

METANOGENÈSI I CÀNCER DE CÒLON

J. M. PIQUÉ I BADIA

L'interès en el gas intestinal és relativament recent per part dels gastro-enteròlegs. Ja es coneixen algunes aplicacions clíniques de l'anàlisi del gas intestinal i, en alguns casos, existeix una gran esperança de futur en la seva utilitat en el diagnòstic de les malalties digestives.

El gas intestinal està compost per dos components: en primer lloc, pel gas exogen, que entra a partir de la boca, i aquest gas exogen és, evidentment, el gas atmosfèric, 80 % de nitrogen i 20 % d'oxigen, i l'altre gas que trobem a l'interior del budell és el gas produït al seu interior, i aquest gas està compost fonamentalment per carbònic, hidrogen, metà i una altra petita quantitat d'altres gasos.

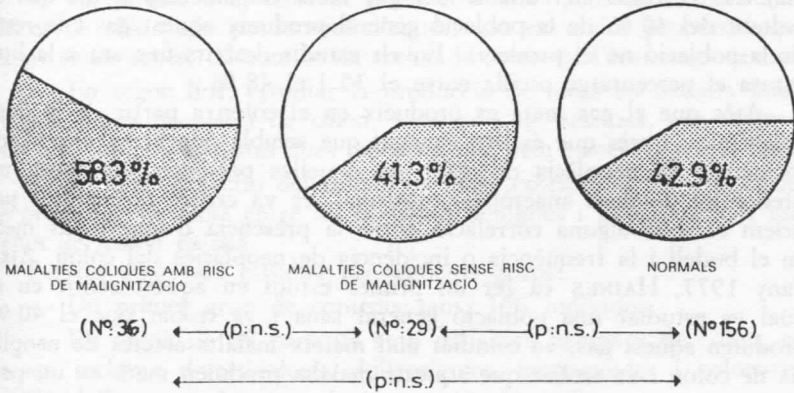
El carbònic es forma a l'interior del budell a partir de la interacció del bicarbonat amb l'àcid clorhídric, es forma també a partir de la flora bacteriana que hi ha a l'interior del budell, i també es troba a l'interior del budell a partir de la difusió des de la sang a la llum d'aquest.

L'hidrogen, en condicions basals, no es troba en cap segment del budell, solament quan l'individu ingereix carbohidrats no absorbibles i aquests carbohidrats arriben al budell gruixut; allà les bacteries intestinals els fermenten i produeixen aquest gas. El metà és un gas que es produeix enterament en el budell gruixut a partir de la flora anaeròbica, i així com en el cas de l'hidrogen hem trobat correlació entre la ingesta d'alguns substrats, fonamentalment carbohidrats, i la producció de l'hidrogen, aquesta mateixa correlació no s'ha pogut trobar en el cas del gas metà. Coneixem una única bactèria que és capaç de produir metà en l'intestí humà, que és una bactèria que es diu *Metanobactèria Ruminantium*, que és la principal responsable de la producció de metà en el budell dels rumiants.

Tots aquests gasos en general són expellits per l'anus, però una petita proporció es difonen a través de la paret del budell, passant a la sang, i són excretats per la respiració.

META I MALALTIES DEL CÒLON

□ CH₄ NO FORM.
 ▨ CH₄ FORM.



L'estudi del gas intestinal a partir de les anàlisis de la respiració van començar fa aproximadament 200 anys, però no va ésser fins l'any vint quan això va agafar un cert auge, quan es van començar a fer aquests primers mètodes de detecció respiratòria dels gasos produïts en el budell. De totes maneres, en aquest primer temps el mètode de recollecció del gas expirat es feia per un mètode de recollecció total i continuada, una mica complexa, i això va impedir que es rutinitzessin aquests estudis.

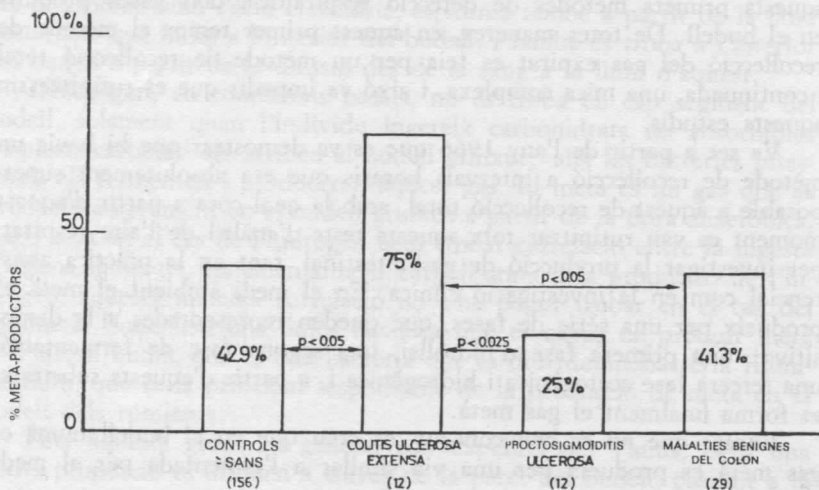
Va ser a partir de l'any 1966 que es va demostrar que hi havia un mètode de recollecció a intervals horaris que era absolutament superposable a aquest de recollecció total, amb la qual cosa a partir d'aquest moment es van rutinitzar tots aquests tests d'anàlisi de l'aire respirat, per investigar la producció de gas intestinal, tant en la pràctica assistencial com en la investigació clínica. En el medi ambient el metà es produeix per una sèrie de fases, que queden representades a la diapositiva; una primera fase d'hidròlisi, una segona fase de fermentació, una tercera fase acetogènica i hidrogènica i, a partir d'aquests substrats, es forma finalment el gas metà.

Encara que no és ben conegut, es creu que en el budell humà el gas metà es produeix per una via similar a l'esmentada per al medi ambient.

És conegut que aquest gas es forma en el budell humà a partir del segon any de la vida i que la seva producció s'estabilitza al voltant dels vuit-deu anys. Ja hem dit que no s'ha pogut trobar cap correlació entre la producció d'aquest gas i la ingesta d'algun substrat determinat. La majoria d'estudis en l'anàlisi del gas metà coincideixen a dir que al voltant del 40 % de la població general produeix aquest gas i la resta de la població no el produeix. En els estudis descrits fins ara a la literatura el percentatge oscilla entre el 35 i el 48 %.

Atès que el gas metà es produeix en el còlon a partir de la flora anaeròbica, i atès que és ben conegut que sembla que hi ha una major incidència de neoplàsia de còlon en aquelles persones que tenen un predomini de flora anaeròbica intestinal, es va creure que potser podríem establir alguna correlació entre la presència d'aquest gas metà en el budell i la freqüència o incidència de neoplàsies del còlon. Així, l'any 1977, HAINES va fer un primer estudi en aquest sentit en el qual va estudiar una població general sana i va trobar que el 40 % produïen aquest gas, va estudiar així mateix malalts afectes de neoplàsia de còlon i va trobar que aquests malalts produïen metà en un percentatge superior a la població general. Aquest primer estudi va deixar plantejades dues hipòtesis: és que hi ha una major incidència de càncer de còlon en aquelles persones que produeixen metà?, o bé és que la

**METANOGENESI I MALALTIES DEL CÒLON
POTENCIALMENT MALIGNES:
COLITIS ULCEROSA**



neoplàsia amb la seva presència en el budell condiciona canvis en la flora que transforma persones no formadores d'aquest gas en formadores? A partir d'aquest punt va sortir la motivació d'aquest treball que ara presentaré, en el qual els objectius van ser els següents:

— En primer lloc, esbrinar si en el nostre medi els malalts amb càncer de còlon són productors d'aquest gas en major proporció que les persones sanes, tal com havia trobat HAINES en l'àrea anglosaxona.

— En segon lloc, estudiar la producció de metà en malalts intervinguts d'una neoplàsia de còlon, resecats i no resecats, per intentar dilucidar quina d'aquestes dues hipòtesis que hem esmentat era la certa.

— Un altre objectiu del treball va ésser esbrinar si les diferències de producció de metà entre les malalties benignes i potencialment malignes del còlon existia.

Per tot això vam estudiar els següents grups:

— Un primer grup de controls sans, 156 individus.

— Un segon de 29 pacients amb malalties benignes de còlon, on es van incloure diverticulosis, dolicosigmes, hemorroides i colopaties funcionals.

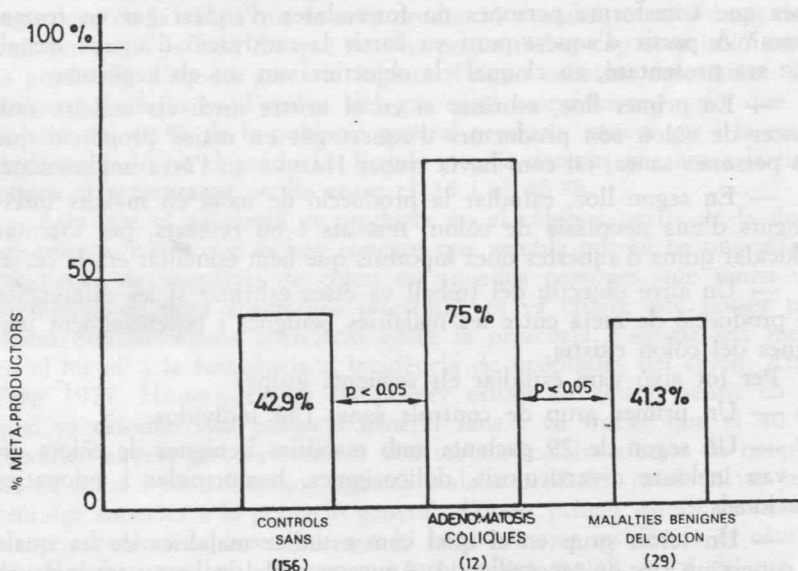
— Un tercer grup en el qual vam estudiar malalties de les quals es coneix un risc de cancerificació. Aquestes malalties que vam incloure en aquest grup van ser dotze adenomatosis còliques i vint-i-quatre colitis ulceroses. Les colitis ulceroses les vam dividir en colitis ulceroses extenses i proctosigmoïditis. Vam fer aquesta distinció perquè és ben conegut que l'extensió d'aquesta malaltia inflamatòria sembla correlacionable amb la incidència a llarg termini de càncer de budell.

— L'altre grup estudiat va ser el de 47 malalts que tenien càncer de còlon, i dintre d'aquests també vam fer una divisió entre els malalts abans de ser intervinguts de la neoplàsia i els malalts que ja havien estat intervinguts (43), alguns d'ells resecada la neoplàsia (36) i altres als quals no va ser factible la resecció (7).

Els mètodes utilitzats per determinar la producció de gas metà van ser els mètodes de «Breath-test», ja validats per altres autors prèviament. El mètode és molt senzill; el pacient fa una espiració forçada a través d'un tub, que té 1,70 metres de llarg, i al final d'aquesta espiració forçada manté una certa apnea, mentre tapa amb la llengua el forat proximal d'aquest tub, moment que aprofita l'investigador per aspirar amb una xeringa, adosada a la part proximal, 50 cm³ d'aire d'aquesta part proximal del tub, que correspon a l'últim aire exhalat pel pacient i per tant a l'aire alveolar.

Simultàniament es prenia sempre una mostra de l'aire ambient, per poder correlacionar després la quantitat de metà que hi havia en aquest aire ambient.

**METANOGENÈSI I MALALTIES DEL CÒLON
POTENCIALMENT MALIGNES:
ADENOMATOSIS CÒLIQUES**



Els malalts, per fer aquesta prova, restaven en dejú i sense fumar i en un estat de relatiu repòs. Es van excloure totes aquelles persones o malalts que en el temps previ de quinze dies havien pres antibiòtics, laxants o se'ls haguessin posat enemes, situacions que sabem que alteren la flora bacteriana del budell i per tant poden modificar la producció de gas.

Les mostres recollides es van analitzar per cromatografia de gasos i es va quantificar el gas metà per comparació de la corba que obteníem amb el gas expellit pel malalt i la que obteníem amb el registre d'un patró estàndard de gas metà.

Es van considerar productors de gas metà aquells individus que produïen una part per milió més que la que normalment trobàvem a l'aire ambient, que oscil·lava entre una i tres parts per milió.

Aquí veiem les corbes que obteníem, a la dreta una corba d'un pacient amb càncer de còlon, el qual té vint parts per milió, que és la unitat amb què mesuràvem la concentració de metà i aquí la corba del metà que trobàvem a l'aire ambient d'una de les investigacions. Els resultats que vam obtenir amb aquest estudi van ser els següents:

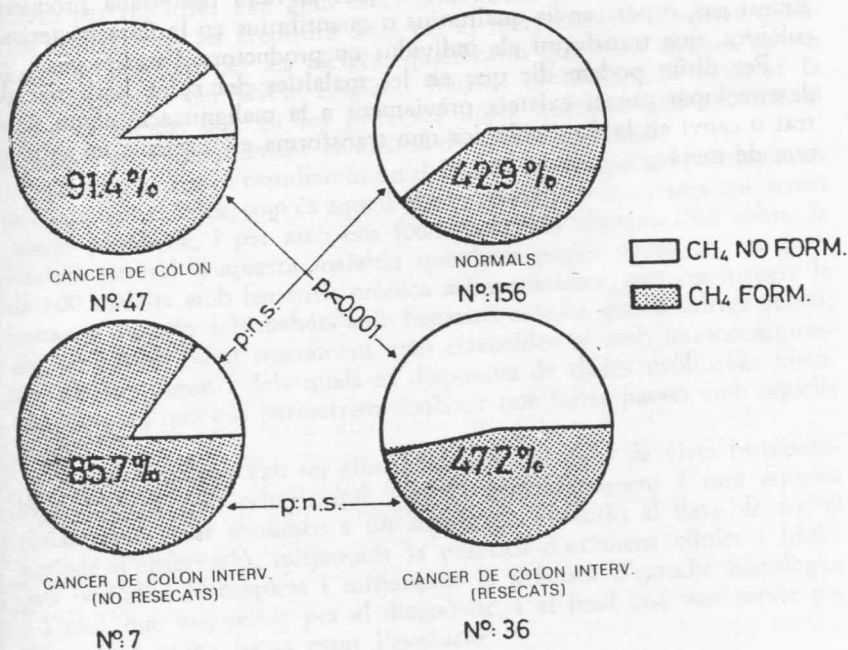
Les persones sanes vam trobar que produïen metà en un percentatge del 42,9 %, és a dir, un percentatge molt similar al que han trobat els altres autors en altres ambients.

Els malalts amb malalties del còlon sense risc de malignització, produïen metà en un percentatge del 41,3 %, és a dir, pràcticament superposable en el de les persones sanes.

Per al contrari, els malalts amb malalties del còlon amb risc de malignització produïen metà en un percentatge superior, 58,3 %, però no vam obtenir significació estadística en comparar aquest grup amb els altres grups que figuren a la diapositiva.

En dividir aquest grup de malalties del còlon potencialment malignes en les dues malalties que l'havien integrat, és a dir els pòlips i les colitis ulceroses, vam obtenir els següents resultats: els malalts afectes de poliposi van ser productors de metà en un 75 %, percentatge estadísticament diferent al de la població sana; hem de dir, en aquest punt, que els tres malalts que no van ser productors de metà van correspondre a malalts que tenien un pòlip únic de menys d'un centímetre i pediculat, circumstàncies totes elles que han vingut definides com de baix risc per malignització d'un pòlip. Quan vam estudiar per separat les

META I CANCER DE CÒLON (II)



colitis ulceroses vam obtenir el següent resultat: els malalts que estaven afectes de colitis ulcerosa extensa van resultar ser productors de metà en un 75 %, percentatge diferent estadísticament de la població sana i també d'aquells malalts afectes de colitis ulcerosa que només englobava el recte i el sigmoide.

Quant al grup de malalts amb càncer de còlon vam obtenir que el 91,4 % d'aquests malalts eren productors de metà, és a dir un percentatge extraordinàriament elevat, molt diferent i estadísticament significatiu respecte al grup de controls sans.

Quan vam mirar els malalts als quals s'havia resecat la neoplàsia vam veure que eren formadors de metà el 47,2 %, és a dir, un percentatge molt similar a la població general i estadísticament diferent als malalts amb càncer de còlon abans d'intervenir-los la neoplàsia. Per al contrari, els malalts als quals no havia estat possible resecar la neoplàsia continuaven essent productors de metà en un percentatge pràcticament igual que els malalts amb càncer de còlon als quals encara no se'ls hi havia resecat.

Tot això creiem que ens permet concloure que el càncer de còlon no sembla que tingui una major incidència en persones formadores de metà i sí, per al contrari, el càncer de còlon sembla influir en la producció de metà per algun d'aquests dos mecanismes, ja sigui per l'aparició d'algun substrat a partir del qual la flora bacteriana produeixi aquest gas, o per canvis qualitatius o quantitativs en la flora bacteriana colònica, que transformi els individus en productors d'aquest gas.

Per últim podem dir que en les malalties del còlon amb risc de desenvolupar càncer existeix prèviament a la malignització algun substrat o canvi en la flora colònica que transforma els pacients en productors de metà.