



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



INTOLERANCIA A LA LACTOSA



MARÍA BELÉN SANZ PINAZO

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Revisión bibliográfica



Alumna:
María Belén Sanz Pinazo

Tutora:
María Luisa Calonge Castrillo

Sevilla, julio de 2019

RESUMEN:

La intolerancia a la lactosa es un conjunto sintomático caracterizado por problemas digestivos que aparecen como consecuencia de la malabsorción/maldigestión de lactosa. Es una patología que tiene diferentes orígenes, siendo la más común la hipolactasia de tipo adulto o lactasa no persistente. Se caracteriza por la pérdida progresiva de la actividad de la enzima lactasa en individuos genéticamente predispuestos a ello. Como resultado, diferenciamos población con lactasa no persistente y con lactasa persistente. Tiene una alta prevalencia a nivel mundial y hoy en día supone un problema para aquellas personas que la padecen ya que la lactosa es un azúcar que no solo se encuentra en la leche y en sus derivados, también podemos encontrarla en otros alimentos de consumo diario y como excipiente de algunos medicamentos.

En esta revisión bibliográfica se ofrece una visión general sobre la intolerancia a la lactosa, comenzando con el estudio de la regulación de la expresión de la lactasa y las mutaciones que provocan la aparición de individuos lactasa persistentes. Se describen las principales diferencias entre intolerancia a la lactosa y malabsorción/maldigestión de lactosa. Se detalla la fisiopatología y los síntomas propios de la intolerancia a la lactosa, tales como dolor abdominal, flatulencias, vómitos y diarrea entre otros. También se enumeran los tipos de intolerancia a la lactosa que existen, resaltando el tipo más común hoy en día. Se explican los diferentes métodos de diagnóstico utilizados en la actualidad, así como los resultados que hacen que cada prueba sea positiva. Por último, se analizan los diferentes tratamientos o alternativas existentes para paliar los síntomas.

Palabras clave: Intolerancia a la lactosa, malabsorción de lactosa, lactasa, lactasa no persistente.

ABREVIATURAS:

- **A:** Adenina
- **ADN:** Ácido desoxirribunucleico.
- **C:** Citosina
- **CLD:** Déficit congénito de lactasa.
- **EDO:** Excipientes de declaración obligatoria.
- **Factor de transcripción OCT-1:** Factor de transcripción-1 unido a octámero.
- **G:** Guanina
- **Gen LCT:** Gen que codifica la enzima lactasa.
- **GLUT (Glucose Transporters):** Proteínas facilitadoras del transporte de glucosa.
- **GOD:** Glucosa oxidasa.
- **HPTA:** Hipolactasia tipo adulto.
- **LPH:** Lactasa-floricina-hidrolasa.
- **MCM6:** Minicromosoma de mantenimiento del complejo 6.
- **T:** Timina
- **SCFA:** Ácidos grasos volátiles de cadena corta.
- **SGLT (Sodium-Glucose Transporters):** Transportadores de glucosa asociados a sodio.
- **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- **VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE:

1. Introducción	5
1.1. Diferencias entre intolerancia y alergia alimentaria	6
1.2 La lactosa: fuentes y metabolismo	8
1.3 Epidemiología de la intolerancia a la lactosa: prevalencia de individuos con lactasa no persistente e individuos con lactasa persistente.....	10
1.4 Problemática e importancia de la intolerancia a la lactosa	13
2. Objetivos de la revisión	14
3. Metodología	15
4. Resultados y discusión	15
4.1 Regulación de la expresión del gen de la lactasa	15
4.2 Diferencia entre malabsorción/maldigestión de lactosa e intolerancia a la lactosa	17
4.3 Fisiopatología y síntomas característicos de la Intolerancia a la lactosa	18
4.4 Tipos de intolerancia a la lactosa	21
4.4.1 Intolerancia de tipo primaria	21
4.4.2 Intolerancia de tipo secundaria	22
4.5 Métodos de diagnóstico de la intolerancia a la lactosa	23
4.6 Tratamiento de la intolerancia a la lactosa	27
4.6.1 Estrategias relacionadas con el consumo de leche y productos lácteos	28
4.6.2 Consumo de productos bajos en lactosa o sin lactosa	30
4.6.3 Uso de lactasa exógena	32
4.6.4 Uso de probióticos	33
5. Conclusiones	34
6. Bibliografía	36

1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos años, los síntomas adversos relacionados con la ingesta de lactosa, un azúcar presente en la dieta diaria del ser humano, han captado la atención de la comunidad científica y de la población en general. Aunque desde hace mucho tiempo se sabía que tras la ingesta de leche algunos individuos presentaban síntomas de enfermedad gastrointestinal, no ha sido hasta hace 50 años que la intolerancia a la lactosa se ha reconocido y analizado científicamente (Harrington and Mayberry, 2008).

La leche es un componente fundamental de la dieta en humanos con un importante valor nutritivo, ya que además de proteínas, grasas, vitaminas y minerales contiene carbohidratos como la lactosa y otros oligosacáridos, que favorecen el desarrollo de bacterias probióticas en el intestino de los recién nacidos, protegiéndoles de posibles infecciones (Bode, 2012). Para los mamíferos recién nacidos es el único nutriente y, además es un alimento muy completo para los adultos. Sin embargo, no todos pueden tolerarlo, manifestándose esta intolerancia especialmente en los adultos (Fassio et al., 2018).

La **intolerancia a la lactosa** es una sintomatología principalmente digestiva que aparece debido a la imposibilidad de digerir la lactosa. La causa es el déficit de la enzima lactasa, encargada de hidrolizar la lactosa en azúcares más simples para que puedan ser absorbidos y utilizados como fuente de energía (Fundación Española del Aparato Digestivo, 2019). Las concentraciones de lactasa en el organismo son máximas en el momento del nacimiento y disminuyen tras el destete, pudiendo llegar a desaparecer totalmente en los adultos, lo que provoca problemas en la digestión y absorción de este azúcar (Goh et al., 2018).

Evolutivamente, la mayoría de los mamíferos alcanzan el pico máximo de actividad de lactasa después del nacimiento cuando únicamente se alimentan de leche, es decir, durante la lactancia. Por lo general, en los seres humanos, una vez se produce el destete, la actividad de la lactasa disminuye entre el 5 y el 10%, pero persiste a lo largo de la vida, lo que nos permite ser los únicos mamíferos que podemos seguir digiriendo lactosa durante la edad adulta (Amiri et al., 2015). Sin embargo, esto no siempre ha sido así.

Durante milenios, el ser humano tras la lactancia, al igual que los demás mamíferos, se alimentaba de plantas, frutas, cereales y productos cárnicos que conseguía directamente o con la caza, dejando de consumir productos lácteos. En el Neolítico (hace unos 10.000 años), tras el desarrollo de la agricultura y la ganadería, el ser humano comenzó a alimentarse también de leche y sus derivados. Es decir, no todos los individuos eran intolerantes a la lactosa y algunos podían tolerarla en la edad adulta. Esto supuso un avance en la evolución ya que, además de lactosa, la leche aportaba otros nutrientes fundamentales, como el calcio y la vitamina D (Infante et al., 2008).

Como consecuencia, en la población dependiendo de la capacidad de los individuos para digerir la lactosa, encontramos dos grupos: i) **individuos con lactasa persistente**, es decir, aquellos en los que su ADN ha sufrido una mutación que mantiene activo el gen de la lactasa durante la edad adulta y pueden tolerar la lactosa; ii) **individuos con lactasa no persistente**, aquellos que no mantienen activo el gen de la lactasa y desarrollan intolerancia a la lactosa (Di Rienzo et al., 2013).

1.1 Diferencias entre intolerancia y alergia alimentaria.

En general, una **intolerancia alimentaria** es una respuesta clínica anormal a un alimento producida por un mecanismo digestivo y no por un mecanismo inmunológico (Ruiz Sánchez et al., 2018).

En las intolerancias alimentarias la aparición de síntomas y su intensidad son dependientes de la dosis, es decir, dependiendo de la cantidad de sustancia ingerida. Estas, pueden incluir respuestas de diferentes tipos:

- Respuestas farmacológicas: ocurren tras la absorción de grandes cantidades de sustancias que se encuentran en los alimentos y no son correctamente metabolizadas, dando lugar a las manifestaciones clínicas.
- Respuestas metabólicas: hay un déficit de una o varias sustancias enzimáticas necesarias para la metabolización del alimento. Este sería el caso de la intolerancia a la lactosa.
- Respuestas indeterminadas, es decir, aquellas donde su mecanismo no está definido o puede ser múltiple (Ruiz Sánchez et al., 2018).

Una **alergia alimentaria** es una respuesta clínica producida por el sistema inmunológico cuando este reacciona con una sustancia conocida como alérgeno, que generalmente en individuos sanos es inofensiva y no produce ningún daño. Como resultado de la exposición al alérgeno, se producen anticuerpos para reaccionar con estas sustancias que no son reconocidas por el organismo (Australasian society of clinical immunology and allergy, 2019). En este caso los síntomas aparecen inmediatamente después de la exposición al alérgeno pudiendo variar de leves a severos. Algunos síntomas pueden ser: urticaria, hinchazón de labios, ojos o cara, vómitos, sibilancias y anafilaxia (Australasian society of clinical immunology and allergy, 2019). Por ejemplo, una reacción alérgica a la leche puede ser incluso mortal si la persona toma una pequeña cantidad de leche o productos lácteos, mientras que la intolerancia a la lactosa no es mortal y normalmente pequeñas cantidades no suelen producir síntomas digestivos.

Normalmente, la intolerancia a la lactosa ocurre con mayor frecuencia durante la adolescencia o la edad adulta, mientras que la alergia alimentaria ocurre con mayor frecuencia en el primer año de vida (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019).

Las principales diferencias entre intolerancia alimentaria y alergia alimentaria se resumen en la **Tabla 1**:

	INTOLERANCIA ALIMENTARIA	ALERGIA ALIMENTARIA
MECANISMO DE ACCIÓN	Sistema digestivo	Sistema inmunológico
SÍNTOMAS	Dosis-dependientes	No dosis-dependientes
FRECUENCIA	Alta	Baja
RAPIDEZ DE APARICIÓN	Horas	Minutos
GRAVEDAD	Moderada	Grave-letal
EDAD DE INICIO	Adolescencia-Adultez	Infancia

Tabla 1: Principales diferencias entre intolerancia alimentaria y alergia alimentaria.

1.2 La Lactosa: fuentes y metabolismo.

La lactosa es un disacárido formado por la unión de una molécula de D-glucosa y otra de D-galactosa a través de un enlace $\beta(1\rightarrow4)$ glucosídico (**Figura 1**). Es el azúcar predominante en la leche de los mamíferos y sus derivados como la mantequilla y el queso, entre otros. La lactosa se obtiene a partir del suero lácteo y se utiliza en la elaboración de productos dietéticos, como excipiente en algunos fármacos y como sustituto de la sacarosa (La Orden Izquierdo et al., 2011).

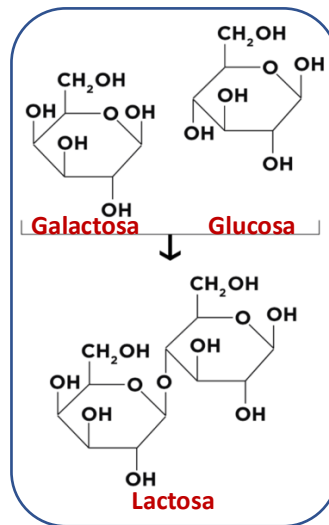


Figura 1: Molécula de lactosa formada por la unión de una molécula de galactosa y otra de glucosa. (Modificada de Szilagyi and Ishayek, 2018).

La leche humana contiene aproximadamente 70 g/L (7%) de lactosa que proporciona gran parte de las calorías necesarias para el neonato, además contiene galacto-oligosacáridos que favorecen el desarrollo de la microbiota beneficioso en los recién nacidos (Bode, 2012). El neonato utiliza la glucosa y la galactosa principalmente para obtener energía, aunque la galactosa también tiene otras múltiples funciones, como por ejemplo la formación de moléculas estructurales utilizadas en: la comunicación entre las células, funciones inmunológicas, la estabilización del epitelio y el desarrollo neurológico (Szilagyi and Ishayek, 2018).

Los seres vivos no pueden absorber la lactosa como tal, necesitan hidrolizarla primero en glucosa y galactosa, que sí son absorbidos por el epitelio intestinal. Su metabolismo es realizado por una enzima especializada llamada **lactasa-florizina hidrolasa (LPH)**, comúnmente conocida como lactasa. La lactasa es una β -galactosidasa que se localiza principalmente en la superficie de las microvellosidades de los enterocitos del intestino delgado (**Figura 2**) (Fassio et al., 2018).

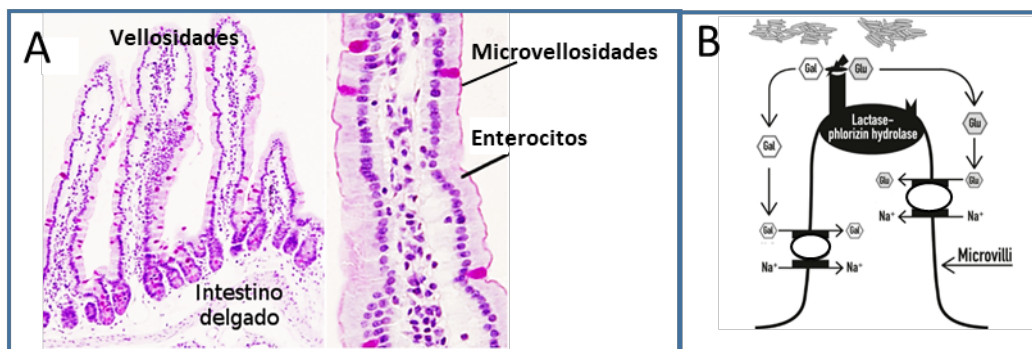


Figura 2: A. Corte histológico del intestino delgado donde se observan las vellosidades, los enterocitos y las microvellosidades (Modificada de Megías et al., 2017). **B. La lactasa de las microvellosidades hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa que son absorbidas hacia la sangre** (Modificada de Fassio et al., 2018).

En el enterocito se sintetiza la preprolactasa, una forma precursora de la lactasa que, tras una serie de transformaciones, se convierte en la enzima lactasa activa (Di Rienzo et al., 2013).

Una vez que la enzima lactasa hidroliza el enlace β -glucosídico se liberan glucosa y galactosa que posteriormente van a absorberse (Silverthorn, 2014). Para la absorción intestinal de glucosa y galactosa existen dos mecanismos que permiten el transporte transepitelial de los azúcares: los transportadores de glucosa asociados a sodio o **SGLT-1 (Sodium-Glucose Transporters)** localizados en la membrana apical o luminal de los enterocitos y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa **GLUT-2 (Glucose Transporters)** localizadas en la membrana basolateral (**Figura 3**) (Silverthorn, 2014).

Los **transportadores SGLT-1** permiten el paso de glucosa y galactosa en contra de su gradiente de concentración aprovechándose del movimiento del sodio (Na^+) a favor de

su gradiente electroquímico (Silverthorn, 2014). Además, se ha descrito que tras una carga alta de glucosa el transportador GLUT-2, normalmente localizado en la membrana basolateral, también puede expresarse en la membrana apical y ayudar a la absorción de los azúcares (Kellett and Brot-Laroche, 2005).

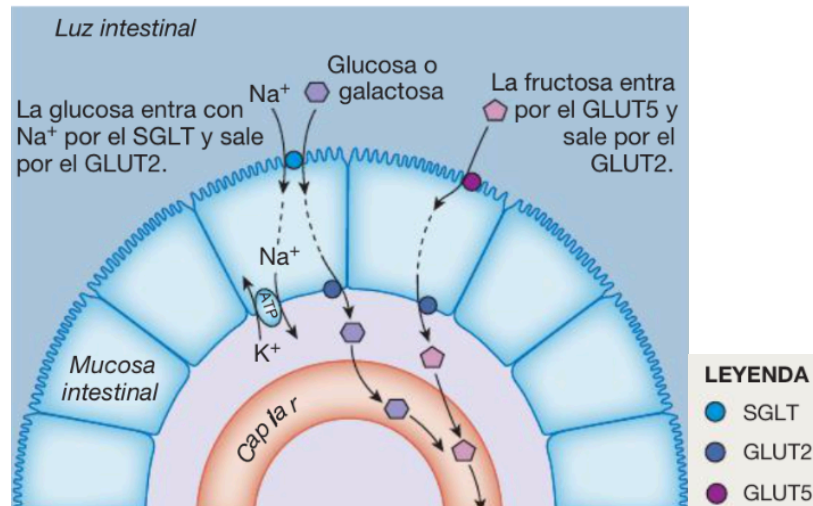


Figura 3. La glucosa y la galactosa atraviesan la membrana apical gracias al transportador SGLT1 y pasan a la sangre a través de la membrana basolateral por el transportador GLUT2 (Modificada de Silverthorn, 2014).

1.3 Epidemiología de la intolerancia a la lactosa: prevalencia de individuos con lactasa no persistente e individuos con lactasa persistente.

La intolerancia a la lactosa es un trastorno que tiene una prevalencia variable dependiente del grupo étnico, sexo y edad (Fassio et al., 2018). Mundialmente se estima que alrededor de dos tercios de la población adulta padece este trastorno (**Figura 4**). Principalmente se presenta en individuos asiáticos, afectando entre el 90 y 100% de su población. Seguidamente afecta al 80% de africanos y árabes, mientras que solo afecta al 15% de la población europea. Dentro de la población europea la prevalencia es mayor en los países mediterráneos, situando a España en la zona intermedia, ya que el 35% de la población adulta española padece intolerancia a la lactosa. Es menor en los países del norte de Europa, afectando entre el 0 y el 10% (Fernández, 2017).

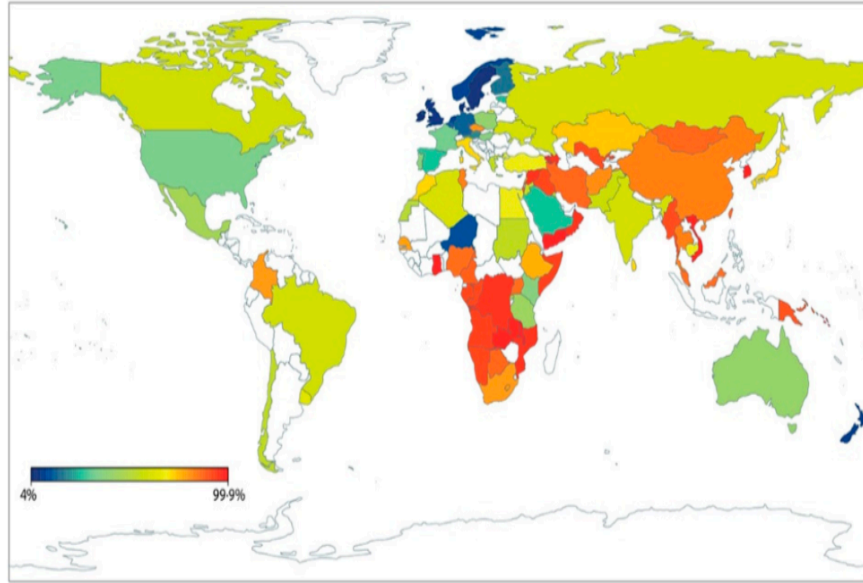


Figura 4: Representación de la distribución geográfica de población con intolerancia a la lactosa. Los tonos azules indican individuos lactasa persistente y los tonos rojos lactasa no persistente (Modificado de Szilagyí and Ishayek, 2018).

Esta diversidad geográfica puede explicarse con la hipótesis de la aparición de una mutación que sobreexpresa la enzima lactasa dando lugar a individuos con lactasa persistente los cuales se localizan principalmente en la población del norte de Europa, explicando así la baja prevalencia de intolerancia a la lactosa en esa zona geográfica (Ugidos-Rodríguez et al., 2018). Aunque se pensaba que la mutación se inició en el norte de Europa, otros autores afirman que surgió por primera vez en el sudeste y en la Europa mediterránea (Itan et al., 2009) **(Figura 5)**. Fue en esta zona donde se estima que primero llegó la época Neolítica, los agricultores y ganaderos empezaron a consumir productos lácteos y aparecieron los primeros individuos con lactasa persistente (Itan et al., 2009).

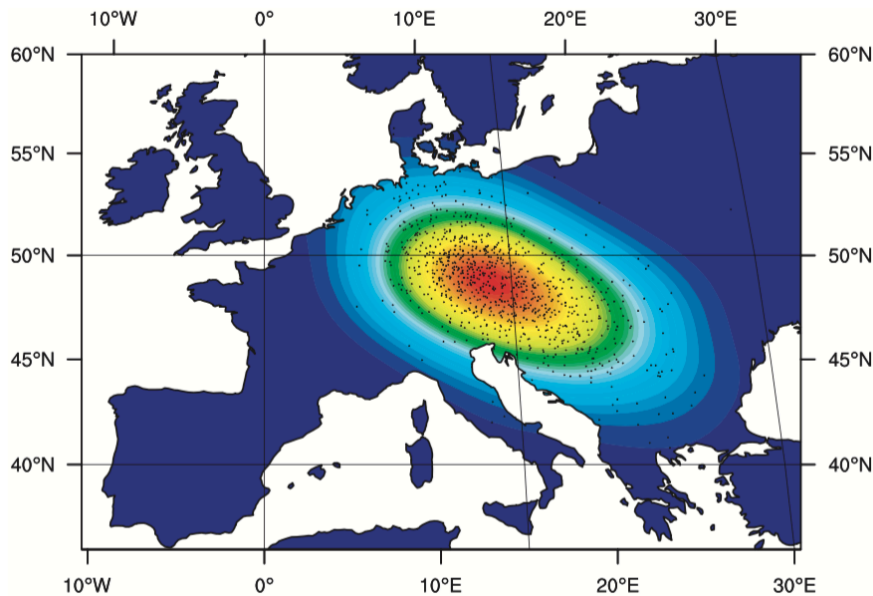


Figura 5: Mapa europeo donde se muestra la zona geográfica de aparición de individuos con lactasa persistente (Modificada de Itan et al., 2009)

Posteriormente, se produjo una expansión de los agricultores y ganaderos al resto de Europa y se extendió la población con lactasa persistente (Itan et al., 2009).

La mutación en el norte de Europa fue favorecida por la evolución y dotó a sus portadores de ventajas para la supervivencia (Di Rienzo et al., 2013), explicando el alto consumo de leche en su dieta ya que supone una gran fuente de vitamina D para una población que, debido al clima, tiene dificultades para obtenerla por el efecto de las radiaciones ultravioletas del sol (Ugidos-Rodríguez et al., 2018). En la población del sur de Europa, como es el caso de España, esta evolución fue menor, ya que el buen clima de esta zona permite obtener vitamina D de las radiaciones ultravioletas, y no es necesario consumir tanta cantidad de productos lácteos. Como resultado, en esta zona hay una mayor prevalencia de individuos con lactasa no persistente (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

A parte de esta relación entre intolerancia a la lactosa y distribución geográfica, es importante conocer la prevalencia de esta patología no solo en función de la zona donde habitan sino también en función de su raza, lo que también podría estar relacionado con los cambios genéticos ocurridos durante la evolución (**Tabla 2**) (Binder, 2015). Se confirma que la población de raza blanca del norte de Europa y América es la que tiene

menor prevalencia de déficit de lactasa y, los africanos de raza negra y los asiáticos son los que presentan mayor prevalencia. Los americanos de raza negra, nativos y mexicanos, y los mediterráneos presentan una prevalencia intermedia con un amplio rango de variabilidad (Binder, 2015).

GRUPO ÉTNICO	PREVALENCIA DÉFICIT DE LACTASA (%)
NORTE EUROPEOS	5-15
MEDITERRÁNEOS	60-85
AFRICANOS DE RAZA NEGRA	85-100
AMERICANOS DE RAZA NEGRA	45-80
AMERICANOS DE RAZA BLANCA	10-25
AMERICANOS NATIVOS	50-95
MEXICANOS AMERICANOS	40-75
ASIÁTICOS	90-100

Tabla 2: Prevalencia del déficit de lactasa en la población mundial según el grupo étnico o raza (Modificada de Binder, 2015).

1.4 Problemática e importancia de la intolerancia a la lactosa.

Como hemos descrito en el apartado anterior, la intolerancia a la lactosa es un trastorno que afecta a gran parte de la población mundial incluyendo un porcentaje relativamente alto de la población española. Representa un problema poco diagnosticado a pesar de los síntomas que presenta, en comparación con otros problemas alimentarios, como la enfermedad celiaca y otras alergias alimentarias (Fassio et al., 2018).

Por otro lado, supone un gran problema ya que la lactosa es difícil de evitar pues no solo se encuentra en la leche y los productos lácteos, sino también está presente en otros muchos productos de consumo diario como pueden ser (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019):

- Galletas, cereales y chocolates.

- Panes y productos horneados.
- Sopas y cremas.
- Embutidos y otros productos cárnicos.
- Salsas.
- Caramelos y golosinas.
- Patatas fritas y otros snacks.

Además, está presente en algunos medicamentos donde se utiliza como excipiente. De acuerdo con la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, y el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, se establece que los excipientes de declaración obligatoria (EDO) y la información que les acompaña deben aparecer en el etiquetado, en el prospecto y en la ficha técnica del medicamento. La lactosa forma parte de este grupo de excipientes de declaración obligatoria (EDO) y como tal debe ser correctamente señalada (AEMPS, 2019).

2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la intolerancia a la lactosa, un síndrome que afecta a gran parte de la población mundial.

Para ello describiremos: i) la regulación de la expresión del gen de la lactasa; ii) las diferencias entre malabsorción/maldigestión de lactosa e intolerancia a la lactosa iii) la fisiopatología y los síntomas característicos de la intolerancia a la lactosa; iv) los diferentes tipos de intolerancia a la lactosa; v) los métodos de diagnóstico comúnmente utilizados; vi) los diferentes tratamientos utilizados y que están siendo sometidos a debate por los distintos investigadores del tema.

3. METODOLOGÍA.

Se han realizado búsquedas en bases de datos como PUBMED (NCBI), CIMA y SCIELO, utilizando las siguientes palabras clave: “Lactose AND/OR Lactose intolerance AND/OR Intolerance AND/OR Probiotics AND/OR Lactose non persistence”, entre otros. A través de estas bases de datos se han conseguido numerosos artículos y revisiones de las que se ha podido obtener información relevante sobre el tema. Se han seleccionado las revisiones de los últimos 5-10 años publicadas en revistas de prestigio reconocido. También se han revisado algunos artículos cuyas aportaciones originales son relevantes para el tema en estudio.

Además, se han visitado numerosas páginas web de asociaciones y fundaciones relacionadas con el tema. Algunos ejemplos son: Asociación de intolerantes a la lactosa España (adilac), Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), Australasian society of clinical immunology and allergy (ascia), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH) y American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAA).

Por último, se han revisado algunos libros de texto de Fisiología Humana y de Medicina Interna.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 Regulación de la expresión del gen de la lactasa.

El gen que codifica la enzima lactasa (gen LCT) (**Figura 6**) se encuentra en humanos en el cromosoma 2 (2q21) y es idéntico tanto en individuos con lactasa persistente como en individuos con lactasa no persistente. Este gen LCT, está modulado por el gen MCM6 (minicromosoma de mantenimiento del complejo 6) situado justo a su lado. Es en el gen MCM6 donde se encuentran los polimorfismos que diferencian entre individuos lactasa persistente y lactasa no persistente (Szilagyi and Ishayek, 2018). Dependiendo del tipo de población, ya sean europeos, africanos, americanos, asiáticos...van a aparecer unos polimorfismos u otros (Di Rienzo et al., 2013). A su vez, existen unos factores de

transcripción que regulan la expresión del gen LCT, como es el caso del factor de transcripción OCT-1 (factor de transcripción-1 unido a octámero) que se une al gen MCM6, regulando la expresión de la enzima lactasa (Ranciaro et al., 2014).

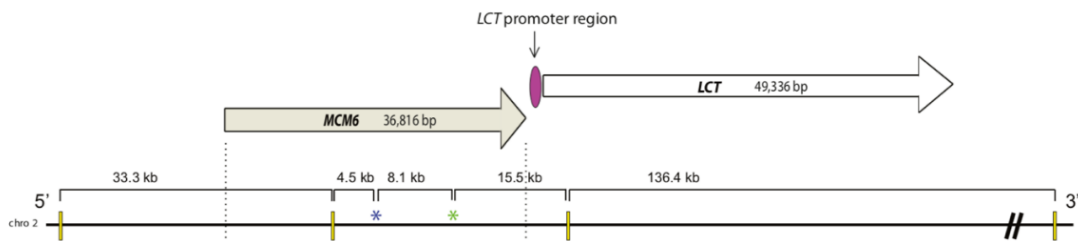


Figura 6: Gen LCT y gen MCM6 situados en el cromosoma 2 (Modificada de Ranciaro et al., 2014).

Como hemos descrito anteriormente, los adultos con lactasa persistente y, por lo tanto, tolerantes a la lactosa son los que durante la evolución sufrieron una mutación en el ADN. Este hecho no se explicó hasta 2002, cuando empezó a estudiarse el polimorfismo Citosina/Timina (C/T) de la secuencia -13910 en el gen MCM6 (**Figura 7**) de la población europea. Se observó que aquellos homocigotos C/C permanecen no persistentes a la lactasa, siendo “lo normal” para los mamíferos y desarrollando intolerancia a la lactosa (Amiri et al., 2015). Sin embargo, una mutación en la secuencia -13910 con sustitución de uno o de los dos alelos por timina (C/T o T/T), permitió a los seres humanos tolerar la lactosa debido a la persistencia de la lactasa (Infante et al., 2008) (**Tabla 3**).

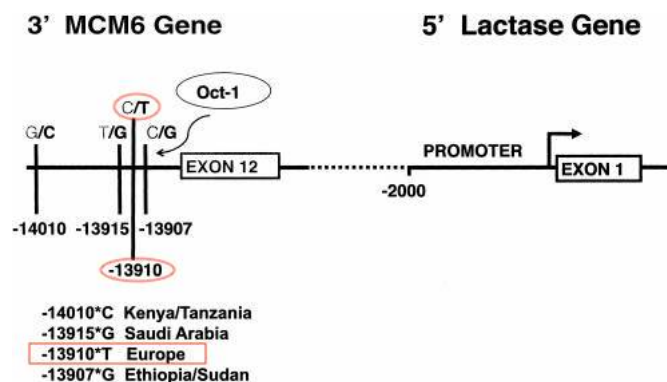


Figura 7: Gen lactasa persistente en homocigotos C/T tras una mutación en la secuencia -13910 del gen MCM6 en la población europea (Modificada de Sibley et al., 2011).

Se ha sugerido que una mutación que dé lugar a los polimorfismos en el gen MCM6, va a permitir que el factor de transcripción OCT-1 permanezca más tiempo unido al mismo y, que éste sobreexpresa la lactasa, dando lugar a la existencia de individuos con lactasa persistente (Di Rienzo et al., 2013).

Posteriormente en la población europea, también se ha estudiado el polimorfismo Guanina/Adenina (G/A) para la secuencia -22018 del mismo gen (Amiri et al., 2015). Se observó que aquellos homocigotos G/G corresponden a los lactasa no persistente mientras que la sustitución en uno o los dos alelos de guanina por adenina (G/A o A/A) corresponden a sujetos lactasa persistentes (Infante et al., 2008) (**Tabla 3**).

	LACTASA NO PERSISTENTE	LACTASA PERSISTENTE
Secuencia -13910	C/C	C/T y T/T
Secuencia -22018	G/G	G/A y A/A

Tabla 3: Diferentes polimorfismos del gen MCM6: lactasa no persistente y lactasa persistente.

4.2. Diferencia entre malabsorción/maldigestión de lactosa e intolerancia a la lactosa.

Es importante diferenciar de forma breve, aunque hoy en día sigue existiendo controversia, entre malabsorción/maldigestión e intolerancia a la lactosa:

La **malabsorción de lactosa** es un proceso patológico en el que no se puede absorber de forma correcta la lactosa en el intestino. Los pacientes con malabsorción de lactosa pueden tomar cierta cantidad de lactosa sin experimentar síntomas digestivos y no siempre van a desarrollar intolerancia a la lactosa (Fernández, 2017). Sin embargo, otros autores sugieren que este término está siendo utilizado de forma incorrecta, ya que la lactosa como tal no se absorbe en el intestino (ver Introducción). Por tanto, afirman que debería denominarse **maldigestión de lactosa** cuando por falta de actividad de la enzima lactasa no puede producirse la correcta digestión y posterior absorción de la misma (Harrington and Mayberry, 2008).

La **intolerancia a la lactosa**, son los síntomas, principalmente digestivos, que aparecen después de la ingesta de lactosa en pacientes que no pueden digerirla (Pakdaman et al., 2016). Se considera que las personas tienen intolerancia a la lactosa cuando el déficit de lactasa y la dificultad de absorción de lactosa manifiestan síntomas digestivos. Por tanto, solo aquellos con síntomas se definen como intolerantes a la lactosa (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2019).

Como bien lo explica la Asociación de intolerantes a lactosa de España (adilac), aparentemente parecen dos problemas iguales, pero difieren en algunos aspectos. La **malabsorción/maldigestión** implica no asimilar bien la lactosa y la intolerancia se caracteriza por la presencia de síntomas digestivos causados por una malabsorción/maldigestión de la lactosa. Normalmente las personas con malabsorción/maldigestión de lactosa lo manifiestan de manera conjunta bajo la forma de intolerancia, pero puede darse el caso de que ambos problemas no coincidan (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019). Hay pacientes con malabsorción/maldigestión de lactosa que la toleran correctamente sin presentar síntomas a pesar de no asimilarla bien y, por tanto, no presentan intolerancia a la lactosa (Binder, 2015).

4.3. Fisiopatología y síntomas característicos de la Intolerancia a la lactosa.

Como ya hemos descrito anteriormente, la **intolerancia a la lactosa** es un síndrome clínico o conjunto sintomático que ocurre al ingerir una cantidad variable de lactosa, en individuos que no pueden metabolizar dicho azúcar de forma correcta, debido a un déficit de la enzima lactasa (Arango et al., 2006).

En individuos sanos, la lactosa, es hidrolizada correctamente debido a la presencia de la enzima lactasa, mientras que en pacientes con intolerancia a la lactosa al no estar presente esta enzima o al existir un déficit de ella, la lactosa no se metaboliza en el intestino delgado y llega al colon (**Figura 8**). En el intestino grueso es fermentada por la microbiota del colon produciendo ácidos grasos volátiles de cadena corta (SCFA) y gases como metano, hidrógeno y dióxido de carbono (Arango et al., 2006). También van a

producir ácido propiónico, ácido acético y ácido láctico que van a acidificar el pH colónico (La Orden Izquierdo et al., 2011).

Por otro lado, la lactosa no absorbida es una sustancia osmóticamente activa que atrae agua y electrolitos hacia la luz intestinal provocando el síntoma más característico de la intolerancia a la lactosa: la diarrea (Heine et al., 2017).

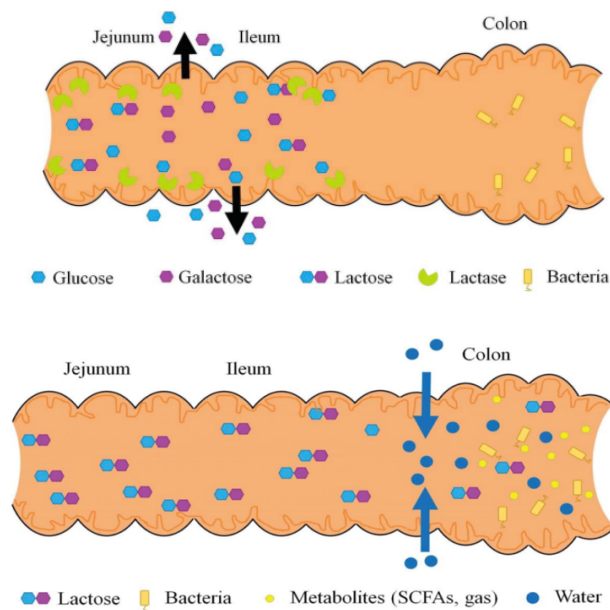


Figura 8: Comparación de la metabolización de lactosa entre pacientes sanos (panel superior) y pacientes con intolerancia a la lactosa (panel inferior). En este caso aumenta la producción de metabolitos por la microflora del colon y la secreción de agua (Corgneau et al., 2017).

En general, los síntomas más comunes y de los que se conoce su mecanismo de aparición son los síntomas gastrointestinales, aunque también pueden aparecer síntomas sistémicos o extraintestinales (**Tabla 4**). Hoy en día, estos últimos siguen generando controversia ya que se desconoce su mecanismo de aparición (Fassio et al., 2018).

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES	SÍNTOMAS EXTRAINTESTINALES
Dolor abdominal	Dolor de cabeza
Distensión abdominal	Astenia
Flatulencias	Dolor muscular
Borborigmos	Falta de concentración
Cólicos	Problemas cutáneos
Diarrea	Úlceras bucales
Vómitos	Aumento de la frecuencia de micción

Tabla 4: Síntomas característicos de la intolerancia a la lactosa (Modificada de Fassio et al., 2018).

Estos síntomas varían según la persona, dependiendo siempre de la cantidad de lactosa ingerida y de factores fisiológicos, psicológicos y patológicos. Normalmente estos síntomas aparecen después de 30 minutos tras haber ingerido lactosa y persisten hasta varias horas después (Arango et al., 2006).

Otros factores que influyen en el desarrollo de síntomas son (Binder, 2015):

- Tiempo de vaciamiento gástrico: los síntomas suelen darse principalmente cuando se produce un vaciamiento gástrico rápido.
- Tiempo del tránsito intestinal: los síntomas suelen darse cuando el tiempo del tránsito intestinal es pequeño.
- Concentración de microflora intestinal: bajos niveles de microorganismos colónicos, como puede ser tras el consumo de antibióticos, están asociados a un aumento de los síntomas gastrointestinales.

Por otro lado, la intolerancia a la lactosa puede afectar a la salud de las personas provocando otras patologías. Un ejemplo es la relación de la intolerancia a la lactosa con la osteoporosis en personas adultas (Hodges et al., 2019). Se ha sugerido que la presencia de lactosa facilita la absorción de calcio, sin embargo, esto no siempre es así. Existen estudios que demuestran que solo en los animales y en seres humanos lactantes, la ingesta de lactosa facilita la absorción de calcio, pero no en el adulto (Hodges et al.,

2019). Realmente, el vínculo que existe entre ambas enfermedades es debido a que los pacientes con intolerancia a la lactosa deben evitar el consumo de productos lácteos que además de llevar lactosa, poseen nutrientes esenciales como el calcio y la vitamina D. Estas personas pueden no obtener suficiente calcio si no comen alimentos ricos en calcio o no toman un suplemento dietético, lo que provoca el desarrollo de osteoporosis (Hodges et al., 2019).

Otro ejemplo sería la relación entre el cáncer de colon y la intolerancia a la lactosa (Szilagyi and Ishayek, 2018). Se considera que el calcio uno de los principales anticancerígenos y estos pacientes, al igual que ocurre en el caso de la osteoporosis, evitan productos con lactosa, una gran fuente de calcio (Szilagyi and Ishayek, 2018). Sin embargo, tras numerosos estudios no existe evidencia científica que asegure que la intolerancia a la lactosa predispone la aparición de cáncer (Fundación Española del Aparato Digestivo, 2019).

4.4 Tipos de intolerancia a la lactosa.

La intolerancia a la lactosa es un trastorno que puede ser, según su etiología, **genético o de tipo primario** o también puede ser **adquirido o de tipo secundario** (Fernández, 2017).

4.4.1 Intolerancia de tipo primaria:

Es comúnmente conocida como intolerancia de tipo hereditaria ya que es debido a una alteración genética y a su vez se divide en:

-Hipolactasia tipo adulto (HPTA). También puede llamarse déficit primario adquirido de lactasa o no persistencia de lactasa. Se caracteriza por un déficit de la actividad de la enzima lactasa asociado a factores étnicos y geográficos. En este caso, la población se conoce como individuos con lactasa no persistente y son aquellos que nacen con una alta actividad de la enzima pero que la van perdiendo de forma progresiva (Fernández, 2017). Es el tipo de intolerancia a la lactosa más común y suele darse en la edad adulta (Di Rienzo et al., 2013).

-Déficit congénito de lactasa (CLD) o alactasia. Es un tipo de alteración genética y hereditaria de carácter autosómico recesivo donde se produce una ausencia total de la lactasa, a pesar de poseer una mucosa intestinal completamente normal (Fernández, 2017).

La razón que justifica esta patología es la aparición de proteínas fragmentadas, mal plegadas y degradadas debido a una mutación en la región que codifica la enzima lactasa (Kuokkanen et al., 2006). Como resultado, se produce el déficit de la actividad de la lactasa desde el nacimiento, siendo el tipo de intolerancia a la lactosa más común en bebés y niños. Sin embargo, en general, es el tipo de intolerancia a la lactosa menos común y existen pocos casos en el mundo (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

-Déficit transitorio de lactasa en el recién nacido prematuro. Se conoce como déficit de lactasa en el desarrollo y ocurre en algunos bebés prematuros de menos de 34 semanas, como consecuencia de la inmadurez del tracto gastrointestinal (Fernández, 2017). Los fetos humanos de 26 a 34 semanas de gestación, solo tienen un 30% de actividad de lactasa, que aumenta a 70% durante las 34 y 38 semanas y, no es hasta las últimas semanas de gestación cuando la actividad de la enzima lactasa aparece totalmente (Amiri et al., 2015).

Es un tipo de intolerancia a la lactosa reversible y transitorio, una vez desarrollado completamente el tracto gastrointestinal, los pacientes sí son capaces de digerir la lactosa. Mientras maduran, es conveniente el uso de probióticos con cepas de *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* para así evitar la diarrea y malnutrición (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

4.4.2 Intolerancia de tipo secundaria.

Es un tipo de intolerancia donde hay un déficit de lactasa como consecuencia de un daño de la mucosa intestinal tras una enfermedad, cirugía o lesión (Amiri et al., 2015). La mucosa intestinal puede ser dañada en caso de:

- Malnutrición grave.

- Patologías base como: fibrosis quística, enfermedad celiaca, síndromes de inmunodeficiencia, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal o hipermotilidad intestinal.
- Procesos intercurrentes como: parasitosis, gastroenteritis o sobrecrecimiento bacteriano.
- Consumo de algunos fármacos como antibióticos o tratamiento quimioterápico (Adrada Trujillo et al., 2014).

Un ejemplo de patología que puede desarrollar este tipo de intolerancia es la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Esto se comprobó en un estudio realizado a unos niños infectados por dicho virus transmitido verticalmente, es decir, de madre a hijo. Se observó que el 61% de ellos, padecían intolerancia a la lactosa de tipo secundaria (Corazza et al., 1997).

Además, existe una interacción entre la enzima lactasa y la proteína NSP4 del rotavirus, el virus causante de gastroenteritis, siendo la diarrea el síntoma más característico. En pacientes infectados por el rotavirus, se ha observado que en aquellas células infectadas la actividad enzimática de la lactasa está disminuida. Como consecuencia, se desarrolla la intolerancia secundaria mediada por el rotavirus (Beau et al., 2007)

4.5 Métodos de diagnóstico de la intolerancia a la lactosa.

Para diagnosticar la intolerancia a la lactosa debe demostrarse su malabsorción en el intestino delgado, habitualmente causado por la disminución de la actividad de la enzima lactasa (Rollán et al., 2012). Sin embargo, hay algunos estudios que evalúan la intolerancia a la lactosa solo en función de los síntomas y necesitan ser confirmados por otras pruebas clínicas diagnósticas (Fernández; 2017).

Existen varios métodos de diagnóstico de malabsorción/maldigestión de lactosa e intolerancia a la lactosa (**Tabla 5**):

- **Test de supresión-provocación:** consiste en excluir la lactosa de la dieta del paciente durante dos semanas y posteriormente, volver a incluirla. Tras esto, hay que

observar si los síntomas han desaparecido durante el tiempo que el paciente ha estado sin ingerir lactosa y si han vuelto a aparecer al volver a tomarla (Ugidos-Rodríguez et al., 2018). Además, se realiza una exploración física donde se observa la distensión abdominal y la presencia de borborismos (Rollán et al., 2012).

El problema de este método es que no permite diagnosticar a aquellos individuos con malabsorción de lactosa que no presentan síntomas (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

- **Prueba de aliento de hidrógeno o Test espiratorio post lactosa:** es el método más utilizado ya que es sencillo, no invasivo, rápido y práctico, permitiendo diagnosticar a aquellos pacientes que no presentan síntomas (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

Como hemos dicho anteriormente, los pacientes con intolerancia a la lactosa son incapaces de digerirla y ésta llega al colon donde es degradada por las bacterias colónicas liberando metano (CH₄), hidrógeno (H₂) y dióxido de carbono (CO₂). Estos gases atraviesan las paredes intestinales, pasan a la sangre y finalmente llegan a los alveolos pulmonares donde van a ser expulsados por la respiración (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

El test consiste en analizar los niveles de H₂, CH₄ y CO₂ en el aire espirado del paciente tras 48 horas de dieta baja en fibra, sin lactosa, sin tabaco y tras ayuno de 12 horas. Posteriormente, se le administran 25 g de lactosa en 250 ml de agua y se le vuelven a medir los valores en el aliento. Este proceso se repite cada 30 minutos durante 3 horas. En pacientes sanos se detecta una pequeña cantidad de H₂ en la respiración tras la toma de lactosa, mientras que en pacientes con intolerancia a la lactosa los niveles son mayores (Rollán et al., 2012). Un aumento de 20 ppm en los niveles de H₂ espirado se considera un resultado positivo, aunque los valores de referencia pueden variar dependiendo de los niveles de CH₄ y CO₂ liberados (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

- **LacTEST:** es un método con una alta sensibilidad, muy efectivo en adultos y no recomendado en niños menores de 12 años. Consiste en la administración oral de gaxilosa (4 galactosil-xilosa), un análogo a la lactosa que también es hidrolizado por

la enzima lactasa en galactosa y xilosa. La xilosa es un azúcar que va a ser eliminado en orina, por lo que la base de este método es medir la cantidad de xilosa en orina y así conocer si el paciente presenta déficit o no de la enzima lactasa (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019).

El paciente debe vaciar su vejiga dos horas antes de la prueba y de nuevo, los 30 minutos antes de comenzarla. Posteriormente se administra la gaxilosa junto con un mínimo de 500 ml de agua para que pueda orinar con más facilidad. La prueba dura 5 horas y durante este tiempo, el paciente debe ir recogiendo la orina que va expulsando. Finalmente se cuantifica la cantidad de xilosa en la orina (CIMA, 2019). Se considera positiva la prueba y, por tanto, se diagnostica como intolerante a la lactosa, cuando los niveles de xilosa excretada durante las 5 horas son menores de 19,18 mg (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019).

- **Prueba de acidez de las heces:** es aplicado normalmente en bebés y niños pequeños ya que es fácil de realizar, a pesar de ser poco específico y con baja sensibilidad. En este caso no se administra ninguna sobrecarga oral de lactosa, el paciente, únicamente debe seguir una dieta con lactosa antes de realizar la prueba (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019). Las heces de los pacientes con esta patología se acidifican debido a los ácidos grasos volátiles desprendidos por las bacterias intestinales que fermentan la lactosa que llega al colon. Por tanto, la medida del pH de las heces tras ingerir alimentos con lactosa sirve como método de diagnóstico. Se considera que el paciente es intolerante a la lactosa cuando el pH de las heces es inferior a 5,5 (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).
- **Test sanguíneo de sobrecarga/tolerancia de lactosa:** consiste en medir los niveles de glucosa en sangre tras la ingesta de lactosa ya que estos pacientes, al poseer un déficit de lactasa, no son capaces de digerirla y no van a poder absorber glucosa. Por tanto, en pacientes con intolerancia a la lactosa no se produce un aumento de la glucemia (niveles de glucosa en sangre) tras la ingesta de lactosa (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019).

Lo primero es realizar una extracción de sangre antes de comenzar la prueba para así conocer la glucemia del paciente. Después, se administra una sobrecarga oral de 100 g de lactosa y pasados 60 minutos se mide la glucemia. Pasados otros 60 minutos, se vuelve a medir. Se diagnostica a aquellos individuos que tras esta prueba no experimentan un aumento de sus niveles de glucosa en sangre de más de 14,4 mg/dl respecto al valor basal (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019). Se realiza principalmente en adultos y solo excepcionalmente en niños ya que tiene una baja sensibilidad y requiere la extracción de sangre cada 60 minutos durante las 2 horas que dura la prueba (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

- **Test genético:** los pacientes con hipolactasia de tipo adulto (HPTA) o lactasa no persistente se identifican al estudiar los polimorfismos presentes en el gen MCM6, el gen regulador del gen LCT, que codifica la enzima lactasa (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019). Este método evalúa la presencia de estos polimorfismos a través del estudio del ADN amplificado del paciente a partir de una muestra de sangre o saliva (Rollán et al., 2012).

Su principal uso es diferenciar entre intolerancia a la lactosa de tipo primaria y de tipo secundaria. Además, permite identificar a individuos con predisposición a desarrollar hipolactasia de tipo adulto (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

- **Test rápido en biopsia duodenal:** es un método invasivo y suele hacerse con sedación total del paciente. Se realiza una endoscopia; consiste en introducir un tubo a través de la boca o nariz hasta llegar al tracto gastrointestinal superior, donde se obtienen muestras de los tejidos y mucosas que posteriormente, van a ser examinadas (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019). El tejido o mucosa obtenido se trata e incuba con lactosa durante 20 minutos y pasado este tiempo, se hace una reacción colorimétrica para determinar la actividad enzimática (Adrada Trujillo et al., 2014).

En pacientes sanos esta reacción ocurre en dos etapas: primero la enzima lactasa actúa con normalidad hidrolizando la lactosa y liberando glucosa y galactosa.

Posteriormente, la glucosa liberada pasa a ácido glucónico, catalizada por la enzima glucosa oxidasa (GOD). Como resultado, la muestra cambia de color, permitiendo descartar la patología. Lo contrario ocurre en pacientes con intolerancia a la lactosa donde no se produce esta reacción y la muestra no cambia de color (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

PRUEBA	DETERMINACIÓN
TEST DE SUPRESIÓN-PROVOCACIÓN	Exploración física y evaluación de los síntomas.
PRUEBA DE ALIENTO O TEST ESPIRATORIO	Cuantificación de H ₂ , CH ₄ . Y CO ₂ en el aire espirado tras una sobrecarga oral de lactosa
LAC-TEST	Cuantificación de xilosa en la orina tras una sobrecarga oral de gaxilosa
PRUEBA DE ACIDEZ DE HECES	Medida del pH de las heces
TEST SANGUÍNEO DE SOBRECARGA/TOLERANCIA DE LACTOSA	Medida de glucemia tras la una sobrecarga oral de lactosa
TEST GENÉTICO	Polimorfismos en el gen MCM6
TEST RÁPIDO EN BIOPSIA DUODENAL	Reacción colorimétrica en biopsia duodenal

Tabla 5: Principales métodos de diagnóstico de intolerancia a la lactosa.

4.6 Tratamiento de la intolerancia a la lactosa.

La mayoría de las personas con intolerancia a la lactosa pueden tolerar cierta cantidad de lactosa en su dieta y no necesitan evitar por completo los productos que la contengan (Pakdaman et al., 2016). Cada persona varía la cantidad de lactosa que puede tolerar de forma que cada uno debe conocer cuáles son sus límites y qué productos puede o no tomar. Es posible que algunas personas solo necesiten limitar la cantidad de lactosa que ingieren mientras que otros deben evitar la lactosa por completo (Pakdaman et al., 2016).

El tratamiento de este trastorno es objeto de debate y puede consistir en:

- Estrategias relacionadas con el consumo de leche y productos lácteos.
- Consumo de productos bajos en lactosa o sin lactosa.
- Uso de lactasa exógena.
- Uso de probióticos.

4.6.1 Estrategias relacionadas con el consumo de leche y productos lácteos.

Existen varias estrategias para favorecer la digestión de productos con lactosa en pacientes que no pueden digerirla correctamente:

-Introducción gradual de pequeñas cantidades de leche o productos lácteos. A pesar de no conocerse bien por qué ocurre, se sabe que la exposición continua a la lactosa aumenta la eficiencia y mejora el metabolismo de la lactosa, produciendo menos síntomas (Asociación de intolerantes a la lactosa de España, 2019).

Para aquellos pacientes que pueden tolerar ciertas cantidades de lactosa, es importante conocer qué productos lácteos poseen un mayor o menor contenido. El contenido en lactosa de algunos alimentos de consumo diario se refleja en la **Tabla 6**.

PRODUCTOS	CONTENIDO EN LACTOSA (%)
LECHE ENTERA	4,8%
LECHE DESNATADA	5,2%
QUESO CHEDDAR	2,1%
QUESO SUIZO	3,4%
YOGUR NATURAL	0,4%
YOGUR HELADO	3,1%
HELADO	3,1%-8,4%

Tabla 6: Comparación de los diferentes contenidos en lactosa en productos de consumo diario (NutriWhite, 2019).

- Observamos que la leche entera contiene un 4,8% de lactosa, un porcentaje menor frente a la leche desnatada que puede llegar a alcanzar un contenido de hasta el 5,2%, por lo que la leche entera es mejor tolerada por pacientes con intolerancia a la lactosa. En general, cuanto mayor es el contenido en grasa de un alimento, contiene menos cantidad de lactosa (NutriWhite, 2019).
- Dentro de todos los tipos de quesos, los más curados como el queso cheddar, el queso suizo y otros quesos como el parmesano o el requesón, son menos ricos en lactosa y además son mejor tolerados que la leche (valores de 2,1% y 3,4% frente al 4,8%). Esto es debido a que durante el proceso de elaboración del queso, el suero (que es donde se encuentra la lactosa) se separa de la cuajada permitiendo que el queso contenga una baja cantidad de lactosa (Corgneau et al., 2017).
- Otro alimento de consumo diario con lactosa es el yogur, un producto que suele ser bien tolerado. El yogur contiene fermentos lácticos y bifidos activos de organismos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que liberan la enzima lactasa y permiten la hidrólisis de la lactosa y la formación de ácido láctico (Rosado, 2016).
Un estudio determinó la presencia de menos síntomas digestivos después del consumo de yogur fresco que después del consumo de leche (Corgneau et al., 2017). Esto se explica ya que el contenido de lactosa en el yogur es inferior al de la leche y aunque no exista mucha diferencia entre ambos, la capacidad de hidrólisis de lactosa de las bacterias es limitada por lo que llega un momento en el que no pueden seguir digiriéndola (Corgneau et al., 2017).
En el mismo estudio también se observó que el pico máximo de hidrógeno en el aliento después de consumir yogur fresco ocurre más tarde que al consumir leche. Esto significa que la digestión del yogur es más lenta y, por tanto, el tránsito gastrointestinal es más prolongado por lo que el tiempo de contacto entre la lactasa y la lactosa es mayor, explicando así una mejor digestión de la lactosa después de consumir yogur (Corgneau et al., 2017).
- La tolerancia de los yogures disminuye en el caso de los yogures helados debido a su consistencia y al contenido en grasa, pudiendo alcanzar hasta una proporción del

3,1%. Igual pasa en el caso de los helados, donde vemos que su cantidad de lactosa puede variar en función del tipo de helado que sea, desde 3,1% hasta 8,4% (NutriWhite, 2019).

-Consumo de lactosa junto con otras comidas o con un alimento en estado sólido. Se ha comprobado que consumir lactosa en el desayuno junto con otros alimentos, en lugar de ingerirla sola (solución acuosa con lactosa), disminuye los síntomas digestivos en estos pacientes. Un ejemplo podría ser tomar yogur con cereales en lugar de un vaso de leche (NutriWhite, 2019). Esto se explica ya que al ingerirlo de forma conjunta, se retrasa el vaciamiento gástrico y el aporte de lactosa al colon, permitiendo que cualquier enzima lactasa que esté presente pueda hidrolizar la lactosa de forma más fácil (Corgneau et al., 2017).

4.6.2 Consumo de productos bajos en lactosa o sin lactosa.

Existen productos bajos o sin lactosa que contienen el mismo contenido nutricional que los originales, solo que, como es el caso de la leche sin lactosa, son tratados con la enzima lactasa permitiendo descomponer la lactosa en la propia leche (Corgneau et al., 2017). Algunos de estos productos lácteos sin lactosa pueden ser:

- Leches.
- Quesos.
- Yogures y postres.
- Chocolates y helados
- Pizzas

Un estudio ha confirmado que las mujeres son las principales consumidoras de este tipo de productos y de otros productos alternativos como pueden ser las bebidas vegetales, no solo en caso de padecer intolerancia a la lactosa sino también son consumidos por pacientes sanos debido a otras supuestas mejoras para la salud (Afify and Pali-schöll, 2017). Un ejemplo sería la leche de soja, beneficiosa por disminuir los niveles de colesterol y por mejorar los síntomas de la menopausia (Dávila de Campagnaro, 2017).

Hoy en día en la industria alimentaria la técnica más utilizada para la obtención de productos sin lactosa es la adición de la enzima lactasa para provocar la hidrólisis de la lactosa en el propio producto (Corgneau et al., 2017).

En el caso de la leche sin lactosa, el proceso consiste en añadir la β -galactosidasa a la leche pasteurizada a 6-8°C y se deja incubar durante 20 ó 30 minutos hasta conseguir el grado de hidrólisis adecuado. Cuando se alcanza este grado se recalienta la leche para inactivar la enzima y, por último, se empaqueta. Durante los próximos 7 días de almacenamiento a temperatura ambiente, se realiza la hidrólisis completa. Los productos obtenidos por este método tienen el mismo contenido nutricional que el original, pero son más propensos al deterioro. También presentan un mayor dulzor debido a que la lactosa es menos dulce en comparación con la glucosa y la galactosa. Además, al hidrolizar la lactosa aumentan las sustancias solubles en la leche, disminuyendo su punto de congelación (Corgneau et al., 2017).

Otro método menos utilizado para producir leches bajas o sin lactosa, sin cambio de sabor, son las técnicas de membrana como la microfiltración y la ultrafiltración. Estas membranas van a retener toda la grasa, la mayoría de las proteínas de la leche y el 30% del contenido en lactosa. Posteriormente, para disminuir los niveles de lactosa hasta el 1,6%, se diluye el concentrado con agua. Además, así se consigue alcanzar el nivel de proteínas y grasa original. Finalmente, la lactosa residual se hidroliza con la enzima lactasa (Corgneau et al., 2017).

Es importante que el consumidor lea atentamente las etiquetas de los productos ya que no siempre se observa claramente la presencia o no de lactosa. Todos los productos que contienen lactosa deben declarar de forma visible su contenido. Los dos reglamentos más importantes relacionados con las sustancias o productos que causan alergias o intolerancias son los siguientes (Ruiz Sánchez et al., 2018):

- Reglamento (UE) n.º 1169/2011, que regula la información alimentaria facilitada al consumidor (aplicable desde 2014).
- Real Decreto 126/2015, que regula la información alimentaria de los alimentos sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades de los envasados en

lugares de venta a petición del comprador y de los envasados por los titulares del comercio al por menor, así como la venta a distancia (Ruiz Sánchez et al., 2018).

4.6.3 Uso de lactasa exógena.

Existen tabletas y gotas de lactasa disponibles comercialmente que pueden ser usadas por personas con intolerancia a la lactosa para poder comer o beber productos lácteos. Sin embargo, estos productos están contraindicados en niños pequeños y en mujeres embarazadas o que estén amamantando (Afify and Pali-Schöll, 2017).

Esta β - galactosidasa se puede aislar de varias fuentes: plantas, órganos animales, bacterias, levaduras y hongos, aunque lo más común son las de origen microbiano. Las preparaciones están disponibles comercialmente y se pueden tomar de forma sólida (cápsulas o tabletas) o líquida antes del consumo de leche o de algún otro producto lácteo con lactosa (Afify and Pali-Schöll, 2017).

La eficacia de la lactasa exógena está demostrada para reducir el hidrógeno exhalado y principalmente, para reducir los síntomas digestivos. Sin embargo, aún no está clara la utilidad de estas preparaciones de β -galactosidasa ya que la mayoría de los estudios realizados son difíciles de comparar debido a la falta de homogeneidad en la dosis de lactasa, la cantidad de lactosa consumida, el tiempo que transcurre entre la toma de la preparación y el consumo de lactosa y los métodos para medir los síntomas digestivos o para evaluar la mala digestión de lactosa (Corgneau et al., 2017).

Se han realizado varios estudios donde se agregó la enzima soluble en forma de gota a la leche, horas antes de su consumo, obteniendo así una leche con lactosa hidrolizada. Esta estrategia es eficaz para disminuir los síntomas digestivos, el malestar tras la ingesta de la leche y para reducir la excreción de hidrógeno en el aliento. Sin embargo, estos ensayos no son totalmente fiables ya que se realizaron con grupos poblacionales pequeños y no controlados con placebo, por lo que los resultados no eran comparables (Montalto et al., 2006).

Otra alternativa comercializada son las preparaciones sólidas de lactasa en cápsulas y tabletas. Como inconveniente, es que son más caras y menos efectivas que las líquidas por lo que su uso se sugiere para productos lácteos sólidos (Montalto et al., 2006).

La seguridad de estas preparaciones ha sido confirmada por lo que la adición de lactasa exógena, especialmente a la hora de la comida, parece ser eficaz, útil y sin efectos adversos (Montalto et al., 2006). Sin embargo, es difícil evaluar la cantidad de tabletas o gotas de lactasa que se necesitan para poder digerir completamente la lactosa, por lo que su uso no está totalmente asegurado y suelen utilizarse otros tratamientos, principalmente probióticos (Hajare and Bekele, 2017).

4.6.4 Uso de probióticos.

Otro de los tratamientos alternativos existentes para la intolerancia a la lactosa es el uso de probióticos. La definición de **probióticos** según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es: “Microorganismos que cuando se administran en cantidades adecuadas, proporcionan un beneficio para la salud al huésped” (Gingold-Belfer et al., 2019).

Los probióticos son levaduras o bacterias vivas, principalmente de cepas pertenecientes a *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que forman la flora gastrointestinal. En la intolerancia a la lactosa se utilizan para promover la digestión de la lactosa ya que aumentan su capacidad hidrolítica en el intestino delgado y la fermentación en el colon (Oak and Jha, 2018). Entre otras funciones, los probióticos, se encargan de crear una barrera física que permite la defensa contra las agresiones externas al aumentar la secreción de y por último, favorecen la expulsión de microorganismos patógenos y previenen el paso de dichos patógenos al interior del organismo, ya que modifican la permeabilidad intestinal aumentando la integridad de las uniones entre las células epiteliales (Oak and Jha, 2018).

El uso de probióticos está demostrado en múltiples estudios. Uno de ellos es el realizado a ocho pacientes con intolerancia a la lactosa a los que se les administró durante seis meses probióticos (Gingold-Belfer et al., 2019). La intención del uso de probióticos era

aliviar los síntomas digestivos tales como: diarrea, hinchazón y flatulencia, entre otros. En ellos se analizó y se compararon los síntomas digestivos, antes y después del tratamiento con los probióticos. Se observó que tras el tratamiento existía una mejoría significativa de la mayoría de los síntomas en los pacientes sin ningún efecto secundario. Además, dos de los pacientes con diagnóstico de intolerancia a la lactosa dieron negativo en las pruebas diagnósticas, uno de ellos al segundo mes de tratamiento y el otro al cuarto mes. Los seis pacientes restantes mantuvieron su diagnóstico, pero al volver a realizar la prueba de excreción de hidrógeno en el aliento, los niveles fueron menores. Estos pacientes notaron una mejoría de los síntomas a medida que pasaba el tiempo del consumo de probióticos y los efectos persistieron durante los tres meses posteriores a la suspensión de su consumo (Gingold-Belfer et al., 2019).

5. CONCLUSIONES.

1. La intolerancia a la lactosa es un trastorno clínico producido por un déficit de la enzima lactasa, y por tanto, de la capacidad de digestión de lactosa.
2. La existencia de individuos con lactasa persistente en la población europea y, por tanto, no intolerantes a la lactosa, es consecuencia de la aparición de polimorfismos Citosina/Timina (C/T) de la secuencia -13910 y Guanina/Adenina (G/A) para la secuencia -22018 en el gen MCM6.
3. El término malabsorción de lactosa parece ser incorrecto y debería hablarse de maldigestión de lactosa, ya que la lactosa como tal, no se absorbe.
4. La intolerancia a la lactosa se caracteriza por la aparición principalmente de síntomas digestivos tales como dolor e hinchazón abdominal, borborigmos, flatulencias, diarrea y vómitos.
5. La intolerancia a la lactosa y, por tanto, el déficit de actividad de enzima lactasa puede ser de tipo primario, es decir, de origen genético, o de tipo secundario, como consecuencia de un daño de la mucosa intestinal tras una enfermedad, lesión o cirugía.

6. La intolerancia más común es un tipo de intolerancia a la lactosa de tipo primario conocido como hipolactasia de tipo adulto o lactasa no persistente.
7. Para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa debe demostrarse la malabsorción de lactosa.
8. La prueba de aliento de H₂ o test de espiración post lactosa es el más utilizado.
9. El tratamiento más adecuado es evitar el consumo de lactosa sin dejar de ingerir los nutrientes necesarios a partir de otros alimentos.
10. El tratamiento con probióticos es otra alternativa, que parece estar dando buenos resultados, si bien es necesario realizar un mayor número de estudios.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Adrada Trujillo E, Albañil Ballesteros R, Juanes de Toledo B, Pando Bravo MÁ, Barrio Merino A, Barrio Torres J, et al. Intolerancia a los hidratos de carbono: lactosa y fructosa. vol. 2. 2014.
2. Afify SM, Pali-Schöll I. Adverse reactions to food : the female dominance – A secondary publication and update. World Allergy Organ J 2017;10–43. doi:10.1186/s40413-017-0174-z.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75797/FT_75797.html
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Etiquetado y prospectos [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf
5. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAA). Food allergy. Conditions & Treatments: allergies [en línea]. [Consultado en Abril, 2019]. Disponible en: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/allergies/food-allergies>
6. Amiri M, Diekmann L, Köckritz-blickwede M Von, Naim HY. The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. Nutrients 2015;7:7209–29. doi:10.3390/nu7095332.
7. Arango LAÁ, Calvo Ayala E, Muñoz Y, Messing B. Deficiencia de lactasa , intolerancia a la lactosa y pico de masa ósea en adultos jóvenes colombianos. Rev Colomb Reumatol 2006;13:271–86.
8. Asociación de intolerantes a la lactosa España (adilac). Alimentos que pueden contener lactosa. El semáforo. Vivir sin lactosa [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://lactosa.org/vivir-sin-lactosa/el-semaforo/>
9. Asociación de intolerantes a la lactosa España (adilac). Diferencias entre la intolerancia a la lactosa y la malabsorción. Noticias [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://lactosa.org/diferencias-entre-la-il-y-la-malabsorcion/>
10. Asociación de intolerantes a la lactosa España (adilac). Métodos de diagnóstico [en

- línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://lactosa.org/la-intolerancia/metodos-de-diagnostico/>
11. Australasian society of clinical immunology and allergy (ascia). Food allergy. Home: patients [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://www.allergy.org.au/patients/food-allergy/food-allergy>
 12. Beau I, Cotte-Laffitte J, Géniteau-Legendre M, Estes MK, Servin AL. An NSP4-dependant mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte-like Caco-2 cells. *Cell Microbiol.* 2007; 9: 2254-2266.
 13. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22(9): 1147-1162. doi:10.1093/glycob/cws074.
 14. Castrejón V, Carbó R, Martínez M. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de glucosa. *Rev Educ Bioquímica (REB)REB* 2007;26:49–57.
 15. Corazza GR, Ginaldi L, Furia N, Marani-Toro G, Giammartino D, Quaglino D. The impact of HIV infection on lactose absorptive capacity. *J Infect.* 1997; 35: 31-35.
 16. Corgneau M, Scher J, Ritie-Pertusa L, Le D t. I., Petit J, Nikolova Y, et al. Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3344–56. doi:10.1080/10408398.2015.1123671.
 17. Dávila de Campagnaro, E. Bebidas vegetales y leches de otros mamíferos. *Archivos venezolanos de puericultura y pediatría.* 2017; 80 (3): 96-101.
 18. Dee Unglaud Silverthorn. El aparato digestivo (capítulo 21). En*: Dee Unglaud Silverthorn. *Fisiología humana: un enfoque integrado.* 6^o edición. Editorial médica panamericana; 2014. p.710-735.
 19. Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale M.C, Cesario V, Montalto M, Gasbarrini A, Ojetti V. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2013; 17(Suppl 2): 18-25.
 20. Díaz Hernández DP, Burgos Herrera LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *IATREIA* 2002;15:179–89.
 21. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance : A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients* 2018:1–12. doi:10.3390/nu10111599.

22. Fernández Bañares F. Intolerancia a la lactosa: definiciones y epidemiología. En* Argüelles Arias F, Casellas Jordá F. Puesta al día en común en la intolerancia a la lactosa. Primera edición. Barcelona. Fundación Española del Aparato Digestivo; 2017. p 69-76.
23. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD). Cáncer de colon: preguntas frecuentes sobre el cáncer de colon [en línea]. [Consultado en Mayo 2019]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/mes-saludigestivo/cancer-de-colon/preguntas-frecuentes-cancer-colon/>
24. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD). Enfermedades y Síntomas. Intolerancia a la lactosa [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/enfermedades-digestivas-y-sintomas/intolerancia-la-lactosa/>
25. Gingold-Belfer R, Levy S, Layfer O, Pakanaev L, Niv Y, Dickman R, et al. Use of a Novel Probiotic Formulation to Alleviate Lactose Intolerance Symptoms — a Pilot Study. Probiotics Antimicrob Proteins 2019:7.
26. Goh LH, Said RM, Goh K. Lactase deficiency and lactose intolerance in a multiracial Asian population in Malaysia. JGH Open An Open Access J Gastroenterol Hepatol 2018;2:307–10. doi:10.1002/jgh3.12089.
27. Hajare ST, Bekele G. Effect of probiotic strain Lactobacillus acidophilus (LBKV-3) on fecal residual lactase activity in undernourished children below 10 years. J Immunoass Immunochem 2017;38:620–8. doi:10.1080/15321819.2017.1372475.
28. Harrington LK, Mayberry JF. A re-appraisal of lactose intolerance. Int J Clin Pract. 2008; 62(10): 1541-1546.
29. Heine RG, Alrefae F, Bachina P, Leon JC De, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. World Allergy Organ J 2017:10–41. doi:10.1186/s40413-017-0173-0.
30. Henry J. Binder. Disorders of Absorption. En*: Dennis L. Kasper. Harrison's principles of internal medicine (digital version). 19th Edition. New York. Mc Graw-Hill Education; 2015. p.125144-125896.
31. Hodges JK, Cao S, Cladis DP, Weaver CM. Lactose Intolerance and Bone Health : The Challenge of Ensuring Adequate Calcium Intake. Nutrients 2019;11:718;

doi:10.3390/nu11040718.

32. Infante Pina D, Badia Llach X, Ariño-armengol B, Villegas Iglesias V. Prevalence and dietetic management of mild gastrointestinal disorders in milk-fed infants. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 248-254.
33. Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, Thomas MG. The Origins of Lactase Persistence in Europe. *PLOS Computational Biology*. 2009; 5(8): 1-13.
34. Kellet GL, Brot-Laroche E. Apical GLT2: a major Pathway of intestinal sugar absorption. *Diabetes* 2005; 54 (10): 3056-3062.
35. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah N.S, Ylisaukko-Oja T, Komu H, Varilo T, Peltonen L, Savilahti E, Jarvela I. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, 78: 339–344.
36. La Orden Izquierdo E, Carabaño Aguado I, Pelayo García FJ. Situación actual de la intolerancia a la lactosa en la infancia. *Rev Pedriátrica Atención Primaria* 2011;XIII:271–8.
37. Megías M, Molist P, Pombal MA. Tipos celulares: enterocito. *Atlas Histol. Veg. y Anim.*, 2017, p. 2.
38. Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006;12:187–91.
39. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH). Lactose intolerance. Health information: digestive diseases [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/lactose-intolerance>
40. NutriWhite. Artículos [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://www.nutriwhitesalud.com/articulo/554/listado-de-porcentaje-de-lactosa-en-los-alimentos>
41. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance : A systematic review The effects of probiotics in lactose intolerance : A systematic review. *Food Sci Nutr* 2018:10.
42. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance - a randomized , crossover clinical trial. *Nutr J* 2016:15–56.

43. Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, Ko W, Froment A, Anagnostou P, et al. Genetic Origins of Lactase Persistence and the Spread of Pastoralism in Africa. *Am J Hum Genet* 2014;94:496–510.
44. Rollán A, Vial C, Quesada S, Espinoza K, Hatton M, Puga A, et al. Diagnóstico de intolerancia a la lactosa en adultos: rendimiento comparativo de la clínica, test de hidrógeno espirado y test genético. *Rev Medica Chile* 2012:1101–8.
45. Rosado JL. Intolerancia a la lactosa. *Gac Med Mex* 2016;152:67–73.
46. Ruiz Sánchez JG, Palma Milla S, Pelegrina Cortés B, López Plaza B, Bermejo López LM, Gómez-Candela C. Una visión global de las reacciones adversas a alimentos: alergia e intolerancia alimentaria. *Nutr Hosp* 2018;35:102–8.
47. Sibley E, MD, PhD, Kun Ahn J. Theodore E. Woodward Award: Lactase Persistence SNPs in African Populations Regulate Promoter Activity in Intestinal Cell Culture. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2011; 122: 155-165.
48. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients* 2018;30, 10, 1994; doi:10.3390/nu10121994
49. Ugidos-Rodríguez S, Mantalla-González MC, Cortés Sánchez-Mata M. Lactose malabsorption and intolerance: a review. *Food & Function* 2018;9:4056-4068.