



Universitat Autònoma de Barcelona

Fisiología y fisiopatología de la distensión abdominal: Gas intestinal

TESIS DOCTORAL presentada por Marianela Mego Silva para

optar al grado de doctor

Programa de doctorado en Medicina

Barcelona, Septiembre de 2015

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

Tesis doctoral dirigida por el Dr. Fernando Azpiroz Vidaur y el Dr. Jaime

Vilaseca Momplet



Universitat Autònoma de Barcelona

FERNANDO AZPIROZ VIDAUR Y JAIME VILASECA MOMPLET

HACEN CONSTAR

Que la tesis doctoral titulada “Fisiología y fisiopatología de la distensión abdominal: Gas intestinal” presentada por MARIANELA MEGO SILVA para optar al grado de doctor, se ha realizado bajo su dirección y al considerarla concluida autorizan su presentación para ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos firman la presente.

Barcelona, Septiembre de 2015

Dr. Fernando Azpiroz Vidaur

Director de la tesis

Dr. Jaime Vilaseca Momplet

Co-Director de la tesis

A mis padres José y Vilma

A mi esposo Wilmer, a mis hermanos Ronald y Maribel,

por su cariño sincero y apoyo incondicional

durante esta etapa.

Agradecimientos:

En primer lugar, quiero expresar mi enorme gratitud hacia el Doctor Fernando Azpiroz, jefe del servicio de Digestivo del Hospital Vall d'Hebrón y director de esta tesis, por transmitirme su pasión por la investigación clínica, por sus enseñanzas, su apoyo y dedicación íntegra en la realización de este proyecto.

Al Dr. Jaime Vilaseca co-director de esta tesis, jefe clínico del servicio de Digestivo del Hospital Vall d'Hebrón, por su continua motivación.

Gracias a la Dra. Anna Accarino, adjunta del servicio de Digestivo del Hospital Vall d'Hebrón, por sus consejos, por su paciencia y apoyo incondicional.

Deseo dejar constancia de mi gratitud a las enfermeras de pruebas funcionales digestivas y de recerca clínica del Hospital Vall d'Hebrón, Ana Aparici, M^a José Pérez, Purificación Rodríguez, Sara Méndez y Adoración Nieto, por su ayuda desinteresada y por animarme en los momentos difíciles.

Gracias a Gloria Santaliestra, secretaria de recerca clínica, por su ayuda incondicional.

A mi compañera y amiga la Doctora Elizabeth Barba, por los gratos momentos compartidos y múltiples consejos.

A mis demás compañeros y amigos del Servicio de Digestivo del Hospital Vall d'Hebrón por su amistad sincera y sus ánimos para culminar este proyecto

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Volumen del gas gastrointestinal	2
1.2 Composición del gas gastrointestinal	5
1.3 Fuentes de gas gastrointestinal	9
1.3.1 Origen externo	9
1.3.2 Reacciones químicas intraluminales	10
1.3.3 Fermentación bacteriana	11
1.3.3.1 Hidrógeno	11
1.3.3.2 CO ₂	15
1.3.3.3 Metano	16
1.3.3.4 Gases con mal olor	18
1.3.3.5 Nitrógeno	20
1.3.4 Difusión desde la sangre a la luz intestinal	20
1.4 Eliminación del gas del tubo digestivo	21
1.4.1 A la atmósfera	21
1.4.2 Consumo por la microbiota intestinal	22
1.4.3 Difusión de la luz intestinal a la sangre	23
1.5 Propulsión del gas a través del tubo digestivo	38
1.6 Problemas clínicos relacionados con el gas en el tubo digestivo	42
1.6.1 Eructación repetitiva	42
1.6.2 Distensión abdominal	44
1.6.3 Flatulencia	47
1.6.4 Gas maloliente	49
1.6.5 Neumatosis quística intestinal	50
1.6.6 Explosión de gas intestinal	51

1.7 Hipótesis	52
2. OBJETIVOS	54
3. PUBLICACIONES	57

3.1 Publicación 1:

Homeostasis del gas intestinal: vías de eliminación (Intestinal gas homeostasis: disposal pathways).

Publicado en Neurogastroenterology and motility. Marzo 2015. Volumen 27, 3, páginas: 363-369.

3.2 Publicación 2:

Efecto acumulativo de los residuos de la dieta sobre la producción de gas intestinal (Accumulative effect of food residues on intestinal gas production).

Publicado en Neurogastroenterology and motility. Agosto 2015, DOI 10.1111/nmo. 12662.

4. DISCUSION	78
5. CONCLUSIONES	86
6. BIBLIOGRAFIA	89

1. INTRODUCCIÓN

El tubo digestivo en condiciones normales contiene un volumen de gas.

Muchos pacientes sobretodo con trastornos funcionales sin causa evidente achacan sus molestias al gas intestinal. Sin embargo, a pesar de su relación clínica se conoce relativamente poco sobre la fisiología y fisiopatología del gas intestinal.

1.1 VOLUMEN DEL GAS INTESTINAL

Una de las dificultades para obtener datos cuantitativos del gas intestinal es que éste se encuentra pobremente mezclado con el contenido no gaseoso y su composición varía ampliamente en las diferentes localizaciones del intestino.

El volumen de gas de la luz intestinal está determinado por el balance de gas que entra y sale del intestino.

En un estudio en ratas, se determinó el volumen de gas intestinal disolviendo en ácido segmentos intestinales, previamente ligados, calculando la diferencia de gas antes y después de la disolución de cada segmento. El contenido de gas en el estómago de las ratas tenía un rango de 0,1 a 2,5 mL y en todo el tracto intestinal de 0,7 a 7,0 mL, con tendencia a volúmenes mayores de gas 4 a 6 horas tras la ingesta.¹

Naturalmente, ha sido necesario métodos más indirectos para la medición del volumen de gas intestinal en humanos. Un intento para medir el volumen de gas intestinal ha sido la modificación de la pletismografía, una técnica habitualmente utilizada para medir el volumen pulmonar. Con este método la cantidad de gas abdominal es calculada a partir del cambio en el volumen del

contenido abdominal (medido por pletismógrafo corporal) que resulta de un incremento conocido en la presión intraabdominal. Un inconveniente de este método es la necesidad de mantener la glotis abierta para asegurar una presión intrapulmonar constante durante los periodos de cambio de la presión abdominal.

Esta técnica ha sido reproducida por dos grupos de investigación; Blair, Dern y Bates² evidenciaron que el volumen de gas abdominal en personas sanas presentaba un rango de 550 a 2600 mL, con una media de 1000 mL. Por el contrario, Bedell et al.³ encontraron un volumen de gas intestinal con un rango de 30 a 300 mL, con una media de sólo 115 mL.

La comparación de radiografías abdominales antes y después de la infusión de cantidades conocidas de gas en el intestino sugirió que el volumen de gas presente normalmente en el tracto gastrointestinal está en el orden de 100 mL, más que en 1000 mL³. Parece probable que los sujetos de Blair et al.² no pudieron mantener una presión intratorácica constante, con valores de gas abdominal elevados falsamente.

Mediciones obtenidas por diferentes técnicas apoyan el concepto de que el tracto gastrointestinal humano contiene sólo alrededor de 100 mL de gas.

El volumen de gas del tracto gastrointestinal también ha sido determinado a partir de la infusión continua de argón en yeyuno. Con esta técnica el argón infundido arrastra todo el gas presente en el intestino; al infundir el argón, éste pasa rápidamente hacia el intestino llegando al recto al cabo de unos 20 minutos y todo el gas arrastrado al recto es recogido y analizado. Durante la perfusión de argón, al inicio hay un rápido arrastre del gas seguido por un

declive brusco hasta llegar a una fase de meseta. La cantidad de gas arrastrado durante la fase inicial, de arrastre rápido, se asume que es equiparable al volumen de gas presente en el intestino al empezar el estudio, la meseta representaría la producción continua de gas endógeno o la difusión desde la sangre sumado a la infusión de argón. Con esta técnica, se demostró que los sujetos sanos tenían de 30 a 199 mL de gas en el tracto intestinal.⁴

Datos similares se han obtenido usando una técnica de tomografía computarizada, específicamente diseñada y validada.^{5,6} La adquisición de los datos es sencilla, pero su análisis es complejo y ha sido cuidadosamente validado. Esta técnica confirma mediciones previas mostrando de 100 a 200 mL de gas intestinal en ayunas y volúmenes mayores (un 65% de incremento) tras la ingesta de una comida.

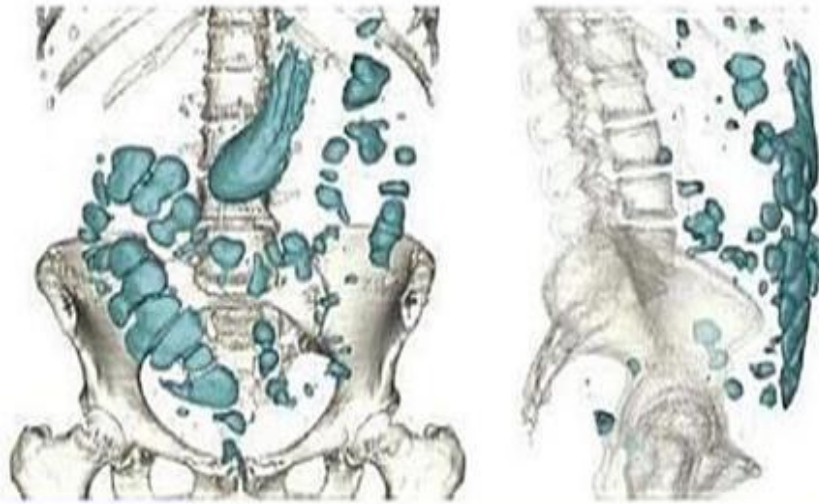


Figura 1. Análisis de imagen por tomografía computarizada del contenido de gas abdominal (verde) en sujetos sanos en posición supina.

En sujetos sanos, la velocidad de expulsión de gas por el ano con una dieta normal oscila entre 476 y 1491 mL/día (con una media de 705 mL/día)⁷, una frecuencia media de paso de gas por el recto de 10 veces al día y un límite superior de la normalidad de 20 veces al día⁸. Ni la edad ni el sexo se correlacionan de forma significativa con la frecuencia de expulsión de gas.

De los diversos alimentos que supuestamente aumentan la expulsión de gas por el recto, los dos estudiados con atención son las alubias y la lactosa.

Una dieta en la que el 51% de sus calorías procedan del cerdo y de las alubias incrementa la expulsión de gas desde una cifra basal de 15 a 176 mL/h.⁹ La ingesta diaria de 34g de lactosa, equivalente a 480 mL de leche, 240 mL de yogurt o 56g de queso duro, por personas con déficit de lactasa aumenta la frecuencia de expulsión de gas de 10 a 17 veces al día.¹⁰

1.2 COMPOSICIÓN DEL GAS INTESTINAL

Muestras de gas intestinal obtenidas simultáneamente de varias regiones del tracto gastrointestinal presentan una composición ampliamente variable, las muestras recogidas de un segmento u otro no reflejan la composición del gas del tracto gastrointestinal total.

La técnica de arrastre con infusión de argón ha sido usada para determinar la composición del gas en el tracto gastrointestinal.

Cinco gases N₂, O₂, CO₂, H₂ y CH₄ (metano) son responsables de más del 99% del gas evacuado por el recto.¹¹

En un estudio se analizó la composición de gas intestinal de 10 sujetos sanos con análisis del gas eliminado por el recto mediante infusión intestinal rápida de argón. Evidenciaron marcadas diferencias entre individuos, con un porcentaje de composición del gas intestinal en rango de: N₂ de 23 a 80%, O₂ de 0,1 a 2,3%, H₂ de 0,06 a 47%, CH₄ de indetectable a 26% y CO₂ de 5,1 a 29%. El nitrógeno fue el gas que predominó, el O₂ estuvo presente en concentraciones muy bajas, mientras que el CO₂, H₂ y CH₄ presentaron concentraciones ampliamente variables.¹²

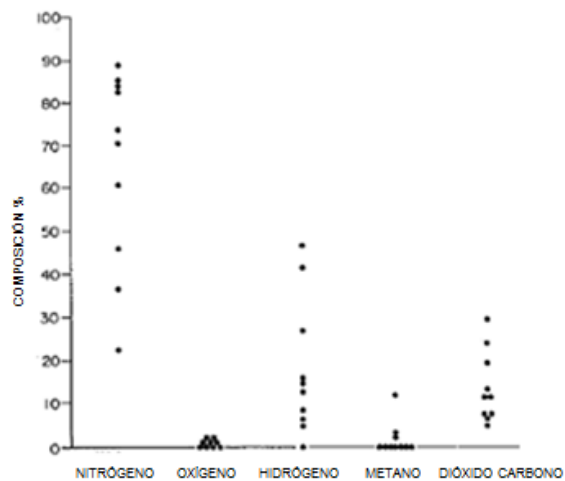


Figura 2. Porcentaje de la composición de gas en el gas del tracto intestinal de sujetos sanos determinado por técnica de arrastre con argón.

En contraste a los múltiples estudios realizados sobre el ácido gástrico, hay pocos estudios del gas del estómago. Tanto en humanos como en perros, el N₂ está presente en concentraciones aproximadas a la de la atmósfera, la concentración de O₂ está muy por debajo de la atmosférica, y la del CO₂ es variable con un rango de 3 a 17%.¹³ El H₂ y CH₄ están presentes de forma escasa, sin embargo durante el estasis gástrico el H₂ tiende a alcanzar concentraciones de hasta el 28%.¹⁴

El gas acumulado en el tracto intestinal humano o de perro como resultado de una obstrucción mecánica o de un íleo paralítico, está compuesto por N_2 cerca a un 80%, CO_2 de 5-10% y mínimas concentraciones de O_2 , H_2 y CH_4 .¹⁵

La composición del gas intestinal recogido a través de una sonda rectal, se ha estudiado extensamente. Esta varía en un mismo individuo de un momento a otro, dependiendo en parte de la dieta. Además hay una variabilidad relativamente constante entre individuos, como por ejemplo en la concentración de CH_4 , bien alta o baja. El O_2 está presente en concentraciones bajas con pocas excepciones que probablemente representan la contaminación del sistema de recolección con O_2 atmosférico. El CO_2 , H_2 y CH_4 están presentes en concentraciones altas variables. La [figura 3](#) representa las regiones intestinales en las que se produce o elimina gas.

Mientras que las concentraciones de CO_2 e H_2 fluctúan ampliamente en un mismo individuo, la concentración de CH_4 generalmente tiende a ser constante. La ingesta de determinados alimentos, entre ellos las alubias, está asociada con un incremento marcado de H_2 y CO_2 en la composición del gas intestinal.

El H_2 o el metano pueden alcanzar concentraciones combustibles en el gas intestinal de forma rápida, han sido reportados numerosos casos de explosión durante la cauterización electroquirúrgica de lesiones colónicas.¹⁶⁻¹⁸

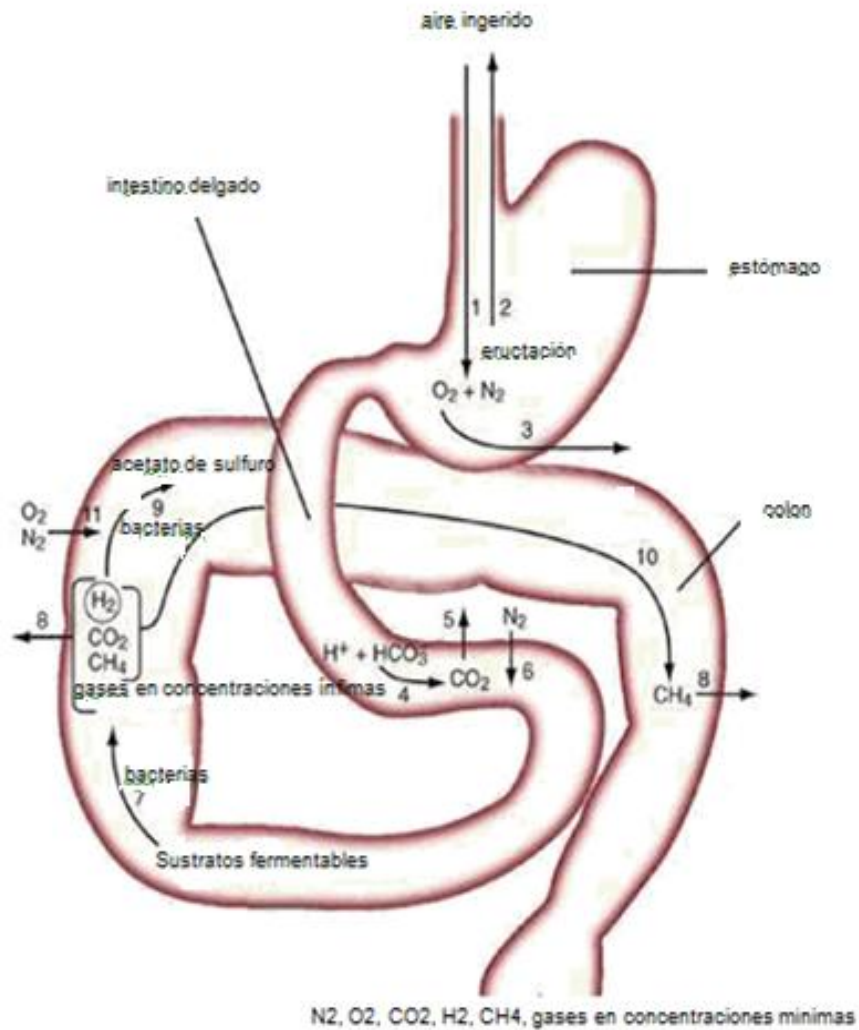


Figura 3. Mecanismos de entrada y eliminación de gases intestinales. El aire es deglutido (1) y una proporción considerable es eructada (2). Parte del oxígeno presente en el aire deglutido difunde a la mucosa (3). La reacción entre el ácido y el bicarbonato en el duodeno produce gran cantidad de CO_2 (4) que difunde a la sangre (5) mientras que el N_2 difunde a la luz (6) a favor del gradiente creado por la producción de CO_2 . En el colon el metabolismo bacteriano de sustratos fermentables libera CO_2 , H_2 y CH_4 , así como distintos gases en concentraciones ínfimas (7). Parte de estos gases de origen bacteriano son absorbidos y metabolizados o excretados en el aire espirado (8). Además, H_2 es consumido por otras bacterias para reducir el sulfato a sulfuro, CO_2 a acetato (9) y CO_2 a CH_4 (10). Nitrógeno y O_2 difunden desde la sangre a la luz del colon a favor de un gradiente creado por la producción de gas por las bacterias (11). En condiciones normales el gas es propulsado a través del tubo digestivo y excretado por el recto. El resultado neto de todos estos procesos determina el volumen y la composición del gas intestinal.

1.3 FUENTES DE GAS INTESTINAL

El gas intestinal puede derivar de 4 fuentes: (a) del aire ambiente, aire ingerido; (b) liberación del CO_2 por la reacción de H^+ y HCO_3^- ; (c) producción de gas por las bacterias intestinales; y (d) difusión desde el flujo sanguíneo.

1.3.1 Origen externo

Se considera que el aire ingerido es la mayor fuente de gas en la cámara gástrica.

En los neonatos, el tracto gastrointestinal no contiene gas visible, sin embargo en estudios de imagen obtenidas al minuto de vida, ya se observa gas en el intestino.¹⁹ Este gas proviene claramente del aire ambiente, dado que no se ve en el intestino de neonatos con obstrucción esofágica congénita.²⁰ Cuando hay una obstrucción congénita en cualquier localización del tracto intestinal, el gas se acumula proximal al punto de obstrucción.

Estudios tomográficos computarizados ultrarrápidos han demostrado la deglución de 17,7 mL de gas con un bolo líquido de 10 mL.²¹ Este hallazgo indica que la ingesta diaria de 1500 mL de líquido se acompaña de una deglución de 2600 mL de aire deglutido (2100 mL de nitrógeno). A este volumen hay que añadir el aire ingerido con la comida y la saliva y el aire ingerido de forma inconsciente por algunas personas. Se dice que una manzana contiene en volumen un 20% de aire, los huevos contienen cerca del 80% de aire.¹³

Se ingiere más aire durante la ingesta de líquidos que de sólidos y en posición supina que en bipedestación.²⁰

Aunque el nitrógeno se absorbe poco durante su paso por el intestino, sólo unos 500 mL son eliminados por el recto al día, lo que hace probable que la mayor parte del aire ingerido sea regurgitado, aunque muchas personas no tengan la percepción de eructar.

La fracción de aire deglutido que llega a duodeno depende de la facilidad con la que se eructa el gas gástrico.

Muchas personas tienen el hábito nervioso de ingerir aire no asociado con la ingesta de comida (aerofagia).

El esfínter esofágico superior normalmente está cerrado, excepto durante la deglución, permitiendo el paso del aire al esófago, una gran parte de este aire es regurgitado inmediatamente, y una porción aproximadamente 2-3 mL por deglución, se deposita en el estómago.²²

Algunos individuos tienen la rara habilidad de aspirar aire a través del ano, mediante la reducción de la presión intraabdominal a niveles subatmosféricos.

1.3.2 Reacciones químicas intraluminales

La liberación de CO₂ de la interacción de HCO₃⁻ e H⁺ es una fuente importante de gas en el intestino delgado superior. El bicarbonato proviene de las secreciones pancreática, biliar e intestinal. El H⁺ deriva de la secreción ácida gástrica o de la digestión de grasas. Estudios en vivo de la secreción ácida

gástrica sugieren que en sujetos sanos se secreta cerca de 30 mEq H⁺/h tras una comida.²³ La digestión de triglicéridos a ácidos grasos por la lipasa pancreática también produce una cantidad apreciable de ácido. La digestión de 30g de grasa (la cantidad de una comida normal) incrementa aproximadamente 100 mEq de ácidos grasos. La reacción de 1 mEq HCO₃⁻ e H⁺ produce 22,4 mL de CO₂, es evidente que el CO₂ se incrementa de forma apreciable por este mecanismo en el intestino delgado superior.

Gran parte del CO₂ que se produce en duodeno se absorbe durante su paso a través del intestino y no llega al recto. Sin embargo, cuando la velocidad de flujo del gas a través del intestino se incrementa por la infusión de O₂ en el estómago, el CO₂ producido en duodeno puede llegar al recto²⁴. Concentraciones altas de CO₂ en el gas rectal están asociadas usualmente con concentraciones altas de H₂,²⁵ dado que la fermentación bacteriana es la única fuente de H₂, una concentración alta de CO₂ en el gas rectal probablemente deriva de reacciones similares.²⁶

1.3.3 Fermentación bacteriana

Tres gases son producidos de forma considerable en la luz intestinal; CO₂, H₂ y CH₄; otros metabolitos volátiles se producen en cantidades ínfimas.

1.3.3.1 Hidrógeno

Todo el H₂ y el CH₄ producido en el intestino deriva de procesos metabólicos de la microbiota.

En ratas germ free no hay gas intestinal, los gases son producidos tras la contaminación con organismos fecales.²⁷ De forma similar, los recién nacidos tampoco producen H₂ ni CH₄ durante las 12 primeras horas de vida.²⁸

Los recién nacidos excretan grandes cantidades de H₂ poco después de su primera ingesta,²⁸ es posible que la *Echerichia coli*; un microorganismo frecuente en los recién nacidos,²⁹ sea responsable de esta producción de H₂. Sin duda la *E.coli* puede producir H₂ en el tracto intestinal, está comprobado por la excreción de H₂ en ratas germ free tras la contaminación con este microorganismo.²⁷ Sin embargo en ratas convencionales la *E.coli* no es la mayor fuente de H₂, porque al tratarlas con Neomicina, que es bactericida para *E. coli* la producción de H₂ se incrementa de 3 a 6 veces.²⁷

El lugar y la velocidad de producción de H₂ en el intestino se investigó a través de la intubación del intestino por una sonda con múltiples luces; mediante una sonda localizada en yeyuno se perfundió de forma continua N₂ marcado con hexafluoruro de azufre (SF₆). Se obtuvieron muestras de íleon proximal, distal y recto.³⁰ La producción de H₂ en el intestino fue despreciable en ayunas y tras la infusión de lactosa, la producción de H₂ en el colon fue de tan sólo 0,23 mL/min en ayunas pero subió a 1,6 mL/min tras la instilación de lactosa en el colon. De este modo se concluyó que el hidrógeno es producido íntegramente en el colon (figura 4). Se puede producir hidrógeno en el intestino delgado cuando hay sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o tras la colonización bacteriana de una ileostomía.³⁰

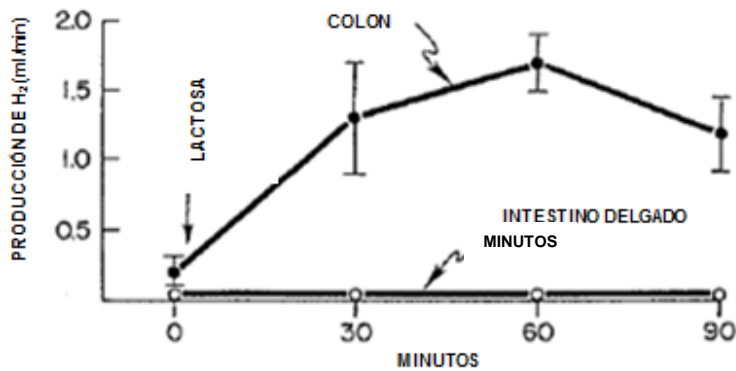


Figura 4. Producción de H₂ en el intestino delgado y colon en sujetos sanos antes y después de la infusión de lactosa.

La producción de H₂ en el colon depende de la llegada de sustratos fermentables no absorbibles.

Distintos hidratos de carbono son absorbidos de forma incompleta en personas sanas (tabla 1). La mayoría de la población adulta mundial presenta cierta malabsorción de la lactosa secundaria a una reducción programada genéticamente de la síntesis de lactasa. Las frutas y verduras (sobre todo legumbres) contienen oligosacáridos indigeribles como la estaquiosa y raquinosa, estos no pueden absorberse debido a la falta en el tejido humano de la enzima α -D-galactopiranosidasa requerida para su hidrólisis,³¹ sin embargo esta enzima está presente en algunas bacterias entéricas así que estos azúcares son rápidamente utilizados para la producción de H₂ en el colon.⁹

Una parte de los hidratos de carbono complejos presentes en el trigo, avena, patatas y maíz no son absorbidos en el intestino delgado,³² esta malabsorción refleja la presencia de almidón en una forma física resistente a la digestión por la amilasa.³³ La resistencia a la amilasa aumenta cuando se refrigeran los

almidones y se vuelven a calentar, un proceso que provoca la cristalización (retrogradación) del almidón.³⁴ La harina de arroz blanco es el único carbohidrato complejo que se absorbe casi por completo.³² La cantidad abundante de fructosa presente en bebidas no alcohólicas se absorbe de forma incompleta por una gran parte de la población sana.³⁵ La escasa absorción de sorbitol ha llevado a utilizarlo como sustituto bajo en calorías del azúcar, aunque es fermentado de inmediato por las bacterias colónicas. Aunque se supone por lo general que la fibra sirve como sustrato para reacciones de fermentación con liberación de gas, una dosis estándar de preparados de fibra comercializados (plantago) produce un incremento mínimo de la excreción de H₂.⁸

Tabla 1. Alimentos que contienen hidratos de carbono que pueden ser absorbidos de forma incompleta en el intestino delgado humano sano y sirven como sustrato para la producción de gas en el colon

Alimento	Carbohidrato malabsorbido
carbohidratos compuestos (trigo, maíz, patatas)	almidón resistente y retrógrado
legumbres (alubias estofadas, soja)	estaquiosa, rafinosa
productos lácteos (leche, helado, queso, yogurt)	lactosa
caramelos y chicles dietéticos	manitol, sorbitol, xilitol
cereales, frutas, verduras	fibra (hemicelulosa, pectina, goma, mucílago)

En pacientes en los que la integridad mucosa del intestino delgado se ve afectada, los carbohidratos que normalmente son rápidamente absorbibles, no se absorben, generando grandes cantidades de H₂. Las proteínas no

absorbidas también sirven como sustrato para la fermentación bacteriana y liberación de H₂.

Gran parte del H₂ liberado en el intestino es consumido por otros microorganismos, las diferencias interindividuales en la producción neta de gas, probablemente reflejan la diferencia en el consumo de gas más que la diferencia en la producción.

Hay 3 tipos de microorganismos que consumen H₂: acetógenos, reductores de sulfato y metanógenos. Los acetógenos consumen H₂ y CO₂ para producir ácidos grasos de cadena corta, los microorganismos reductores de sulfato, usan el H₂ para producir sulfuro. Los metanógenos usan H₂ para reducir CO₂ a CH₄.

El test de aliento de H₂ es un test específico y sensitivo utilizado para evaluar la malabsorción de carbohidratos.^{36, 37} El H₂ producido en el intestino se absorbe al flujo sanguíneo de la mucosa colónica, llegando a los pulmones y eliminados eficientemente en el aire espirado en un paso único. Hay buena correlación entre la cantidad de H₂ producido en el colon y la excreción de este en la respiración.

1.3.3.2 Dióxido de carbono

Hay tres posibles fuentes de CO₂ en el tracto intestinal: (a) difusión desde la sangre a la luz intestinal, (b) neutralización del ácido con bicarbonato y (c) producido por fermentación bacteriana.

Rune and Henricksen demostraron una correlación positiva entre los volúmenes de CO₂ y H₂ en el gas, lo que indica que el CO₂ del gas, como el H₂ procede de reacciones de fermentación bacteriana. Este CO₂ puede ser producto metabólico de las bacterias o bien derivado de la reacción de bicarbonato y ácido producido durante la fermentación.

El CO₂ en el gas intestinal aumenta tras la ingesta de residuos fermentables no absorbibles, en un estudio sobre la composición del gas con una dieta en la que el 57% de las calorías provenían de alubias y carne de cerdo, el gas evacuado presentó una concentración de CO₂ del 51% comparado con el 8% con una dieta basal.⁹

1.3.3.3 Metano

Como en el caso del H₂, la única fuente de CH₄ es el metabolismo bacteriano.

Las bacterias productoras de CH₄ son anaerobias estrictas.

El metanógeno principal en el ser humano es el microorganismo colónico: *Methanobrevibacter smithii*, el cual produce metano a través de la reacción $4\text{H}_2 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CH}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$. Esta reacción utiliza 5 moles de gas en la producción de 1 mol de CH₄³⁸, reduciendo el volumen de gas presente en el colon de forma marcada. Este microorganismo presenta las características del *Methobacterium ruminantium*, un organismo presente en grandes cantidades en la luz intestinal bovina.³⁸

Las bacterias productoras de CH₄ normalmente están presentes en el colon izquierdo,^{39, 40} por lo que el H₂ liberado en colon derecho no es atacado por los

metanógenos hasta que llega a colon izquierdo. La incapacidad que tienen algunas personas de aumentar la excreción de H_2 en el aliento tras la malabsorción de hidratos de carbono, probablemente no refleja una alteración en la producción de H_2 sino un consumo eficiente de H_2 por parte de los metanógenos.

La concentración de CH_4 en el gas intestinal varía enormemente entre los individuos. Tanto el CH_4 como el H_2 se absorben por flujo portal y son excretados en el aliento. La excreción pulmonar de CH_4 se usa como un indicador simple y rápido de la producción CH_4 en el colon.

En un estudio de 280 sujetos sanos, la concentración de CH_4 en el aliento se incrementó mínimamente por sobre la atmósfera (cerca de 1,8 ppm) en 2/3 de los sujetos, en el tercio restante la P_{CH_4} del aliento fue mucho mayor que la atmosférica (con una media de 23 ppm).⁴¹ Se han encontrado diferencias similares en el gas evacuado por ano.

Las diferencias entre individuos en la producción de CH_4 no son efímeras, además la tendencia de una persona a producir o no producir metano es por lo general un rango constante durante un periodo de varios años.

A diferencia del H_2 , en ayunas la excreción de CH_4 en el aliento persiste y sólo hay un descenso leve en su concentración, esto sugiere que sustratos endógenos al intestino se van utilizando de forma continua para la producción de CH_4 .⁴¹

La tendencia de un individuo para producir o no producir CH_4 es en parte familiar y viene determinada por factores ambientales más que genéticos. Se ha observado una incidencia de ser productor de CH_4 del 95% cuando ambos

padres son productores, por el contrario una incidencia cercana al 5% cuando ninguno de los padre es productor.⁴¹ Se observó una correlación similar en gemelos, pero entre esposos no hubo correlación.

En un estudio en pacientes con carcinoma de colon se observó una alta incidencia de producción de CH₄ en comparación a los controles,⁴² sin embargo estos hallazgos no han sido confirmados en estudios posteriores.

Las personas que producen grandes cantidades de metano tienen heces que flotan en el agua, por lo que las heces flotantes no son un indicador fiable de esteatorrea.⁴³

La producción de CH₄ en el colon humano casi nunca excede de pocos litros al día, sin embargo, se ha estimado que el ganado puede producir varios miles de litros de metano al día, al menos el 10% del valor calórico de su comida se excreta en forma de CH₄.⁴⁴

1.3.3.4 Gases con mal olor

Dado que los gases que componen la mayor cantidad del gas intestinal, no son odoríferos, es evidente la presencia de otros gases, aunque en concentraciones mínimas.

Los gases odoríferos como el sulfuro de hidrógeno (H₂S) y metanetiol, representan menos del 1% del gas intestinal, sin embargo estos gases se perciben rápidamente por el olfato, el cual puede detectar gases nocivos en concentraciones tan bajas como 1/100 millones.

Aunque un estudio demostró que las sustancias que contienen azufre, como metanotiol (CH_4S) y dimetilsulfuro ($(\text{CH}_3)_2\text{S}$), eran malolientes en las heces humanas,⁴⁵ el análisis de gases que contienen azufre en muestras obtenidas mediante sonda rectal en 10 sujetos sanos obtuvo resultados algo diferentes.⁴⁶ Una evaluación con enmascaramiento de la intensidad del olor desagradable de las muestras de gas detectó una correlación firme con las concentraciones de sulfuro de hidrógeno y metanotiol (la presencia de dimetilsulfuro era insignificante).⁴⁷ El sulfuro de hidrógeno, se forma durante el metabolismo bacteriano de sulfato, cisteína y mucina, por lo que los sustratos para esta reacción pueden ser endógenos y exógenos. Parece que la metionina es el sustrato favorito para la producción de metanotiol.

Además de su olor desagradable, el sulfuro de hidrógeno y el metanotiol tienen toxicidades similares a las del cianuro. La mucosa colónica se protege así misma del efecto dañino de estas sustancias mediante un sistema muy desarrollado que metaboliza estos gases a tiosulfato ($\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_3$).⁴⁸ Esta vía es tan eficiente que una cantidad insignificante de estos gases llega a la sangre que irriga el colon y el sulfuro de hidrógeno y metanotiol de origen intestinal no son excretados por la respiración.⁴⁹ Por el contrario, un gas pestilente que contiene azufre (alil metil sulfuro $\text{C}_4\text{H}_8\text{S}$) derivado del ajo no es metabolizado por la mucosa intestinal y es absorbido por el intestino y excretada en el aire espirado.

1.3.3.5 Nitrógeno

El porcentaje de N_2 presente en el gas evacuado varía inversamente con la velocidad de producción de gas. En estudios de la composición del gas intestinal realizados por Steggerda, se mostró que a una velocidad de eliminación de gas de 15 mL/h, la concentración de N_2 fue del 61%, y a una velocidad de eliminación de gas de 176 mL/h (tras la ingesta de alimentos flatulogénicos), la concentración de N_2 cayó al 19%.

Se asume que todo el N_2 presente en el intestino representa aire ingerido, la producción de este gas por bacterias y su difusión desde la sangre, podrían ser fuentes de N_2 en la luz intestinal.

1.3.4 Difusión desde la sangre a la luz intestinal

Los gases se difunden entre la luz intestinal y la sangre, la dirección de este movimiento viene determinada por el gradiente de presión parcial.

La presión parcial máxima que un gas puede alcanzar en la luz intestinal por difusión desde la sangre, es la presión parcial de este gas en la sangre venosa que drena la mucosa, aproximadamente 600 mmHg para N_2 , 50 mmHg para O_2 o CO_2 .

La producción de CO_2 , H_2 y CH_4 en el colon hace que la P_{N_2} presente en el gas expulsado sea menor que en la sangre, lo que provoca la difusión de N_2 desde la sangre hacia la luz. En estudios en los que se estableció una diferencia de P_{N_2} casi máxima (aprox. 700 mmHg) entre la sangre y la luz, el N_2 difundió a través de la mucosa de todo el tubo digestivo humano a una velocidad de

alrededor de 100 mL/h.⁵⁰ La difusión y no la deglución de aire puede ser el origen principal de N₂ en el gas porque la difusión de 16 mL/h podría ser la causa de todo el N₂ presente en el gas al día (400 mL).

1.4 ELIMINACIÓN DEL TUBO DIGESTIVO

El gas puede ser eliminado del tubo digestivo por 3 mecanismos: (a) hacia la atmósfera ya sea por eructos o evacuación anal, (b) consumo de gas bacteriano y (c) difusión desde la luz intestinal a la sangre.

1.4.1 Hacia la atmósfera

La mayor parte del aire ingerido es regurgitado antes o después de alcanzar la cámara gástrica, demostrado por imágenes de fluoroscopio. No queda claro que proporción del aire ingerido que alcanza el estómago es eructado y que proporción llega a intestino delgado.

La cantidad de gas que se puede aspirar del estómago de algunos individuos (aprox. 1 L/h) no se correlaciona con la cantidad de gas que llega al recto, que casi nunca excede de varios litros al día, dado que la absorción de N₂ desde la luz intestinal es baja, se asume que gran parte del aire ingerido se hubiese eructado, de no haber sido aspirado a través de la sonda nasogástrica.

La facilidad con que el gas de la cámara gástrica es eructado depende de la postura. La unión gastroesofágica se localiza en la zona postero-superior del estómago, así el eructar en posición supina es difícil, ya que el gas queda

cubierto por encima por el líquido que recubre la unión gastroesofágica, de esta forma una cantidad mayor de gas gástrico llega a intestino.

La gran cantidad de gas en el tracto gastrointestinal, que se observa en pacientes durante la realización de pruebas de imagen o procedimientos quirúrgicos en posición supina, es el resultado del aire ingerido por estrés más la incapacidad de regurgitar el gas debido a la postura.

De forma similar, se cree que los cólicos abdominales en bebés, son el resultado de la ingesta en posición supina.²⁰

Los pacientes con cirugías esofágicas, del tipo funduplicatura; son incapaces de eructar, esta dificultad produce un fenómeno conocido como síndrome de “distensión por gas”.

La velocidad de expulsión de gas por el ano, ha sido ampliamente estudiada, a través de la colección de gas por sonda rectal. La velocidad de expulsión de gas por el ano oscila de 200 a 3000 mL/24h.^{51, 52} En sujetos sanos en periodo de ayuno o tras la ingesta de una dieta rica en sustratos de rápida absorción, la velocidad de expulsión de gas es baja, en contraste a la ingesta de una dieta rica en sustratos no absorbibles⁹ o de lactosa en sujetos con déficit de lactasa, la cual aumenta de forma considerable la velocidad de expulsión de gas.⁵³

1.4.2 Consumo por la microbiota intestinal

Además de producir H₂, la flora colónica en humanos y en ratas tiene la capacidad de consumir este gas.

En un estudio realizado en ratas, donde se aislo el colon y se infundió H_2 , después de 24 horas sólo se recuperó cerca del 8% de dicho gas, por el contrario al infundir helio este fue recuperado íntegramente.⁵⁴ El H_2 fue consumido claramente por las bacterias colónicas, dado que al infundir H_2 en el colon de ratas germ free o en el intestino delgado o cavidad peritoneal de ratas convencionales, la recuperación de H_2 fue completa.

A altas presiones de H_2 en el colon (aprox. 500 mmHg), su consumo aumenta por encima de la producción así la concentración total de H_2 cae rápidamente. Si la P_{H_2} baja, su consumo disminuye a fin de encontrar un equilibrio entre la velocidad de producción y consumo de H_2 .

Cuando se toman precauciones en la colección de gas intestinal, la P_{O_2} es de 1 a 2 mmHg. La baja P_{O_2} en el colon favorece la proliferación de los microorganismos anaerobios, los cuales conforman el 99% de la flora colónica.

1.4.3 Difusión de la luz intestinal a la sangre

Los gases pueden ser eliminados desde la luz intestinal por difusión bajo un gradiente de presión parcial entre la luz intestinal y la sangre. El flujo en que un gas se mueve entre luz intestinal y sangre es determinado por una compleja interacción de diferencias de presión parcial, distancia de difusión, difusividad del gas, flujo sanguíneo, eficiencia del intercambio contracorriente y la solubilidad del gas en el tejido y la sangre.⁵⁵

La absorción del gas tiende a ser lenta si hay un pequeño gradiente de presión parcial o el gas tiene una baja solubilidad en el tejido y la sangre. La P_{N_2} de la

sangre es alrededor de 600 mmHg. Ya que la máxima P_{N_2} posible en la luz intestinal es 760 mmHg, la diferencia de P_{N_2} durante la difusión nunca puede ser mayor de 160 mmHg. En la actualidad la presencia de CO_2 , O_2 , H_2 y CH_4 en la luz intestinal reduce la P_{N_2} muy por debajo de 760 mmHg, frecuentemente cae por debajo de 600 mmHg causando que el N_2 se difunda a la luz intestinal. Además la N_2 tiene una baja solubilidad en sangre (aproximadamente 1,2 mL/100 mL x 760 mmHg). Además el flujo de absorción de N_2 de la luz intestinal es extremadamente lento y frecuentemente N_2 es difundido dentro más que fuera de la luz intestinal.

En la pneumatosis quística intestinal, los quistes llenos de gas están presentes en la pared del intestino. El gas en estos quistes consiste principalmente en N_2 y sin tratamiento los quistes tienden a persistir por meses. Sin embargo, los quistes usualmente desaparecen en días si se inhalan altas concentraciones de O_2 .⁵⁶ Presumiblemente, esta terapia es efectiva debido a que la inhalación de O_2 que genera una P_{N_2} reducida de la sangre, incrementando de forma marcada la difusión de N_2 de los quistes hacia la sangre. Un incremento proporcional en la PO_2 de estos quistes no resulta de la alta PO_2 arterial debido a que el consumo de O_2 por los tejidos circundantes al quiste reduce el O_2 que llega al quiste.

Además los estudios de absorción de gases ofrecen una visión única en la relación fisiológica del suministro vascular a la absorción o secreción de la superficie del epitelio. Por ejemplo estas mediciones proporcionan información acerca de la fracción de la sangre de las vellosidades que está en íntimo contacto con la luz intestinal y la distancia de difusión entre este flujo y la luz intestinal.

Esta información es importante para entender el efecto del flujo sanguíneo en la absorción y secreción de solutos no gaseosos.

Tres factores hacen a los gases ideales para sus estudios: (a) tienen una alta solubilidad a los lípidos por lo que la membrana celular no representa una barrera significativa y el paso limitante del flujo en el transporte de gas es la difusión a través de la lámina acuosa y la región tisular; (b) la difusividad tisular y la solubilidad sanguínea pueden ser variadas independientemente para determinar la influencia relativa del flujo sanguíneo versus la difusión en la velocidad de absorción de gas y (c) la absorción puede ser medida de una luz intestinal llena de gas de manera que las capas luminales no removidas son minimizadas.

Una vez una molécula de gas es disuelta en un líquido, su conducta es idéntica a la de las moléculas no volátiles, por ejemplo la glucosa. Sin embargo, en contraste al caso de una molécula no volátil en que la concentración acuosa es conocida, lo que se conoce para un gas es su presión parcial en alguna fase.⁵⁵

Los procesos básicos implicados en el intercambio de gas están ilustrados en la siguiente figura. [Figura 5.](#)

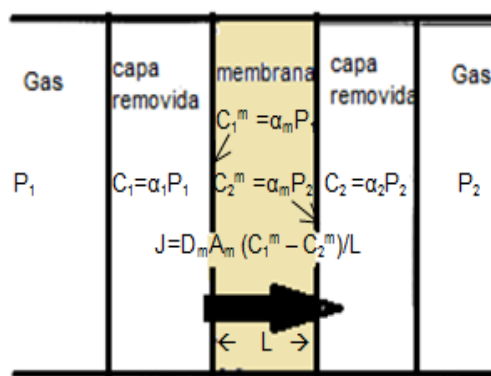


Figura 5. Relaciones básicas que describen la difusión del gas a través de una membrana.

Una membrana (M) a través de la cual el gas se difunde separa dos regiones acuosas bien removidas, que sucesivamente están en equilibrio con las dos fases de gases. Por ejemplo la membrana podría ser una célula epitelial, de 2 regiones removidas, la sangre y el fluido luminal; y las fases de gas, el gas alveolar y luminal. La concentración del gas (C) en el líquido que está equilibrado con las fases del gas es igual a la solubilidad del gas en el líquido (α) veces la presión parcial del gas (P) en la fase de gas:

$$C = \alpha P \quad [\text{Ec. 1}]$$

Por definición, la presión parcial del gas en el líquido es igual a la presión parcial en la fase gas con la que este está en equilibrio. La concentración en el límite entre el líquido bien removido y la membrana está determinada por la condición en la cual las presiones parciales son iguales:

$$C_1 = \alpha_m P_1; \quad C_2 = \alpha_m P \quad [\text{Ec. 2}]$$

Donde α_m es la solubilidad en la membrana. El mecanismo de difusión del gas disuelto cruzando la membrana es idéntico para los solutos no volátiles y es descrito por la ecuación familiar Fick:

$$J = D A (C_1 - C_2)/L \quad [\text{Ec. 3}]$$

Donde J es el flujo de gas, D es el coeficiente de difusión en la membrana, L es el grosor y A es el área de la membrana. Usando la Ec. 2, el flujo puede ser escrito en términos de la presión parcial:

$$J = K A (P_1 - P_2)/L; \quad K = \alpha D \quad [\text{Ec. 4}]$$

La constante K será llamada la difusividad. Los coeficientes de difusión acuosa (D) de los gases son similares a los de los solutos no volátiles del mismo tamaño. Por ejemplo el coeficiente de difusión del N₂ en el agua es $2,2 \times 10^{-5}$ cm²/sec, donde el mismo coeficiente de difusión del agua es $2,33 \times 10^{-5}$ cm²/sec. Las unidades de J están determinadas por las unidades que son usadas para la concentración en la Ec.3.

Debido a la relativamente alta solubilidad de los gases a los lípidos (aceite/agua ratio solubilidad), la membrana celular no presentaría una barrera significativa al movimiento de los gases que pueden disolverse y difundir a través de los lípidos de membrana. Dado que la región acuosa de la célula representa la mayor barrera al transporte de gas, el coeficiente de difusión en el tejido (D_T) sería igual a la difusividad dividida por la solubilidad acuosa (D_T = $K \alpha_w$, [Ec. 4]).

Es frecuente asumir que D varía inversamente con la raíz cuadrada del peso molecular. Aunque este es un uso aproximado, D probablemente se correlaciona mejor con el radio molecular (a), siendo inversamente proporcional a (a).⁵⁷ Esta relación es ilustrada por la realidad de que el He que tiene el radio más pequeño tiene el valor más grande de D, aunque el hidrógeno tiene un peso molecular más bajo.

Sin embargo, dado que la barrera limitante de velocidad a la difusión de los gases es la región acuosa, la solubilidad acuosa sería usada en la [Ec 4]. Por esta misma razón, aunque la solubilidad del tejido de oxígeno en el músculo está incrementada con la presencia de mioglobina, la solubilidad acuosa del O₂ sería usada en la [Ec 4].

La única medida directa que puede ser hecha es la tasa neta de absorción (o secreción) del gas.

Con el fin de inferir la disposición vascular a esta medida, es necesario asumir un modelo específico para el epitelio. Un modelo probado para ver si es consistente con las medidas experimentales de la tasa de absorción de otros gases (con varias solubilidades y coeficientes de difusión) y con otras medidas tales como el flujo sanguíneo vellositario total.

Este procedimiento es ilustrado en la [figura 6](#) por dos casos que representan los extremos opuestos de la relación del flujo de sangre a la superficie de absorción. En la [figura 6a](#), la distancia de difusión es corta y la difusión es tan rápida comparado al flujo sanguíneo, que la presión parcial en la sangre (P_B) es aproximadamente igual que en el lumen (P_L). Este es el caso del flujo limitado en el cual la velocidad de absorción de gas (J) es simplemente igual al flujo sanguíneo (F) y a las veces de concentración en la sangre (C_B):

$$J = C_B F = \alpha_B P_B F \sim \alpha_B P_L F \quad [\text{Ec. 5}]$$

Si por ejemplo, el intestino delgado sería descrito por este modelo, la tasa de absorción de un gas sería directamente proporcional a la solubilidad sanguínea (α_B) del gas (y sería independiente de la difusividad tisular del gas) y por el uso de la ecuación 5, proveería una medida directa del equilibrio de la velocidad del flujo sanguíneo (F). En la [figura 6b](#), la distancia de difusión es larga y la distancia de difusión es tan lenta comparada con el flujo sanguíneo, que la presión parcial en la sangre es cercana a cero. Este es el caso de la difusión limitada en la cual la velocidad de absorción del gas es dada por la ecuación 4:

$$J = K A_m (P_L - P_B) / L \sim K A_m = P_L / L \quad [\text{Ec. 6}]$$

Si el intestino delgado se describe por este modelo, la velocidad de absorción de gas sería directamente proporcional a la difusividad tisular (K) (e independiente de la solubilidad) y (de la ecuación 6) proveería una medida de la distancia de la sangre desde el lumen (L) y el área mucosa (A_m).

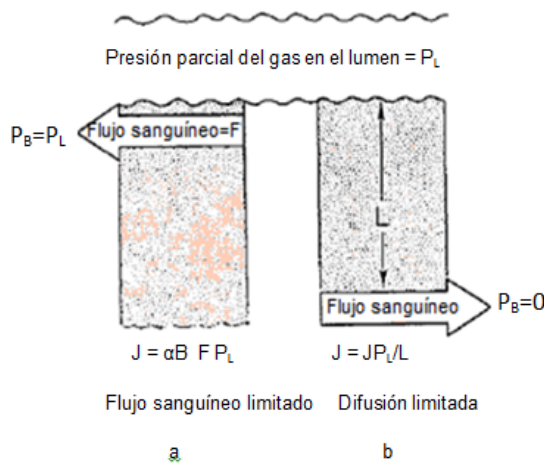


Figura 6. Dos casos limitantes de la relación del flujo sanguíneo a la superficie de absorción

Desafortunadamente, el suministro vascular al intestino delgado no puede ser descrito sólo en casos limitados. Una representación esquemática de las vellosidades de perro⁵⁸ se muestra en la figura 7. Las vellosidades son suministradas por una única arteriola central que pasa hacia la punta de la vellosidad donde se ramifica en una red de capilares por debajo de las células epiteliales. La sangre capilar fluye por debajo de la periferia de las vellosidades y se recoge en las venas en la base de la vellosidad. También se muestra en la figura 7 una red vascular profunda que representa todo el flujo sanguíneo no vellositario. Este modelo es esencialmente una combinación de los 2 casos mostrados en la figura 6, dado que la absorción por el flujo sanguíneo vellositario sería aproximado al flujo sanguíneo limitado donde la absorción por el flujo profundo sería de difusión limitada. Otro factor que influye en la

velocidad de la absorción de gas también se ilustra en la [figura 7](#), este es la posibilidad de un intercambio contracorriente del gas entre la arteriola ascendente y los capilares descendentes (indicado por la flecha 2 en la [figura 7](#)).

Aunque la [figura 7](#) está idealizada, esta resume las mayores características del suministro vascular y provee un marco de uso para interpretar los datos de la absorción de gas. En general es suficiente para ser usado para describir el intestino delgado de otras especies (por ej. el conejo o la rata que difiere de la del perro) e incluso epitelio no vellositario tales como el estómago o el colon.

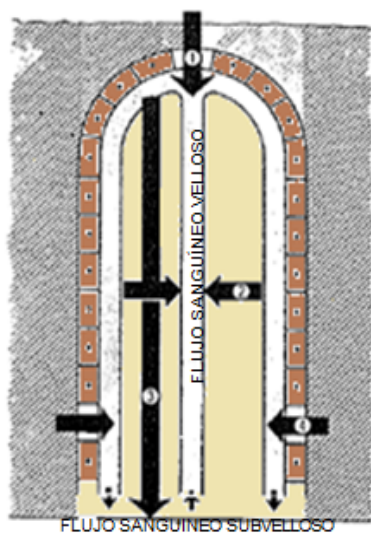


Figura 7. Modelo general de un epitelio absorbente y su suministro sanguíneo. Los varios factores que influyen en la velocidad de absorción están indicados por las flechas: 1) difusión del lumen a la sangre de la punta vellositaria, 2) intercambio contracorriente entre los capilares descendentes y la arteriola ascendente, 3) difusión desde la punta vellositaria al flujo sanguíneo subvelloso profundo, 4) difusión a la sangre venosa de la base de la vellosidad

En 1926, McIver, Redfield, and Benedict ⁵⁹ midieron el cambio en la composición como una función de tiempo cuando el gas que fue inicialmente puro CO₂, H₂S, O₂, H₂, CH₄, o N₂ fue localizado en el lumen del intestino delgado del gato. Mostraron que la dirección del movimiento del gas fue de presión parcial alta a baja, como se predijo en un proceso de difusión pasiva. Aunque ellos también mostraron que la velocidad de absorción de los

diferentes gases fue fuertemente correlacionada con su difusividad, las mediciones no fueron lo suficientemente eficaces para deducir algo acerca de la importancia relativa de los diferentes componentes de la [figura 7](#). La primera investigación cuantitativa de la relación de la absorción de gas al flujo sanguíneo fue por Hamilton, Dawson y Webb en 1967.⁶⁰ Ellos midieron la tasa de captación de ^{133}Xe desde el intestino delgado del perro lleno de fluido y encontraron que la tasa de absorción fue sólo de cerca del 10% de lo que sería esperado si el flujo sanguíneo vellositario se equilibrase con el lumen y si no hubiera intercambio contracorriente. Ellos también encontraron que la tasa de captación de Xe no se correlacionó con los cambios del flujo sanguíneo inducidos por bradiquininas o vasopresina, pero la captación fue correlacionada con los cambios de flujo sanguíneo esperados durante la hiperemia reactiva. Después de una consideración cuidadosa de los factores involucrados en la captación de gas, ellos concluyeron que la tasa baja de captación fue resultado de una combinación de limitación de difusión en la punta vellositaria (incluyendo los efectos de las capas no removidas en el lumen lleno de fluido) e intercambio contracorriente en las vellosidades. Experimentos similares usando Kr en el gato (que tiene vellosidades parecidas al perro) fueron realizados por Biber, Lundgren, y Svanvik ⁶¹, excepto que el lumen fue removido por una perfusión continua así que las capas no removidas lumbales habrían sido más pequeñas. Biber et al.⁶¹ encontraron que la tasa de absorción de Kr fue correlacionada con el flujo sanguíneo intestinal total y fue cerca del 30% del que habrían esperado si toda la sangre saliente de las vellosidades se hubiera equilibrado con el lumen. Biber et al. asumieron que la agitación luminal fue adecuada para permitir que la sangre de la punta vellositaria se equilibre con el

lumen y además concluyeron que cerca del 70% del Kr en la punta se debe de haber intercambiado con la arteriola central antes de llegar a la vellosidad.

Una evidencia adicional para el intercambio de gas contracorriente es generada por la medición de la velocidad de arrastre tisular de Kr inyectado intraarterialmente en el intestino delgado del gato. Kampp, Lundgre, y Sjostrand^{62, 63} han argumentado que el primer componente de la curva de arrastre es una medida de intercambio contracorriente.

Sin embargo, debido a la complejidad de las curvas de arrastre y la dificultad de su interpretación, estas mediciones proveen sólo una medida cualitativa de este intercambio. Este mismo tipo de mediciones también han sido hechas en intestino delgado humano⁶⁴ y colon⁶⁵ con resultados similares a los encontrados en el gato. Lundgren y colaboradores desarrollaron un número de otros procedimientos para evaluar la importancia del intercambio contracorriente. Aunque estos métodos soportan la existencia de un intercambio contracorriente en el gato, estos no son más que indirectos y no proveen una medición cuantitativa de este intercambio.

Una de las técnicas más importantes en este campo es el uso de monóxido de carbono (CO) como el gas test.⁶⁶

El monóxido de carbono (CO) es único en que este tiene una alta solubilidad en la sangre (debido a su afinidad por la hemoglobina), que a baja Pco luminal, la velocidad de difusión desde el lumen a la sangre vellositaria es lenta comparado con la capacidad de la sangre de llevarse el CO. Además la Pco de la sangre vellositaria es pequeña comparada a la Pco luminal, y la captación de CO es de difusión limitada. Por la misma razón, el intercambio contracorriente

de CO puede ser despreciable. Además el CO puede ser usado para medir la permeabilidad difusiva de la barrera entre el lumen y la sangre vellositaria análogo a su uso en medir la capacidad de difusión del pulmón. Coburn ⁶⁶ encontró que la tasa de absorción desde el intestino delgado lleno de aire se incrementó linealmente con Pco luminal (como sería predecible si CO tuviese difusión limitada) hasta valores de cerca de 400 mmHg, en el punto que la captación de CO se estabiliza y llega a ser independiente de la Pco. Coburn interpretó esta estabilización a ser debida a la saturación de la hemoglobina con la sangre vellositaria. En esta región saturada, la captación de CO es esencialmente limitada al flujo y puede ser descrita por una modificación leve de la ecuación 5.

$$J_{\text{sat}} = 1.36 \times [\text{Hb}] \times F \quad [\text{Ec.7}]$$

Donde F es el equilibrio del flujo vellositario, [Hb] es la concentración de hemoglobina de la sangre (g/mL) y hay un máximo de 1,36 mL de CO en STP ligado por gramo de hemoglobina. Micflikier et al. mostraron que el flujo de sangre determinado por el método de CO (saturación de Pco) estuvo correlacionado con las mediciones simultáneas del flujo vellositario usando microesferas.

Este acuerdo implica que todo el flujo sanguíneo vellositario se equilibra con el lumen en el conejo.

En el rango lineal, la absorción del CO es de difusión limitada y está descrito por la ecuación 6. Dado que el valor de A_m (área mucosa efectiva para la absorción de gas) no está clara, la ecuación 6 será reescrita en términos de ratio de la mucosa o del área de superficie serosa (A_m/A_s):

$$J_{CO} = K_{CO} A_S (A_m/A_s) P_L/L \quad [\text{Ec. 8}]$$

El análisis más completo del mecanismo de absorción de gas intestinal va de una serie de experimentos en que la técnica de CO fue combinada con mediciones simultáneas de la tasa de absorción de 4 gases inertes (H₂, He, CH₄, Xe) desde un lumen lleno de gas y medición directa del flujo sanguíneo vellositario por el uso de CO o microesferas.^{67, 68}

Se puede ver que hay una marcada diferencia entre especies en el mecanismo de la absorción de gas. Para el conejo los gases fueron absorbidos a una velocidad de 2- 4 veces mayor que si ellos estuviesen limitados al flujo sanguíneo, donde en el perro ellos fueron absorbidos en sólo cerca del 15% de la velocidad limitada al flujo. Para el conejo los resultados son más que sorprendentes ya que implica que un mayor componente de la absorción de los gases es debido a la difusión y eliminación por la red vascular profunda. Para el perro hay dos posibles explicaciones de los resultados: ya sea por limitación de difusión en la punta vellositaria, que previene el flujo vellositario con el lumen, o a un intercambio contracorriente en las vellosidades.

En orden de obtener un entendimiento más cuantitativo de la absorción de gas en el conejo, un número de modelos fueron testados por su habilidad para encajar los datos experimentales.⁶⁷ Una buena adaptación se encontró para un modelo en el cual fue asumido que: (a) el flujo de las vellosidades completamente equilibrado con el lumen [como se discutió con Coburn, esta sería una buena aproximación]; (b) la presión parcial en la red profunda fue despreciable comparado a la presión parcial luminal; y (c) no hubo intercambio contracorriente significativo.

Como un test independiente del modelo, se mostró que el flujo vellositario teórico estimado del modelo estaba cercano al valor experimental determinado por el método de CO. El buen ajuste de los datos a este modelo sugiere (aunque no es prueba concluyente) que el intercambio contracorriente no es importante en el intestino delgado del conejo⁶⁷ y la rata.⁶⁹

Para el perro, un análisis detallado de los datos se descartó en orden de obtener estimados teóricos de: (a) el grado de equilibrio de la sangre de la punta vellositaria con el lumen, (b) la cantidad de difusión al flujo sanguíneo profundo y (c) la cantidad de intercambio contracorriente. Estos cálculos fueron basados en análisis matemáticos de todos los factores que entran en el modelo vellositario mostrado en la [figura 7](#). Por ejemplo, la teoría tiene en cuenta el hecho de que el grado de equilibrio que ocurre en la punta vellositaria depende de la presión parcial de la sangre de la arteriola central entrando a la punta, sucesivamente, depende de la magnitud del intercambio contracorriente.

La [tabla 2](#) muestra los resultados de este cálculo para experimentos en los cuales la absorción fue determinada en el flujo sanguíneo vellositario basal (0,44ml/min/g intestino) y en el flujo sanguíneo reducido al 25% de lo normal (0,11ml/min/g intestino) por sangrado del perro a una presión arterial media de 45 mmHg. En combinación la capacidad de difusión determinada por el método CO y el flujo vellositario sanguíneo determinado por microesferas, es posible estimar la presión parcial en la sangre de la punta vellositaria (P_T) relativa a esa en el lumen (P_L). Está enumerado en la primera columna de la [tabla 2](#). En el flujo basal, este ratio para H_2 y He mayor de 0,99; que significa que para estos gases, la sangre de la punta es más del 99% equilibrado con el lumen.

Tabla 2. Contribución de varios componentes a la absorción de gas total

Gas	Flujo sanguíneo vellosos (ml/min/g)	Valores teóricos					Valores observados Q_T
		P_T/P_L	P_V/P_T	Q_F	Q_D	Q_T	
H ₂	0,44	0,99	0,052	0,22	0,90	1,13	1,0 0,61
	0,11	1,0	0,010	0,013	0,93	0,94	
He	0,44	1,0	0,04	0,10	0,66	0,76	0,87 0,56
	0,11	1,0	0,010	0,006	0,68	0,68	
CH ₄	0,44	0,81	0,15	1,1	0,34	1,48	1,12 0,67
	0,11	0,99	0,043	0,10	0,47	0,57	
¹³⁵ Xe	0,44	0,51	0,27	5,08	0,23	5,31	3,2 0,97
	0,11	0,94	0,085	0,78	0,54	1,28	

Q está en unidades de fracción absorbida/min/g x10⁻⁴

De lo conocido de los coeficientes de difusión tisular y solubilidad y mediciones anatómicas de las vellosidades y dimensiones vasculares, es posible estimar teóricamente la cantidad de intercambio contracorriente que ocurre. Se muestra en la segunda columna de la [tabla 2](#) donde la presión parcial del gas en las venas dejando las vellosidades (P_V) relativo a esos en la punta (P_T) están listados. Para el H₂ y el He, este ratio es cerca de 0,05 en flujos basales, que significa que cerca del 95% del gas en la sangre de la punta fue derivado a la arteriola y no fue eliminado por el flujo sanguíneo vellosos. El intercambio contracorriente para el Xe es más pequeño (cerca del 75%) debido a su coeficiente de difusión más bajo. La tercera y cuarta columna muestran los estimados teóricos de los componentes de la absorción de gas debido a la sangre que sale de las vellosidades (Q_F) y difusión bajo la vellosidad a la red profunda (Q_D). La velocidad de absorción de gas teórico está enumerada en la columna 5. El test del modelo es la comparación de su valor total teórico con el valor experimental observado enumerado en la última columna.

El acuerdo entre teoría y experimentos es tan bueno como lo esperado, considerando los supuestos del modelo.

En resumen, estas investigaciones de la absorción de gas proveen una imagen cuantitativa de la relación del suministro sanguíneo a la superficie de absorción del intestino delgado. En ambos conejo y perro, la distancia de difusión entre el lumen lleno de gas y casi todo el flujo sanguíneo vellositario es cerca de 80 μm . El grado de equilibrio entre el lumen y la sangre vellositaria depende del flujo sanguíneo vellositario. Para un flujo sanguíneo vellositario en el perro de 0,44ml/min/g intestino, el equilibrio varía de cerca del 50% para Xe a cerca del 100% para H_2 y He. En el conejo no hay intercambio contracorriente. En el perro hay un gran intercambio contracorriente, variando del 73% para Xe al 95% para H_2 y He (en un flujo sanguíneo de 0,44ml/min/g, [tabla 2](#)).

La diferencia entre el conejo (y rata) versus el perro y el gato (y presumiblemente humanos quienes tienen contorno vellositario similar) probablemente resulta de diferencias en la forma y el embalaje vellositario. Las vellosidades del conejo son cortas, en forma de hoja y vagamente envasados donde las vellosidades del perro son largas, cilíndricas y apretujadas.⁶⁸

En el conejo los espacios luminales entre las vellosidades están probablemente bien mezclados, así que la absorción de gas puede presentarse en la base de la vellosidad y no hay derivación contracorriente efectiva. Debido al embalaje apretado de las vellosidades del perro, el equilibrio sólo puede ocurrir en la punta vellositaria y el intercambio contracorriente puede ocurrir bajo la longitud completa de las vellosidades (cerca de 1 mm). Los datos experimentales para el perro están en acuerdo con las predicciones de un modelo físico detallado

usando la actual vellosidad y dimensiones vasculares (figura 7). Una ventaja de tener un modelo cuantitativo para la vellosidad del perro es que puede ser usada para analizar otros efectos más fisiológicos. Por ejemplo se ha sugerido que la necrosis anóxica de la punta vellositaria observada durante la presión de perfusión reducida es debido primariamente al intercambio contracorriente del oxígeno.⁷⁰

Esta sugerencia no se puede soportar por los cálculos cuantitativos, que indican que debido a la alta solubilidad efectiva del oxígeno en la sangre, la reducción de oxígeno en la punta vellositaria debido al intercambio contracorriente es pequeño comparado al efecto del metabolismo tisular.⁷¹ También puede demostrarse que el intercambio contracorriente de los solutos pequeños solubles en agua (ej. NaCl) es despreciable debido a la baja permeabilidad de la arteriola central.

1.5 PROPULSIÓN DEL GAS A TRAVÉS DEL TUBO DIGESTIVO

La velocidad de propulsión del gas por el intestino hacia el ano es un determinante crucial del volumen de gas presente en el intestino en un momento determinado. El conocimiento de esta propulsión ha mejorado gracias a una serie de estudios efectuados por Serra y cols. mediante la infusión continua de gas en yeyuno (por lo general a una velocidad de 12 mL/min). Calcularon la retención de gas como la diferencia entre la velocidad de infusión y la velocidad de expulsión del gas por el ano.⁷² Se evaluaron también síntomas y perímetro abdominal para determinar si estaban relacionados con la retención de gas. La velocidad de excreción de gas por el ano fue muy similar a

la velocidad de infusión yeyunal para un amplio intervalo de velocidades de infusión, lo que indica que una propulsión eficiente reduce la acumulación de gas en el intestino. [Figura 8](#).

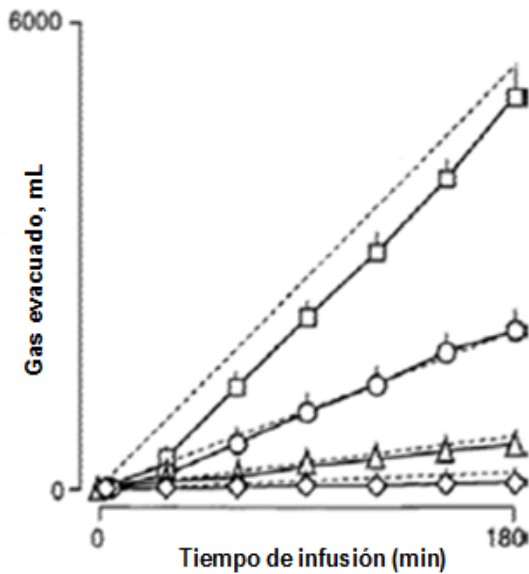


Figura 8. Capacidad de expulsión de gas a diferentes velocidades de infusión de gas en sujetos sanos. ◇, 1 ml/min; Δ, 4 ml/min; ○, 12 ml/min; □, 30 ml/min.

En los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII), la infusión de gas se asoció con una mayor retención de gas y síntomas con respecto a los sujetos sanos⁷³ ([figura 9a](#)). Los síntomas abdominales fueron apreciables, cuando el volumen de gas retenido fue superior a 400 mL ([figura 9b](#)), el aumento del perímetro abdominal fue moderado.

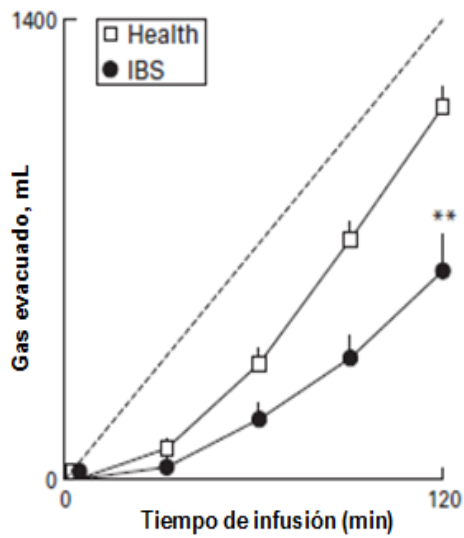


Figura 9a. Evacuación de gas intestinal en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) (n=20) y sujetos sanos (n=20). El gas fue infundido al intestino a una velocidad constante (representado por la línea discontinua) durante 2 horas y recogido a través de una sonda anal. Los pacientes con SII eliminaron un volumen de gas significativamente inferior. Los valores corresponden a las medias. ****p<0,01**

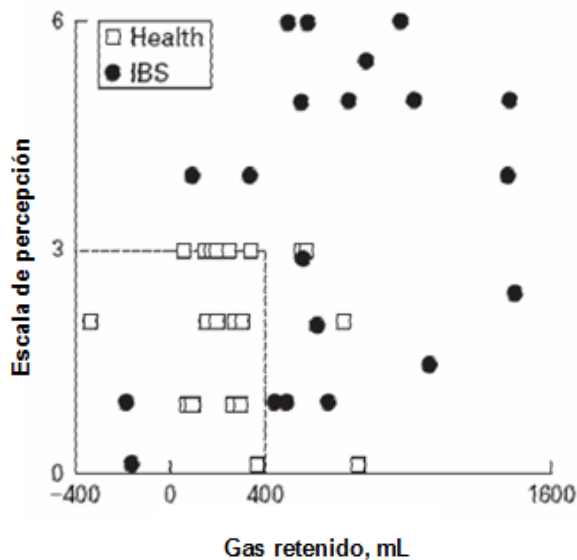


Figura 9b. Relación entre el volumen de gas retenido y síntomas abdominales en respuesta a la infusión de gas en pacientes con SII y sujetos sanos (datos individuales).

Al valorar el efecto de los lípidos sobre la velocidad de propulsión del gas, se demostró que la infusión de lípidos en el intestino ralentizaba el paso del gas

introducido en personas sanas⁷⁴. Este efecto era más pronunciado cuando la infusión de lípidos se hacía en el íleon que en yeyuno y cuando la infusión de gas se hacía en yeyuno que en íleon. La acumulación de gas y la percepción de síntomas relacionada con la infusión de lípidos fueron significativamente mayores en pacientes con SII que en las personas sanas (figura 10).

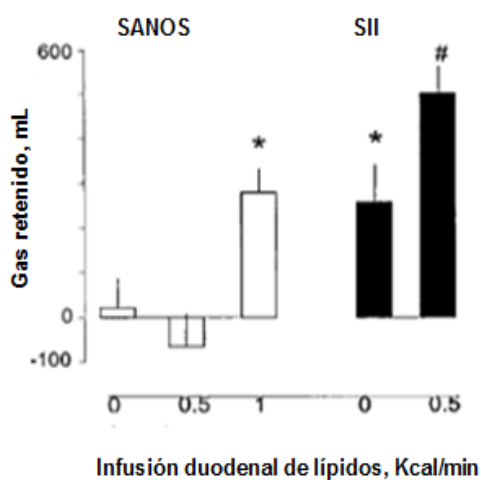


Figura 10. Efecto de los lípidos duodenales en el tránsito de gas. Los datos son valores medios \pm DE de gas retenido tras 2 horas de infusión. Los lípidos duodenales retrasaron el tránsito de gas y aumentaron la retención de gas, y este efecto era significativamente más pronunciado en pacientes con SII que en sujetos sanos. * $p < 0,05$ frente a 0 Kcal/min en persona sanas, # $p < 0,05$ frente a 0 Kcal/min en SII y frente a 0,5 Kcal/min en sujetos sanos.

Al inhibir la propulsión de gas con glucagón en perfusión endovenosa continua, hubo una retención de gas considerable, no obstante la acumulación de gas no se asociaba a síntomas, lo que hace pensar que la reducción del tono intestinal disminuye la percepción del aumento del gas intestinal.⁷⁵

Cuando la expulsión de gas fue inhibida de forma voluntaria, la acumulación de gas se asociaba a síntomas más acusados que con la inhibición por glucagón, aunque el volumen de gas retenido y el aumento del perímetro abdominal eran similares.⁷⁶

El tránsito de gas es normalmente efectivo, pero cuando una cantidad apreciable de gas queda retenido en el tracto intestinal, las personas pueden desarrollar distensión abdominal y síntomas. Los diferentes modelos experimentales explicados previamente muestran que aunque la distensión abdominal está en relación con el volumen de gas del tracto intestinal, la percepción de síntomas depende tanto de la actividad motora intestinal como de la distribución del gas en el tracto intestinal.^{75, 76}

La retención de gas en el tracto intestinal estimula un reflejo de acomodación abdominal que adapta la actividad muscular de la pared abdominal anterior y del diafragma a la cantidad de volumen, esta coordinación abdomino-frénico-torácica limita el incremento del perímetro abdominal con el aumento del contenido intestinal.^{77, 78}

1.6 PROBLEMAS CLÍNICOS RELACIONADOS CON GAS EN EL TUBO DIGESTIVO

1.6.1 Eructación repetitiva

El eructo ocasional durante o después de las comidas expulsa gas desde el estómago. Las personas que eructan repetidamente aspiran aire en la hipofaringe antes de cada eructo. Mucho de este aire es regurgitado ruidosamente y nunca entra en el estómago. En pacientes bajo estrés emocional o con molestias abdominales o torácicas de cualquier causa pueden

presentar eructos involuntarios frecuentes, por razones no aclaradas parece que el eructo alivia transitoriamente estas molestias.

Si una proporción apreciable de aire ingerido entra al intestino las molestias se incrementan desencadenando un ciclo vicioso. Los pacientes no son conscientes de que ellos están ingiriendo aire y llegan a estar convencidos que tienen un trastorno digestivo grave y esta preocupación agrava aún más su aerofagia.

La eructación repetitiva es casi siempre un trastorno funcional, y la evaluación con estudios radiográficos o de laboratorio deberían de ser reservados para los pacientes quienes tienen molestias adicionales sugestivas de patología torácica o abdominal.

Si no hay patología asociada presente, es posible romper este círculo vicioso asesorando al paciente y explicándole con detalle el mecanismo aerofagia-eructo. Aunque muchos sujetos persisten con los eructos, el estrés es disminuido cuando comprenden la benignidad del proceso.

Una variedad de maniobras han sido recomendadas para disminuir los eructos, como masticar bien en lugar de engullir los alimentos, comer y beber lentamente, evitar mascar chicle y apretar un lápiz entre los dientes. La eficacia de estas maniobras no ha sido demostrada objetivamente.

1.6.2 Distensión abdominal

Los síntomas atribuidos habitualmente al exceso de gas, como meteorismo, distensión y malestar abdominal, se encuentran entre los síntomas digestivos más frecuentes.

El conocimiento de la relación precisa entre estos síntomas y el exceso de gas intestinal tiene relevancia clínica ya que los tratamientos para reducir el gas están indicados si el exceso de gas es la causa de los mismos.

Sin embargo, si los síntomas forman parte de un SII, el tratamiento debe ir dirigido al SII subyacente. Aunque las personas sanas y los pacientes con SII tienen volúmenes comparables de gas intestinal en estado de ayuno (aproximadamente 200 mL),^{73, 79} se han observado diferencias notables entre los enfermos con SII y personas sanas, en la propulsión de gas infundido continuamente en yeyuno a una velocidad de 12 mL/min,⁷³ los pacientes con SII retenían gas en el tracto intestinal, también se observó retención de gas intestinal durante la coinfusión de lípidos tanto en personas sanas como en pacientes con SII, más exacerbada en pacientes.⁷³ Esta retención de gas intestinal se asociaba a un aumento del perímetro abdominal y de los síntomas.

La menor propulsión de gas que tiene lugar cuando los nutrientes (lípidos) entran en el intestino acompañados de gas explicaría el síntoma frecuente de que *“todo lo que como se convierte en gas”*.

En estos estudios con infusión de gas fue necesaria la acumulación de volúmenes relativamente enormes de gas introducido para provocar pequeños aumentos del perímetro abdominal. Cabría esperar la presencia de volúmenes sorprendentes de gas intestinal en las pruebas de imagen abdominales de

personas con distensión abdominal si la causa fuera el aumento del volumen de gas. Por el contrario, al comparar imágenes de TAC en estos pacientes en estado basal y distensión (aumento del perímetro abdominal >2cm) no se ha demostrado que exista un aumento relevante del gas intestinal.⁸⁰ Se observó además que la sensación de distensión estaba asociado con un incremento en el diámetro anteroposterior del abdomen y un descenso significativo del diafragma.⁶ En estudios con electromiografía se ha visto que en sujetos sanos el abdomen normalmente se adapta a un incremento del contenido a través de una respuesta abdomino-frénica coordinada, que consiste en el ascenso del diafragma y la contracción de la pared abdominal anterior.⁷⁷ Los pacientes con SII y distensión abdominal tienen una respuesta incoordinada, con contracción diafragmática paradójica y una relajación de la pared abdominal anterior.^{81, 82}

Mientras que la acomodación normal del contenido abdominal parece ser una respuesta refleja, algunos datos sugieren que la acomodación anormal en pacientes con distensión abdominal es una respuesta conductual, debido a que se puede revertir por técnicas de bioretroalimentación.⁸³

Por otro lado se ha demostrado que en los pacientes con SII el intestino es muy sensible a la distensión.^{84, 85}

Estos pacientes notan distensión con un volumen del contenido intestinal bien tolerado por personas sanas y la evidencia radiológica avala el concepto de que los pacientes con SII perciben síntomas de meteorismo y distensión abdominal en ausencia de una acumulación apreciable de gas intestinal. También es posible que a pesar de que el volumen total de gas no esté aumentado, la acumulación de gas localizada cause síntomas en el intestino

“hiperactivo” de pacientes con SII. Un ejemplo nítido de síntomas causados por acumulación localizada de gas es el “*síndrome del ángulo esplénico*”. En este síndrome, el dolor en hipocondrio izquierdo y tórax se debe a la acumulación de gas en el ángulo esplénico del colon como lo demuestra la presencia de acumulación de gas por debajo del hemidiafragma izquierdo, alivio del dolor cuando el gas se elimina y reproducción de los síntomas cuando se introduce aire en el ángulo esplénico. De forma similar la acumulación de gas en el intestino delgado puede producir síntomas en SII en ausencia de aumento del gas intestinal total.⁸⁶

El tratamiento debe ser similar al del SII ya que el trastorno primario en la mayoría de los pacientes con gas intestinal excesivo parece ser un SII. Los tratamientos anticolinérgicos logran una mejoría apreciable en algunos pacientes con SII.⁸⁷ No obstante nuestra experiencia es que estos fármacos empeoran el meteorismo. En estudios comparativos con placebo los fármacos procinéticos, como metoclopramida y cisaprida, lograron reducciones estadísticamente significativas de la distensión abdominal.^{88, 89} La administración de neostigmina a pacientes con SII que retenían un exceso de gas durante la infusión del mismo provocó la expulsión rápida de gas.⁹⁰ Por desgracia, la rápida propulsión de gas se asociaba a un aumento del malestar abdominal, lo que indica que la mayor motilidad provocada por el fármaco provocaba más dolor que la acumulación excesiva de gas.

El tratamiento dietético para reducir la producción de gas ha sido la pieza clave para mejorar los síntomas. El objetivo de la mayoría de estas dietas es eliminar los alimentos como la leche y las legumbres, que contienen sustratos fermentables no absorbibles que pueden ser utilizados por las bacterias del

colon para la producción de gas. Aunque estas modificaciones dietéticas pueden reducir la producción bacteriana de gas (como lo demuestra la menor excreción de H₂), el gas producido en el colon parece provocar mínimo malestar abdominal.

Tratamientos para reducir la producción bacteriana de gas (beta galactosidasa [lactasa], alfa galactosidasa [Beano] y carbón) no parecen beneficiosos y ningún estudio comparativo bien diseñado ha demostrado que disminuyan la distensión abdominal y flatulencia.^{91, 92} Simeticona es de uso generalizado para mejorar los síntomas por gas, pero existen escasas evidencias que confirmen su eficacia.⁹³

La hipnosis parece disminuir los síntomas de SII, incluida la distensión abdominal.⁹⁴

Un estudio en pacientes con distensión abdominal visible ha demostrado que al corregir la actividad del diafragma y de la pared abdominal anterior usando técnicas de biofeedback basadas en electromiografía se reduce la distensión abdominal.^{83, 95}

1.6.3 Flatulencia

La expulsión excesiva de gas por el ano puede provocar problemas sociales. El primer problema que afronta el médico es valorar si el paciente expulsa en realidad demasiados gases. Aunque no sea precisa, la frecuencia de expulsión de gas puede utilizarse como indicador aproximado de la normalidad y el paso inicial consiste en pedir al paciente que haga un registro meticuloso de la

frecuencia de expulsión de gas. Las personas sanas expulsan gases hasta 20 veces al día.⁹⁶ Una proporción considerable de las personas con flatulencia excesiva autodiagnosticada son “normales” y no está indicada la intervención diagnóstica ni terapéutica y basta con tranquilizar al paciente.

En un estudio de 30 pacientes en quienes su queja predominante fue el excesivo gas evacuado por ano se demostró que la percepción subjetiva no se correlacionada con las medidas objetivas, el número de evacuaciones de gas al día medido por un marcador de eventos estuvo dentro del rango normal.⁹⁶

En nuestra experiencia, la flatulencia excesiva es por lo general consecuencia de la excesiva producción de gas intraluminal, aunque se ha identificado un caso confirmado de flatulencia excesiva secundaria a deglución de gas.⁹⁷

La flatulencia puede ser indicativa de una anomalía de la absorción de hidratos de carbono causada por malabsorción generalizada o con más frecuencia por una anomalía aislada como el déficit de lactasa, porque el H₂ y el CO₂ del gas expulsado procede principalmente de la malabsorción de hidratos de carbono.

En muchos pacientes con flatulencia no se detecta malabsorción de hidratos de carbono y el exceso de gas parece deberse a la fermentación colónica de sustratos no absorbibles normalmente añadido a un desequilibrio entre bacterias productoras y consumidoras de gas.

Los pacientes con síntomas gastrointestinales funcionales suelen tener una percepción rectal y colónica aumentada (hipersensibilidad visceral),^{98, 99} este hallazgo puede explicar la menor tolerancia a una más eficiente evacuación del gas que llega al recto.

1.6.4 Gas maloliente

La ventosidad maloliente es un síntoma relativamente frecuente que ha recibido escasa atención científica. Los gases que contienen azufre de origen bacteriano son la causa principal de este mal olor y presumiblemente una disponibilidad excesiva de sustratos con azufre en el colon o una flora muy eficiente para producir gas azufre es responsable del mal olor exagerado de la ventosidad. Los gases con azufre son absorbidos de inmediato en el intestino (la semivida en el colon de una rata es de menos de 1 minuto)¹⁰⁰ y el tránsito colónico rápido aumenta la expulsión de estos gases por el ano. No se ha evaluado la importancia de los distintos sustratos que contienen azufre: verduras crucíferas o cerveza (sulfato), proteínas (con aminoácidos con azufre) o mucina endógena. Por estas razones, las modificaciones dietéticas vigentes para mejorar el olor del gas están basadas en observaciones anecdóticas (por ejemplo evitar el repollo, la cerveza, el queso)

Se venden algunos dispositivos que emplean el carbón activado para absorber los olores. Estos productos consisten en protectores que se colocan por dentro de la ropa interior impregnada de carbón activado y almohadillas. Las pruebas objetivas de eficacia se limitan a las almohadillas que sólo permiten el paso al exterior del 10% del gas azufre expulsado por el ano.^{101, 102}

Los productos administrados por vía oral sometidos a prueba para la reducción de los gases con azufre fecales son el carbón activado (8 pastillas de 260 mg al día), que resultó inefectiva¹⁰³ y el subsalicilato de bismuto (8 pastillas de 262 mg al día) que eliminó el sulfuro de hidrogeno mediante unión del sulfuro al

bismuto, por desgracia, la toxicidad potencial del bismuto impide su uso a largo plazo.

1.6.5 Neumatosis quística intestinal

La neumatosis quística intestinal es un trastorno caracterizado por la presencia de quistes llenos de aire en la pared del intestino delgado, colon o ambos. Los quistes pueden ser asintomáticos o producir síntomas del tipo diarrea, meteorismo o dolor abdominal. Muchos de estos pacientes presentan una concentración respiratoria de H_2 muy alta, lo que hace pensar en una elevada producción intestinal de H_2 .^{104, 105}

Christl y cols. demostraron que las heces de 3 pacientes con neumatosis del colon tenían una concentración inusualmente baja de bacterias consumidoras de H_2 ¹⁰⁵ y un paciente con neumatosis limitada al intestino delgado tenía un contenido en el intestino que producía pero no podía consumir H_2 ¹⁰⁴. Por lo tanto la elevada producción neta de H_2 en estos sujetos parece reflejar una producción de esta sustancia que no es contrarrestada por su consumo. La relación entre neumatosis y administración crónica de hidrato de cloral se explica por la propiedad del hidrato de cloral de inhibir el consumo de H_2 .¹⁰⁶

Resulta controvertido el mecanismo exacto por el que una tensión luminal alta de H_2 provoca neumatosis. Una posibilidad es que la contraperfusión, un proceso responsable de las acumulaciones de gas en los tejidos en buzos, puede producir los quistes.¹⁰⁷ También es posible que se produzcan con cierta frecuencia pequeñas acumulaciones de gas intramural y que en ausencia de producción elevada de H_2 estas acumulaciones sean absorbidas de inmediato

hacia la circulación. La difusión rápida de H_2 de la luz intestinal al interior del quiste puede diluir otros gases del quiste (por ejemplo: N_2), de modo que su presión parcial permanece igual o por debajo de la sanguínea.¹⁰⁴ El quiste tiende a persistir de modo indefinido mientras le llegue de forma constante H_2 desde la luz intestinal. El tratamiento más eficaz para eliminar los quistes consiste en la administración de concentraciones altas de O_2 por vía inhalatoria.¹⁰⁸ Esta medida reduce la presión sanguínea de N_2 por debajo de la del quiste y el N_2 difunde a continuación desde el quiste a la sangre. Otros métodos terapéuticos que pueden ser efectivos son helio (una mezcla de gas de baja densidad), antibióticos que inhiben la producción de H_2 (se ha utilizado con éxito ciprofloxacino en un paciente con proliferación bacteriana y neumatosis en el intestino delgado) y modificaciones dietéticas como restricción de lactosa, que reducen la disponibilidad de sustratos fermentables para las bacterias colónicas.

1.6.5 Explosión de gas en el intestino

Dos de los gases formados en el colon (H_2 y CH_4) son combustibles y potencialmente explosivos. El uso del bisturí eléctrico durante una colonoscopia ha provocado numerosas explosiones con lesiones colónicas, generalmente en pacientes que recibieron manitol como solución evacuante, un sustrato fermentable.¹⁶⁻¹⁸ Las soluciones evacuantes usadas en la actualidad no contienen material fermentable y provocan concentraciones intracolónicas de H_2 y CH_4 muy bajas.

1.7 HIPÓTESIS GENERAL Y MARCO DE TRABAJO

Como se ha descrito en los apartados anteriores, el gas intestinal puede estar relacionado con una serie de problemas clínicos muy frecuentes en la práctica diaria. El gas intestinal deriva fundamentalmente de la fermentación de los residuos de la dieta. De hecho, datos recientes indican que la dieta puede jugar un papel importante en el desarrollo de síntomas digestivos, especialmente en pacientes susceptibles con trastornos digestivos funcionales. La hipótesis general de los trabajos de esta tesis doctoral es que la dieta, especialmente el patrón de ingesta de residuos fermentables, juega un papel clave en la homeostasis del gas intestinal.

2. OBJETIVOS

1. Determinar la proporción de gas producida en el intestino que se elimina dentro de la luz intestinal.
2. Determinar la influencia del flujo de producción de gas sobre los mecanismos de eliminación.
3. Validar una técnica para medir la cantidad de gas producido en el intestino.
4. Determinar la actividad de la microbiota intestinal y la dinámica de producción de gas intestinal en relación con la ingesta.
5. Determinar la sinergia entre comida y dieta.
6. Determinar el efecto de dieta y comida sobre el tránsito y tolerancia del gas intestinal.
7. Determinar el efecto de la dieta sobre el volumen de gas endógeno presente en la luz intestinal

3. PUBLICACIONES

Publicación 1:

Autores: **Marianela Mego**, Álvaro Bendezú, Anna Accarino, J.R Malagelada, Fernando Azpiroz.

Título: Homeostasis del gas intestinal: vías de eliminación.

Revista: Neurogastroenterology and motility. Marzo 2015. Volumen 27, 3, páginas: 363-369.

Factor de impacto: 3,587

Antecedentes y objetivos: Los pacientes con trastornos digestivos funcionales se quejan de forma frecuente de síntomas relacionados con el gas, pero el papel del gas intestinal en este contexto no queda claro, debido a que la homeostasis del gas no es del todo conocida. El objetivo de nuestro estudio fue comparar la proporción del gas producido por la fermentación bacteriana que es evacuado por ano y que es eliminado por vías alternativas.

Métodos: En 20 sujetos sanos, se recogió el gas evacuado por ano durante 4 horas tras la ingesta de una comida flatulogénica. Se realizaron estudios pareados con y sin infusión de gas exógeno en yeyuno a 24 mL/min, para arrastrar el gas endógeno del intestino producido por la fermentación bacteriana. El gas exógeno infundido en esta técnica de lavado fue marcado con hexafluoruro de azufre (SF₆) al 5%, para calcular la proporción de gas endógeno evacuado.

Resultados: En los experimentos con lavado, se produjo 1817±139 mL de gas endógeno en un periodo de estudio de 4h. Sin embargo, en los experimentos

sin, se evacuaron 376 ± 43 mL, indicando que sólo el 23% del gas producido fue eliminado por ano, el resto se eliminó previamente por vías alternativas.

Conclusiones: La homeostasis del gas intestinal es un proceso altamente dinámico por el cual una gran proporción del gas producido por fermentación bacteriana de los residuos de la comida es rápidamente absorbido en la sangre y/o metabolizado por los microorganismos que consumen gas, y sólo una proporción modesta se elimina por ano. Estos datos ayudan a clarificar la dinámica del gas intestinal y pueden ayudar a interpretar la fisiopatología de los síntomas relacionados con el gas.

Intestinal gas homeostasis: disposal pathways

M. MEGO, A. BENDEZÚ, A. ACCARINO, J.-R. MALAGELADA & F. AZPIROZ

Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

Key Messages

- Intestinal gas homeostasis is a highly dynamic process by which a large proportion of the gas produced by bacterial fermentation of meal residues is rapidly absorbed into the blood and/or metabolized by gas-consuming microorganisms. These data may help interpret the pathophysiology of gas-related symptoms.
- Our aim was to compare the proportion of the gas produced by colonic fermentation that is evacuated per anus vs that eliminated via alternative pathways.
- In 20 healthy subjects, gas evacuated per anus was collected for 4 h after a flatulogenic test meal either without (basal conditions) or with high-rate infusion of exogenous gas labeled with a gaseous marker into the jejunum to wash-out of the gut the gas produced by bacterial fermentation.
- In the experiments with gaseous wash-out, 1817 ± 139 mL of endogenous gas was produced over the 4-h study period. However, in the experiments without wash-out (basal conditions), 376 ± 43 mL were evacuated, indicating that only $23 \pm 3\%$ of the gas produced was finally eliminated per anus, while the rest had been previously eliminated via alternative pathways.

Abstract

Background Patients with functional gut disorders frequently complain of gas-related symptoms, but the role of intestinal gas in this context is not clear, because intestinal gas homeostasis is incompletely understood. Our aim was to compare the proportion of the gas produced by colonic fermentation that is evacuated per anus and that eliminated via alternative pathways. **Methods** In 20 healthy subjects, gas evacuated per anus was collected for 4 h after a standard flatulogenic test meal. Paired studies were performed without and with high-rate infusion of exogenous gas (24 mL/min) into the jejunum to wash-out of the gut the endogenous gas produced by bacterial fermentation. The exogenous gas infused was labeled (5% SF_6) to calculate the proportion of endogenous gas evacuated. **Key Results** In the experiments with gaseous wash-out, 1817 ± 139 mL of

endogenous gas was produced over the 4-h study period. However, in the experiments without wash-out (basal conditions), 376 ± 43 mL were evacuated, indicating that only $23 \pm 3\%$ of the gas produced was finally eliminated per anus, while the rest ($77 \pm 3\%$) had been previously eliminated via alternative pathways. **Conclusions & Inferences** Intestinal gas homeostasis is a highly dynamic process by which a large proportion of the gas produced by bacterial fermentation of meal residues is rapidly absorbed into the blood and/or metabolized by gas-consuming microorganisms, and only a relatively modest proportion is eliminated per anus. These data contribute to clarify the complex dynamics of intestinal gas and may help interpret the pathophysiology of gas-related symptoms.

Keywords abdominal distension, abdominal perception, intestinal gas.

Address for Correspondence

Fernando Azpiroz, MD, Digestive System Research Unit, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona 08035, Spain.
Tel: (34) 93 274 62 22; fax: (34) 93 489 44 56;
e-mail: azpiroz.fernando@gmail.com

Received: 23 September 2014

Accepted for publication: 25 November 2014

INTRODUCTION

Patients with functional gut disorders frequently complain of gas-related symptoms, such as, abdominal

bloating, distension, borborygmi and flatulence.^{1,2} Some studies suggest that they may have increased gas production and/or alterations in gas composition related to variations in colonic microbiota.³ However, the role of intestinal gas in this context is not clear,⁴⁻⁶ partly because intestinal gas homeostasis is complex and still incompletely understood. Specifically, it has been recently shown that the amount of gas evacuated per anus is similar in patients with gas-related complaints and in healthy subjects.⁴ Anal gas evacuation is partly determined by the diet, but other still poorly defined factors also play a role.

Meal residues not absorbed in the small bowel pass into the colon, where they are fermented by colonic microbiota releasing hydrogen and carbon dioxide.⁷⁻⁹ The volume of gas produced in this process depends on the amount of fermentable residues and the metabolic pathways for bacterial fermentation. The fate of the gas produced depends on the interaction of three main disposal pathways. Part of the gas produced is absorbed into the blood and cleared via breath, another part is metabolized by gas-consuming microorganisms, and the remainder is eliminated per anus.^{2,10} Hence, anal output is modified by the activity of the other elimination pathways, i.e., mucosal absorption and intraluminal consumption. Both of these intraluminal gas disposal mechanisms depend, at least in part, on exposure time of gas to the intestinal mucosal absorptive surface and to the gas-consuming pool of colonic microbiota, respectively.

Our aim was to determine what proportion of the gas produced by colonic fermentation is evacuated per anus, as compared to that eliminated by absorption or consumption. To measure the quantity of endogenous gas remaining in the gut lumen, we employed a validated method consisting of a high-rate infusion of labeled exogenous gas directly into the jejunum.¹¹ The rapid flow of labeled exogenous gas washes out endogenous gas from the gut, thereby preventing its absorption and consumption. To determine the proportion of endogenous gas absorbed or consumed, the volumes of endogenous gas collected per anus in paired studies with and without gaseous wash-out were compared.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Twenty healthy subjects without gastrointestinal symptoms (11 women, 9 men; age range 20–45 years) and five women complaining of IBS symptoms (three with alternating bowel

habits, one constipation-predominant, and one diarrhea-predominant, all them complaining of distension; age range 43–64 years) participated in the study. Antibiotic consumption during the previous 2 months was an exclusion criterion. Healthy subjects were instructed to fill out a clinical questionnaire to confirm the absence of gastrointestinal symptoms; all reported normal bowel habit (7.1 ± 0.4 evacuations/week) and stool form (3.5 ± 0.1 score on the Bristol scale). Subjects gave written informed consent to participate in the study. The protocol for the study was previously approved by the Institutional Review Board of University Hospital Vall d'Hebron.

Procedure

Dietary interventions Participants consumed their usual diet until the day prior to the study, when they were put on a standard diet consisting in mixed vegetables (250 g), meat or fish and a banana for lunch, and white beans (250 g), meat or fish and a banana for dinner. The next morning, participants reported to the laboratory after overnight fast and consumed a *test meal* consisting in white beans (250 g) and a banana.

Anal evacuation The volume of gas evacuated per anus was measured for 4 h after the test meal, as previously described.^{4,12,13} In brief, gas was collected using a rectal balloon catheter (20F Foley catheter; Bard, Barcelona, Spain) connected via a gas-tight line to a barostat, and the volume was continuously recorded. The intrarectal balloon was inflated with 5 mL of water to prevent anal gas leaks. Gas collection was performed either without or with intestinal gaseous wash-out (see Experimental design below).

Gaseous wash-out In the experiments with gaseous wash-out, a catheter (3.3 mm external diameter) was introduced per mouth and the tip was positioned 5 cm distal to the angle of Treitz under fluoroscopic control. A mixture of gas was infused at 24 mL/min by means of a volumetric pump (Asid Bonz PP 50–300; Lubratronics, Unterschleissheim, Germany); the infusion started at the beginning of the meal and was maintained for the 4-h gas collection period. The gas mixture infused (88% nitrogen, 6.5% carbon dioxide, and 5.5% oxygen, bubbled into water for saturation) mimicked the partial pressures of venous blood gases to minimize diffusion across the intestine–blood barrier.^{14,15,16} A stable, non-absorbable gas (5% sulfurhexafluoride; SF₆) was added to the gas mixture as a marker of the exogenous gas infused.¹⁷

Abdominal symptoms Conscious perception of abdominal sensations was measured every 15 min during the 4-h gas collection period by means of four graphic rating scales, each graded from 0 (no perception) to 6 (maximum tolerable), for specifically scoring four possible types of abdominal sensations: (i) pressure/bloating, (ii) cramp/rumbling sensation, (iii) puncture/stinging sensation and (iv) other types of sensation (to be specified), respectively. The questionnaire included an additional tick box (YES/NO) to signal belching. Participants were instructed to report on the scales the sensations perceived over the preceding 15-min period. This method has been extensively used and previously validated in detail.^{12,17–21}

Girth measurement The method has been previously described in detail.¹⁴ Briefly, a non-stretch belt (48-mm wide) was placed over the umbilicus. The belt had a metric tape, with marks at 1 mm intervals, fixed over it. The overlapping ends of the belt were adjusted carefully by two elastic bands to maintain the

belt constantly adapted to the abdominal wall. Girth measurements down to the 1-mm level were taken without manipulation by the investigator at 30-min intervals during the study. Previous studies validated the reproducibility of the measurements and sensitivity of this method to consistently detect the small variations in girth induced by various experimental conditions.^{6,14,19,22,23}

Volume of abdominal gas Abdominal CT scans were obtained after the 4-h gas collection test with a helical multislice CT scanner (Somatom Definition AS, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) with the following specifications: exposure 120 kV and 50 mAs, 2-mm section thickness and image reconstruction at 1.5-mm intervals, using the available dose reduction options (tube current modulation). Images were obtained in the supine position during a single breath-hold. No oral or intravenous contrast medium was administered. Abdominal gas volume and distribution was measured using a software program developed and validated in our laboratory.²⁴

Experimental design

Main studies: intestinal gas production and elimination Healthy subjects underwent paired studies with and without jejunal gas infusion (gaseous wash-out) on separate days, 1 week apart (in eight subjects, the experiment with wash-out was performed first, and in 12 the experiment without). Gas infusion (in the wash-out experiments) and measurements of gas evacuation, perception, and girth started at the beginning of meal ingestion.

Validation study Validation of the method of gas analysis based on the gaseous marker was performed in IBS patients, whose work-out included an abdominal CT scan and accepted to undergo a gas collection test under the study protocol. The gas collection test with concomitant jejunal gas infusion (wash-out) was performed as described above. Immediately after 4-h gas collection, the rectal tube was clamped and an abdominal CT scan was taken within a 20-min period; patients were instructed to refrain from evacuating gas in the meantime. The total volume of gas retained within their gut, estimated by SF₆ dilution, was compared to the gas volume measured by CT imaging.

Data analysis

The concentration of SF₆ in the gas evacuated per anus was measured by infrared absorbance. The proportion of exogenous and endogenous gas in the total volume of gas evacuated per anus was calculated by the dilution of SF₆ infused.

Abdominal perception intensity was measured by the scores recorded on the scales at each time interval during the study. Changes in girth during the infusion period were referred to the measurements during the basal period.

Statistical analysis

Means (\pm SE) of the variables measured were calculated. The Kolmogorov–Smirnov test was used to check the normality of data distribution. Parametric normally distributed data were compared by Student's *t*-test for paired or unpaired data; otherwise, the Wilcoxon signed-rank test was used for paired data and the Mann–Whitney *U*-test for unpaired data. The association of parameters was analyzed using linear regression analysis.

RESULTS

Intestinal gas production (experiments with gaseous wash-out)

During the 4-h postprandial period with simultaneous gaseous wash-out, 5760 mL exogenous gas were infused in the jejunum and a total of 6293 ± 149 mL were evacuated, i.e., 533 ± 149 mL more than infused. By using a gaseous marker, we could exactly determine the amount of the gas evacuated that corresponded to endogenous gas: based on the dilution of the SF₆, it was calculated that $77 \pm 1\%$ (4848 ± 124 mL) of the gas evacuated corresponded to the exogenous gas infused, and the remainder (1516 ± 103 mL) to endogenous gas produced in the intestine.

Part of both the gas infused and produced (exogenous and endogenous gas, respectively) was retained inside the gut (Fig. 1). The volume of exogenous gas retained within the gut, calculated as the difference between the volume of exogenous gas infused and evacuated, was 912 ± 124 mL. Therefore, $16 \pm 2\%$ of the volume exogenous gas infused was retained in the gut (i.e., $20 \pm 3\%$ of the volume of exogenous gas evacuated was retained). Assuming that a similar proportion of the endogenous gas was retained, i.e. 301 ± 58 mL, the total generation of endogenous gas (evacuated plus retained) was 1817 ± 139 mL (8 ± 1 mL/min) and the total volume of gas retained within the gut by the end of the 4-h collection period (endogenous plus exogenous) over the 4-h study period was 1213 ± 176 mL (Fig. 1). While the production of gas was uniform during the experiment, the volume retained progressively increased for the first 120 min of infusion and then plateaued in a steady-state, suggesting that in the second part of the experiment, the rate of gas evacuation matched the rate of infusion plus production (Fig. 1).

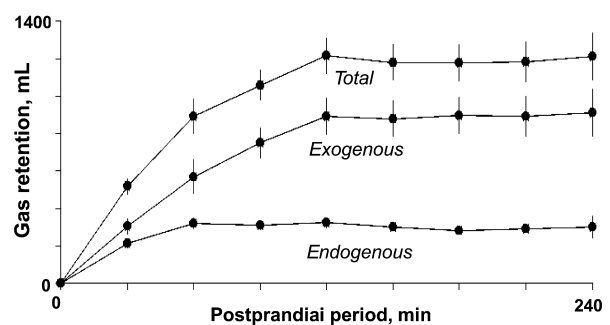


Figure 1 Cumulative gas retention within the gut during exogenous gas infusion (experiments with gaseous wash-out). Total gas volume retained equals exogenous gas (infused) plus endogenous gas (produced by bacterial fermentation).

To note, half of the subjects ($n = 10$) did not report any perception during the study period. The other half ($n = 10$) reported perception of abdominal sensations (90% pressure/bloating and 10% cramp/rumbling sensation). Perception peaked (2.0 ± 0.3 score) by 86 ± 12 min after meal ingestion. No participant reported belching. Abdominal distension paralleled gas retention (Fig. 2).

Intestinal gas disposal (experiments without gaseous wash-out)

In the experiments without jejunal gas infusion, the same subjects after ingesting an identical meal, evacuated 376 ± 43 mL gas over the 4-h study period. This volume of gas, all endogenous, represented $73 \pm 4\%$ less than the volume of endogenous gas evacuated during the wash-out experiment ($p < 0.001$). Assuming that the volume of endogenous gas produced in the experiments without wash-out was equivalent to the volume produced with wash-out (corresponding to endogenous gas evacuated plus retained), it can be deduced that in normal conditions (without wash-out), $23 \pm 3\%$ of the gas produced was eventually evacuated per anus (Fig. 3), whereas the rest was eliminated via alternative pathways. The volumes of endogenous gas evacuated per anus in the experiments with and without gaseous wash-out exhibited a poor correlation

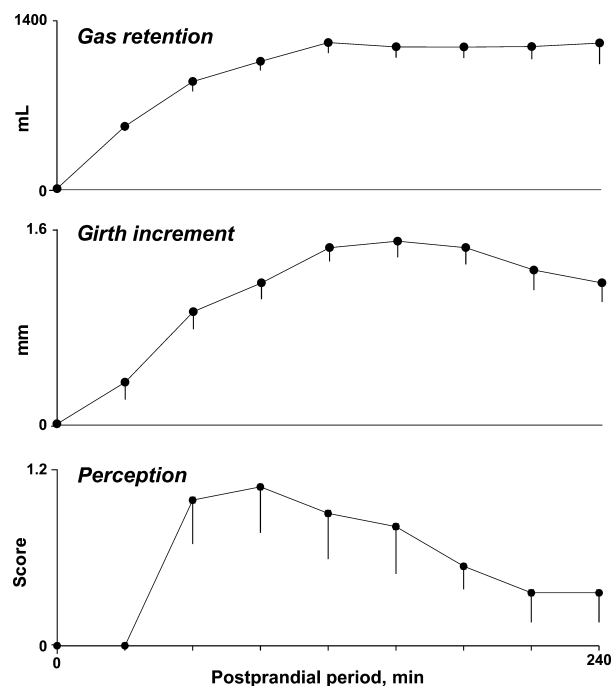


Figure 2 Gas retention, abdominal perception, and distension during exogenous gas infusion (experiments with gaseous wash-out).

($R = 0.19$; $p < 0.001$). The proportion of gas evacuated per anus was not related to sex ($p = 0.264$), age ($R = 0.056$; $p = 0.831$), bowel habit ($R = 0.372$; $p = 0.140$), or to the order of the tests ($p = 0.218$).

Validation study

The volume of gas retained within the gut by the end of the wash-out study, calculated on the basis of SF₆ dilution, showed a very good correspondence with the volume measured by CT imaging (Fig. 4). To note, the total volume of gas measured at the end of the experiment was 77 ± 24 mL greater than the former (volume of gas retained during the study), and this difference corresponded to the volume of gas present in the gut at the beginning of the experiment. The total volume of abdominal gas measured by CT imaging was 495 ± 91 mL, and gas was distributed in the different gut compartments as follows: $12 \pm 2\%$ (57 ± 12 mL) in the stomach, $24 \pm 5\%$ (124 ± 33 mL) in the small bowel and $64 \pm 6\%$ (314 ± 66 mL) in the colon ($13 \pm 4\%$ [52 ± 17 mL] ascending, $30 \pm 10\%$ [169 ± 93 mL] transverse, $4 \pm 2\%$ [18 ± 8 mL] descending and $17 \pm 6\%$ [75 ± 28 mL] pelvic colon).

DISCUSSION

Our data indicate that intestinal gas homeostasis is a highly dynamic process. A large proportion of the gas produced by bacterial fermentation of meal residues appears to be rapidly absorbed into the blood and/or metabolized by gas-consuming microorganisms, and only a relatively modest proportion eliminated per anus.

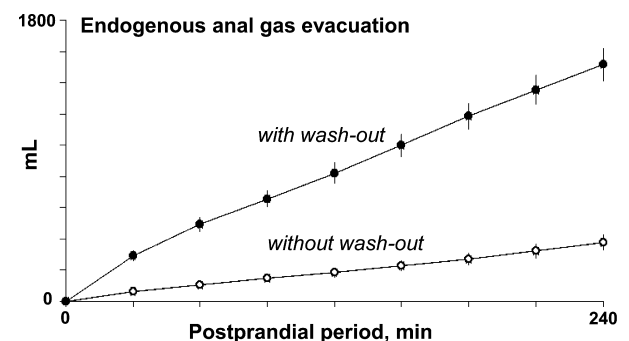


Figure 3 Anal evacuation of endogenous gas (produced by bacterial fermentation) in paired studies with and without gaseous wash-out. With gaseous wash-out, most endogenous gas produced by colonic fermentation was flushed out of the gut and evacuated per anus. Without wash-out, a large proportion of the gas produced by bacterial fermentation was eliminated via alternative pathways (mucosal absorption and gas-consuming microorganisms) with only a relatively modest amount reaching the anus.

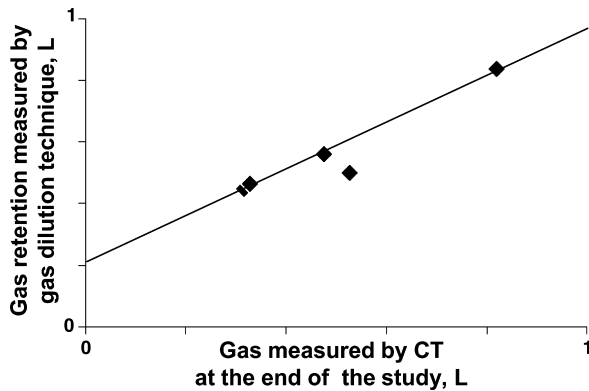


Figure 4 Correlation of gas volume retained in the gut during the wash-out experiments (measured by the gas dilution technique) and the total volume of gas in the gut at the end of the study (measured by CT imaging). The difference corresponded to the volume of gas present in the gut at the beginning of the study.

Intestinal absorption of intraluminal gas depends on the pressure gradient (difference in partial pressures) of each gas across the gut–blood barrier and its diffusivity, which is particularly high for hydrogen and carbon dioxide. Gas consumption by microorganisms depends on the composition of colonic microbiota, specifically, acetogenic bacteria consume H_2 and CO_2 to synthesize short-chain fatty acids, sulfate-reducing microorganisms use H_2 to reduce sulfate to sulfide, and methanogenic archaea use 5 moles of H_2 to reduce CO_2 and produce 1 mole of CH_4 .²

Our experimental approach to quantitate gas production and retention was based on a wash-out technique to minimize intraluminal gas absorption and consumption, thereby a large proportion, conceivably most, of the postprandial gas produced was flushed-out of the gut and collected per anus. Hence, the volume of endogenous gas measured in the wash-out experiments approximates the total volume of gas produced, whereas the gas evacuated through the anus in the basal experiments reflects the net result of absorption and consumption over gas production; comparison of these two volumes in paired studies indicated the proportion of intraluminal gas disposal by absorption or consumption. We cannot rule out that infusion of the exogenous gas mixture containing 5% oxygen may influence microbiota metabolism; but in any case, down-regulation of bacterial gas production would result in an underestimation of the proportion of intraluminal gas disposal.

Our experimental paradigm does not discriminate between the selective contributions of absorption vs consumption to intestinal gas disposal. A previous study correlated the rate of hydrogen elimination by

breath and through the anus using a very elegant but complex experimental procedure that involved placing subjects within a gas-tight whole body calorimeter tent.^{25,26} Under these conditions, the proportion of colonic hydrogen eliminated via mucosal absorption/breath excretion was related to the rate of hydrogen production. This experimental approach did not allow evaluating the proportion of gas consumed by microbiota, but based on these data, the lack of correlation of the gas evacuated in our studies with and without wash-out would then indicate that the proportion of gas consumed by microbiota is independent of that generated by fermentation.

Intestinal motility is a key factor that influences gas absorption and consumption. It affects exposure of gas, both in terms of time (residency) and extension (interface), to the mucosal surface and to the biomass of gas-consuming microorganisms. Different types of motor activity, spreading and mixing as opposed to clearance, may be important in this context. Depending on the balance between these various functions, either absorption/consumption or anal evacuation may predominate. Hence, anal gas evacuation depends on three independent factors: intestinal gas production, consumption, and propulsion.

A previous dose–response study¹⁷ measuring transit of gas directly infused into the jejunum, showed that during fasting, healthy subjects are able to propel and evacuate as much gas as infused, at least up to an infusion rate of 30 mL/min. Interestingly, the present studies with the wash-out technique (at 24 mL/min) show that after a meal the capability of the gut to clear gas is markedly reduced by comparison with previous studies in the fasting state, resulting in considerable intraluminal gas pooling. Other studies have shown that gas transit is under reflex control and that intraluminal nutrients modify propulsive activity.^{27,28} Under normal conditions (without gas infusion), intestinal gas content in the postprandial period is only minimally increased,^{4,24} hence, the slowing effects of nutrient-induced reflexes seem only appreciable in the studies with exogenous gas overload. Other factors may also contribute to gas retention. For instance, exogenous gas was infused into the small bowel, whereas endogenous gas is produced within the colon. Furthermore, a large proportion of endogenous gas is eliminated via absorption/consumption, whereas the composition of the gas mixture used for infusion was designed to minimize both processes.

Gas retention was well-tolerated; only half of the subjects referred relatively mild perception, suggesting that gas retention is related to increased intestinal capacitance rather than increased resistance to flow.²⁹

Girth increased paralleling gas retention, but the increment was small. Previous studies infusing gas loads into the colon, showed that physiologically the abdomen is able to accommodate large volume loads with minimal increase in girth, due to a metered relaxation and ascent of the diaphragm.^{30,31}

The conceptual framework and methodology developed by the present studies may help to clarify the complex dynamics of intestinal gas in relation to symptoms that patients commonly attribute to excess intestinal gas, such as abdominal bloating, distension, rumbling and flatulence.^{7–9} As compared to healthy subjects, patients complaining of abdominal bloating and distension have delayed gas transit and impaired clearing of exogenous gas loads^{19,22}; however, the gas volume measured under physiological conditions (without gas infusion) by CT scanning, and net evacuation of gas per anus in these patients is close to the normal range.^{4,5} Some studies detected differences in colonic microbiota in functional patients³ and it is possible that increased gas production does not impact on intestinal gas volume and anal evacuation, because slow gas transit facilitates increased absorption/consumption of intraluminal gas. Our data suggest that interpretation of symptoms in patients with functional gut disorders should take into consideration different factors that may influence gas homeostasis and toler-

ance, such as intestinal motility, transit, sensitivity, and microbiota activity, that may all vary in different ways even within specific syndromes with the same symptomatic expression.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Anna Aparici, Laura Molne, Sara Mendez for technical support; Gloria Santaliesra for secretarial assistance.

FUNDING

This work was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (Dirección General de Investigación Científica y Técnica, SAF 2013-43677-R); Ciberehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTS OF INTEREST

No competing interests declared.

AUTHOR CONTRIBUTION

MM study management, conduction of experiments, and data analysis; AB volumetric analysis of CT images; AA study design, supervision of studies; JRM data interpretation, manuscript revision; FA study design, data interpretation, and manuscript preparation.

REFERENCES

- Azpiroz F, Malagelada J-R. Abdominal bloating. *Gastroenterology* 2005; **129**: 1060–78.
- Azpiroz F, Levitt M. Intestinal gas. In: Feldman M, Friedman LS, Brand LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Canada: Saunders, Elsevier, 2010: 233–40.
- Simren M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, Verdu EF, Whorwell PJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; **62**: 159–76.
- Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, Gonzalez A, Knights D, Knight R et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. *Gut* 2014; **63**: 401–8.
- Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, Malagelada JR. Abdominal distension results from caudoventral redistribution of contents. *Gastroenterology* 2009; **136**: 1544–51.
- Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, Lorenzo C, Aguade S, Castell J, Malagelada J-R. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005; **128**: 574–9.
- Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H₂ excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987; **92**: 383–9.
- Flourie B, Leblond A, Florent C, Rautureau M, Bisalli A, Rambaud JC. Starch malabsorption and breath gas excretion in healthy humans consuming low- and high-starch diets. *Gastroenterology* 1988; **95**: 356–63.
- Anderson IH, Levine AS, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. *N Engl J Med* 1981; **304**: 891–2.
- Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M. Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. *Am J Physiol* 1997; **272**: G1028–33.
- Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. *N Engl J Med* 1971; **284**: 1394–8.
- Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; **123**: 700–6.
- Hernando-Harder AC, Serra J, Azpiroz F, Mila M, Aguade S, Malagelada C, Tremolaterra F, Villoria A et al. Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal bloating. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 876–82.
- Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F, Serra J, Aguade S, Malagelada J-R. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1062–8.
- Harder H, Serra J, Azpiroz F, Passos MC, Aguade S, Malagelada J-R. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut* 2003; **52**: 1708–13.

- 16 Pogrund RS, Steggerda FR. Influence of gaseous transfer between the colon and blood stream on percentage gas compositions of intestinal flatus in man. *Am J Physiol* 1948; **153**: 475–82.
- 17 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology* 1998; **115**: 542–50.
- 18 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; **48**: 14–9.
- 19 Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1748–55.
- 20 Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2552–7.
- 21 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Perception and reflex responses to intestinal distention in humans are modified by simultaneous or previous stimulation. *Gastroenterology* 1995; **109**: 1742–9.
- 22 Passos MC, Tremolaterra F, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut* 2005; **54**: 344–8.
- 23 Burri E, Barba E, Huaman JW, Cisternas D, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada JR, Azpiroz F. Mechanisms of postprandial abdominal bloating and distension in functional dyspepsia. *Gut* 2014; **63**: 395–400.
- 24 Perez F, Accarino A, Azpiroz F, Malagelada J-R. Gas distribution within the human gut: effect of meals. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 842–9.
- 25 King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; **352**: 1187–9.
- 26 Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology* 1992; **102**: 1269–77.
- 27 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Gastric distension and duodenal lipid infusion modulate intestinal gas transit and tolerance in humans. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2225–30.
- 28 Harder H, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Reflex control of intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Am J Physiol* 2004; **286**: G89–94.
- 29 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Mechanisms of intestinal gas retention in humans: impaired propulsion versus obstructed evacuation. *Am J Physiol* 2001; **281**: G138–43.
- 30 Burri E, Cisternas D, Villoria A, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada J-R, Azpiroz F. Accommodation of the abdomen to its content: integrated abdomino-thoracic response. *Neurogastroenterol Motil* 2012; **24**: 312–e162.
- 31 Villoria A, Azpiroz F, Soldevilla A, Perez F, Malagelada J-R. Abdominal accommodation: a coordinated adaptation of the abdominal walls to its content. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 2807–15.

Publicación 2

Autores: **Marianela Mego**, Anna Accarino, J.R Malagelada, Francisco Guarner, Fernando Azpiroz.

Título: Efecto acumulativo de los residuos de la dieta sobre la producción de gas intestinal.

Revista: Neurogastroenterology and motility. Agosto 2015, DOI 10.1111/nmo.12662.

Factor de impacto: 3,587

Antecedentes y objetivos: Dado que el tiempo de tránsito medio es mayor que el intervalo entre comidas, residuos correspondientes a comidas consecutivas se acumulan y contribuyen a la biomasa en el colon. Nuestro objetivo fue determinar el efecto de sumación de los residuos fermentables de la comida en la producción de gas intestinal.

Métodos: En 8 sujetos sanos, el gas evacuado se recogió utilizando una técnica de lavado que consistía en una infusión de gas exógeno en yeyuno a velocidad alta (24 mL/min) en un periodo de 4 horas y recogida del efluente de gas a través de una sonda rectal flexible. El gas exógeno infundido fue marcado (5% SF₆) para calcular la proporción de gas endógeno evacuado. En cada sujeto se realizaron 4 experimentos combinando un día de dieta flatulogénica alta o baja con una comida de prueba o ayunas. Los experimentos se realizaron a intervalos de una semana.

Resultados: Con la dieta flatulogénica baja, la producción de gas en ayunas en por 4 horas fue de 609±63 mL. En los experimentos en ayunas la producción

de gas con la dieta flatulogénica alta fue 370 ± 146 mL mayor que con la dieta flatulogénica baja ($p=0.040$). Con la dieta flatulogénica baja la producción de gas intestinal después de la comida de prueba fue 681 ± 114 mL mayor que en ayunas ($p=0.010$); un efecto similar se observó con la dieta flatulogénica alta (599 ± 174 mL más de producción de gas intestinal después de la comida de prueba que en ayunas; $p=0.021$).

Conclusiones: Nuestros datos demuestran un efecto de sumación temporal de los residuos de la comida en la producción de gas intestinal. Por lo tanto la producción de gas intestinal en respuesta a una comida depende del contenido de residuos en el colon derivado de las comidas previas.

Accumulative effect of food residues on intestinal gas production

M. MEGO, A. ACCARINO, J.-R. MALAGELADA, F. GUARNER & F. AZPIROZ

Digestive System Research Unit, University Hospital Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

Key Messages

- Our study demonstrates that intestinal gas production depends on pre-existing and recent colonic loads of fermentable foodstuffs. Furthermore, dietary residues within the colon influence intestinal function and perception.
- Our aim was to determine the summation effect of fermentable food residues on intestinal gas production.
- In eight healthy subjects, the volume of endogenous intestinal gas produced over a 4-h period was measured in four separate experiments combining a 1-day high- or low-flatulogenic diet with a test meal or fast.
- Effect of diet: during fasting, intestinal gas production on the high-flatulogenic diet was significantly greater than on the low-flatulogenic diet. Effect of test meal: on the same diet, intestinal gas production after the test meal was significantly greater than during fasting.

Abstract

Background As mean transit time in the colon is longer than the interval between meals, several consecutive meal loads accumulate, and contribute to colonic biomass. Our aim was to determine the summation effect of fermentable food residues on intestinal gas production. **Methods** In eight healthy subjects, the volume of endogenous intestinal gas produced in the intestine over a 4-h period was measured by means of a wash-out technique, using an exogenous gas infusion into the jejunum (24 mL/min) and collection of the effluent via a rectal Foley catheter. The exogenous gas infused was labeled (5% SF₆) to calculate the proportion of endogenous intestinal gas evacuated. In each subject, four experiments were performed ≥ 1 week apart combining a 1-day high- or low-flatulogenic diet with a test meal or fast. **Key Results** Basal conditions: on the low-flatulogenic diet, intestinal gas production during fasting over the

4-h study period was 609 ± 63 mL. Effect of diet: during fasting, intestinal gas production on the high-flatulogenic diet was 370 ± 146 mL greater than on the low-flatulogenic diet ($p = 0.040$). Effect of test meal: on the low-flatulogenic diet, intestinal gas production after the test meal was 681 ± 114 mL greater than during fasting ($p = 0.001$); a similar effect was observed on the high-flatulogenic diet (599 ± 174 mL more intestinal gas production after the test meal than during fasting; $p = 0.021$). **Conclusions & Inferences** Our data demonstrate temporal summation effects of food residues on intestinal gas production. Hence, intestinal gas production depends on pre-existing and on recent colonic loads of fermentable foodstuffs.

Keywords abdominal distension, abdominal perception, colonic fermentation, diet, food residues, intestinal gas.

Address for Correspondence

Fernando Azpiroz, MD, Digestive System Research Unit, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona 08035, Spain.
Tel: (34) 93 274 62 22; fax: (34) 93 489 44 56;
e-mail: azpiroz.fernando@gmail.com

Received: 11 June 2015

Accepted for publication: 29 July 2015

INTRODUCTION

The relationship between symptoms and meals and diet has been poorly analyzed; however, this area has recently been attracting much attention owing to its

obvious implications in health promotion and disease prevention. Subjects in the general population, and particularly patients with functional gut disorders, frequently complain of symptoms such as abdominal bloating, distension, borborygmi, and flatulence.^{1–4} These and other symptoms, albeit rather non-specific, are commonly attributed to intestinal gas and related to meals. Gas in the gut is produced during the fermentation of non-absorbed food residues by colonic microbiota.⁵ Since the clearance time of residues from the colon is several times longer than the interval between meals, several consecutive food loads contribute to colonic biomass.

We hypothesized that colonic gas production over a given period of time depends on both the pre-existing colonic content derived from previous meals and incoming residues from a recently ingested meal. To test our hypothesis, we measured gas production under different experimental conditions over a 4-h period, since in previous studies we showed that the peak effect of the test meal occurs in the first four postprandial hours.⁶ To modulate pre-existing colonic content, we administered either low- or high-flatulogenic meals for lunch and dinner the day before. This relatively short intervention period was utilized to minimize changes in microbiota composition induced by diet. Experiments carried out during fasting and after a test meal were compared to determine the effect of incoming residues. Hence, intestinal gas volumes produced under four experimental conditions, combining a high- or low-flatulogenic diet with a test meal or fast, were compared.

We recently showed that a large proportion of the gas produced in the fermentation of food residues is eliminated via mucosal absorption/breath excretion or catabolized by gas-consuming microbiota, and only a minor fraction is eliminated per anus.^{7,8} Thus, to minimize intracolonic gas disposal, a previously validated wash-out technique was employed to collect the endogenous gas produced in the gut.^{7,8}

MATERIAL AND METHODS

Participants

Eight healthy subjects (five women, three men; age range: 25–40 years) participated in the study. Absence of gastrointestinal symptoms was confirmed by their being instructed to complete a specific clinical questionnaire prior to entry. Antibiotic consumption during the previous 2 months was an exclusion criterion. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the University Hospital Vall d'Hebron and subjects gave their written informed consent prior to participation.

Experimental design

Each subject underwent four studies, at least 1 week apart, in which intestinal gas production was measured after: (i) 1-day low-flatulogenic diet and fast, (ii) 1-day low-flatulogenic diet and test meal, (iii) 1-day high-flatulogenic diet and fast, and (iv) 1-day high-flatulogenic diet and test meal (Table 1). Studies were conducted between June and August 2014.

Procedure

Dietary interventions Participants consumed their usual diet until the day before to the study, when they were administered either high- or low-flatulogenic meals for lunch and dinner (Table 1). On the high-flatulogenic diet participants were instructed to eat one portion (250 g) of high-flatulogenic foodstuffs (mixed vegetables for lunch and white beans for dinner) together with egg, meat, fish, and a banana for dessert. On the low-flatulogenic diet, they were instructed to eat one portion of pasta, rice, or lettuce for lunch and soup or lettuce for dinner together with egg, meat, or fish and an apple or a pear for dessert. The next morning, participants reported to the laboratory after an overnight fast and the volume of intestinal gas produced over 4 h was measured either during fasting or after a test meal (Table 1). The test meal consisted in white beans (250 g), 1 banana and 200 mL water.

Intestinal gaseous wash out The gas produced in the intestine was measured for 4 h using a previously validated gaseous wash-out technique. This method consisted of high-rate infusion of a gas mixture into the jejunum, while anal gas evacuation was continuously collected and quantified for 4 h. In brief, a catheter (3.3 mm external diameter) was introduced per os and positioned 5 cm distal to the angle of Treitz under fluoroscopic control. A gas mixture (88% nitrogen, 6.5% carbon dioxide, and 5.5% oxygen, bubbled into water for saturation) was infused at 24 mL/min (total volume of 5760 mL infused in 4 h) by means of a volumetric pump (Asid Bonz PP 50–300; Lubratronics, Unterschleissheim, Germany). A stable, non-absorbable gas (5% sulfurhexafluoride; SF₆) was added to the gas mixture as a marker of the exogenous gas infused.⁹ In the test meal experiments, the gas infusion started at the beginning of the meal. Gas evacuated per anus was simultaneously measured during the 4-h infusion period, as previously described.^{6,10,11} It was collected using a rectal balloon catheter (20 F Foley catheter; Bard, Barcelona, Spain) connected via a gas-tight line to a barostat, which allowed continuous recording of the volume of gas expelled from the gut. The intrarectal balloon was inflated with 5 mL of water to prevent anal gas leaks.

Abdominal symptoms Conscious perception of abdominal sensations was measured every 15 min during the 4-h gas collection period by means of four graphic rating scales, each graded from 0 (no perception) to 6 (maximum tolerable), to specifically score four possible types of abdominal sensations: (i) pressure/bloating, (ii) cramp/rumbling sensation, (iii) puncture/stinging sensation, and

Table 1 Dietary interventions and design

Preload	Test meal	
	No	Yes
High-flatulogenic	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8
Low-flatulogenic	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8

(iv) other types of sensation (to be specified), respectively. The questionnaire included an additional tick box (YES/NO) to signal belching. Participants were instructed to report on the scales the sensations perceived over the preceding 15-min period. This method has been extensively used and previously validated in detail.^{9,10,12–15}

Girth measurement The method has been previously described in detail.¹⁶ Briefly, a non-stretch belt (48-mm wide) with a metric tape marked at 1-mm intervals was placed over the umbilicus. The overlapping ends of the belt were carefully adjusted by two elastic bands to maintain the belt constantly adapted to the abdominal wall. Girth measurements down to the 1-mm level were taken at 30-min intervals, with the subjects breathing quietly, as the average of inspiratory and expiratory determinations over three consecutive respiratory cycles with no manipulation of the belt-tape assembly by the investigator. Reproducibility of the measurements and sensitivity of this method to consistently detect the small variations in girth induced by various experimental conditions were validated in previous studies.^{13,16–19}

Data analysis

The concentration of SF₆ in the gas evacuated per anus was measured by infrared absorbance. In the gas volume evacuated per anus the proportion of exogenous (infused) and endogenous gas was calculated by the dilution of SF₆ infused. The volume of exogenous gas retained with the gut was calculated as the volume infused minus evacuated. We assumed that a similar proportion of endogenous gas was also retained within the gut to estimate the volume of endogenous gas retained, and then, the total volume of gas retained (exogenous plus endogenous) and the volume of endogenous gas produced (evacuated plus retained).

Abdominal perception intensity was measured by the scores recorded on the scales at each time interval during the study. Changes in girth during the infusion period were referred to measurements during the basal period.

Statistical analysis

Means (\pm SE) of the variables measured were calculated. The Kolmogorov–Smirnov test was used to check the normality of

data distribution. Parametric normally distributed data were compared by Student's *t*-test for paired or unpaired data; otherwise, the Wilcoxon signed-rank test was used for paired data and the Mann–Whitney *U*-test for unpaired data. The association of parameters was analyzed using linear regression analysis.

RESULTS

Overall intestinal gas dynamics

1. After the *low-flatulogenic preload* and *overnight fast* 5805 \pm 70 mL of gas were evacuated during the 4-h collection period (5760 mL infused). Based on the dilution of the SF₆, it was calculated that 91 \pm 1% (5252 \pm 64 mL) of the gas evacuated corresponded to the exogenous gas infused, and the remainder (553 \pm 55 mL) to endogenous gas produced in the intestine. Part of the exogenous gas infused was not evacuated (volume infused minus evacuated = 508 \pm 64 mL) which represents 9 \pm 1% of the total volume of the gas infused. Assuming that a similar proportion of the endogenous gas was retained within the gut, i.e., 55 \pm 9 mL, the total volume of endogenous gas produced (evacuated plus retained) was 609 \pm 63 mL (Table 2). The total volume of gas (endogenous plus exogenous) retained within the gut by the end of the 4-h study period was 560 \pm 72 mL (Fig. 1).
2. After the *low-flatulogenic preload* and the *test meal*, endogenous gas evacuation was 1068 \pm 106 mL. Endogenous gas retention, calculated as indicated above, was 222 \pm 47 mL; hence, total endogenous gas volume was 1290 \pm 139 (Table 2). Exogenous gas retention amounted to 956 \pm 107 mL and total gas retention 1152 \pm 127 mL (Fig. 1). Therefore, with the *low-flatulogenic preload*, 681 \pm 114 mL

Table 2 Intestinal gaseous wash out*

	Preload: previous day meals			
	Low-flatulogenic		High-flatulogenic	
	Fast	Test meal	Fast	Test meal
Anal gas evacuation				
Total gas evacuation, mL	5805 \pm 70	5872 \pm 137	5984 \pm 211	5838 \pm 138
SF ₆ recovered, %	91 \pm 1	83 \pm 2 [†]	89 \pm 2	81 \pm 2 [†]
Exogenous gas evacuated, mL	5252 \pm 64	4804 \pm 107 [†]	5098 \pm 88	4676 \pm 122 [†]
Endogenous gas evacuated, mL	553 \pm 55	1068 \pm 106 [†]	874 \pm 143	1261 \pm 1155 ^{†,‡}
Intestinal gas retention				
Exogenous gas retained, mL	508 \pm 64	956 \pm 107 [†]	662 \pm 88	1083 \pm 123 [†]
Endogenous gas retained, mL [§]	55 \pm 9	222 \pm 47 [†]	105 \pm 14 [‡]	316 \pm 66 ^{†,‡}
Total gas retained, mL [§]	560 \pm 72	1152 \pm 127 [†]	767 \pm 93	1400 \pm 185 [†]
Total endogenous gas production, mL ^{**}	609 \pm 63	1290 \pm 139 [†]	979 \pm 152 [‡]	1577 \pm 174 ^{†,‡}

*High-rate exogenous gas infusion for 4-h (total 5760 mL) with simultaneous anal gas collection; [†]*p* < 0.05 vs fast; [‡]*p* < 0.05 vs low-flatulogenic preload; [§]estimated; [†]total retained = exogenous + endogenous; ^{**}total produced = evacuated + retained (includes also pre-existing intestinal gas content washed out at the beginning of the experiment).

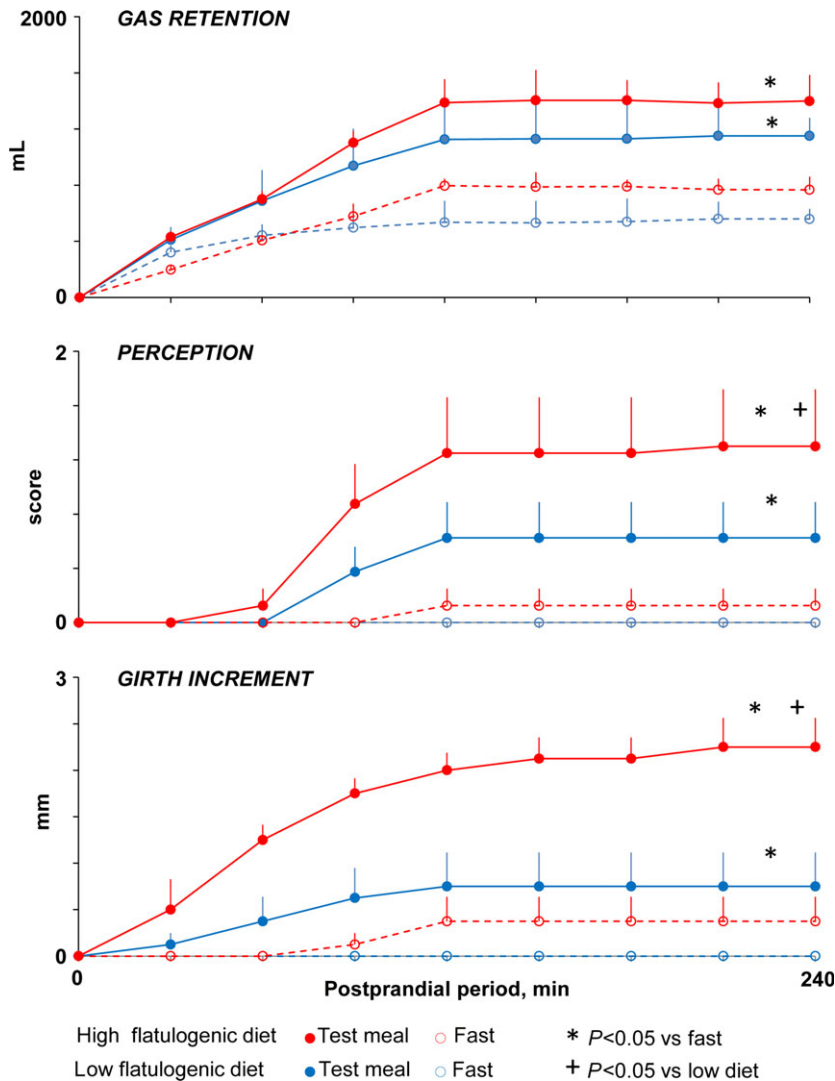


Figure 1 Intestinal gas retention, abdominal perception, and distension during exogenous gas infusion (intestinal wash out).

more gas was produced in the gut after the test meal than during fasting in series 'a' experiments ($p = 0.001$).

- After the *high-flatulogenic preload* and *overnight fast*, endogenous gas evacuation was 874 ± 143 mL and endogenous gas retention 105 ± 14 mL. Thus, the total volume of endogenous gas produced was 979 ± 152 mL (Table 2). Exogenous gas retention was 662 ± 88 mL, which raised the total amount of gas retained to 767 ± 93 mL (Fig. 1). Overall, the total volume of endogenous gas with the high-flatulogenic preload during fasting was 370 ± 146 mL higher than with the low-flatulogenic preload in series 'a' experiments ($p = 0.040$).
- After the *high-flatulogenic preload* and *test meal*, endogenous gas evacuation was 1261 ± 115 mL which, added to endogenous gas retention of 316 ± 66 mL, brought the total endogenous gas

volume produced to 1577 ± 174 mL (Table 2). As exogenous gas retention was 1083 ± 123 mL and total gas retention 1400 ± 185 mL (Fig. 1) with the high-flatulogenic preload, 599 ± 174 mL more gas was produced after the test meal than in the fasting experiments; $p = 0.021$).

Endogenous gas

Fasting experiments: effect of diet During the initial 30–60 min of the procedure, endogenous gas present in the gut before the study onset was washed out from the gut (Fig. 2). After 60 min, the endogenous gas evacuation became steady, reflecting ongoing fermentative activity, and was greater when the subjects had consumed the high- than the low-flatulogenic diet the day before: the endogenous gas production rate (calculated based on the volume produced between

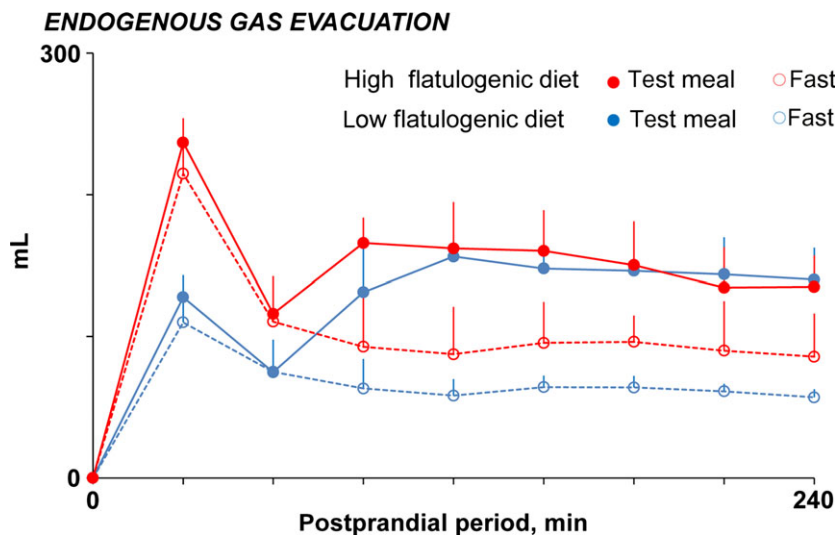


Figure 2 Endogenous gas evacuation. Note early wash out of pre-existing intestinal gas (higher on the high- than on the low-flatulogenic diet) and continuous gas production afterward (higher on the high- than on the low-flatulogenic diet and in postprandial than fasting experiments).

150 min and 240 min, when a steady state was achieved in all individuals) was 2.0 ± 0.1 mL/min on the low- and 3.0 ± 0.2 mL/min on the high-flatulogenic diet ($p < 0.001$; Fig. 2). The gas volume present in the gut before study onset was calculated by subtracting from the volume collected during the first 120 min the gas volume produced during that time (based on the endogenous gas production rate), and the pre-existing gas volume was significantly greater on the high (181 ± 12 mL) than on the low-flatulogenic diet (121 ± 7 mL; $p < 0.001$).

Postprandial experiments: effect of test meal Pre-existing gas volumes in the gut were similar in the experiments with and without ingestion of the test meal (Fig. 2). By 60 min, when wash out of the pre-existing gas declined, incoming residues from the test meal into the colon activated bacterial metabolism, and gas production gradually increased up to a peak level that was then maintained until the end of the 4-h collection period. Postprandial gas production (calculated based on the volume produced between 120 and 240 min) was significantly higher than in the fasting experiments (4.8 ± 0.2 mL/min on the low- and 4.8 ± 0.3 mL/min on the high-flatulogenic diet; $p < 0.001$ vs fasting for both); interestingly, the gas production rate after the test meal on the high-flatulogenic diet was similar to that on the low-flatulogenic diet (Fig. 2).

Gas retention

Both diet and the test meal had an influence on the volume of gas retained in the intestine during the gas infusion procedure (Table 2 and Fig. 1).

Effect of diet During fasting, the total volume of gas retained at the end of the gas infusion procedure (exogenous plus endogenous) on the high-flatulogenic diet was 207 ± 98 mL greater than on the low-flatulogenic diet ($p = 0.072$); a similar trend was observed after the test meal (248 ± 134 mL greater retention on the high- than on the low-flatulogenic diet; $p = 0.106$).

Effect of the test meal On the low-flatulogenic diet, total gas retention after the test meal was 592 ± 134 mL greater than during fasting ($p = 0.003$); a similar effect was observed on the high-flatulogenic diet (633 ± 222 mL greater retention after the test meal than during fasting; $p = 0.025$).

Abdominal perception and distension

Perception of intestinal gas infusion was influenced by the dietary manipulations (Fig. 1). On the low-flatulogenic diet and overnight fast, the gaseous wash-out procedure was completely unperceived. The procedure was well-tolerated with the other dietary interventions; however, participants reported a sensation of pressure/bloating that was influenced by both the type of diet and the test meal (Fig. 1). The test meal increased perception on both the low- and high-flatulogenic diets ($p = 0.049$ and $p = 0.018$, respectively). In the fasting experiments, no effect of the diet was detected, as perception was very low. However, in the postprandial experiments, perception on the high-flatulogenic diet was markedly and significantly higher than on the low-flatulogenic diet ($p = 0.019$). No subject reported belching.

Gas retention during the infusion procedure produced a small increase in girth (Fig. 1). The relationship between gas retention and girth was similar to that of perception. The effect of the test meal on girth was patent on both the low- and high-flatulogenic diets ($p = 0.033$ and $p = 0.001$, respectively). In the fasting experiments, no effect of the diet was detected because the girth increment was small. After the test meal, the girth increment on the high-flatulogenic diet was markedly and significantly larger than on the low-flatulogenic diet ($p = 0.038$).

DISCUSSION

Our study shows that the response to a meal, in terms of gas production, symptoms and abdominal distension, depends on the content of the colon from previous meals. As previously shown, intestinal gas production markedly increases during the first few hours after ingestion of non-absorbable, fermentable substrates.^{5,6,20} Our data now indicate that this activity still persists hours later, albeit at a lower level than in the early phase, and demonstrates summation effects of fermentable foodstuffs on gas production. Interestingly, food residues within the colon influence intestinal function, both motility (gas transit) and sensitivity (gas perception), and therefore tolerance to subsequent meals.

Half-time clearance of diet residues measured by radiopaque markers or radioisotopes is approximately 35 h.²¹ In the colon, residues move downstream from the cecum and are progressively eliminated by consecutive bowel movements over the days following ingestion. Food residues in the colon mix with microbiota to form a biomass, where a chain of metabolic reactions among microorganisms, substrates, and resulting products takes place. Some microorganisms profit from secondary products for their own metabolism and proliferation. In the proximal colon, the relative abundance of unabsorbed carbohydrates favors the growth of saccharolytic species and the production of short-chain fatty acids, H₂ and CO₂ as primary end-products whereas, in the distal colon, the biomass has already consumed most of the original substrates from food residues, and microbial proteolysis of desquamate epithelial cells predominates with the proliferation of putrefactive species and generation of H₂S, ammonia, amines, phenols, thiols, and indols.²² It follows that the transformation of the colonic biomass also affects the composition of luminal gas: CO₂ and H₂, produced from the fermentation of carbohydrates, are metabolized by methanogenic and sulfate-reducing microorganisms releasing CH₄ and H₂S as secondary products.⁵

The metabolic activity of the biomass in the proximal colon determines the initial high rise in gas production observed after meals. As the biomass evolves and progresses to more distal compartments of the colon, gas production diminishes; however, although partially exhausted, it still contains active microorganisms with potential for gas production. The effect of colonic preload and test meal on gas production was accumulative, but the gas production rate after the test meal with the high-flatulogenic preload was not higher than with the low-flatulogenic preload, suggesting that gas production may be a saturable process.

The exogenous gas infusion to wash out the gut also provided information on intestinal gas transit. Previous experimental studies measuring intestinal transit of gas infused into the jejunum showed that during fasting, the normal gut is able to effectively clear gas with relatively low retention and minimal conscious perception.⁹ It was further shown that gas transit is under reflex control and that intraluminal nutrients delay gas transit and induce gas retention.^{10,23} Nutrients in the small bowel delay gastric emptying via vagal reflexes²⁴ and their effect on gas transit and retention may also involve inhibitory reflexes controlling intestinal motility. Interestingly, retention tended to be greater on the high- than the low-flatulogenic diet, suggesting that not only fresh nutrients in the small bowel after the test meal but also residues of the meal within the colon influence gas transit. This effect of colonic residues on gas transit may be mediated, at least in part, by microbiota metabolites.

As in previous works, intestinal gas infusion in this study during fasting was well-tolerated.²⁵ Following the same reasoning as above, abdominal perception of gas retention appears to be related not only to the volume of gas within the gut but also to the presence of intestinal nutrients and, interestingly, food residues in the colon. Indeed, nutrients within the small bowel increase intestinal mechanosensitivity²⁶ and heighten perception of intestinal gas retention.¹⁰ The increase in abdominal girth registered during the experimental procedure was relatively small and, like perception, seemed influenced both by the volume of gas and the dietary manipulations.

Some studies indicate that swallowed air can make a substantial contribution to gas in the gut, because nitrogen, a major component in air, is poorly absorbed from the intestinal lumen.²⁷ This aspect could not be evaluated because the gas composition was not analyzed, but conceivably the contribution of swallowed air was similar under the different experimental conditions tested. The high infusion rate of exogenous gas washed out the endogenous gas produced by

fermentation and minimized gas consumption by microbiota²⁸; this would imply that a similar proportion of endogenous and exogenous gas was retained in the gut, but without gas composition analysis, specifically CH₄ and H₂S, this assumption could not be validated. We infused a gas mixture with the same partial pressures as in venous blood to minimize diffusion across the intestine-blood barrier, because gases within venous blood and intestinal lumen tend to equilibrate; wash out using a single non-absorbable gas would force diffusion of venous gases into the lumen driven by their partial pressure gradients.^{16,27,29,30} Following this principle, under physiological conditions oxygen tends to flow into the lumen,²⁷ but we cannot ascertain whether introduction of oxygen into the lower parts of the gastrointestinal tract by the wash-out technique influenced the activity and possibly even the composition of the microbiota, which is predominantly composed of strictly anaerobic bacteria. Nevertheless, this effect was probably similar under the four experimental conditions tested.

The effect of fermentable meal residues depends on the individual microbiota pattern, and hence, gradation of flatulogenic foodstuffs is challenging and still poorly explored. We undertook an empirical approach based on the scarce published information³¹ and data from our own laboratory^{6,20,28} and used as flatulogenic foodstuffs vegetables, beans, and to a lesser degree banana, as opposed to rice, pasta, lettuce, apple, and pear; however, we acknowledge that the latter group (presumably less flatulogenic) is not devoid of fermentable residues.

A substantial proportion of subjects with functional gut disorders, or even in the general population,

complain of symptoms that are commonly attributed to gas. Our study provides relevant information to help interpret the complex relationships among diet, intestinal gas production, microbiota metabolism, abdominal perception, and changes in abdominal girth. This new knowledge should contribute to elucidating the pathogenesis of these complaints and rationalizing their management, which so far has been largely empiric and inconsistently effective.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Anna Aparici for technical support; Gloria Santaliestra for secretarial assistance and Christine O'Hara for English editing of the manuscript.

FUNDING

This study was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (Dirección General de Investigación Científica y Técnica, SAF 2013-43677-R); Ciberehd is funded by the Instituto de Salud Carlos III.

CONFLICTS OF INTEREST

No competing interests declared.

AUTHOR CONTRIBUTION

MM study management, conduction of experiments and data analysis; AA study design, supervision of studies; JRM data interpretation, manuscript revision; FG study design, manuscript revision; FA study design, data interpretation and manuscript preparation. All authors approved the final draft of the manuscript.

REFERENCES

- Chang L, Lee OY, Naliboff B, Schmulson M, Mayer EA. Sensation of bloating and visible abdominal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 3341–7.
- Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ, Jones RH, Longstreth GF, Mayer EA, Peacock RA, Wilson IK *et al.* An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol* 2003; **38**: 947–54.
- Azpiroz F, Malagelada J-R. Abdominal bloating. *Gastroenterology* 2005; **129**: 1060–78.
- Azpiroz F, Guyonnet D, Donazzolo Y, Gendre D, Tanguy J, Guarner F. Digestive symptoms in healthy people and subjects with irritable bowel syndrome: validation of symptom frequency questionnaire. *J Clin Gastroenterol* 2015; **49**: e64–e70.
- Azpiroz F. Functional abdominal bloating and gas. In: Talley NJ, Kane SV, Wallace M, eds. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine and Pancreas*. New Jersey, USA: Wiley-Blackwell, 2010: 470–3.
- Manichanh C, Eck A, Varela E, Roca J, Clemente JC, Gonzalez A, Knights D, Knight R *et al.* Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. *Gut* 2014; **63**: 401–8.
- Azpiroz F, Barba E, Mego M, Benduzú A, Accarino A, Merino X, Mendez S, Accarino A *et al.* Metabolic adaptation of colonic microbiota to diet. *United Eur Gastroenterol J* 2014; **2**(5S): A436.
- Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. *N Engl J Med* 1971; **284**: 1394–8.
- Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology* 1998; **115**: 542–50.
- Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; **123**: 700–6.
- Hernando-Harder AC, Serra J, Azpiroz F, Mila M, Aguade S, Malagelada C, Tremolaterra F, Villoria A *et al.* Colonic responses to gas loads in subgroups of patients with abdominal

- bloating. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 876–82.
- 12 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2001; **48**: 14–9.
 - 13 Caldarella MP, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1748–55.
 - 14 Villoria A, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2552–7.
 - 15 Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Perception and reflex responses to intestinal distention in humans are modified by simultaneous or previous stimulation. *Gastroenterology* 1995; **109**: 1742–9.
 - 16 Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F, Serra J, Aguade S, Malagelada J-R. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1062–8.
 - 17 Passos MC, Tremolaterra F, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired reflex control of intestinal gas transit in patients with abdominal bloating. *Gut* 2005; **54**: 344–8.
 - 18 Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, Lorenzo C, Aguade S, Castell J, Malagelada JR. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005; **128**: 574–9.
 - 19 Burri E, Barba E, Huaman JW, Cisternas D, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada JR, Azpiroz F. Mechanisms of postprandial abdominal bloating and distension in functional dyspepsia. *Gut* 2014; **63**: 395–400.
 - 20 Azpiroz F, Hernandez C, Guyonnet D, Accarino A, Santos J, Malagelada JR, Guarner F. Effect of a low-flatulogenic diet in patients with flatulence and functional digestive symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2014; **26**: 779–85.
 - 21 Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, Scott MS, Simren M et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; **23**: 8–23.
 - 22 Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; **361**: 512–9.
 - 23 Harder H, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Reflex control of intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Am J Physiol* 2004; **286**: G89–94.
 - 24 Azpiroz F, Feinle C, Grundy D, Tack J. Gastric sensitivity and reflexes: basic mechanism underlying clinical problems. *J Gastroenterol* 2014; **49**: 206–18.
 - 25 Serra J, Villoria A, Azpiroz F, Lobo B, Santos J, Accarino A, Malagelada JR. Impaired intestinal gas propulsion in manometrically proven dysmotility and in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; **22**: 401–6.
 - 26 Accarino A, Azpiroz F, Malagelada J-R. Modification of small bowel mechanosensitivity by intestinal fat. *Gut* 2001; **48**: 690–5.
 - 27 Azpiroz F, Levitt M. Intestinal gas. In: Feldman M, Friedman LS, Brand LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 9th edn. Philadelphia, USA: Saunders, Elsevier, 2010: 233–40.
 - 28 Mego M, Bendezu A, Accarino A, Malagelada JR, Azpiroz F. Intestinal gas homeostasis: disposal pathways. *Neurogastroenterol Motil* 2015; **27**: 363–9.
 - 29 Harder H, Serra J, Azpiroz F, Passos MC, Aguade S, Malagelada J-R. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut* 2003; **52**: 1708–13.
 - 30 Pogrud RS, Steggerda FR. Influence of gaseous transfer between the colon and blood stream on percentage gas compositions of intestinal flatus in man. *Am J Physiol* 1948; **153**: 475–82.
 - 31 Sutalf LO, Levitt MD. Follow-up of a flatulent patient. *Dig Dis Sci* 1979; **24**: 652–4.

4. DISCUSIÓN

Los trabajos que componen esta tesis doctoral están enfocados al estudio de la fisiología del gas intestinal.

En nuestro primer trabajo determinamos el volumen de gas intestinal producido tras una comida rica en residuos fermentables como las alubias, con y sin lavado intestinal.

Observamos una gran diferencia entre el volumen de gas intestinal evacuado con y sin lavado, sin lavado sólo se evacuaron una cuarta parte del volumen total producido, demostrando que la homeostasis del gas intestinal es un proceso altamente dinámico, donde una gran proporción del gas producido por la fermentación bacteriana de los residuos de la comida se absorbe rápidamente a la sangre y/o se metaboliza por microorganismos que consumen gas, y sólo una proporción relativamente modesta se elimina por el ano.

La absorción del gas presente en la luz intestinal depende del gradiente de presión de cada gas y de su difusividad, la cual es particularmente alta para H_2 y para CO_2 , su consumo por los microorganismos del colon depende de la composición de la microbiota.

La falta de correlación observada entre el volumen de gas intestinal en los experimentos con y sin lavado, sugiriendo que la cantidad de gas que se produce en el intestino no influye sobre las vías de eliminación, es decir, la proporción de gas consumida por la microbiota intestinal es independiente de la velocidad de producción.

Los estudios de King,¹⁰⁹ con calorímetro de cuerpo entero en un intento de determinar la cantidad de H_2 eliminado por aliento en relación al H_2 eliminado de forma global (aliento más gas rectal) tanto en sujetos sanos como en

pacientes con SII, demostraron que la excreción total de H₂ fue mayor en pacientes con SII que en sujetos sanos, pero la excreción de H₂ en el aliento con respecto al H₂ total eliminado fue similar en ambos grupos.

Al realizar estudios pareados con y sin lavado, se pudo determinar la cantidad de gas eliminado por vías diferentes de la evacuación anal, no obstante con esta técnica no se pudo discriminar la proporción de gas que fue absorbida en sangre y la proporción de gas que fue consumida por los microorganismos del colon.

Siguiendo en la línea del efecto de la dieta sobre la producción de gas intestinal, en el segundo trabajo realizamos varios experimentos combinando dieta alta y baja en residuos fermentables, con ayunas y tras una comida rica en residuos fermentables.

Influencia de la dieta en la producción de gas intestinal:

Observamos un incremento en el volumen de gas intestinal producido en los experimentos con una precarga alta en residuos fermentables, con respecto a una precarga baja en residuos fermentables ambos en ayunas, demostrando que los residuos preexistentes en el colon producto de comidas previas ejercen efecto en la producción del gas intestinal.

Influencia de la comida en la producción de gas intestinal:

Tras una comida alta en residuos fermentables, en ambas precargas demostramos un incremento notable en la producción de gas intestinal, lo que es esperado. No obstante la producción de gas intestinal no fue tan diferente

como se cabría esperar para las diferentes precargas, sugiriendo que la fermentación bacteriana es un proceso saturable.

Nuestros resultados demuestran que la actividad metabólica de la microbiota intestinal aumenta notablemente durante las primeras horas tras la ingesta de sustratos fermentables no absorbibles, pero esta actividad persiste horas más tarde, aunque a un nivel más bajo que en la fase temprana, es decir la producción de gas intestinal en respuesta a una comida depende del contenido de residuos en el colon derivado de las comidas previas; ambos efectos son sumativos.

Retención de gas:

El intestino en sujetos sanos es capaz de propulsar grandes cantidades de gas, según la demanda y sin generar síntomas abdominales, demostrado en los estudios de Serra y col.⁷² Por el contrario los pacientes con SII mostraron una alteración de la propulsión y retención de gas con reproducción de sus síntomas habituales. Esta propulsión se vio alterada tanto en sujetos sanos como en pacientes con SII, con la coinfusión de lípidos en duodeno, sugiriendo un mecanismo regulador de la propulsión de gas intestinal mediado por los lípidos en la luz intestinal.⁷⁴

En nuestros trabajos observamos una importante retención de gas, con mínimo aumento del perímetro abdominal y desarrollo de síntomas, en los experimentos con precarga alta en residuos fermentables, tanto en ayunas como tras la ingesta; demostrando así una alteración del tránsito de gas intestinal mediado por los nutrientes frescos que llegan al intestino delgado y por los residuos ya existentes en el colon de días previos.

Los nutrientes en el intestino en el periodo postprandial, como los residuos en el colon derivados de ingestas anteriores, influyen tanto en la función intestinal (tránsito de gas) y en la sensibilidad (percepción de gas). Es decir, la tolerancia a la ingesta depende de la dieta previa.

La presencia de nutrientes en la luz intestinal genera un efecto modulador tanto en la motilidad como en la sensibilidad intestinal en sujetos sanos, por tanto es concebible que en pacientes con trastornos funcionales la ingesta de comida esté asociado a señales exageradas emitidas por el tracto gastrointestinal desencadenando sus síntomas.

El efecto de los residuos fermentables en la producción de gas intestinal depende del patrón individual de la microbiota colónica.

En el estudio de Wu y col.¹¹⁰ realizado en sujetos sanos, valoraron el efecto de la dieta alta/baja en grasa y alta/baja en residuos fermentables no absorbibles sobre la microbiota, no evidenciaron cambios en los enterotipos bacterianos de cada sujeto, pero si un cambio en la funcionalidad de las bacterias en función de la dieta. Por otro lado Manichanh y col.⁹⁶ en un estudio realizado tanto en sujetos sanos y pacientes con flatulencia como síntomas principal, mostraron diferencias en cuanto a la composición y estabilidad de la microbiota intestinal.

Ciertos componentes de algunos alimentos como el almidón, oligosacáridos y fibras vegetales se absorben de forma incompleta en el intestino delgado, llegando al colon como sustrato de la gran cantidad de bacterias que lo albergan, estos residuos son fermentados, liberando grandes cantidades de hidrógeno y dióxido de carbono. Por otro lado, otros grupos de microorganismos del colon en especial bacterias reductoras de sulfato,

bacterias acetogénicas y *archaea* metanogénicas, consumen una gran proporción de los gases producidos por la fermentación.

Las diferencias en la microbiota intestinal entre pacientes y sujetos sanos pueden explicar los cambios en la producción total del gas intestinal, estas diferencias también podrían afectar a funciones del intestino incluyendo sensibilidad y motilidad.

Estos hallazgos podrían justificar la mejoría sintomática de los pacientes con SII, al realizar una dieta baja en FODMAPS (oligo-di-monosacáridos fermentables y polioles).

En cuanto al método empleado, el lavado intestinal, se realizó mediante la perfusión de gas exógeno a una velocidad alta a nivel de yeyuno, a través de una sonda oro-yeyunal colocada previamente.

El gas exógeno infundido es una mezcla de N_2 , CO_2 , O_2 con presión parcial similar a la presión venosa, a fin de minimizar la difusión a través de la barrera sangre-intestino.

La mezcla de gas fue marcado con hexafluoruro de azufre (SF_6) un gas que no se absorbe, permitiendo así calcular la proporción de gas exógeno y endógeno en las muestras obtenidas.

Para validar la técnica, reproducimos el primer experimento en 6 pacientes los cuales presentaban como síntomas principales distensión abdominal y flatulencia, al finalizar el estudio se realizó un TAC abdominal (técnica validada en trabajos previos) y se calculó el volumen de gas, equivalente a nuestros cálculos de gas retenido total.

Como hemos comentado antes, una proporción substancial de sujetos con trastornos intestinales funcionales, incluso en la población general, se quejan de síntomas que son comúnmente atribuidos al gas, tales como, distensión y flatulencia. Los nuevos conocimientos arrojados por los estudios presentes pueden ayudar a clarificar la dinámica del gas intestinal en relación a estos síntomas, tomando en consideración diferentes factores que pueden influir en la homeostasis del gas intestinal y tolerancia, tales como motilidad intestinal, tránsito, sensibilidad y actividad microbiota.

5. CONCLUSIONES

1. La homeostasis del gas intestinal es un proceso altamente dinámico: una gran proporción del gas producido por la fermentación bacteriana de los residuos de la comida se absorbe rápidamente a la sangre y/o se metaboliza por microorganismos que consumen gas, y sólo una proporción relativamente modesta se elimina por el ano.
2. La cantidad de gas que se produce en el intestino no influye sobre las vías de eliminación, es decir, la proporción de gas consumida por la microbiota intestinal es independiente de la velocidad de producción.
3. La técnica de lavado intestinal mediante gas marcado permite calcular la cantidad de gas endógeno producido y el volumen de gas en la luz intestinal.
4. La actividad metabólica de la microbiota intestinal aumenta notablemente durante las primeras horas tras la ingesta de sustratos fermentables no absorbibles. Esta actividad persiste horas más tarde, aunque a un nivel más bajo que en la fase temprana.
5. La producción de gas intestinal en respuesta a una comida depende del contenido de residuos en el colon derivado de las comidas previas; los efectos de la ingesta reciente y de los residuos de la dieta previa son sumativos.
6. Tanto los nutrientes en el intestino en el periodo postprandial, como los residuos en el colon derivados de ingestas anteriores, influyen en la función intestinal (tránsito de gas) y en la sensibilidad (percepción de gas). Es decir, la tolerancia a la ingesta depende de la dieta previa.

7. El volumen de gas endógeno dentro del tubo digestivo depende del contenido de residuos fermentables en la dieta.

6. BIBLIOGRAFÍA

Reference List

1. Hedin PA, Adachi RA. Effect of diet and time of feeding on gastrointestinal gas productions in rats. 77 ed. J.Nutr: 1962:229-236.
2. Blair H, Dern R.J, Bates P.L. The measurement of volum of gas in the digestive tract. 149 ed. Am J Physiol: 1947:688.
3. Bedell GN, Marshall R, Dubois AB, Harris JH. Measurement of the volume of gas in the gastrointestinal tract: values in normal subjects and ambulatory patients. 35 ed. J Clin Invest: 1956:336-345.
4. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. 284(25) ed. N Engl J Med: 1971:1394-1398.
5. Perez F, Accarino A, Azpiroz F, MalageladaJ-R. Gas distribution within the human gut: effect of meals. 102 ed. Am J Gastroenterol: 2007:842-849.
6. Accarino A, Perez F, Azpiroz F, Quiroga S, alagelada JR. Abdominal distension results from caudoventral redistribution of contents. 136 ed. Gastroenterology: 2009:1544-1551.
7. Tomlin J, Lewis C, Read NW. Investigation of normal flatus production in healthy volunteers. 32 ed. Gut: 1991:665-669.
8. Levitt MD, Furne J, Olsson S. The relation of passage of gas and abdominal bloating to colonic gas production. 124 ed. Ann Intern Med: 1996:422-424.
9. Steggerda FR. Gastrointestinal gas following food consumption. 150 ed. Ann N Y Acad Sci: 1968:57-66.
10. Suarez FL, Adshead J, Furne JF, et al. Lactose maldigestion is not an impediment to the intake of 1500 mg calcium daily as dairy products. 68 ed. Am. J. Clin. Nutr.: 1998:1118.
11. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. 284(25) ed. N Engl J Med: 1971:1394-1398.
12. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. 284(25) ed. N Engl J Med: 1971:1394-1398.
13. Dunn AD, Thompson W. The carbon dioxide and oxygen content of stomach gas in normal persons. 31 ed. Arch. Intern. Med: 1923:1-8.

14. McNaught J. A case of dilatation of the stomach accompanied by the eructation of inflammable gas. 1 ed. Br. Med. J: 1980:470-472.
15. Hibbard JS. Gaseous distention associated with mechanical obstruction of the small intestine. 37 ed. Arch. Surg.: 1936:146-167.
16. Carter H.G. Explosion in the colon during electrodesiccation of polyps. 84 ed. Am J Surg: 1952:514.
17. Becker GL. Prevention of gas explosions in the large bowel during electrosurgery. 97 ed. Surg. Gynecol. Obstet: 1953:463.
18. Levy EI. Explosions during lower bowel electrosurgery. 88 ed. Am. J. Surg.: 1954:754.
19. Boreadis AG, Gershon-Cohen J. Aeration of the respiratory and gastrointestinal tracts during the first minute of neonatal life. 67 ed. Radiology: 1956:407-409.
20. Hood JH. Effect of posture on the amount and distribution of gas in the intestinal tract of infants. 2 ed. Lancet: 1964:107-110.
21. Poudroux P, Ergun GA, Shezhang L, Kahrilas PJ. Esophageal bolus imaged by ultrafast computerized tomography. 110 ed. Gastroenterology: 1996:1422.
22. Maddock WG, Bell JL, Tremaine MJ. Gastrointestinal gas. Observations on belching during anaesthesia, operations and pyelography; and rapid passage of gas. 130 ed. Ann. Surg: 1949:512-535.
23. Fordtran JS, Walsh JH. Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. 52 ed. J. Clin. Invest.: 1973:645.
24. Danhof IE, Douglas FC, Rouse MO. Mechanisms of intestinal gas formation with reference to carbon dioxide. 56 ed. South. Med. J.: 1963:768-776.
25. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. 284(25) ed. N Engl J Med: 1971:1394-1398.
26. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. 284(25) ed. N Engl J Med: 1971:1394-1398.
27. Levitt MD, French P, Donaldson RM Jr. Use of hydrogen and methane excretion in the study of the intestinal flora. 72 ed. J. Lab. Clin. Med (abstr): 1968:988.
28. Engel RR, Levitt MD. Intestinal trace gas formation in newborns (abstr). Amer Ped Soc Soc Ped Res Combined Program: 1970:266.

29. Smith HW, Crabb WE. The faecal bacterial flora of animals and man: its development in the young. 82 ed. *J. Path Bact*: 1961:53-66.
30. Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. 281 ed. *N. Engl. J. Med*: 1969:122.
31. Calloway DH, Murphy EL. The use of expired air to measure intestinal gas formation. 150 ed. *Ann NY Acad Sci*: 1968:82-95.
32. Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H₂ excretion after ingestion of complex carbohydrates. 92 ed. *Gastroenterology*: 1987:383-389.
33. Olesen M, Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Intestinal transport and fermentation of resistant starch evaluated by the hydrogen breath test. 48 ed. *Eur. J. Clin. Nutr*: 1994:692.
34. Schepach W, Bach M, Bartram P. Colonic fermentation of potato starch after a freeze-thaw cycle. 36 ed. *Dig. Dis. Sci*: 1991:1601.
35. Ravich W.J, Bayless TM, Thomas M. Fructose: Incomplete intestinal absorption in humans. 84 ed. *Gastroenterology*: 1983:26.
36. Levitt MD, Donaldson RM Jr. Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption. 75 ed. *J Lab Clin Med*: 1970:937-945.
37. Metz G, Gassull MA, Leeds AR, Blendis LM, Jenkins DJA. A simple by method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end expiratory samples. 50 ed. *Clin. Sci. Mol. Med*: 1976:237-240.
38. Wolin MJ. Fermentation in the rumen and human large intestine. 213 ed. *Science*: 1981:1463.
39. Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M. Insights into human colonic physiology obtained from the study of flatus composition. 272(5 pt 1) ed. *Am J Physiol*: 1997:1028-1033.
40. Carbonero F, Benefiel AC, Gaskins HR. Contributions of the microbial hydrogen economy to colonic homeostasis. 9 ed. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*: 2012:504-518.
41. Bond JH, Engel RR, Levitt MD. Methane production in man. 133 ed. *J. Exp. Med*: 1971:572.
42. Haines A, Metz G, Delaware J, Blendis LM, Wiggins H. Breath methane in patients with cancer of the large bowel. 2 ed. *Lancet*: 1977:481-483.
43. Levitt MD, Duane WC. Floating stools-flatus versus fat. 286 ed. *N. Engl. J. Med*: 1972:973.

44. Hungate RE, Fletcher DW, Dougherty RW. Microbial activity in the bovine rumen: Its measurements and relation to bloat. 3 ed. Appl. Microbiol.: 1955:161.
45. Moore JG, Jessop LD, Osborne DN. A gas chromatographic and mass spectrometric analysis of the odor of human feces. 93 ed. Gastroenterology: 1987:1321.
46. Suarez FL, Springfield J, Levitt MD. Identification of gases responsible for the odour of human flatus and evaluation of a device purported to reduce this odour. 43(1) ed. Gut: 1998:100-104.
47. Suarez FL, Springfield J, Levitt MD. Identification of gases responsible for the odour of human flatus and evaluation of a device purported to reduce this odour. 43(1) ed. Gut: 1998:100-104.
48. Levitt MD, Furne J, Springfield J, Suarez F, DeMaster E. Detoxification of hydrogen sulfide and methanethiol in the cecal mucosa. 104(8) ed. J Clin Invest: 1999:1107-1114.
49. Suarez F, Springfield J, Furne J, Levitt M. Differentiation of mouth versus gut as site of origin of odoriferous breath gases after garlic ingestion. 276(2 Pt1) ed. Am J Physiol: 1999:G425-G430.
50. Levitt MD. Volume and composition of human intestinal gas determined by means of an intestinal washout technique. 284(25) ed. N Engl J Med: 1971:1394-1398.
51. Beazell JM, Ivy AC. The quality of colonic flatus excreted by the normal individual. 8 ed. Amer J Dig Dis: 1941:128-129.
52. Kirk E. The quantity and composition of human colonic flatus. 12 ed. Gastroenterology: 1949:782-794.
53. Levitt MD, Lasser R, Schwartz J, Bond JH. Studies of a flatulent patient. 295 ed. N. Engl. J. Med: 1976:260-262.
54. Levitt MD, Berggren T, Hastings J, Bond JH. Hydrogen catabolism in the colon of the rat. 84 ed. J. Lab. Clin. Med: 1974:163.
55. Levitt MD, Bond JH, Levitt DG. Gastrointestinal gas. 2 ed. Johnson LR, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven: 1981:497-502.
56. Gruenberg JC, Batra SK, Priest RJ. Treatment of pneumatosis cystoides intestinalis with oxygen. 112 ed. Arch. Surg.: 1977:62-64.
57. Kawashiro T, Carles AC, Perry SF, Piiper J. Diffusivity of various inert gases in rat skeletal muscle. 359 ed. Pflugers. Arch.: 1975:231-251.
58. Jacobson LF, Noer RJ. The vascular pattern of the intestinal villi in various laboratory animals and man. 114 ed. Anat. Rec: 1952:85-101.

59. McIver MS, Redfield AC, Benedict EB. Gaseous exchange between the blood and the lumen of the stomach and intestines. 76 ed. *Am. J. Physiol.*: 1926:92-111.
60. Hamilton JD, Dawson AM, Webb J. Limitation of the use of inert gases in the measurement of small gut mucosal blood flow. 8 ed. *Gut*: 1967:509-521.
61. Biber B, Lundgren O, Svanvik J. The influence of blood flow on the rate of absorption of Kr from the small intestine of the cat. 89 ed. *Acta Physiol Scand*: 1973:227-238.
62. Kampp M, Lundgren O. Blood flow and flow distribution in the small intestine of the cat as analyzed by the Kr⁸⁵ wash-out technique. 73 ed. *Acta Physiol. Scand*: 1968:282-297.
63. Kampp M, Lundgren O, Sjostrand J. On the components of the Kr⁸⁵ wash-out curves from the small intestine of the cat. 72 ed. *Acta Physiol. Scand*: 1968:257-281.
64. Hulten L, Jodal M, Lindhagen J, Lundgren O. Blood flow in the small intestine of cat and man as analyzed by an inert gas washout technique. 70 ed. *Gastroenterology*: 1976:45-51.
65. Hulten L, Jodal M, Lindhagen J, Lundgren O. Colonic blood flow in cat and man as analyzed by an inert gas washout technique. 70 ed. *Gastroenterology*: 1976:36-44.
66. Coburn RF. Carbon monoxide uptake in the gut. 150 ed. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*: 1968:13-21.
67. Bond JH, Levitt DG, Levitt MD. Use of inert gases and carbon monoxide to study the possible influence of countercurrent exchange on passive absorption from small bowel. 54 ed. *J. Clin. Invest.*: 1974:1259-1265.
68. Bond JH, Levitt DG, Levitt MD. Quantitation of countercurrent exchange during passive absorption from the dog small intestine. 59 ed. *J. Clin. Invest.*: 1977:308-318.
69. Levitt MD, Levitt DG. Use of inert gases to study the interaction of blood flow and diffusin during passive absorption from the gastrointestinal tract of the rat. 52 ed. *J. Clin. Invest.*: 1973:1852-1862.
70. Ahren C, Haglund O. Mucosal lesions in the small intestine of the cat during low flow. 88 ed. *Acta Physiol. Scand.*: 1973:541-550.
71. Levitt DG, Bond JH, Levitt MD. Use of a model of small bowel mucosa to predict passive absorption. 239 ed. *Am. J. Physiol.*: 1980:G23-G29.
72. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. 115 ed. *Gastroenterology*: 1998:542-550.

73. Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. 48 ed. *Gut*: 2001:14-19.
74. Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in the irritable bowel syndrome. 123 ed. *Gastroenterology*: 2002:700-706.
75. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Mechanisms of intestinal gas retention in humans: impaired propulsion versus obstructed evacuation. 281 ed. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*: 2001:G138-G143.
76. Harder H, Serra J, Azpiroz F, Passos MC, Aguadé S, Malagelada J-R. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. 52 ed. *Gut*: 2003:1708-1713.
77. Villoria A, Azpiroz F, Soldevilla A, Perez F, Malagelada J-R. Abdominal accommodation: a coordinated adaptation of the abdominal walls to its content. 103 ed. *Am J Gastroenterol*: 2008:2807-2815.
78. Burri E, Cisternas D, Villoria A, et al. Accommodation of the abdomen to its content: Integrated abdomino-thoracic response. 24 ed. *Neurogastroenterol. Motil*: 2012:312.
79. Lasser RB, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. 293 ed. *N. Engl. J. Med.*: 1975:524.
80. Maxton DG, Martin DF, Whorwell PJ, et al. Abdominal distension in female patients with irritable bowel syndrome: Explorations of possible mechanisms. 32 ed. *Gut*: 1991:662.
81. Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal wall dystony associated with bloating. 130 ed. *Gastroenterology*: 2006:1062-1068.
82. Burri E, Barba E, Huamán JE. Mechanisms of postprandial abdominal bloating and distension in functional dyspepsia. *Gut*: 2013.
83. Barba E, Burri E, Accarino A, Cisternas D, Quiroga S, Monclus E, Navazo I, Malagelada JR, Azpiroz F. Abdominothoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. 48(4) ed. *Gastroenterology*: 2015:732-739.
84. Ritchie J. Pain from distention of pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. 14 ed. *Gut*: 1973:125.
85. Accarino A, Azpiroz F, Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. 108 ed. *Gastroenterology*: 1995:636.
86. Ohge H, Levitt MD. Gas intestinal. Edición 8. Capítulo 10 ed. *Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*, 2008:187-195.

87. Jaliwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome. A schematic review of randomized, controlled trials. 133 ed. *Ann. Int. Med.*: 2000:136.
88. Johnson AG. Controlled trial of metoclopramide in the treatment of flatulent dyspepsia. 2 ed. *BMJ*: 1971:25.
89. Van Outryve M, Milo R, Toussaint J, et al. Prokinetic treatment of constipation -predominant irritable bowel syndrome: A placebo-controlled study of cisapride. 13 ed. *J. Clin. Gastroenterol.*: 1991:49.
90. Caldarella M, Serra J, Azpiroz F. Stimulation of intestinal gas propulsion is the key to treat gas retention in functional patients. 118 ed. *Gastroenterology*: 2000:138A.
91. Hall GHJ, Thompson H, Strother A. Effects of orally administered activated charcoal on intestinal gas. 75 ed. *Am. J. Gastroenterol.*: 1981:192-196.
92. Ganiats TG, Noreross WA, Halverson AL, et al. Does Beano prevent gas? A double blind crossover study of oral alpha-galactosidase to treat dietary oligosaccharide intolerance. 39 ed. *J. Fam. Pract.*: 1994:441-445.
93. Brecevie L, Bosan-Kilibarda I, Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone. 14 ed. *J. Appl. Toxicol.*: 1994:207-211.
94. Lea R, Houghton LA, Calvert EL, et al. Gut focused hypnotherapy normalizes disordered rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. 17 ed. *Aliment. Pharmacol. Ther.*: 2003:635-642.
95. Azpiroz F. Intestinal gas. Edition 10th. Chapter 17. ed. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*: 2015:242-249.
96. Manichanh C, Eck A, Cuenca S, et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: Effect of diet. 63(3) ed. *Gut*: 2014:401-408.
97. Levitt MD, Furne J, Aeolus MR, et al. Evaluation of an extremely flatulent patient. Case report and proposed diagnostic and therapeutic approach. 11 ed. *Am. J. Gastroenterol.*: 1998:2276-2281.
98. Distrutti E, Salvioli B, Azpiroz F. Rectal function and bowel habit in irritable bowel syndrome. 99 ed. *Am. J. Gastroenterol.*: 2004:131-137.
99. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, et al. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. 130 ed. *Gastroenterology*: 2006:1412-1420.
100. Suarez FL, Furne JK, Springfield JR. Production and elimination of sulfur-containing gases in the rat colon. 274 ed. *Am. J. Physiol.*: 1998:G727-G733.

101. Suarez FL, Springfield J, Levitt MD. Identification of gases responsible for the odour of human flatus and evaluation of a device purported to reduce this odour. 43(1) ed. Gut: 1998:100-104.
102. Ohge H, Furne JK, Springfield J, et al. Effectiveness of devices purported to reduce flatus odor. 100 ed. Am. J. Gastroenterol: 2005:397-400.
103. Suarez FL, Furne J, Springfield J, et al. Failure of activated charcoal to reduce the release of gases produced by the colonic flora. 94 ed. Am. J. Gastroenterol: 1999:208-212.
104. Levitt M, Olsson S. Neumatosis cystoides intestinalis and high breath H excretions: Insights into the role of H₂ in this condition. 108 ed. Gastroenterology: 1995:1560-1565.
105. Christl SU, Gibson GR, Murgatroyd PR, Scheppach W, Cummings JH. Impaired hydrogen metabolism in pneumatosis cystoides intestinalis . 104 ed. Gastroenterology: 1993:392-397.
106. Florin TH. Alkyl halides, super H₂ production and the pathogenesis of pneumatosis cystoides coli. 41 ed. Gut: 1997:778-784.
107. Florin TH, Hills BA. Does counterperfusion supersaturation cause gas cysts in pneumatosis cystoides coli and can breathing heliox reduce them? 345 ed. Lancet: 1995:1220-1222.
108. Forgacs P, Wright TH, Wyatt AP. Treatment of intestinal gas cysts by oxygen breathing. 1 ed. Lancet: 1973:579-582.
109. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. 352 ed. Lancet: 1998:1187-1189.
110. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. 334(6052) ed. Science: 2011:105-108.

