

Pruebas de laboratorio en gastroenterología

ROSA MUÑOZ^a y ROSA CODOCEO^b

^aServicio de Bioquímica. Hospital Niño Jesús. Madrid. España.

^bServicio de Bioquímica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
elias@iies.es; rcodoceo.hulp@salud.madrid.org

La gastroenterología fue una de las primeras especialidades médicas que asimilaron la importancia de la bioquímica y más tarde de la biología molecular en la génesis de las enfermedades. Con fines prácticos, se agrupan las pruebas aplicables a las diferentes funciones del tracto digestivo (gástrica e intestinal) y sus glándulas anexas (páncreas e hígado). Las pruebas de laboratorio deben estar correcta y razonablemente orientadas hacia un objetivo concreto y su interpretación debe hacerse teniendo en cuenta la clínica del paciente.

Puntos clave

● Los exámenes de laboratorio pueden ser de gran ayuda en la evaluación del paciente con enfermedad digestiva siempre y cuando sean dirigidos según el enfoque clínico del paciente.

● La determinación sérica de gastrina 17 y pepsinógenos I y II y la detección de *Helicobacter pylori* fueron propuestas recientemente como biomarcadores no invasivos del estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica en pacientes con dispepsia.

● La malabsorción de nutrientes específicos (hidratos de carbono, grasas y proteínas) a través de un tubo digestivo alterado es causa frecuente de diarrea crónica. Las características de las heces (examen macroscópico y microscópico) junto con la clínica presentada por el paciente orientan al tipo de pruebas específicas que se debe realizar en cada caso.

● La insuficiencia pancreática exocrina se puede evaluar por métodos indirectos, entre los que destacan la quimiotripsina y la elastasa fecal. En el caso de la fibrosis quística, podemos realizar el diagnóstico mediante determinación de tripsina inmunorreactiva en el recién nacido y el ionotest en niños por encima del mes de vida; en casos dudosos es necesario recurrir al estudio genético.

● La amilasa y la lipasa, de manera más específica, ponen de manifiesto cambios inflamatorios del páncreas.



Función gástrica

La determinación sérica de gastrina 17 y pepsinógenos I y II y la detección de *Helicobacter pylori* fueron propuestas recientemente como biomarcadores no invasivos^{1,2} del estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica en pacientes con dispepsia (tabla 1).

H. pylori es un bacilo gramnegativo que se localiza en el epitelio gástrico, lo coloniza y está íntimamente ligado a la enfermedad péptica; es la principal causa de gastritis crónica y úlcera gástrica y duodenal.

Su detección (basada en la capacidad del bacilo en desdoblar la urea en NH₃ y CO₂) puede hacerse por métodos de diagnóstico invasivos mediante la realización de un endoscopia digestiva alta con toma de muestra para biopsia, para la realización de una prueba de urea rápida y cultivo (éste es útil para la realización de un antibiograma en casos de bacterias resistentes a los tratamientos convencionales)³. También se puede realizar mediante técnicas de diagnóstico no invasivo; entre ellas, la más importante es la prueba del aliento con urea marcada con carbono 13 (¹³C), que identifica la infección activa y es útil tanto para el diagnóstico de la infección como para el control de la erradicación en el tratamiento (valor normal en niños, < 4‰). Pueden obtenerse falsos negativos de la prueba debido a una mala recogida de la muestra o por realizar la prueba antes de 4 semanas tras finalizar el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, sales de bismuto o antibióticos. Otra técnica importante es la detección del antígeno fecal de *H. pylori*, útil para el diagnóstico (valor predictivo positivo = 100%), y la detección serológica mediante anticuerpos frente a *H. pylori* por ELISA en suero, saliva o heces, más utilizada en estudios epidemiológicos, ya que evidencia una infección pasada.

Función intestinal

La absorción de nutrientes se realiza de forma habitual en el intestino delgado, y no de manera uniforme en toda su longitud, ya que puede producirse una malabsorción selectiva (hi-

dratos de carbono, proteínas, grasas o ácidos biliares) o global, lo que con frecuencia conlleva la aparición de diarrea crónica^{3,4}.

Maldigestión y/o malabsorción de hidratos de carbono. La digestión parcial y la absorción incompleta de los hidratos de carbono producen una diarrea fermentativa, con heces explosivas y ácidas. Aunque existen causas primarias, las formas secundarias son las más frecuentes. El diagnóstico (tabla 2) se basa en la determinación del pH fecal (ácido) y la presencia de cuerpos reductores en heces. Las pruebas de sobrecarga con azúcares y de hidrógeno espirado (más específica) –basada en la producción de gas difusible (H₂), por la fermentación bacteriana de los carbohidratos, que se absorbe y luego se elimina por el pulmón, tras la administración oral de un azúcar– permiten el diagnóstico de malabsorción del hidrato de carbono específico. Si el aumento de H₂ es precoz (15, 30 o 45 min), hay que descartar un hiperdesarrollo bacteriano. Para confirmarlo se utiliza lactulosa (0,2 g/kg; máximo: 10 g). Puede obtenerse falsos negativos por el uso previo de antibióticos; en individuos con flora no fermentadora, la determinación de oligosacaridasas en biopsia intestinal es el diagnóstico definitivo en la intolerancia congénita a hidratos de carbono. Consideramos el déficit de sacarasa isomaltasa si el cociente sacarasa/lactasa es menor que 1 y el de maltasa/lactasa, menor que 2, con estudio histológico normal.

Maldigestión y/o malabsorción de grasas (tabla 2). El exceso de grasa fecal define la esteatorrea. Se puede producir por un déficit de lipasa/colipasa, por alteraciones de la síntesis de ácidos biliares, en la resíntesis de triglicéridos, en la formación o excreción de quilomicrones y en obstrucción de los vasos linfáticos. Se sospecha macroscópicamente por el aspecto brillante y el olor rancio de las heces.

Maladigestión y/o malabsorción de proteínas. Se produce en enfermedades del páncreas y en enteropatías exudativas (tabla 2). El nitrógeno fecal excretado diariamente corresponde a la pequeña porción no absorbida y al nitrógeno procedente de bacterias, moco, células epiteliales, proteínas séricas exudadas y secreciones digestivas; su excreción está aumentada en estas enfermedades. La determinación de alfa 1-antitripsina fecal

Tabla 1. Biomarcadores de la función gástrica en niños

Biomarcadores	Aumenta	Concentración normal	Concentración patológica
Gastrina total (G-34 y 17)	HP+, anemia perniciosa, gastrinomas	15-95 pg/ml	> 96 pg/ml
Gastrina 17	HP+, gastritis no atrófica	2,5-7,5 pmol/l	> 7,6 pmol/l
Pepsinógeno I	Proporcionalmente con la secreción ácida y en los pacientes HP+. Se encuentra disminuido en la atrofia gástrica	25-80 ng/ml	> 81 ng/ml
Pepsinógeno II		2-10 ng/ml	> 11 ng/ml
Pepsinógeno I/pepsinógeno II	Disminuye con la gravedad de la atrofia del cuerpo gástrico	2-6	< 2
Anticuerpos HP	HP+	< 44 U	

HP: *Helicobacter pylori*.

se realiza en heces de 24 h. Está aumentada en los procesos que cursan con exudación proteica y en la enfermedad inflamatoria intestinal (sensibilidad [S], 93,3%; especificidad [E], 90%).

Malabsorción de ácidos biliares. Se produce en casos de sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad ileal. El rango normal de ácidos biliares totales en heces es 120-160 mg/24 h³.

El diagnóstico diferencial de la diarrea crónica es muy amplio y varía con la edad^{3,4}. En función de la fisiopatología, se puede distinguir entre diarreas osmóticas (tabla 3) (por malabsorción de un soluto absorbible que causa una sobrecarga osmótica en el intestino distal y el colon que produce una mayor pérdida de líquidos; cesan con el ayuno) y secretoras (por mayor secreción luminal de electrolitos y agua en relación con la absorción de éstos; persiste a pesar del ayuno y se produce en los procesos infecciosos y en las alteraciones congénitas de los transportadores). En la diarrea clorada congénita el Cl⁻ se pierde por las heces y el HCO₃⁻ se retiene en el líquido o fluido extracelular, lo que origina hipocloremia y alcalosis metabólica (vipomas). La diarrea por alteraciones en la moti-

lidad se produce, generalmente, por sobrecrecimiento bacteriano y las diarreas inflamatorias, por alteración en la permeabilidad intestinal, donde la exudación de moco, proteínas y sangre causa pérdida de agua y electrolitos.

Entre las principales causas de diarrea crónica comentamos dos por su diagnóstico de laboratorio más específico:

1. Intolerancia permanente al gluten o enfermedad celíaca (EC)³: la gliadina contenida en el gluten de algunos cereales provoca una lesión progresiva de las vellosidades intestinales y malabsorción de nutrientes, y da lugar a la enfermedad celíaca. El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica junto a la determinación serológica de anticuerpos antigliadina, IgA e IgG antitransglutaminasa (AAtg) (más específicos, > 90%). Existen falsos negativos en el déficit de IgA, condición también asociada a la EC. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la obtención de una muestra de yeyuno por biopsia intestinal, mediante la que se demuestra la atrofia subtotal de las vellosidades intestinales

2. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): en la EII se puede producir una gran pérdida proteica (creatorrea) a través de la mucosa inflamada, causa de hipoalbuminemia aun en ausencia

Tabla 2. Pruebas de laboratorio para el estudio de malabsorción de hidratos de carbono, grasas y proteínas

Malabsorción de hidratos de carbono	Normal	Patológico
Cribado de azúcar pH	6-8	< 5
Cuerpos reductores	3/4% (< ++)	> +++
Glucosa	Negativo	> +
Sacarosa	< ++	+ (prueba de Selivanoff)
Prueba de absorción oral		
Prueba H ₂ espirado	Incremento sobre el basal < 10 ppm	
Glucemia	Incremento sobre el basal > 25 mg para lactosa y 20 mg para sacarosa	
Oligosacaridasas		
Lactasa	42 ± 10,4 µmol/g de proteína/min	
Sacarasa	118 ± 14,7 µmol/g de proteína/min	
Maltasa	267 ± 39,2 µmol/g de proteína/min	
Malabsorción de grasas (heces)		
Microscópico	Escasas gotas por campo	Más de 60 gotas por campo
Porcentaje de excreción	< 7%	> 7%
Gramos/24 h	< 3,5 g	> 3,5 g
Coeficiente de absorción	> 95%	< 95%
Colesterol sérico	Normal	Disminuido
Vitaminas liposolubles séricas (A, D, E, K)	Normal	Disminuidas
Malabsorción de proteínas		
Nitrógeno fecal	0,8-1,2 g/24 h	> 1,21 g/24 h
Alfa-1-antitripsina fecal	0,2-0,72 mg/g de heces secas	Normal
Exudación proteica		
Nitrógeno fecal		> 1,21 g/24 h
Alfa-1-antitripsina fecal		> 0,73 mg/g de heces secas

de síntomas de enfermedad gastrointestinal. Se produce un aumento de reactantes de fase aguda como indicadores de inflamación aguda: orosomucoide, elevación superior a 150 mg/dl (muy específico); proteína C reactiva > 8 mg/l; velocidad de sedimentación globular > 20 mm, y alfa 1-antitripsina sérica^{3,5}.

La calprotectina fecal es un marcador de inflamación tisular y actualmente se la considera el mejor marcador no invasivo de la EII (S, 97%; E, 100%); se consideran valores > 30 µg/g de heces secas. El diagnóstico definitivo sigue siendo anatomopatológico^{3,6}.

Las características de las heces, tanto macroscópicas como microscópicas, pueden orientar hacia el diagnóstico de las distintas enfermedades digestivas (tabla 4). Además de la observación directa, se realizan exámenes bacteriológicos y parasitológicos⁵.

Función pancreática exocrina

En niños, la evaluación de la función pancreática se basa en métodos indirectos que miden la capacidad digestiva (esteatorrea) y la reserva funcional pancreática⁷ mediante la quimotripsina fecal (QF) y la elastasa-1 fecal, ya que la invasividad de las pruebas directas hacen imposible su aplicación sistemática. En la cuantificación de la esteatorrea hay que tener en

cuenta que los lactantes alimentados con leche materna presentan esteatorrea fisiológica hasta los 45 días (> 7%) y que la mala recogida de heces en niños que aún no controlan esfínteres se corrige expresando las grasas fecales como porcentaje. Otros métodos indirectos son la tripsina inmunorreactiva (TIRS), la amilasa y la lipasa sérica^{3,8,9}.

TIRS. Se utiliza como cribado neonatal de la fibrosis quística (FQ) y consiste en la determinación de tripsina en sangre de talón a los 2-5 días de vida. Su elevación (> 70 ng/ml) obliga a una segunda determinación a los 45-60 días, que si es normal (< 39 ng/ml) descarta la enfermedad, aunque valores muy bajos (por debajo del límite inferior de normalidad) obligan a la realización de un estudio genético, puesto que también sugieren una insuficiencia pancreática.

Amilasa pancreática sérica. Su elevación (cifras > 127 U/l) sugiere la obstrucción del conducto pancreático, una obstrucción biliar, tumor pancreático y úlcus gástrico penetrante en el páncreas. Es bastante precoz (2-12 h tras el inicio de la sintomatología) y permanece elevada entre 3-5 días. No hay correlación entre la amilasemia y la gravedad clínica. Si permanece elevada más de 8 días obliga a descartar una macroamilasemia.

Lipasa sérica. La lipasa sérica aumenta (> 140 U/l) en la pancreatitis aguda (más específica), el carcinoma de páncreas y la cirrosis hepática; sus concentraciones permanecen elevadas durante 2 semanas.

Quimotripsina fecal. Es una enzima proteolítica cuyas concentraciones en heces reflejan la actividad exocrina del páncreas. Requiere suspender el tratamiento con enzimas pancreáticas 5 días antes de la recogida. El valor normal es superior a 23 U/g de heces secas (en muestra aislada, 6-30 U/g de heces). Valores por debajo de 2 U/g obligan a descartar FQ, entre 4 y 12 U/g, a valorar otras causas de insuficiencia pancreática (IP) y valores entre 12 y 21 U/g se pueden encontrar en la propia insuficiencia en relación con la malnutrición.

Elastasa-1 fecal. Es eficaz para el control evolutivo de los pacientes con IP tratados, ya que su determinación por técnica de ELISA no interfiere con el tratamiento enzimático. Ac-

Tabla 3. Características de la diarrea osmótica y secretora

Heces	Diarrea osmótica	Diarrea secretora
Electrolitos	Na < 70 mEq/l	Na > 70 mEq/l
Osmolaridad 320-370 mOsm/kg	> (Na + K) × 2	(Na + K) × 2
pH	< 5	> 6
Cuerpos reductores	Positivos	Negativos
Volumen	< 200 ml/día	> 200 ml/día
Cociente Na/K	< 0,2	> 0,2

Tabla 4. Características de las heces en diferentes enfermedades digestivas

Enfermedad	Macroscópico	Microscópico
Diarrea de fermentación	Líquidas y verdosas	Aumentados: almidón, grasas y fibras musculares
Insuficiencia gástrica	Líquidas o pastosas	Aumentados: almidón, tejido conjuntivo y células amiláceas
Insuficiencia biliar	Pastosas, arcillosas o acólicas	Aumentados: ácidos grasos y fibras musculares
Insuficiencia pancreática	Voluminosas, pastosas y malolientes; amarillo brillante	Aumentados: almidón, grasas y fibras musculares
Dispepsia de fermentación	Pastosas, amarillentas, espumosas, olor ácido	Aumentados: almidón y grasas; pH < 5,5
Enteropatía alérgica	Abundante moco transparente	Cristales de Charcot-Leyden
Enteropatía inflamatoria	Moco opaco, sangre, pus	Abundantes células epiteliales, leucocitos, eritrocitos y gérmenes

tualmente es la prueba más específica, sensible y práctica. Los valores normales son $> 200 \mu\text{g/g}$ de heces. Con valores entre 100 y $200 \mu\text{g/g}$ de heces es IP moderada y valores $< 100 \mu\text{g/g}$ de heces, IP grave (S y E $> 98\%$).

Los métodos directos son altamente sensibles y específicos, pero precisan intubación y aspiración del contenido duodenal con supervisión radiológica, por lo que su utilización en pediatría es poco frecuente. La estimulación hormonal con secretina y colecistoquinina es el método de referencia.

El prototipo de enfermedad que cursa con IP es la FQ, enfermedad de herencia autosómica recesiva, causada por la mutación de un gen (más frecuente $\delta F 508$) que codifica una proteína CTRF (expresada en el epitelio de pulmón, páncreas, intestino y vía biliar) que funciona como un canal de cloro, originando una defectuosa excreción de cloro y una excesiva reabsorción de sodio, lo que lleva a la clínica de deshidratación y formación de secreciones más espesas en estos pacientes. Por eso la alteración de esta enfermedad se ve reflejada en la prueba del sudor o ionotest (medición de ClNa en sudor tras la estimulación de éste con pilocarpina), con resultados reproducibles en niños mayores de un mes de vida por personal experimentado³. Se considera positivo un valor de ClNa $> 60 \text{ mEq/l}$ o de Cl $> 50 \text{ mEq/l}$. En casos dudosos se puede recurrir al estudio genético, que detecta las mutaciones más frecuentes.

Función hepática^{3,8,9}

Se puede evaluar la función hepática mediante 2 tipos de marcadores:

Marcadores de citólisis

Aminotransferasas séricas (transaminasas). Se elevan en hepatitis agudas (virales, tóxicas, alcohólica o medicamentosa, sobre todo alanina aminotransferasa [ALAT/GPT], como reflejo de una lesión superficial del hepatocito) y en hepatitis crónicas con predominio de la aspartato aminotransferasa (ASAT/GOT) como reflejo de lesión más profunda. Se considera normales entre 5 y 45 U/l entre 1 y 19 años (algo más elevados en menores de 1 año de edad).

Marcadores de colestasis

Fosfatasa alcalina (FA). Presenta 2 isoenzimas; la FA ósea y la FA hepática. Se considera normales valores entre 145 y 420 U/l para niños entre 1 y 9 años, y entre 130 y 560 U/l (10-15 años) y 50-260 U/l (16-19 años); son algo más bajos en niñas. Los valores aumentan fisiológicamente en periodos de crecimiento y de reparación ósea. El aumento patológico se observa en la ictericia obstructiva (cirrosis biliar primaria, neoplasias de vías biliares), granulomas hepáticos (brucelosis, sarcoidosis), vasculitis hepáticas (periarteritis nudosa), litiasis del colédoco, hiperparatiroidismo primario, neoplasias óseas, raquitismo y enfermedad de Paget juvenil. Disminuye en el hipotiroidismo, la enfermedad celíaca, el escorbuto y la acondroplasia.

Bilirrubina sérica. Existen 2 tipos: indirecta (Bi I), no conjugada y por tanto insoluble en agua, y directa (Bi D), conjugada con ácido glucurónico y soluble en agua. Se considera valores normales de Bi total 0,2-1 mg/dl, de Bi D 0-0,2 mg/dl y Bi I 0,2-0,8 mg/dl.

La Bi I aumenta en situaciones de hemólisis, por incremento de la producción o menor eliminación hepática y en alteraciones del metabolismo de la Bi. La Bi D o conjugada está elevada en la enfermedad hepatocelular y en la disfunción excretora del hígado, ya sea por obstrucción o inflamación, sepsis, enfermedades endocrinas, enfermedades metabólicas, etc. Hay disminución de la Bi total en la anemia ferropénica intensa y la anemia aplásica³.

Ácidos biliares séricos. Son indicadores muy sensibles de enfermedad hepatobiliar. Deben investigarse junto con la Bi D en neonatos con ictericia de más de 15 días de evolución para descartar una colestasis³. Se considera normales valores entre 0 y $8 \mu\text{mol/l}$ en ayunas y entre 1,5 y $18 \mu\text{mol/l}$ posprandiales. Aumentan en colestasis extrahepática o intrahepática y en la insuficiencia hepática, con o sin ictericia (hepatitis crónica, cirrosis).

Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT). Es una enzima tanto de citólisis como de colestasis, aunque es más sensible que la ALAT/GPT como marcador de colestasis prolongada. Aumenta en hepatitis virales agudas, en las enfermedades que cursan con colestasis intrahepática y extrahepática, en la afección hepática en infecciones como mononucleosis infecciosa, enfermedad por citomegalovirus, pancreatitis aguda y colecistitis aguda, en la hepatitis alcohólica –donde se alcanzan valores muy elevados– y con algunos medicamentos anticomiciales como difenilhidantoína y fenobarbital. Los valores normales (5-30 U/l) varían según la edad. Se encuentran más elevados en menores de 2 meses debido a un aumento de la actividad de la enzima en las primeras etapas de la vida.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, et al. Diagnosis of atrophic gastritis from serum samples. Clin Lab. 2002;48:505-15.
2. Germaná B, Di Mario F, Cavallaro L, Moussa A, Lecis P, Liatoupolou S, et al. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and pepsinogens II, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. Dig Liver Dis. 2005;37:501-8.
3. Bedate Calderón P. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. SEGHNP. Madrid: Ergon; 2004.
4. Balcels Gorina A. La clínica y el laboratorio. 19.ª ed. Barcelona: Masson; 2002.
5. ● Codoceo Alquinta R. Gastroenterología: pruebas básicas de diagnóstico. Madrid: Publicaciones Científicas ELP; 1991.
6. Bunn S, Bisset W, Main M, et al. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. JPGN. 2001;32:171-7.
7. Codoceo Alquinta R, Muñoz Codoceo RA. Respuesta metabólica en la malnutrición y enfermo crítico. Controles bioquímicos. Pediatrka. 2001;21:347-59.
8. ● Kaess H, Kuntzen O, Liersch M. Laboratorio y exploraciones funcionales en patología digestiva. Barcelona: Médici; 1987.
9. Walmsley RM, White GH. A guide to diagnostic clinical chemistry. 3.ª ed. Bedford Park: Blackwell Science; 1996.