de la malabsorción de ambos carbohidratos en los pacientes con enfermedad de Crohn, según el patrón fenotípico, da lugar a prevalencias ligeramente inferiores en los patrones inflamatorio (11.5%) y estenosante (18.2%) y ligeramente superior en el penetrante (23.3%) que alcanza diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (3.1%). La prevalencia de malabsorción a alguno de ellos es muy similar entre los tres patrones (65.4%, 63.6%, 66.7%, inflamatorio, estenosante y penetrante, respectivamente).

La circunstancia de que la enfermedad se encuentre en fase de remisión o en fase de actividad leve no parece influenciar la absorción de ambos azúcares en la colitis ulcerosa, el único caso se encontraba en fase de remisión. Aunque las diferencias no llegan a ser significativas la malabsorción de alguno de los azúcares tiene una prevalencia mayor cuando existe una actividad leve (42.1%) que en fase de inactividad (26.2%), pero similar a la del grupo control (40.6%). En la enfermedad de Crohn, la malabsorción de ambos azúcares sí parece estar afectada por la actividad que presenten los pacientes en el momento del estudio; en el subgrupo con actividad leve la prevalencia fue mayor (41.7%) a la del subgrupo en fase inactiva (17.5%) y a la del grupo control (3.1%), alcanzando diferencias significativas respecto a este último. La prevalencia de malabsorción de alguno de los carbohidratos es elevada en ambos subgrupos (63.5% sin actividad y 75% con actividad leve), aunque sólo alcanza diferencias significativas respecto al grupo control (40.6%) el subgrupo inactivo, debido quizás a que el número de casos con actividad leve es bajo (n=12).

## **5. ANÁLISIS DEL H<sub>2</sub> EN EL AIRE ESPIRADO EN LA MALABSORCIÓN**

El estudio de los parámetros relacionados con el H<sub>2</sub> espirado (H<sub>2</sub><sub>máx</sub>, AUC, tH<sub>2</sub><sub>máx</sub> y TTOC) en los tres grupos no dio lugar a diferencias relevantes entre ellos. La cantidad de hidrógeno producido medida por el pico de H<sub>2</sub> y por el área debajo de la curva fue similar en los tres grupos en el test de la lactosa. En el test de la fructosa los pacientes con colitis ulcerosa produjeron mayores niveles de hidrógeno comparado con el grupo control y con los pacientes con enfermedad de Crohn, pero sin alcanzar diferencias significativas. El tiempo en el que ocurre el pico de hidrógeno, así como el tiempo de tránsito oro-cecal de la lactosa dieron valores muy próximos entre los tres

grupos. Para la fructosa el TTOC en la colitis ulcerosa resultó ser el más corto de los tres, pero siempre sin alcanzar diferencias significativas.

El siguiente análisis realizado fue comparar estos parámetros dentro de cada grupo separando en dos subgrupos a los individuos con malabsorción e intolerancia de aquellos con malabsorción sin intolerancia. Es de esperar que si alguien tiene un gran pico de hidrógeno o produce grandes cantidades de hidrógeno la posibilidad de presentar intolerancia fuera más elevada. Sólo en los sujetos sanos encontramos diferencias significativas en el  $H_{2\text{máx}}$  entre pacientes intolerantes y no intolerantes del test de la fructosa, aunque el número de sujetos estudiado es muy bajo. En los grupos de pacientes no se encontraron diferencias en la cantidad de hidrógeno producido en ninguno de los dos azúcares entre intolerantes y no intolerantes.

En los pacientes con colitis ulcerosa se encontró que el  $tH_{2\text{máx}}$  del test de fructosa del único paciente intolerante era muy superior al de la media de los no intolerantes, sin nivel estadístico debido al bajo número de sujetos. El mismo resultado se obtiene en la enfermedad de Crohn, pero en el test de lactosa donde los intolerantes superan en  $tH_{2\text{máx}}$  a los no intolerantes, esta vez sí que se alcanzaron diferencias significativas.

Al igual que lo observado por otros autores (143, 118, 85), no hemos observado relación entre la presencia de síntomas y el pico máximo o la cantidad acumulada de  $H_2$ , o el valor del  $tH_{2\text{máx}}$  en los tests de malabsorción que justifique dicha intolerancia.

## 6. TIEMPO DE TRÁNSITO ORO-CECAL

Los métodos existentes para cuantificar el tiempo de tránsito del intestino delgado implican la ingestión de sulfato de bario, comida test marcada radiactivamente, o un laxante osmótico, la lactulosa. En el presente estudio, hemos utilizado este último para determinar el tiempo de tránsito oro-cecal en sujetos sanos y pacientes con EICI. La lactulosa por tratarse de un laxante osmótico tiene un tiempo de tránsito oro-cecal acelerado (144). Se ha demostrado previamente que hay una buena correlación en el tiempo de tránsito oro-cecal en sujetos sanos entre una comida estandarizada que contiene lactulosa y la misma comida conteniendo  $Tc^{99m}\text{-S}$ , pero sin observar

correlación tras la ingesta únicamente de lactulosa (145). El tiempo de tránsito oro-cecal mucho más corto tras la ingesta de lactulosa puede ser explicado parcialmente por una tasa de vaciado gástrico significativamente más rápida, sugiriendo que las medidas del tránsito después de la ingestión de una solución de lactulosa no proporcionan un índice útil del tránsito de la comida hacia el intestino delgado (146). Sin embargo, estudios previos han demostrado que el test del aliento de hidrógeno es un método apropiado para medir el tiempo de tránsito del intestino delgado en sujetos sanos (145, 146) y que existe una buena correlación con la gamma-escintigrafía (145), incluso al comparar el tiempo de tránsito tras una solución de lactulosa y el tiempo de tránsito tras una comida en el mismo individuo (147). En definitiva, el test del aliento con lactulosa tras la ingestión de una solución con lactulosa permite comparar valores individuales del tiempo de tránsito oro-cecal bajo condiciones estandarizadas.

En la Tabla XLVII se muestran valores obtenidos en diferentes estudios para el tiempo de tránsito oro-cecal en sujetos sanos mediante test con lactulosa. Podemos observar que los valores son similares en los distintos trabajos, oscilando la media entre 75 y 136 min. El valor promedio obtenido en nuestro grupo control ( $100.59 \pm 33.75$ ) se encuentra en el rango del resto de estudios.

	Dosis (g)	Volumen (ml)	TTOC (min.)
Rumessen et al. (117) (n=8)	10	100	90 (68-150)
Fernández-Bañares et al. (55) (n=12)	10	250	75 (48.7-131.2)
Castiglione et al. (111) (n=40)	10	100	136 (46-226)
Tursi et al. (112) (n=20)	10	100	88.2 (75-135)
Nuestros datos (n=34)	10	200	100.6 (30-180)

*Tabla XLVII. Datos de valores del TTOC de sujetos sanos en diferentes publicaciones.*

*El TTOC viene expresado como media y entre paréntesis el rango.*

Existen pocos trabajos en la revisión bibliográfica que valoren el TTOC en pacientes con EICI mediante test del aliento con lactulosa. En un estudio realizado con 8 pacientes con colitis ulcerosa no operados y 12 sujetos sanos cuantificaron el tiempo de tránsito utilizando 20g de lactulosa, obteniendo un TTOC significativamente prolongado en los pacientes respecto al grupo control (148); los autores justifican los resultados mediante la relación entre la inflamación mucosa y una función sensorial-

motora alterada como causa de una motilidad gastrointestinal anómala. La inflamación o la activación inmunitaria pueden alterar la motilidad del tubo digestivo mediante cambios en el control neuronal extrínseco o central, así como en el plexo mientérico (149).

Nuestros resultados del TTOC también indican que los pacientes con colitis ulcerosa tienen una prevalencia de TTOC alargado significativamente superior a la de los sujetos sanos, en concordancia con los resultados obtenidos por Bruewer et al (148). Cuando analizamos el TTOC en función de la localización de la enfermedad observamos una mayor prevalencia de TTOC prolongado en la colitis izquierda-extensa seguida de la afectación distal, aunque sólo la primera alcanza diferencias significativas respecto al grupo control, y por último, con una prevalencia menor, la pancolitis. Tampoco hemos observado diferencias en la prevalencia de TTOC prolongado entre pacientes con actividad leve y pacientes en fase de remisión, ya que en ambos subgrupos se mantiene significativamente superior a la del grupo control como ocurre con el grupo completo.

Hasta la publicación en el año 2000 del trabajo de Castiglione et al. (110) no existían en la literatura datos de las posibles modificaciones del TTOC en pacientes adultos con enfermedad de Crohn, particularmente en relación con la localización de la enfermedad, resección quirúrgica previa y presencia de sobrecrecimiento bacteriano. Un estudio anterior investigaba el TTOC en niños con EC, concluyendo que presentaban un tránsito prolongado y que se correlacionaba con la actividad de la enfermedad (150).

Castiglione et al. (110) evalúan el TTOC mediante el test del aliento con 10g de lactulosa a 40 controles y a 44 pacientes con EC, 14 de ellos con resección de la válvula íleo-cecal. Observan en los pacientes un TTOC prolongado comparado con el de los controles, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, el TTOC fue significativamente más lento, respecto a los sujetos sanos, en los 14 pacientes con resección íleo-cecal previa. También fue significativamente más largo el TTOC en los pacientes operados comparado con los pacientes sin cirugía previa. Estos autores sugieren que sus resultados evidencian que la región íleo-cecal tiene un papel clave en la regulación *feedback* de las funciones motoras proximales en relación a la concentración de nutrientes en el íleon distal; por lo tanto, la resección de la región íleo-

cecal podría explicar el TTOC prolongado encontrado en los pacientes operados. No encontraron diferencias significativas en el TTOC entre los pacientes con distintas localizaciones de la enfermedad ni entre pacientes en actividad o en fase de remisión. Estos datos podrían sugerir, según los autores, que fuese la inflamación crónica y no la aguda la que afectase al TTOC.

Un tercer trabajo realizado por Tursi et al. (111) en pacientes con enfermedad de Crohn utilizando también 10g de lactulosa para evaluar el TTOC, observa un tiempo de tránsito normal en el 24% de los pacientes y retardado en el 67%. La diferencia de las medias del TTOC entre los pacientes y el grupo control fue estadísticamente significativa. Al subdividir los pacientes de acuerdo con la localización de la enfermedad, el TTOC pareció estar más prolongado en los pacientes con afectación ileal que en aquéllos con localización íleo-colónica o colónica, alcanzando diferencias significativas respecto a la localización colónica, donde el TTOC fue el menor de las tres localizaciones. Observan que aunque un TTOC retardado en la localización ileal pudiera ser justificable, no ven claro por qué lo está también en la íleo-colónica. Apuntan como posible explicación que el intestino delgado tuviese una motilidad debilitada debido a fibrosis, ya que no encuentran fundamento responsabilizar a la resección de la válvula íleo-cecal como causa, puesto que obtienen un TTOC claramente prolongado en pacientes que no han sufrido cirugía previa.

En nuestro trabajo los pacientes con enfermedad de Crohn presentan mayor prevalencia de TTOC prolongado que los sujetos sanos, pero sin alcanzar diferencias significativas. Estos resultados están en concordancia con los trabajos comentados anteriormente, aunque en el de Tursi et al. (111) las diferencias son mayores. Similar a lo descrito en el trabajo de Tursi et al. (111), en nuestro estudio la prevalencia de TTOC lento es mayor en la afectación ileal, seguida de la íleo-colónica y la colónica, pero no alcanzan diferencias significativas respecto al grupo control en ningún subgrupo como describen Castiglione et al. (110). En realidad, son los pacientes con afectación del tracto gastrointestinal alto los de mayor prevalencia de TTOC prolongado, pero se trata de sólo cuatro enfermos, por lo que este resultado no tiene consistencia demostrativa. Tampoco en nuestros pacientes observamos diferencias significativas en el TTOC según la fase de remisión o actividad inflamatoria leve ni diferencias en el TTOC entre pacientes con resección de la válvula íleo-cecal y pacientes sin cirugía previa. Nosotros,

además, hemos analizado el TTOC en función del patrón fenotípico que presenta la enfermedad y tampoco hemos observado diferencias entre los diferentes patrones y el grupo control ni entre ellos.

Cuando analizamos la posible interrelación existente entre el TTOC y la malabsorción y/o intolerancia de la lactosa y la fructosa en los dos grupos de pacientes se observa una mayor prevalencia de TTOC lento en los pacientes con colitis ulcerosa que absorben bien la lactosa y que no presentan intolerancia; en cambio, en los pacientes con malabsorción hay una mayor prevalencia de TTOC rápido al igual que en los pacientes con intolerancia, tanto durante el test como en las 24h posteriores, sin alcanzar diferencias significativas en ningún caso. Estos resultados concuerdan con el trabajo de Vonk et al. (85) en el que se especifica que el grado de digestión de la lactosa está determinado por la actividad residual de lactasa en el intestino delgado y por el tiempo disponible para la hidrólisis de la lactosa en el intestino delgado, que viene determinado por el TTOC, además los sujetos con intolerancia tienen un TTOC significativamente más rápido que los tolerantes. También Labayen et al. (83) observan que un TTOC prolongado está asociado a menor intensidad de síntomas gastrointestinales y sugieren que cuando el TTOC aumenta mejora la digestión y la tolerancia de la lactosa. En el caso de los pacientes con enfermedad de Crohn para la lactosa no constatamos diferencias entre las prevalencias de TTOC rápido o lento entre individuos con y sin malabsorción o entre individuos tolerantes e intolerantes.

En el caso de la interrelación del TTOC con la absorción e intolerancia a la fructosa observamos un comportamiento similar al de la lactosa en los pacientes con colitis ulcerosa. Las diferencias son incluso más acusadas, ya que se obtienen significación estadística en todos los análisis: los pacientes que absorben bien la fructosa y los tolerantes (durante el test y en las 24h siguientes) tienen una mayor prevalencia de TTOC lento, mientras que los pacientes con malabsorción y los intolerantes en el test y en las 24h tienen mayor prevalencia de TTOC rápido. En los pacientes con enfermedad de Crohn observamos mayor prevalencia de TTOC rápido en aquellos con malabsorción respecto con los pacientes que absorben bien la fructosa, aunque sin llegar a alcanzar diferencias significativas. En cambio, para el caso de la intolerancia durante el test obtenemos resultados contradictorios, ya que no se ha observado caso alguno de TTOC rápido entre los intolerantes, mientras que en los

tolerantes la prevalencia fue del 21%. En la intolerancia en las 24h siguientes al test la prevalencia de TTOC rápido, normal y lento fueron similares entre tolerantes e intolerantes.

Según estos resultados, el TTOC parece ser un factor importante en la absorción y en la tolerancia de la lactosa y la fructosa en los pacientes con colitis ulcerosa, mientras que para los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser responsables otros factores no bien conocidos actualmente.

## **7. SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO**

El test del aliento con lactulosa ha sido propuesto como un método sensible y simple para el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano (SB), gracias a ser no invasivo y a su bajo coste comparado con el “gold standard” (cultivo de aspirado intestinal) (93, 94). Las ventajas del test con lactulosa sobre el cultivo son importantes: primero, el cultivo está técnicamente limitado al sobrecrecimiento bacteriano que afecta sólo a los primeros 60cm del intestino delgado, mientras que el test con lactulosa puede detectar sobrecrecimiento en cualquier parte del intestino; en segundo lugar, el conjunto de flora gástrica que puede crecer con facilidad en el cultivo está limitada a aproximadamente el 40% del total estimado. El test del aliento con glucosa ha sido propuesto como un método alternativo para el diagnóstico de SB (117); sin embargo, puesto que la glucosa se absorbe completamente en el tracto proximal del intestino delgado, la sensibilidad de este test parece ser menor que la del test con lactulosa (93).

Sin embargo, la capacidad diagnóstica de este test se ha cuestionado en distintos trabajos y las diferencias en los resultados dependen fundamentalmente de los criterios que se establecen para considerar la presencia de SB. La lactulosa pasa sin absorberse por el intestino delgado y llega al colon. Por lo tanto, aparte de detectar el SB, puede ser usada como medida del tiempo de tránsito oro-cecal. De manera que sin un claro segundo pico es imposible distinguir el SB de la fermentación colónica, con una baja sensibilidad (16.7%) y especificidad (70%) y no aceptándolo, por tanto, como alternativa al cultivo de aspirados (151). Otros autores comparan el cultivo de aspirado yeyunal con el test de glucosa y el de lactulosa obteniendo una sensibilidad del 62% y

del 68 % y una especificidad del 83% y del 44% para los test de glucosa y lactulosa, respectivamente, debido a la difícil interpretación de los resultados (93). Un estudio similar llevado a cabo recientemente obtiene resultados muy distintos: una sensibilidad del 44% y el 31% y un 80% y 86% de especificidad, para glucosa y lactulosa respectivamente (152).

En la tabla XLVIII se muestran datos de sobrecrecimiento bacteriano en la enfermedad de Crohn recogidos de estudios que utilizan la misma técnica metódica que en nuestro estudio (test del aliento de hidrógeno con 10g de lactulosa).

	Total	Resección válvula	No cirugía
Castiglione et al. (110)	13/57 (22.8%)	6/20 (30%)	7/37 (18%)
Tursi et al. (111)	4/45 (9%)		4/45 (9%)
Castiglione et al. (153)	29/145 (20%)	15/45 (33%)	14/100 (14%)
Nuestros datos	17/75 (22.6%)	9/30 (30%)	8/45 (18.2%)

*Tabla XLVIII. Datos de prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con enfermedad de Crohn en diferentes publicaciones. En la columna de resultados la primera cifra hace referencia al número de tests positivos, la segunda al número total de individuos y entre paréntesis los porcentajes.*

En el trabajo realizado por Castiglione et al. (110) observan una prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano del 22.8%, mientras que no se dio esta circunstancia en el grupo de sujetos sanos configurado como control. Cuando dividen a los pacientes entre los que han sufrido cirugía previa (resección de la válvula íleo-cecal) y los que mantienen la integridad intestinal obtiene una prevalencia mayor en los pacientes operados; constatan que la presencia de SB juega un papel importante en la presencia de síntomas como hinchazón, dolor abdominal y heces blandas que mejora tras tratamiento antibiótico. Los autores apuntan que la prevalencia de SB en sus pacientes concuerda con la observada por otros grupos con diferentes técnicas, más caras y de más larga duración y aunque el test con C<sup>14</sup>-xilosa se considera más sensible y específico que el test con lactulosa, este último puede aplicarse más ampliamente debido a su naturaleza no radiactiva y a su fácil metodología.

Otro trabajo realizado también con enfermos de Crohn, ninguno de los cuales ha sufrido cirugía previa, obtiene una prevalencia de SB del 9% (111); los autores están de acuerdo en que existe una relación importante entre la presencia de síntomas y el sobrecrecimiento bacteriano.

Un segundo trabajo realizado por Castiglione et al. (153) obtiene prevalencias de SB similares a las del primer trabajo en pacientes con enfermedad de Crohn, en aquellos con resección de la válvula y pacientes sin cirugía previa. Además, analizan la prevalencia de SB según el patrón fenotípico de la enfermedad obteniendo una prevalencia del 29% para pacientes con patrón estenosante, con diferencias significativas frente al 14% del resto de pacientes sin estenosis. Para los patrones inflamatorio y penetrante, las prevalencias de SB fueron 8.3% y 26.7%, respectivamente. Estos autores concluyen que la presencia de sobrecrecimiento bacteriano es frecuente en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn y está asociado a síntomas que pueden empeorar las condiciones de los pacientes. Esta complicación es más frecuente en pacientes con historia de cirugía previa y en aquellos con patrón estenosante de la enfermedad.

En nuestro trabajo hemos obtenido prevalencias muy similares a los trabajos comentados más arriba, tanto en el grupo completo de enfermos de Crohn, como entre pacientes con y sin válvula íleo-cecal. También nuestros resultados (inflamatorio 16%, estenosante 27.3% y penetrante 25.9%) para los diferentes patrones fenotípicos son similares a los encontrados por Castiglione et al. (153).

En cuanto a la presencia de SB en la población sana hemos encontrado en la literatura varios trabajos recientes que hacen referencia a este dato. En un par de ellos el diagnóstico lo realizan mediante el test del aliento con glucosa con una prevalencia del 4% (154) y del 3.6% (155). En otros dos trabajos, utilizando lactulosa para el diagnóstico, no observan SB entre 40 sujetos sanos (110) o alcanza una prevalencia del 10% (156). En nuestro grupo control solo detectamos SB en un voluntario sano (2.9%), por lo que podemos concluir que nuestra tasa de SB en el grupo control se encuentra en el rango descrito en la literatura para la población general sana.

Por otro lado, en nuestro grupo de pacientes con colitis ulcerosa hemos obtenido una tasa de SB del 13% (intermedio entre nuestro grupo control y el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn) similar a los datos obtenidos por Walters et al. (156) en sujetos sanos. Sólo hemos localizado un estudio en la literatura, utilizando glucosa para el diagnóstico del SB, que obtiene una prevalencia del 6% (3/50) de tests positivos en pacientes con colitis ulcerosa (157). En nuestro estudio, sólo en los pacientes con enfermedad de Crohn las diferencias fueron significativas respecto al grupo control.

La mayor prevalencia de SB se obtiene en los pacientes con pancolitis, con diferencias significativas respecto al grupo control. La zona afectada en la enfermedad de Crohn también influye en la presencia de SB, a excepción de la localización exclusivamente colónica, la prevalencia es mayor con diferencias significativas respecto al grupo control en los pacientes con afectación del tracto GI alto, íleon terminal e íleo-colon.

Según nuestros resultados y en concordancia con los trabajos mencionados, la ausencia de válvula íleo-cecal en la enfermedad de Crohn da lugar a una mayor prevalencia de SB, con diferencias significativas respecto al grupo control, mientras que en los pacientes sin cirugía previa la prevalencia es menor.

También, como en la literatura, hemos obtenido mayor prevalencia de SB en los pacientes con enfermedad de Crohn y patrón fenotípico estenosante seguido del patrón penetrante, ambos con diferencias significativas respecto a los sujetos sanos, mientras que en los pacientes con patrón inflamatorio la prevalencia es baja.

La influencia de la existencia de actividad inflamatoria leve en la prevalencia de SB dio lugar a resultados contradictorios entre los dos grupos de pacientes. En la colitis ulcerosa existe relación entre actividad inflamatoria y SB, puesto que en los pacientes con actividad leve la prevalencia fue superior a la del grupo control (diferencias significativas), mientras que en los pacientes en fase de remisión la prevalencia fue similar a la del grupo control; pero en los pacientes con enfermedad de Crohn obtuvimos el resultado contrario: las diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control se obtuvieron en los pacientes en fase de remisión y los pacientes que presentaban actividad inflamatoria leve obtuvieron prevalencias similares al grupo

control. El estudio de Castiglione et al (110) sobre pacientes con enfermedad de Crohn no observa diferencias significativas en la prevalencia de SB entre pacientes con enfermedad de Crohn activa o en fase de remisión.

Cuando analizamos la posible relación entre la presencia de SB y la existencia de malabsorción de lactosa y/o fructosa en los tres grupos estudiados observamos que, en el grupo control, el único caso de SB no presentó malabsorción a ninguno de los azúcares. En los pacientes con colitis ulcerosa y SB la prevalencia de malabsorción de lactosa y/o fructosa no alcanzaron diferencias significativas respecto al grupo control. Tampoco en los pacientes con enfermedad de Crohn y SB se obtuvieron diferencias significativas respecto al grupo control; sólo se observaron diferencias significativas estadísticamente para la prevalencia de malabsorción de fructosa respecto al grupo de pacientes con colitis ulcerosa. La malabsorción de ambos carbohidratos cuando existe SB únicamente la observamos en los pacientes con enfermedad de Crohn.

El análisis comparativo de la prevalencia de malabsorción entre individuos con y sin SB en los dos grupos de pacientes, no dio lugar a diferencias significativas en la colitis ulcerosa, siendo similares las prevalencias en los dos subgrupos. En cambio, en la enfermedad de Crohn, los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano presentan una prevalencia algo mayor que la observada en pacientes sin sobrecrecimiento, alcanzando diferencias significativas entre ellos cuando se detecta malabsorción de ambos carbohidratos.

La existencia de sobrecrecimiento bacteriano no parece tener relación con la presencia de síntomas de intolerancia durante la prueba ni en las 24h posteriores a ella. El único sujeto sano con SB, al igual que ocurría en la malabsorción, no presentaba intolerancia. No se han observado diferencias significativas estadísticamente, respecto a intolerancia (durante y en las 24 horas pos-test) entre los pacientes con colitis ulcerosa con SB y pacientes con enfermedad de Crohn y SB; así mismo, tampoco alcanzan diferencias significativas respecto al grupo control.

La presencia/ausencia de SB en los pacientes con colitis ulcerosa no establece diferencias en la intolerancia a carbohidratos (durante y 24 horas post-test). En los pacientes con enfermedad de Crohn, la presencia de SB se relaciona con mayor

prevalencia de intolerancia a lactosa durante el test, no alcanzando diferencias significativas en cuanto a intolerancia post-test ni tampoco la intolerancia a la fructosa.

Cuando comparamos el tiempo de tránsito oro-cecal de los individuos con sobrecrecimiento bacteriano no observamos diferencias significativas entre los tres grupos estudiados. El único sujeto sano con SB presentó un TTOC prolongado. Entre los pacientes con colitis ulcerosa y SB no se dio ningún caso de tránsito rápido, mientras que la prevalencia de TTOC lento es casi el doble de la de TTOC normal. Los pacientes con enfermedad de Crohn y SB presentaron prevalencias similares de TTOC normal y lento, mientras que la prevalencia TTOC rápido fue menor que éstas.

En la colitis ulcerosa observamos que en los pacientes sin sobrecrecimiento bacteriano el TTOC normal es más frecuente que el rápido o el lento, mientras que en los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano la prevalencia de TTOC lento es mayor que la de TTOC normal, aunque las diferencias no fueron significativas en ningún caso. En los pacientes con enfermedad de Crohn sin SB la prevalencia de TTOC normal es superior a las de TTOC rápido y lento, mientras que en los pacientes con SB la prevalencia de TTOC lento es mayor de la de TTOC normal y ésta mayor que la de TTOC rápido. Tampoco se alcanzaron diferencias significativas en la enfermedad de Crohn entre pacientes con y sin SB.

Un tiempo de tránsito oro-cecal prolongado es uno de los factores que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano (110, 89, 152). Según nuestros resultados los pacientes con colitis ulcerosa y SB tiene mayor prevalencia de TTOC lento, lo que podría justificar esta condición. También el único sujeto sano con SB presentaba un TTOC lento. Si analizamos en todo el colectivo estudiado (pacientes con EICI y voluntarios sanos) se observa que el tiempo de tránsito orocecal lento se asocia a sobrecrecimiento bacteriano (OR 3,231, IC95% 1,222-8,539,  $p=0.018$ ), mientras que no se demuestra asociación con el tránsito rápido (OR 0,635,  $p=0.529$ ).

En la enfermedad de Crohn existen, además del TTOC lento, otros factores de riesgo de SB como son: estenosis del intestino delgado, formación de fistulas entero-entericas, cambios en la anatomía intestinal inducida por cirugía previa (particularmente la resección de la válvula íleo-cecal) que facilitan el reflujo del contenido colónico rico

en bacterias y ciertos desórdenes de la motilidad intestinal (89, 110, 111). En nuestro estudio hemos observado mayor prevalencia de TTOC lento en pacientes con enfermedad de Crohn y SB, aunque sin alcanzar diferencias significativas respecto al grupo control; también observamos una prevalencia mayor de SB en pacientes con resección de la válvula íleo-cecal y en pacientes con patrón fenotípico estenosante.

# **CONCLUSIONES**



1. La prevalencia de malabsorción de lactosa en los pacientes con colitis ulcerosa y con enfermedad de Crohn es similar a la de la población general sana.
2. La prevalencia de malabsorción de fructosa en los pacientes con colitis ulcerosa es similar a la de la población general sana, mientras que en los pacientes con enfermedad de Crohn está aumentada respecto a las dos poblaciones anteriores.
3. La localización y extensión de la enfermedad inflamatoria intestinal no influye sobre la malabsorción de lactosa. La malabsorción de fructosa en los pacientes con colitis ulcerosa no está influida por localización ni extensión de la enfermedad. En la enfermedad de Crohn se observa mayor prevalencia de malabsorción de fructosa en la afectación del tracto GI alto, del íleo-colon y del colon.
4. En los pacientes con enfermedad de Crohn, la resección de la válvula íleo-cecal no afecta a la prevalencia de malabsorción de lactosa ni de fructosa.
5. En la enfermedad de Crohn los patrones fenotípicos (clasificación de Viena) no determinan diferencias en la prevalencia de malabsorción de lactosa y fructosa.
6. La presencia de actividad inflamatoria leve no afecta a la prevalencia de malabsorción de lactosa y/o fructosa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.
7. En los pacientes con colitis ulcerosa la prevalencia de intolerancia a la lactosa es mayor que en la población general sana tanto durante el test como en las 24h posteriores, mientras que en los pacientes con enfermedad de Crohn la intolerancia a la lactosa es mayor sólo en las siguientes 24h.
8. En la enfermedad inflamatoria intestinal la prevalencia de intolerancia a la fructosa es similar a la de la población general sana durante el test y mayor en las 24h posteriores.

9. El patrón estenosante en la enfermedad de Crohn se asocia a mayor intolerancia a la lactosa (24 horas posteriores) y a la fructosa (durante el test).
10. En los pacientes con colitis ulcerosa la frecuencia de intolerancia sin malabsorción es superior a la de la población general sana para la lactosa y la fructosa y superior a la enfermedad de Crohn en el caso de la fructosa.
11. En los pacientes con colitis ulcerosa la prevalencia de TTOC lento es mayor que en la población general sana. En los pacientes con enfermedad de Crohn la prevalencia de TTOC lento o rápido es similar a la de la población general sana y no se ve afectado por la existencia o no de la válvula íleo-cecal ni por el tipo de patrón fenotípico al que pertenezcan. Tampoco la existencia de actividad inflamatoria leve influye en el TTOC. En los pacientes con colitis ulcerosa el TTOC rápido está relacionado con una mayor prevalencia de malabsorción y/o de intolerancia a la fructosa.
12. La prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en la colitis ulcerosa es superior a la observada en la población general sana en la pancolitis y cuando existe actividad inflamatoria leve. En los pacientes con enfermedad de Crohn dicha prevalencia es superior a la población general sana, así como en diversas circunstancias clínicas: localización (tracto gastrointestinal alto, íleon terminal e íleo-colon), patrones (estenosante y penetrante) y ausencia de válvula íleo-cecal y de actividad inflamatoria.

# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Sands BE. Crohn's Disease. En Feldman M, Friedman L, Brandt L (eds) *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia, Saunders Elsevier Ed, 2006: 2459-2498.
2. Su C, Lichtenstein GR. Ulcerative colitis. En Feldman M, Friedman L, Brandt L (eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia, Saunders Elsevier Ed, 2006: 2499-2548.
3. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. (2002) Using breath test wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* **97**: 1113-1126.
4. Christl S, Murgatroyd P, Gibson G, Cummings JH (1992) Production, metabolism and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology* **102**: 1269-1277.
5. Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS (1987) H<sub>2</sub> excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* **92**: 383-389.
6. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofman AF (1975) Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* **293**: 1232-1236.
7. Bond JH, Levitt MD (1978) Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small bowel transit time in man. *Am J Clin Nutr* **31**: 169-174.
8. Douwes AC, Fernandes J, Degenhart HJ (1978) Improved accuracy of lactose tolerance test in children, using expired H<sub>2</sub> measurement. *Arch Dis Child* **53**: 939-942.
9. Newcomer AD (1984) Screening tests for carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenrol Nutr* **3**: 6-8.
10. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M (1983) Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology* **84**: 26-29.
11. Gudman-Hoyer E, Krasilnikoff PA, Skovbjerg H (1984) Sucrose-isomaltose malabsorption. *Adv Nutr Res* **6**: 233-269.
12. Davidson GP, Robb TA (1983) Detection of primary and secondary sucrose malabsorption in children by means of the breath hydrogen technique. *Med J Aust* **2**: 29-32.
13. Hyams JS (1983) Sorbitol intolerance: an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology* **84**: 30-33.

14. Guyton AC, Hall JE. Fisiología gastrointestinal en *Tratado de Fisiología Médica*. 10ª Edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana; p. 865-927.
15. Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO (1992) Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem* **267**: 14523-14526.
16. Thorens B, Cheng ZQ, Brown D, Lodish HF (1990) Liver glucose transporter: a baso-lateral protein in hepatocytes and intestine and kidney cells. *Am J Physiol* **259**: C279-C294.
17. Cheeseman CI (1993) GLUT2 is the transporter for fructose across the rat intestinal basolateral membrane. *Gastroenterology* **105**: 1050-1056.
18. Mueckler M (1994) Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* **219**: 713-725.
19. Ferraris R (2001) Dietary and development regulation of intestinal sugar transport. *Biochem J* **360**: 265-276.
20. Burant CF, Saxena M (1994) Rapid reversible substrate regulation of fructose transporter expression in rat small intestine and kidney. *Am J Physiol Gastrointest* **267**: G71-G79.
21. Castello A, Guma A, Sevilla L, Furriols M, Testar X, Palacin M, Zorzano A (1995) Regulation of GLUT5 gene expression in rat intestinal mucosa: regional distribution, circadian rhythm, perinatal development and effect of diabetes. *Biochem J* **309**: 271-277.
22. Ferraris RP, Yasharpour S, Lloyd KC, Mirzayan R, Diamond JM (1990) Luminal glucose concentrations in the gut under normal conditions. *Am J Physiol* **259**: G822-G837.
23. Kishi K, Tanaka T, Igawa M, Takase S, Goda T (1999) Sucrase-isomaltase and hexose transporter gene expressions are co-ordinately enhanced by dietary fructose in rat jejunum. *J Nutr* **129**: 953-956
24. Corpe CP, Bovelander FJ, Hoekstra JH, Burant CF (1998) The small intestinal fructose transporters: site of dietary perception and evidence for diurnal and fructose sensitive controls elements. *Biochim Biophys Acta* **1402**: 229-238.
25. Toloza EM, Diamond J (1992) Ontogenetic development of nutrient transporters in rat intestine. *Am J Physiol* **263**: G593-G604.

26. Shu R, David ES, Ferraris RP (1997) Dietary fructose enhances intestinal fructose transport and GLUT5 expression in weaning rats. *Am J Physiol* **272**: G446-G453.
27. Hoekstra JH, van Kempen AA, Bijl SB, Kneepkens CM (1993) Fructose breath hydrogen tests. *Arch Dis Child* **68**: 136-138.
28. Nobigrot T, Chasalow FI, Lifshitz F (1997) Carbohydrate absorption from one serving of fruit juice in young children: age and carbohydrate composition effects. *J Am Coll Nutr* **16**: 152-158.
29. Miyamoto K, Hase K, Takagi T, Fujii T, Taketani Y, Minami H, Oka T, Nakabou Y (1993) Differential responses of intestinal glucose transporter mRNA transcripts to levels of dietary sugars. *Biochem J* **295**: 211-215.
30. Mahraoui L, Takeda J, Mesonero J, Chantret I, Dussaulx E, Bell GI, Brot-Laroche E (1994) Regulation of expression of the human fructose transporter (GLUT5) by cyclic AMP. *Biochem J* **301**: 169-175.
31. Helliwell PA, Richardson M, Affleck J et al. (2000) Regulation of GLUT5, GLUT2 and intestinal brush-border fructose absorption by the extracellular signal-regulated kinase, p38 mitogen-activated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase intracellular signalling pathways: implications for adaptation to diabetes. *Biochem J* **350**: 163-169.
32. Blakemore SJ, Aledo JC, James J, Campbell FC, Lucocq JM, Hundal HS (1995) The GLUT5 hexose transporter is also localized to the basolateral membrane of the human jejunum. *Biochem J* **309**: 7-12.
33. Rumessen JJ (1992) Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* **27**: 819-828.
34. Hoekstra JH, van Kempen AA, Kneepkens CM (1993) Apple juice malabsorption: fructose or sorbitol? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **16**: 39-42.
35. Smith MM, Davis M, Chasalow FI, Lifshitz F (1995) Carbohydrate absorption from fruit juice in young children. *Pediatrics* **95**: 340-344.
36. Choi YK, Johlin FC, Summers RW, Jackson M, Rao SSC (2003) Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* **98**: 1348-1353.
37. Stone-Dorshow T, Levitt MD (1987) Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructo-oligosaccharide sweetener. *Am J Clin Nutr* **46**: 61-65.
38. Park YK, Yetley EA (1993) Intakes and food sources of fructose in the United States. *Am J Clin Nutr* **58**: 737S-747S.

39. Glinsmann WH, Irausquin H, Park YK. (1986) Evaluation of health aspects of sugars contained in carbohydrate sweeteners. *J Nutr* **116**(11S): S1-S216.
40. Crane RK (1960) Intestinal absorption of sugars. *Physiol Rev* **40**: 789-818.
41. Holdsworth CD, Dawson AM (1964) The absorption of monosaccharides in man. *Clin Sci* **27**: 371-379.
42. Riby J, Fujisawa T, Kretchmer N (1993) Fructose absorption. *Am J Clin Nutr* **58**: 748S-753S.
43. Rumessen JJ, Gudman-Hoyer E (1986) Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* **27**: 1161-1168.
44. Shi X, Schedl HP, Summers RM, Lambert GP, Chang RT, Xia T, Gisolfi CV (1997) Fructose transport mechanisms in humans. *Gastroenterology* **113**: 1171-1179.
45. Rumessen JJ, Gudman-Hoyer E (1987) Malabsorption of fructose-sorbitol mixtures. Interactions causing abdominal distress. *Scand J Gastroenterol* **22**: 431-436.
46. Ali M, Rellos P, Cax TM (1998) Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet* **35**: 353-365.
47. Sánchez-Gutiérrez JC, Benlloch T, Leal MA, Samper B, García-Ripoll I, Felíu JE (2002) Molecular analysis of the aldolase B gene in patients with hereditary fructose intolerance from Spain. *J Med Genet* **39**: e56.
48. Wales JKH, Primhak RA, Rattenburry J, Taylor CJ (1990) Isolated fructose malabsorption. *Arch Dis Child* **65**: 227-229.
49. Hoekstra JH (1995) Fructose breath hydrogen tests in infants with chronic non-specific diarrhoea. *Eur J Pediatr* **154**: 362-364.
50. Kneepkens CMF, Jakobs C, Douwes AC (1989) Apple juice, fructose, and chronic diarrhea. *Eur J Pediatr* **148**: 571-573.
51. Wasserman D, Hoekstra J, Tolia V, Taylor CJ, Kirschner BS, Takeda J, Bell GI, Taub R, Rand EB (1996) Molecular analysis of the fructose transporter gene (GLUT5) in isolated fructose malabsorption. *J Clin Invest* **98**: 2398-2402.
52. Rumessen JJ, Gudman-Hoyer E (1988) Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterology* **95**: 694-700.

53. Nelis GF, Vermeeren M, Jansen W (1990) Role of fructose-sorbitol malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **99**: 1016-1020.
54. Symons P, Jones MP, Kellow JE (1992) Symptom provocation in irritable bowel syndrome. Effects of differing doses of fructose-sorbitol. *Scand J Gastroenterol* **27**: 940-944.
55. Fernández-Bañares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, Humbert P, Cabré E, Llovet JM, Gassull MA (1993) Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. *Am J Gastroenterol* **88**: 2044-2050.
56. Evans PR, Piesse C, Bak Y-T, Kellow JE (1998) Fructose-sorbitol malabsorption and symptom provocation in irritable bowel syndrome: relationship to enteric hypersensitivity and dismotility. *Scand J Gastroenterol* **33**: 1158-1163.
57. Levin RJ (1994) Digestion and absorption of carbohydrates-from molecules and membranes to humans. *Am J Clin Nutr* **59**: 690S-698S.
58. Hediger MA, Turk E, Wright E (1989) Homology of the human intestinal Na<sup>+</sup>/glucose and *E. coli* Na<sup>+</sup>/proline cotransporters. *Proc Natl Acad Sci USA* **86**:5748-5752.
59. Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burant CF, Takeda J, Lin D, Fukumoto H, Seino S (1990) Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* **13**: 198-208.
60. Wright EM, Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J (1991) Molecular genetics of intestinal glucose transport. *J Clin Invest* **88**: 1435-1440.
61. Crane RK (1962) Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars. *Fed Proc* **21**: 891-895.
62. Wright EM, Martin MG, Turk E. (2003) Intestinal absorption in health and disease-sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **17**: 943-956.
63. Wright EM, Turk E, Martin MG. (2002) The molecular basis for glucose-galactose malabsorption. *Cell Biochem Biophys* **36**: 115-121.
64. Meeuwisse GW, Melin K (1969) Glucose-galactose malabsorption a clinical study of 6 cases. *Acta Pediatr Scand* [Suppl] **188**: 1-24.
65. Semenza G (1968) Digestion and absorption of sugars. *Mod Probl Pediatr* **71**-102.

66. Iseki SH, Kondo M, Hitomi M, Ono T (1990) Localization of liver fatty acid-binding proteins and its mRNA in the liver and jejunum of rats: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Mol Cell Biochem* **98**: 27-33.
67. Traber PG, Chianale J, Florence R, Kim K, Wojcik E, Gumucio JJ (1988) Expression of cytochrome P450b and P450e genes in small intestinal mucosa of rats following treatment with Phenobarbital, polyhalogenated biphenyls, and organochlorine pesticides. *J Biol Chem* **263**: 9449-9455.
68. Danielsen EM, Skovbjerg H, Noren O, Sjostrom H (1984) Biosynthesis of intestinal microvillar proteins. Intracellular processing of lactase-phlorizin hydrolase. *Biochem Biophys Res Commun* **122**: 82-90.
69. Mantei N, Villa M, Enzler T, Wacker H, Boll W, James P, Hunziker W, Semenza G (1988) Complete primary structure of human and rabbit lactase phlorizin-hydrolase: implications for biosynthesis, membrane anchoring and evolution of the enzyme. *EMBO J* **7**: 2705-2713.
70. Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ, Philips AD, Poulter M, Clay P, Walker-Smith JA, Swallow DM (1998) The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology* **114**: 1230-1236.
71. Simrén M, Stotzer P-O (2006) Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* **55**: 297-303.
72. Kretchmer N (1971) Memorial lecture: lactose and lactase—a historical perspective. *Gastroenterology* **61**: 805-813.
73. Scrimshaw NS, Murray EB (1988) The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* **48**: 1083-1085.
74. Smith MV, James PS (1987) Cellular origin of lactase decline in post weaned rats. *Biochem Biophys Acta* **707**: 89-97.
75. Chang MH, Hsu HY, Chen CH, Lee CH, Hsu JY (1987) Lactose malabsorption and small intestinal lactase in Chinese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **6**: 368-372.
76. Caskey DA, Payne-Bose D, Welsh JD, Gearhart HL, Nance MK, Morrison RD (1977) Effects of age on lactose malabsorption in Oklahoma Native Americans as determined by breath H<sub>2</sub> analysis. *Am J Dig Dis* **22**: 113-116.

77. Di Palma JA, Narvaez RM (1988) Prediction of lactose malabsorption in referral patients. *Dig Dis Sci* **33**: 303-307.
78. Swallow DM, Hollox EJ (2000) The genetic polymorphism of intestinal lactase activity in adult humans. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8<sup>th</sup> ed. **1**: McGraw-Hill, New York. 1651-1663
79. Fajardo O, Naim HY, Lacey SW (1994) The polymorphic expression of lactase in adults is regulated at the messenger RNA level. *Gastroenterology* **106**: 1233-1241.
80. Swallow DM, Poulter M, Hollox EJ (2001) Intolerance to lactose and other dietary sugars. *Drug Metab Dispos* **29**: 513-516.
81. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I (2002) Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* **30**: 233-237.
82. Grand RJ, Montgomery RK, Chitkara DK, Hirschhorn JN (2003) Changing genes; losing lactase. *Gut* **52**: 617-619.
83. Labayen I, Forga L, González A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martínez JA (2001) Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. *Aliment Pharmacol* **15**: 543-549.
84. Suárez F, Levitt MD (1996) Abdominal symptoms and lactose: the discrepancy between patients claims and the results of blinded trials. *Am J Clin Nutr* **64**: 125-252.
85. Vonk RJ, Priebe MG, Koetse HA, Stellaard F, Lenoir- Wijnkoop I, Antoine JM, Zhong Y, Huang CY (2003) Lactose intolerance: analysis of underlying factors *Eur J Clin Invest* **33**: 70-75.
86. Brown KH, Parry L, Khatum M, Ahmed MG (1979) Lactose malabsorption in Bangladeshi village children. Relation with age, history of recent diarrhea, nutritional status and breast feeding. *Am J Clin Nutr* **32**: 1962-1969.
87. Rosado JL (1996) Importance of nutritional status in digestion capacity and lactose tolerance. *Rev Clin Invest* **48**: 45-50.
88. Hamilton LH (1998) Breath tests and Gastroenterology. *QuinTron Instruments Company (Milwaukee)*

89. Singh VV, Toskes PP (2003) Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* **5**: 365-372.
90. Casellas F, Guamer L, Vaquero E, Antolín M, de Gracia X, Malagelada JR (1998) Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* **16**: 481-486.
91. Lewindon PJ, Robb TA, Moore DJ, Davidson GP, Matin AJ (1998) Bowel dysfunction in cystic fibrosis: Importance of breath testing. *J Pediatr Child Health* **34**: 79-82.
92. Lewis SJ, Potts LF, Malhotra R, Mountford R (1999) Small bowel bacterial overgrowth in subjects living in residential care homes. *Age Ageing* **26**: 97-89.
93. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G (1990) The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* **98**: 302-309.
94. Rhodes JM, Middleton T, Jewell DP (1979) The lactulose breath test as a diagnostic test for small bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* **14**: 333-336.
95. Pimentel M, Mayer AG, Park S, Chow EJ, Hasan A, Kong Y (2003) Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* **48**: 86-92.
96. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, Cammarota G, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2005) Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* **21**: 1391-1395.
97. Mishkin S (1997) Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* **65**: 564-567.
98. Andresen AFR (1942) Ulcerative colitis-an allergic phenomenon. *Am J Dig Dis* **9**: 91-98.
99. Rowe AH (1942) Chronic ulcerative colitis-allergy in its etiology. *Ann Intern Med* **17**: 83-100.
100. Mishkin S (1994) Controversies regarding the role of dairy products in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* **8**: 205-212.

101. Pearson M, Teahon K, Levi AJ, Bjarnason I (1993) Food intolerance and Crohn's disease. *Gut* **34**: 783-787.
102. Knopflach P, Park B, Cunningham R, Weiser MM, Albini B (1987) Serum antibodies to cow's milk proteins in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* **92**: 479-485.
103. Gudman-Hoyer E, Binder V, Soltoft J (1975) The small intestinal disaccharidase activity in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* **10**: 209-212.
104. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S (1995) Increased prevalence of lactose intolerance (LI) in patients with Crohn's disease (CD) as compared to ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology* **108**: A1186 (abstr).
105. Pironi L, Callegari C, Cornia G, Lami F, Miglioli M, Barbara L (1988) Lactose malabsorption in adults patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* **83**: 1267-1271.
106. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S (1997) Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *Am J Gastroenterol* **92**: 1148-1153.
107. Tirpitz C, Kohn C, Steinkamp M, Geerling I, Maier V, Möller P, Guido A, Reinshagen M (2002) Lactose intolerance in active Crohn's disease: clinical value of duodenal lactase analysis. *J Clin Gastroenterol* **34**: 49-53.
108. Büning C, Ockenga J, Krüger S, Jurga J, Baier P, Dignass A, Vogel A, Strassburg C, Weltrich R, Genschel J, Lochs H, Schmidt H (2003) The C/C.<sub>13910</sub> and G/G.<sub>22018</sub> genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* **38**: 538-542.
109. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP (1979) The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* **14**: 333-336.
110. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, Petrelli G, Amalfi G, Cozzolino A, Cuccaro I, Mazzacca G (2000) Orocecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* **31**: 63-66.
111. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Nasi G (2003) Assessment of orocecal transit time in different localization of Crohn's disease and its possible

- influence on clinical response to therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **15**: 69-74.
112. Lennard-Jones JE (1989) Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* **24** (Suppl. 170): 2-6.
113. Truelove SC, Witts LJ (1995) Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* **2**: 1041-1048.
114. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F (1976) Development of a Crohn's disease activity index: national cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* **70**: 439-444.
115. González Huix F (1994) Valoración de la actividad clínica en la EII: índices de actividad. En: Gasull MA, Obrador A, Chantar C (eds). *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Barcelona, Prous JR editores: 87-102.
116. Rumessen JJ, Hamberg O, Gudman-Hoyer E (1990) Interval sampling of end-expiratory hydrogen (H<sub>2</sub>) concentrations to quantify carbohydrate malabsorption by means of lactulose standards. *Gut* **31**: 37-42.
117. Kerlin P, Wong L (1988) Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. *Gastroenterology* **95**: 982-988.
118. Beyer PL, Caviar EM, McCallum RW (2005) Fructose intake at current levels in the United States may cause gastrointestinal distress in normal adults. *J Am Diet Assoc* **105**: 1559-1566.
119. Ginard D, Riera J, Bonet L, Barranco L, Reyes J, Escarda A, Obrador A (2003) Malabsorción de lactosa en la colitis ulcerosa. Estudio de casos y controles. *Gastroenterol Hepatol* **26**: 469-474.
120. Peña A, Peña JF (1972) Malabsorción de lactosa en estudiantes españoles. La curva de glucemia capilar después de la sobrecarga oral de lactosa en individuos normales. *Rev Esp Enferm Dig* **36**: 57-64.
121. Vázquez C, Escobar H, Polanco I, Codoceo R, Victoria JC (1975) Malabsorción de hidratos de carbono en el niño: malabsorción de lactosa. *An Esp Pediatr* **8**: 94-105.
122. Tormo R, Infante D (1988) Malabsorción de hidratos de carbono en la infancia. Aplicación de la prueba de dosificación de hidrógeno en el aire espirado. *Premios de nutrición infantil, 1987*. Barcelona: Sociedad Nestlé AEPA 9-30.

123. Escribano J, Sanz N, Villa I, Tormo R (1993) Influencia de la hipolactasia primaria sobre el consumo de productos lácteos. *An Esp Pediatr* **38**: 107-112.
124. Rosinach M, Maurer-Pons A, Domenech E, Deselaers A, García-Planella E, Bernal I (2002) ¿Es necesario suprimir los lácteos de la dieta en los brotes de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal? *Gastroenterol Hepatol* **25**: 198-199.
125. Leis R, Tojo R, Pavón P, Douwes A (1997) Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **25**: 296-300.
126. Gudman-Höyer E, Jarnum S (1970) Incidence and clinical significance of lactose malabsorption in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* **11**: 338-343.
127. Busk HE, Dahlerup B, Lytzen T, Binder V, Gudman-Höyer E (1975) the incidence of lactose malabsorption in ulcerative colitis. *Scand J Gastroent* **10**: 263-265.
128. Kirschner BS, DeFavaro MV, Jensen W (1981) Lactose malabsorption in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **81**: 829-832.
129. Sciarretta G, Giacobazzi G, Verri A, Zanirato P, Garuti G, Malaguti P (1984) Hydrogen breath test quantification and clinical correlation of lactose malabsorption in adult irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* **29**: 1098-1104.
130. Gudman-Hoyer E, Dahlquist A, Jarnum S (1969) Specific small-intestinal lactase deficiency in adults. *Scand J Gastroenterol* **4**: 377-386.
131. Madsen JL, Linnet J, Rumessen JJ (2006) Effect of nonabsorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* **51**: 147-153.
132. Lin HC, Elashoff JD, Kwok GM, Gu YG, Meyer JH (1994) Stimulation of duodenal motility by hyperosmolar mannitol depends on local osmoreceptor control. *Am J Physiol* **266**: G940-943.
133. He T, Priebe MG, Welling GW, Vonk RJ (2006) Effect of lactose on oro-cecal transit in lactose digesters and maldigesters. *Eur J Clin Invest* **36**: 737-742.
134. Ropert A, Cherbut C, Roze C, Le Quellec A, Holst JJ, Fu-Cheng X, Bruley des Varannes S, Galmiche JP (1996) Colonic fermentation and proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* **111**: 289-296.

135. Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, Fujimiya M, Mantyh C, Voss M, eubanks S, Harris M, Pappas TN, Takahashi T (2003). Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **284**: R1269-R1276.
136. Ballegaard M, Bjergstrom A, Brondum S, Hylander E, Jensen L, Ladefoged K (1997) Self-reported food intolerance in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* **32**: 569-571.
137. Jowett SL, Seal CJ, Philips E, Gregory W, Barton JR, Welfare MR (2004) Dietary beliefs of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr* **23**: 161-170.
138. Ladas SD, Grammenos I, Tassios PS, Raptis SA (2000) Coincidental malabsorption of lactose, fructose, and sorbitol ingested at low doses is not common in normal adults. *Dig Dis Sci* **45**: 2357-2362.
139. Nathan DM, Shepherd SJ, Berryman M, Muir, JG, Iser JH, Gibson PR (2005) Fructose malabsorption in Crohn's disease: a common contributor to symptoms that benefit from dietary modification. *J Gastroenterol Hepatol* **20** (Suppl.): A27.
140. Gouyon F, Onesto C, Dalet V, Pages G, Leturque A, Brot-Laroche E (2003) Fructose modulates GLUT5 mRNA stability in differentiated Caco-2 cells: role of cAMP-signalling pathway and PABP (polyadenylated-binding protein)-interacting protein (Paip) 2. *Biochem J* **375**: 167-174.
141. Gouyon F, Caillaud L, Carriere V, Klein C, Dalet V, Citadelle D, Kellett GL, Thorens B, Leturque A, Brot-Laroche E (2003) Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice. *J Physiol* **552**: 823-832.
142. Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, Shepherd SJ, Muir JG (2007) Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* **25**: 349-363.
143. Born P, Bauch C, Ulm K, Kamereck K, Classen M, Scheppach W (2000) Fecal bacterial activity in symptomatic carbohydrate malabsorption: effect on the fecal short-chain fatty acid ratio. *Z Gastroenterol* **38**: 623-626.
144. Gilmore IT (1990) Orocaecal transit time in health and disease. *Gut* **31**: 250.
145. Read NW, Miles CA, Fisher D, Holgate AM, Kime ND, Mitchell MA, Reeve AM, Roche TB, Walker M (1980) Transit of a meal through the stomach,

- small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology* **79**: 1276.
146. Miller MA, Parkman HP, Urbain JL, Brown KL, Donahue DJ, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS (1997) Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit: lactulose accelerates small bowel transit. *Dig Dis Sci* **42**:10-18
  147. Caride VJ, Prokop IK, Troucale FJ, Buddoura W, Winchenbach K, McCallum RW (1984) Scintigraphic determination of small intestinal transit time: comparison with the lactulose breath test technique. *Gastroenterology* **86**: 714.
  148. Bruewer M, Stern J, Herrmann S, Senninger N, Herfarth C (2000) Changes in intestinal transit time after proctocolectomy assessed by the lactulose breath test. *World J Surg* **24**: 119-124.
  149. Collins SM (1996) The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. *Gastroenterology* **111**: 1683.
  150. Gotze H, Ptok A (1993) Orocecal transit time in patients with Crohn's disease. *Eur J Pediatr* **152**: 193-196.
  151. Riordan SM, McIver CJ, Walker BM, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC (1996) The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* **91**: 1795-1803.
  152. Uday G, Ujjala G, Kshaunish D, Asha M (2006) Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome, and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J Gastroenterol* **25**: 6-10.
  153. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G (2003) Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **18**: 1107-1112.
  154. Lupascu A, Gabrielli M, Lauritano EC, Scarpellini E, Santoliquido A, Cammarota G, Flore R, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A (2005) Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth: a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* **22**: 1157-1160.

155. Yang CY, Chang CS, Chen GH (1998) Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H<sub>2</sub> or CH<sub>4</sub> breath tests. *Scand J Gastroenterol* **33**: 867-871.
156. Walters B, Vanner SJ (2005) Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H<sub>2</sub> breath test: comparison with <sup>14</sup>C-D-xylose and healthy controls. *Am J Gastroenterol* **100**: 1566-1570.
157. Mishkin D, Boston FM, Blank D, Yalovsky M, Mishkin S (2002) The glucose breath test. A diagnostic test for small bowel stricture(s) in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* **47**: 489-494.