

Medición del vaciamiento gástrico por medio de la prueba en aliento con ácido octanoico marcado con ^{13}C

Dr. Segundo Morán,* Dra. Blanca Ramírez,** Dr. Irazú Gallardo-Wong,* Dra. Marina González**

*Laboratorio de Investigación en Gastrohepatología, Hospital de Pediatría y **Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Segundo Morán Villota. Laboratorio de Investigación en Gastrohepatología, Hospital de Pediatría, CMN, Siglo XXI, IMSS. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores. C.P. 06720. Tel. y fax: 5627-6900. Ext. 22363. Correo electrónico: segundomorán@hotmail.com

Recibido para publicación: 6 de abril de 2006.

Aceptado para publicación: 31 de mayo de 2006.

RESUMEN Introducción: la gammagrafía es el método de referencia para la evaluación del vaciamiento gástrico (VG). Sin embargo, actualmente se considera que la prueba en aliento con isótopos estables constituye una buena alternativa para el estudio del VG considerando su inocuidad y el carácter no invasivo. **Objetivo:** correlacionar el tiempo medio ($t_{1/2}$) de VG de sólidos obtenido por gammagrafía vs. el obtenido con la prueba en aliento con ácido octanoico marcado con ($\text{PAO-}^{13}\text{C}$) en sujetos sanos. **Métodos:** se midió simultáneamente el VG de sólidos por gammagrafía y por medio de la $\text{PAO-}^{13}\text{C}$ después de la administración del alimento de prueba [240 mL de té de manzanilla y un sándwich de huevo (380 kcal)] que contenía con 0.5 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertenatato y 100 mg de ^{13}C -ácido octanoico. **Resultados:** se incluyeron 10 personas sanas con edad promedio de 31 ± 3.9 años. Se encontró correlación significativa en la medición de $t_{1/2}$ de VG entre la gammagrafía y la $\text{PAO-}^{13}\text{C}$ en su fórmula convencional ($r = 0.68$, $p = 0.02$) y simplificada "Modelo Clínica Mayo" ($r = 0.88$, $p = 0.0006$). **Conclusión:** los resultados de este estudio confirman la correlación existente entre las mediciones del VG por gammagrafía y $\text{PAO-}^{13}\text{C}$.

Palabras claves: vaciamiento gástrico, prueba en aliento, ácido octanoico, gammagrafía.

SUMMARY Background: Scintigraphy is the reference method for the assessment of gastric emptying (GE), however breath analyses involving stable isotopes are nowadays considered good alternatives for this purpose, given their safety and non-invasiveness. **Aim:** Correlate the mean time ($t_{1/2}$) of GE of solids assessed by scintigraphy versus the time obtained by breath test involving octanoic acid labelled with (^{13}C -OABT). **Methods:** GE of solids was simultaneously measured by scintigraphy and by the ^{13}C -PAO test after administration of meal test. It was content 240 ml of tea and an egg sandwich (380 Kcal) labelled with 0.5 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertenatato and 100 mg of ^{13}C -octanoic acid. **Results:** Ten healthy subjects were included, age 31 ± 3.9 yrs. A significant correlation of the $t_{1/2}$ of GE between scintigraphy and ^{13}C -OABT with its conventional formula ($r = 0.68$, $p = 0.0297$) and "Mayo Clinic model" ($r = 0.88$, $p = 0.0006$) was found. **Conclusion:** These results confirm the correlation between GE measurements with scintigraphy and ^{13}C -OABT.

Key words: Gastric emptying, breath test, octanoic acid, scintigraphy.

ANTECEDENTES

En la práctica clínica se considera a la gammagrafía como el método de referencia para la medición del vaciamiento gástrico VG.¹ Sin embargo, debido a algunas limitaciones de este método como son el riesgo por la exposición a la radiación, la posición corporal durante el estudio y el alto costo del equipo, se ha propuesto la

utilización de otros métodos no invasivos como el ultrasonido, la resonancia nuclear magnética y las pruebas en aliento con isótopos no radioactivos como alternativas para medir el VG.^{2,3}

La utilización de las pruebas en aliento para medición del VG está sustentada en el vaciamiento del sustrato marcado (^{13}C ácido octanoico) del estómago, su rápida absorción en el duodeno,⁴ su metabolismo

hepático y la subsecuente excreción de $^{13}\text{CO}_2$ en el aliento.⁵ La elección del sustrato marcado en las pruebas en aliento se fundamenta en la solubilidad y retención del sustrato marcado en el alimento de prueba, así como en su rápida movilización al torrente sanguíneo después de ser liberado por el estómago.⁶

La separación del sustrato ocurre cuando el alimento llega al duodeno. Una vez que el ácido graso marcado ha sido liberado, se absorbe en el intestino proximal y es transportado al hígado, donde es oxidado. Aunque los datos obtenidos no son una medida directa del VG, se asume que la cantidad del marcador que aparece en la sangre o en las muestras en aliento es siempre una proporción constante del marcador absorbido del intestino, esto debido a la conversión metabólica del sustrato ingerido ($1\text{-}^{13}\text{C}$ ácido octanoico) y el $^{13}\text{CO}_2$ exhalado en aliento.^{2,7-12}

Las ventajas de las pruebas en aliento con sustratos marcados con isótopos estables con respecto a la gammagrafía son su simplicidad y seguridad, por lo tanto pueden emplearse en grupos con mayor riesgo (niños o ancianos); bajo condiciones normales o de ejercicio extremo; en la cama del paciente o cuando se requiere de mediciones repetidas. Además, las muestras pueden almacenarse a temperatura ambiente, hasta ser analizadas por meses, lo cual tiene particular importancia tanto en el campo clínico como en investigación.^{2,13-17}

El objetivo del estudio fue correlacionar el tiempo medio ($t_{1/2}$) de vaciamiento gástrico de sólidos obtenido por gammagrafía *versus* el obtenido por medio de la prueba en aliento con ácido octanoico marcado con ^{13}C (PAO- ^{13}C), en adultos sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se incluyeron 10 personas aparentemente sanas mayores de 18 años, sin antecedentes personales de enfermedades hepáticas, pancreáticas, pulmonares o sistémicas que pudieran afectar el VG o interferir con el metabolismo del ácido octanoico. Los participantes se estudiaron en una ocasión con medición simultánea del VG a través de la gammagrafía y la PAO- ^{13}C . Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

Alimento de prueba

A los participantes se les administró un alimento de prueba que consistió en un sándwich de huevo (dos rebanadas de pan blanco, dos claras y una yema de huevo, 5 g de margarina) y 240 mL de té de manzanilla endulzado con 10 g de azúcar. Las claras y la yema fueron fritas en la margarina por separado, una vez frita la yema se mezcló con 1-2 mm Amberlite IRA-410 pellets (Sigma Chemicals Co®, St Louis MO) marcadas con 0.5 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertecnato y 100 mg de $1\text{-}^{13}\text{C}$ ácido octanoico (99%, Isotec Inc®, Miami, Ohio USA). El contenido nutricional del alimento de prueba fue de: 380 Kcal, 52% de hidratos de carbono, 19% de proteína, 29% de grasas y 1g de fibra.

Gammagrafía

Por medio de una gamma cámara conectada a una computadora, se midió la radiactividad del alimento de prueba. Con el paciente de pie frente a la cámara gamma, se tomaron imágenes al momento de ingerir el alimento de prueba y posteriormente se obtuvieron imágenes secuenciales cada 15 min por tres horas.

La región de interés fue dibujada manualmente alrededor del estómago. Para corregir la atenuación del tejido, se obtuvo la media geométrica. Los datos de VG fueron construidos utilizando un modelo exponencial utilizando la fórmula de Siegel, et al.¹⁸

$$y = (1 - [1 - \exp^{-kt}]b)$$

Donde “y” corresponde a la actividad remanente en el estómago, “t” es el tiempo en horas, “k” es la pendiente y b es el intercepto de la porción terminal de la curva de VG.

Prueba en aliento con $1\text{-}^{13}\text{C}$ - ácido octanoico

La PAO- ^{13}C se realizó de forma simultánea con la gammagrafía después de un mínimo de ocho horas de ayuno. La muestra basal en aliento se obtuvo antes de administrar el alimento de prueba. Posteriormente los participantes, consumieron el sándwich y el té en un periodo menor o igual a 10 minutos. Las muestras de aire espirado se recolectaron por duplicado en tubos extainer de 10 mL (LabCo Limited®, Buckinghamshire UK) cada 15 minutos durante cinco horas, para su procesamiento posterior por espectrometría de masas isotópicas.

El enriquecimiento de ^{13}C de las muestras en aliento fue analizado utilizando un espectrómetro de masas (BreathMat plus Finnigan®, Germany), los valores se expresan como δ (deltas). Los valores δ fueron obtenidos por comparación de la tasa de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ en la muestra con el estándar internacional de Pee Dee Belemnite (PDB). Para calcular la cantidad de aparición de ^{13}C en aliento por unidad de tiempo se utilizó la siguiente fórmula:

$$^{13}\text{C}(\mu\text{molL}^{-1} \text{ min}^{-1}) = \text{DOB} * 0.0112372 * \text{Producción de CO}_2$$

Donde DOB corresponde al enriquecimiento con ^{13}C de cada una de las muestras de aliento con respecto a la muestra basal, 0.0112372 es la tasa de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del estándar PDB y la cantidad total de CO_2 fue calculada asumiendo una producción de 300 mmol por m^2 de superficie corporal por hora como se ha publicado previamente.² El área de superficie corporal (SC) fue calculada por la fórmula de peso/talla descrita por Haycock:¹⁹

$$\text{SC} = \text{peso (kg)}^{0.5378} * \text{Talla (cm)}^{0.3964} * 0.0224265.$$

El $t_{1/2}$ fue determinado utilizando la siguiente fórmula convencional:

$$t_{1/2} = [(-1/k) \times \ln(1-2^{-1/b})]$$

Donde k y b constantes de acuerdo con lo publicado por Maes, et al.⁸

Para el cálculo del $t_{1/2}$ también se utilizó la fórmula simplificada de la Clínica Mayo:⁶

$$t_{1/2} = 1/\text{LP}_{1/2}$$

Donde $\text{LP}_{1/2} = 0.0097 + 0.0021 \times ^{13}\text{C}_{90} - 0.0012 \times ^{13}\text{C}_{180}$

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideraron los siguientes supuestos:

- Una correlación de 0.80.
- Un nivel de significancia de 0.05
- Un poder de 80.

Con base en estos datos se calculó un mínimo de 10 personas para la realización del estudio.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias + desviación estándar (DE) y porcentajes. Se obtuvo la correlación de Pearson entre el $t_{1/2}$ de VG obtenido por la prueba en aliento con $1\text{-}^{13}\text{C}$ ácido octanoico (PAO- ^{13}C) y gammagrafía.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 personas (siete mujeres, tres hombres), con edad promedio de 31 ± 3.9 años, aparentemente sanas; sin síntomas gastrointestinales, antecedentes de cirugía del tracto digestivo alto o bajo y sin ningún tratamiento farmacológico. Las características de la población de estudio y los datos individuales de VG obtenidos por gammagrafía y PAO- ^{13}C , se presentan en el *cuadro 1*.

De acuerdo con los valores de referencia de la gammagrafía ($t_{1/2}$ 70-150 min) dos personas presentaban retardo en el VG con tiempos de 153 y 367 minutos. Sin embargo, los resultados obtenidos por medio de la PAO- ^{13}C utilizando tanto el método convencional como el simplificado se encontraron dentro de la normalidad. Así mismo, cabe resaltar que el mayor $t_{1/2}$ de VG tanto en la gammagrafía (367 min) como en la PAO- ^{13}C (107 min), correspondió al mismo individuo.

Se encontró una buena correlación significativa entre $t_{1/2}$ de VG obtenido por medio de la PAO- ^{13}C con su fórmula convencional vs. la gammagrafía ($r = 0.68$, $p = 0.0297$); la PAO- ^{13}C en su método simplificado "Modelo Mayo" vs. la gammagrafía ($r = 0.88$, $p = 0.0006$) y la PAO- ^{13}C en su fórmula convencional vs. método simplificado "Modelo Mayo" ($r = 0.78$, $p = 0.008$) (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio confirman que la medición del $t_{1/2}$ de VG de sólidos medida a través de la prueba en aliento PAO- ^{13}C correlaciona con la gammagrafía, la cual actualmente es considerada el método de referencia para la medición del VG.

La prueba en aliento con $1\text{-}^{13}\text{C}$ ácido octanoico, para medición del vaciamiento gástrico fue propuesta inicialmente por Ghos y cols.,² posteriormente otros autores han confirmado su correlación con la gammagrafía, su reproducibilidad en voluntarios sanos, pacientes con dispepsia y diabetes mellitus (*Cuadro 2*).^{13,16-17}

En este estudio se observó que el $t_{1/2}$ de VG medido por gammagrafía mostró una tendencia a ser mayor que

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS GENERALES Y TIEMPO DE VACIAMIENTO GÁSTRICO

Sujeto	Género	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (m)	IMC (kg/m ²)	PAO- ¹³ C		Gammagrafia
						Conv	Mayo	
1	M	28	75.5	1.75	24.65	71	98	111
2	M	29	74.5	1.62	28.39	83	99	66
3	F	28	60.5	1.65	22.22	65	99	108
4	F	26	61.5	1.56	25.27	107	107	367
5	F	31	53	1.58	21.23	70	99	153
6	F	38	48	1.48	21.91	67	97	105
7	M	28	102	1.73	34.08	74	100	92
8	F	33	62	1.6	24.22	96	101	121
9	F	33	56	1.51	24.56	63	100	113
10	F	36	57	1.52	24.67	73	100	112
Media		31	65	1.60	25.12	76.83	99.97	134.8
DE		3.91	15.59	0.09	3.74	14.51	2.63	84.4
Mediana		30	61	1.59	24.60	71.58	99.57	111.50

$t_{(1/2)}$: tiempo medio de vaciamiento gástrico. PAO-¹³C: Prueba en aliento con ácido octanoico marcado con ¹³C. Conv: convencional. IMC: índice de masa corporal. DE: desviación estándar.

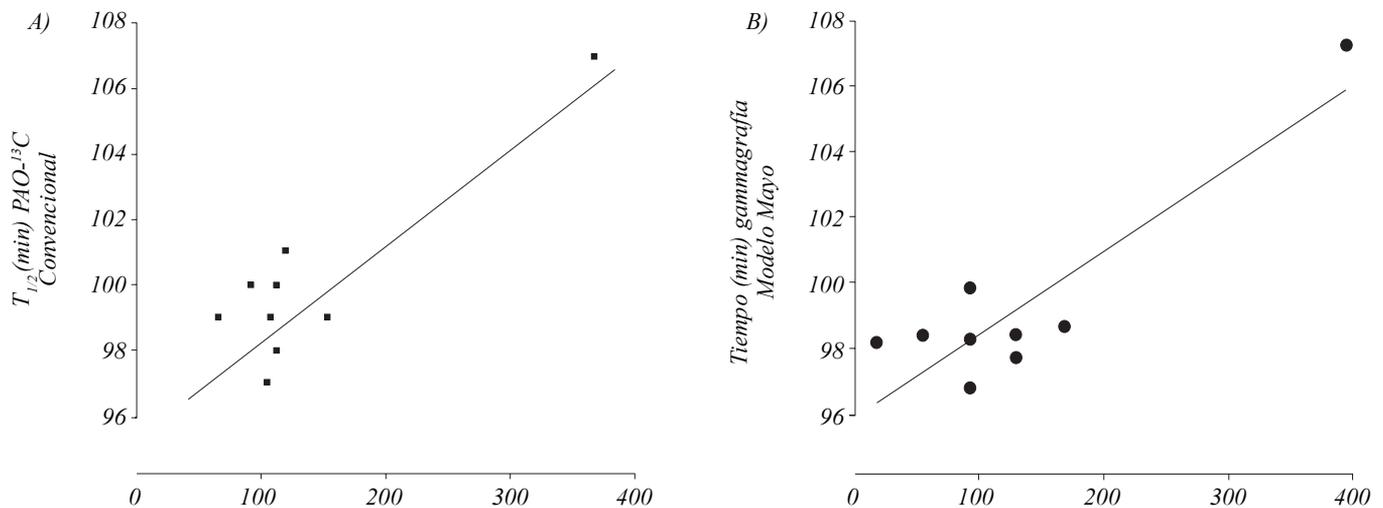


Figura 1. Correlación del tiempo medio de vaciamiento gástrico ($t_{1/2}$), obtenido por gammagrafía y la prueba en aliento con ¹³C ácido octanoico (PAO-¹³C): **A)** PAO-¹³C en su fórmula convencional ($r = 0.68$; $p = 0.02$) y **B)** PAO-¹³C simplificada “Modelo Mayo” ($r = 0.88$, $p = 0.0006$).

el correspondiente obtenido con el modelo de la PAO-¹³C utilizando la fórmula convencional. Sin embargo, hubo una menor diferencia en el $t_{1/2}$ de VG medido por gammagrafía con el obtenido con la PAO-¹³C utilizan-

do el método simplificado propuesto por la “Clínica Mayo”.⁶

La discrepancia observada en el $t_{1/2}$ de VG con la PAO-¹³C utilizando la fórmula convencional y la gammagra-

CUADRO 2

MEDICIÓN DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO POR MEDIO DE PRUEBAS EN ALIENTO CON ÁCIDO OCTANOICO MARCADO CON ^{13}C

Autor (año)	Sustrato	N	$t_{1/2}$ (minutos)
Ghoos YF, 1993	^{13}C -octanoato (n = 16) Con dispepsia (n = 20)	Asintomáticos	80
Ziegler D, 1996	^{13}C -octanoato (n = 34)	Diabéticos	200
Morán S, 2006	^{13}C -ácido octanoico (n=10)	Asintomáticos	63-107

$t_{1/2}$: tiempo medio de vaciamiento gástrico.

fía probablemente esté determinada por la diferencia en los métodos matemáticos empleados para la obtención de las respectivas fórmulas. Para el modelo convencional de la prueba en aliento se utilizan todas las mediciones realizadas a lo largo de las cinco horas del estudio, en cambio el $t_{1/2}$ de la gammagrafía y el modelo simplificado "Modelo Mayo" de la PAO- ^{13}C se obtienen con un modelo de predicción a partir de un menor número de mediciones.⁶

Otros factores que pueden incidir en esta diferencia son el intervalo de muestreo, la tasa de absorción, metabolismo y excreción del marcador en el caso de la PAO- ^{13}C .^{15-16,21} Aunque Ghoos, et al, sugieren que la aparición del $^{13}\text{CO}_2$ en el aliento después de la administración oral de 1- ^{13}C ácido octanoico depende principalmente de la tasa de vaciamiento del alimento de prueba hacia el duodeno, lo cual constituye el paso limitante más importante en el metabolismo subsecuente del sustrato marcado.²

Es indispensable realizar la PAO- ^{13}C con un alimento de prueba estandarizado, para evitar sesgos que retarden o aceleren el VG. Entre los factores que pueden retardar el tiempo de vaciamiento gástrico se encuentran la presencia de saponinas insaturadas, ácidos grasos de cadena larga, $\text{pH} < 3.5$, polipéptidos y oligosacáridos, entre otros. La sobredistensión del intestino causa inhibición de la actividad motora gástrica, así como la inhibición del resto del tracto gastrointestinal.^{6,21}

La diferencia en los intervalos en la toma de muestras también pueden ocasionar cierto grado de variación en los resultados de VG; por lo tanto, se ha con-

siderado adecuado la toma de muestras cada 15 minutos por un periodo de cuatro a seis horas.^{6,21,22} En la medida en que se reduce el número de muestras, se incrementa la imprecisión de los modelos matemáticos para construir la curva de VG, probablemente debido a la variabilidad biológica inter-individuo y a un mayor error en la corrección a través de una constante. Choi, et al. han reportado que el $t_{1/2}$ de VG está sobreestimado si se reduce el tiempo de muestreo en el aliento.²¹

Los resultados de este estudio confirman la correlación existente entre la las mediciones del VG por gammagrafía y PAO- ^{13}C .

RECONOCIMIENTO

Este estudio fue financiado parcialmente por CONACyT y por el FOFI-IMSS de México.

REFERENCIAS

- Maurer AH, Parkman HP, Knight LC, Fisher RS. Scintigraphy. In: Schuster MM, Crowell MD, Koch KL (eds.). Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease second edition. London; BC Decker; 2002, p. 171-84.
- Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI, Rutgeerts PJ, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993; 104: 1640-7.
- Camilleri M, Hasler W, Parkman HP. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115: 747-62.
- Bach AC, Babayan VK. Medium chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutrition* 1982; 36: 950-62.
- Lacroix M, Mosora F, Pontus M. Glucose naturally labeled with carbon 13 used for metabolic studies in man. *Science* 1973; 181: 445-8.
- Kim DY, Camilleri M. Stable isotope breath test and gastric emptying. In: Schuster MM, Crowell MD, Koch KL (eds.). Schuster atlas of gastrointestinal motility in health and disease second edition. London; BC Decker; 2002, p. 203-18.
- Vantrappen G. Methods to Study Gastric Emptying. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 91S-94S.
- Maes BD, Hiele MI, Geypens BJ, Rutgeerts PJ, Ghoos YF, Vantrappen G. Pharmacological modulation of gastric emptying rate of solids as measured by the carbon labelled octanoic acid breath test: influence of erythromycin and propantheline. *Gut* 1994; 35: 333-77.
- Gonlachavit S, Chey WD, Goodman KJ, Parkman HP. Effect of meal size and test duration on gastric emptying and gastric myoelectrical activity as determined with simultaneous [^{13}C]octanoate breath test and electrogastrigraphy in normal subjects using a muffin meal. *Dig Dis Sci* 200; 46: 2643-50.
- Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brosicke H, Gries FA. [^{13}C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 1996; 39: 823-30.
- Gonlachavit S, Hsu CW, Boden GH, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Effect of altering gastric emptying on postprandial plasma glucose concentrations following a physiologic meal in type-II diabetic patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 488-97.

12. Pozler O, Neumann D, Vorisek V, Bukac J, Bures J, Kokstein Z. Development of gastric emptying in premature infants. Use of the ^{13}C -octanoic acid breath test. *Nutrition* 2003; 19: 593-6.
13. Choi MG, Camilleri M, Burton DD, Zinsmeister AR, Forstrom LA, Nair KS. [^{13}C]octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: accuracy, reproducibility, and comparison with scintigraphy. *Gastroenterology* 1997; 112: 1155-62.
14. Katz J. Determination of gluconeogenesis in vivo with ^{14}C -labeled substrates. *Am J Physiol* 1985; 248: R391-R399.
15. Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ, Hiele MI, Rutgeerts PJ. Relation between gastric emptying rate and energy intake in children compared with adults. *Gut* 1995; 36: 183-8.
16. Delbende B, Perri F, Couturier O, Leodolter A, Mauger P, Bridgi B, Bizais Y, des Varannes SB, Andriulli A, Galmiche JP. ^{13}C -octanoic acid breath test for gastric emptying measurement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 85-91.
17. Barnett C, Snel A, Omari T, Davidson G, Haslam R, Butler R. Reproducibility of the ^{13}C -octanoic acid breath test for assessment of gastric emptying in healthy preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 26-30.
18. Siegel J, Urbain J, Alder L, Charkes N, Maurer H, Krevsky B, et al. Biphasic nature of gastric emptying. *Gut* 1988; 29: 85-89.
19. Haycock Gb, Schuartz GJ, Wisotsky DH. Gastric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr* 1978;93:62-66.
20. Braden B, Adams S, Duan LP, et al. The [^{13}C] acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterol* 1995; 108: 1048-55.
21. Choi MG, Camilleri M, Burton DD, Zinsmeister AR, Forstrom LA, Sreekumaran NK. Reproducibility and simplification of [^{13}C]octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 92-8.
22. Lee JS, Camilleri M, Zinsmeister AR, Burton DD, Choi MG, Nair KS, Verlinden M. Toward office-based measurement of gastric emptying in symptomatic diabetics using ^{13}C octanoic acid breath test. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2751-61.