



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Intolerancia a la Lactosa una Patología Emergente

Pedro Gil Gregorio

Jefe de Servicio de Geriatria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LA LACTOSA
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS
5. MANEJO CLÍNICO
6. ESTUDIO INLACTOR
7. BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Es posible que los productos lácteos estén unidos al consumo humano desde los tiempos de las antiguas tribus nómadas del neolítico. Se han desarrollado históricamente en algunas comunidades específicas, las cuales han evolucionado para mantener, en la edad adulta, una mejor capacidad de digestión de la lactosa como principal azúcar. En la edad media los productos lácteos fueron denominados como “carnes blancas”, llegando a ser la principal fuente de grasas y proteínas. A medida que las sociedades se fueron industrializando y se incorporaron medios de refrigeración aumentó de forma significativa su consumo. La invención de la pasteurización, y posteriormente la esterilización, ayudó a mejorar los periodos de caducidad de los productos lácteos y, en consecuencia, a aumentar su consumo.

El siglo XX es el momento que la leche y los productos lácteos presentan una fuerte expansión de consumo, las mejoras en los métodos mecanizados de ordeño, alimentación, y las mejoras en la selección de las especies y los avances tecnológicos en los procesos de transporte y refrigeración han contribuido a la situación actual de consumo.

Se estima que la producción mundial de

leche alcanza los 4500 millones de hectolitros anuales. El consumo en países desarrollados se estima en 100-150 litros/año/habitante, que es lo aconsejado como la mínima cantidad para una dieta racional y saludable.

De forma simple y categórica podemos decir, sin temor a equivocarnos, que la leche y los productos lácteos constituyen el grupo de alimentos más completo y equilibrado. Entre sus virtudes podemos establecer que proporcionan un elevado contenido en nutrientes con relación a su contenido calórico. Entre los elementos que aportan se incluyen: proteínas de alto valor biológico, hidratos de carbono, grasas, vitaminas liposolubles e hidrosolubles y minerales, en especial calcio y fósforo.

A pesar de su escasa contribución energética de la leche en la nutrición, (es aproximadamente del 10-13% de la energía total) contribuye con el 47% del calcio, el 42% del retinol y el 65% de la vitamina D. También la leche y los productos lácteos se encuentran entre las principales fuentes de riboflavina, fósforo y vitamina B12. El análisis de costes, de especial interés en los momentos actuales, muestra que es la fuente más económica de elementos básicos para una alimentación saludable.

1. FISIOLÓGÍA Y METABOLISMO DE LA LACTOSA

La lactosa es el disacárido formado por la unión de galactosa y glucosa. La lactosa se obtiene del suero lácteo mediante ultrafiltración, evaporación y cristalización. Se presenta en forma anhidra o hidratada y, para su utilización en la elaboración de alimentos, su pureza no debe ser superior al 99% sobre sustancia seca, con un contenido de humedad para la lactosa anhidra no superior al 6%. La lactosa es menos soluble y dulce que otros disacáridos (0,15-0,3).

El valor medio de lactosa es de 70 gr/litro en la leche humana y de 45 gr/litro en la leche de vaca. La leche no procesada de otros mamíferos contiene porcentajes similares de lactosa. La leche natural, después de sufrir el tratamiento térmico de higienización, contiene cantidades muy pequeñas de otro disacárido reductor denominado lactulosa, que se obtiene por isomerización de la lactosa.

La mantequilla a través del proceso de preparación de la misma separa los componentes acuosos de la leche de los componentes grasos. Siendo la lactosa una molécula hidrosoluble, no estará presente a menos que se le agreguen sólidos lácteos.

El Yogur contiene la enzima lactasa producida por los cultivos de bacterias usa-

dos en la preparación del mismo. Sin embargo, muchas marcas comerciales contienen sólidos lácteos que incrementan el contenido de lactosa.

Los quesos duros preparados tradicionalmente y los quesos maduros suaves pueden generar menos reacciones que la cantidad equivalente de leche debido al proceso involucrado en la preparación de los mismos. La fermentación y el alto contenido de grasas contribuyen a disminuir la cantidad de lactosa. El queso suizo, hecho de forma tradicional, puede contener hasta un 10% de la lactosa encontrada en la leche completa. Los métodos tradicionales de envejecimiento del queso reducen la cantidad de lactosa prácticamente a cero.

La lactosa es un aditivo comercial para los alimentos usados por su textura, sabor y cualidades adhesivas. Se encuentra en alimentos tales como las carnes procesadas (salchichas, pates), sazonador en polvo, margarinas, cereales de desayuno y comidas precocinadas. También puede estar presente como componente del lactosuero, ingrediente proteico de alimentos, y como excipiente de algunos fármacos.

La lactosa, además de aportar energía para el organismo, facilita la absorción

de calcio y el desarrollo de la microbiótica intestinal Gram positiva (bifidobacterias), además de impedir el crecimiento de gérmenes patógenos.

La lactosa de la dieta se hidroliza en el intestino a galactosa y glucosa por acción de una disacaridasa: la lactasa. Esta enzima es sintetizada en los enterocitos a partir de una proteína precursora de 220 KD tras un complejo proceso genético de transcripción, traducción y maduración. La lactasa tiene su máxima expresión en el borde externo de las microvellosidades intestinales a nivel de yeyuno e íleon proximal. La concentración de lactasa en la mucosa intestinal es la más baja de las disacaridasas y es la única que no es inducida por el aumento de lactosa en la dieta, al contrario de lo que ocurre con la maltasa y la sacarasa.

Por la propia ubicación de la lactasa en el borde externo de las microvellosidades, resulta afectada con extrema facilidad por las agresiones y lesiones de la mucosa intestinal, sobre todo si existe atrofia vellositaria.

En la octava semana de gestación se puede detectar actividad de lactasa en la superficie mucosa del intestino. La actividad se incrementa hasta la semana 34 de gestación, momento en el que se alcanza el pico máximo. Sin embargo, a los pocos meses de vida la actividad de la lactasa comienza a descender. Esta situación es la que ocurre en casi todos los mamíferos, aunque en los hombres el tiempo hasta la disminución de la actividad de lactasa es mucho más prolongado.

La persistencia de niveles elevados de lactasa es un hecho raro y muy reciente en la evolución de la especie humana. En los adultos la lactasa continúa con actividad

en aproximadamente el 30% de la población (persistencia de lactasa). Esto ocurre sobre todo en los países del Norte de Europa y se relaciona geográficamente con la introducción de la ganadería vacuna, hace aproximadamente 10.000 años. Análisis recientes de DNA arqueológico sugiere que la persistencia de lactasa era infrecuente en el norte de Europa previa a la entrada de la ganadería vacuna. Esta hipótesis llamada "cultural-histórica" ocurre como un proceso de selección en aquellas zonas donde la leche supone un componente importante de la dieta.

El gen que codifica la lactasa tiene un tamaño de aproximadamente 50kb y se localiza en el brazo largo del cromosoma 2 en la posición 21 (2q21) y contienen 17 exones. Estudios recientes realizados sobre este gen han ayudado a clarificar la diferencia entre la deficiencia congénita de lactasa y la hipolactasia del adulto.

La intolerancia a la lactosa es un ejemplo de las interacciones genoma-dieta. Actualmente se conocen once polimorfismos en el gen de la lactasa, agrupados en cuatro haplotipos denominadas A, B, C y U. El haplotipo A, que confiere tolerancia a la lactosa tiene una frecuencia del 86% en la población del norte de Europa, pero únicamente en el 36% de las poblaciones del sur de Europa. Las culturas que beben leche tienen usualmente una mayor frecuencia de este haplotipo y la persistencia del polimorfismo confiere ventajas selectivas como mejor nutrición, prevención de la deshidratación y mejora de la absorción del calcio.

Se cree que la aparición del polimorfismo asociado a la persistencia de lactasa tuvo lugar en un periodo relativamente reciente, hace 10.000-20.000 años coincidiendo con la domesticación de los animales.

En el año 2002 se identificó el polimorfismo C/T-13910 del gen de la lactasa mediante estudio genético molecular. La correspondencia homocigota en los alelos de las bases pirimidínicas citosina/citosina (C/C) en la secuencia de nucleótidos de la posición 13910 sería la correspondiente a la normalidad y su presencia estaría asociada a la no persistencia de lactasa y muy unida al fenotipo de intolerantes. Una alteración en la secuencia 13910, con sustitución en uno o en los dos alelos de la citosina por la timina daría lugar a las secuencias de nucleótidos C/T y T/T y estas dos variantes estarían asociadas a la persistencia de la lactasa y a la correspondiente tolerancia a la lactosa.

Recientemente se ha descrito otro polimorfismo como el G/Ha-22018 del mismo gen de la lactasa. La secuencia de ese nucleótido con guanina/guanina (G/G) pertenecería a los homocigotos, mientras

que la sustitución por adenina, es decir secuencia G/A y A/A daría lugar a individuos lactasa-persistentes.

Tanto la glucosa como la fructosa, la sacarosa, la galactosa y el glicerol aumentan la actividad de la lactasa y su mRNA en homogeneados de mucosa de yeyuno. Además, dietas con elevado contenido en almidón aumentan los niveles de mRNA y la cantidad de lactasa, mientras que dietas con contenido elevado en triglicéridos de cadena larga disminuyen la expresión del gen.

Recientemente se ha descrito otro polimorfismo como el G/Ha-22018 del mismo gen de la lactasa. La secuencia de ese nucleótido con guanina/guanina (G/G) pertenecería a los homocigotos, mientras que la sustitución por adenina, es decir secuencia G/A y A/A daría lugar a individuos lactasa-persistentes.

2. INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Un equipo internacional de investigadores ha publicado la secuenciación del cadáver congelado más famoso del mundo. Los científicos ya conocen la secuencia casi completa del ADN de Otzi "el hombre de hielo". Este hombre del Tirolo, fue un cazador prehistórico que falleció hacia los 45 años de edad como consecuencia de un desangrado producido por una flecha en la espalda a la que se añadió un fuerte golpe en la cabeza. El estudio publicado en el Nature Communication ha descubierto que Otzi sufría una enfermedad cardíaca, una infección bacteriana, caries y era intolerante a la lactosa.

Hipócrates ya describió la intolerancia a la lactosa en el 400 a.C., pero los síntomas clínicos han sido reconocidos solo en los últimos cincuenta años. Aproximadamente el 70% de la población es tipo lactasa no persistente pero no todos son intolerantes a la lactosa y factores nutricionales y genéticos influyen en el desarrollo de intolerancia.

El origen étnico afecta a la frecuencia de intolerancia a la lactosa. Los adultos norte-europeos, norteamericanos y australianos tienen los menores porcentajes, llegando a solo al 5%. Estas cifras se elevan al 17% en Finlandia y norte de Francia. En regiones de Sudamérica, África y Asia

los porcentajes de intolerancia pudiendo variar entre el 50% y el 100% en algunas regiones asiáticas.

La hipolactasia o deficiencia de lactasa puede existir en tres formas o variedades: congénita, primaria y secundaria.

- 1.- La forma congénita se asocia a una ausencia de actividad de la lactasa y clínicamente se produce diarrea y "failure to thrive" con la primera exposición a la leche materna. Es un caso extremadamente raro y se han identificado no más de 40 casos es autosómica recesiva pero poco se conoce de sus bases moleculares.
- 2.- La intolerancia primaria a la lactosa o hipolactasia tipo adulto es un trastorno con herencia autosómica recesiva. Las manifestaciones clínicas de la hipolactasia tipo adulto fueron detalladas por primera vez en 1963. La prevalencia informada de intolerancia es elevada con amplia variación geográfica: 10% en los países del norte de Europa, 25% en Estados Unidos, alrededor del 50% en el área mediterránea y centro de Europa, y superior al 60% en Asia y África.
- 3.- La forma secundaria o deficiencia adquirida a la lactasa se refiere a la

pérdida de actividad en personas con persistencia de lactasa. La deficiencia secundaria de lactasa suele ocurrir como consecuencia de enfermedades gastrointestinales que dañan el borde en cepillo del intestino delgado del tipo giardiasis, enfermedad celíaca o infecciones, sobre todo por rotavirus, adenovirus y norovirus o infecciones de origen bacteriano. Estas enfermedades gastrointestinales inducen por diferente mecanismo una disminución de los niveles de lactasa del borde en cepillo. En otras ocasiones es la hiperproliferación bacteriana la que induce una disminución de lactasa, debido a que las elastasas bacterianas rompen el tallo de enlace de la disacaridasa del borde de cepillo. En estas situaciones pasa lactosa sin digerir al intestino grueso en mayor cantidad de lo normal, procediendo las bacterias del intestino a la fermentación de este disacárido no absorbido en tramos superiores del intestino delgado.

Con el término malabsorción de lactosa se expresa el estado en el que la lactosa de la dieta no se hidroliza, por lo que tampoco se absorbe. La intolerancia a la lactosa se refiere a la situación por la que aparecen síntomas después de la ingesta de leche. La prevalencia de malabsorción de lactosa en España se estima entre 20-30% de los niños y del 15-40% en los adultos.

La microbiota intestinal es un complejo ecosistema compuesto por una gran variedad de bacterias con capacidad metabólica extremadamente variada, y puede producir efectos beneficiosos o perjudiciales. La fisiopatología de los síntomas que se producen en la intolerancia reside en la presencia de lactosa no hidrolizada en la luz intestinal. La lactosa es una sustancia osmóticamente muy activa, ocasionando

la secreción de líquidos y electrolitos a la luz intestinal hasta que se alcanza el equilibrio osmótico. La mayor parte de la lactosa no absorbida es hidrolizada por determinadas bacterias intestinales del colon a moléculas de hidratos de carbono más pequeñas y otros productos derivados de la fermentación, entre los cuales se incluyen ácidos orgánicos de cadena corta (butírico, propiónico y acético), ácido láctico y grandes cantidades de hidrógeno, que a su vez difundirá a través de la mucosa del colon y será eliminado por la respiración.

El tracto gastrointestinal es el hogar de al menos 17 familias de bacterias con más de 500 especies con altas concentraciones en el colon. Se ha demostrado que la lactosa malabsorbida es eliminada por bacterias ácido lácticas del íleon distal y del colon. Estas bacterias son Gram positivo, como por ejemplo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* y *Pediococcus* que fermentan la lactosa para producir lactato, hidrógeno, metano, dióxido de carbono y ácidos grasos de cadena corta. En el proceso de fermentación la actividad lactasa presente en las bacterias ácido lácticas rompen la lactosa por hidrólisis en glucosa y galactosa, las cuales luego son absorbidas o fermentadas. La actividad de la lactasa es óptima con un pH 6-8 en el intestino delgado. En el colon sin embargo el pH es de 4 con lo cual la actividad de la lactasa bacteriana está disminuida y la lactosa tiende a estar menos fermentada. La amplia variedad individual de la microflora intestinal y su capacidad para fermentar la lactosa puede explicar la gran variabilidad individual en la sintomatología.

La intolerancia a la lactosa es un complejo sintomático que puede resultar de la malabsorción de la lactosa, pero dicha

malabsorción no implica necesariamente, intolerancia. Diversos estudios in vitro han demostrado que la cantidad de 10,5 gramos de lactosa (un vaso de leche) puede llegar a producir 120 mmol de ácidos orgánicos, lo cual permitiría producir 2,6 litros de CO₂ y casi 4 litros de hidrógeno. El metano no está implicado en el proceso de la malabsorción de la lactosa y su producción depende de una microbiota metanogénica independiente. El hidrógeno debido a su gran difusibilidad, es absorbido en un 15-20% siendo 7,2 el pH ideal del colon para la formación de hidrógeno y su absorción y, lógicamente, la microbiota del colon desempeña un papel importante.

La intolerancia a la lactosa puede modificar de forma significativa la calidad de vida por un retraso en el diagnóstico y además porque la lactosa está presente en un número importante de alimentos y bebidas. La frecuencia de esta situación "oculta" es bien conocida por dietistas y nutricionistas y confirma el infradiagnóstico de esta enfermedad.

Si en los tramos superiores del intestino delgado la lactosa no se escinde en glucosa y galactosa, llega al intestino grueso sin digerir y es fermentada por las bacterias. La fermentación del disacárido inducirá la formación de sustancias osmóticamente activas, como el ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, además de hidrógeno y/o metanos, entre otros productos. Podrán darse dos situaciones:

1.- Esos productos originan síntomas clínicos, en cuyo caso hablamos de intolerancia a la lactosa como son dolor abdominal recurrente, flatulencia, distensión abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia y pérdida de peso.

2.- En otras ocasiones, el colon reabsorbe parte de esos productos, pudiendo causar la maladigestión de la lactosa sin sintomatología. La frecuencia de esta forma es mucha más alta que la anterior.

La microflora colónica fermenta la lactosa no digerida en la luz intestinal, lo cual origina la producción de ácidos grasos de cadena corta, metano, hidrógeno y dióxido de carbono. Estos bioproductos originan distensión, dolor abdominal y flatulencia. La lactosa no digerida acidifica el colon e incrementa la carga osmótica dando lugar a diarrea. Las heces suelen ser voluminosas, acuosas y espumosas. Aunque la diarrea relacionada con la hipolactasia puede llegar a ser crónica no suele, sin embargo, originar pérdida de peso. Algunos pacientes presentan estreñimiento debido a una disminución de la motilidad intestinal originada por la producción de metano.

El dolor abdominal y la distensión abdominal están causados por la fermentación colónica de la lactosa no absorbida que lleva a la producción de ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, metano y dióxido de carbono que incrementan el tiempo de tránsito colónico y la presión intraluminal.

La acidificación del contenido colónico y un incremento en la carga osmótica lleva a una mayor secreción de electrolitos y líquidos y a un tránsito rápido que origina diarrea.

Algunos autores han indicado que las manifestaciones clínicas de la intolerancia a la lactosa no están restringidas al área intestinal. Quejas sistémicas como cefalea, vértigo, deterioro de memoria, dolor musculoesquelético, trastornos del ritmo cardiaco, sequedad de mucosas,

depresión, úlceras en mucosa bucal y reacciones alérgicas se han observado en porcentajes que varían entre un 20-80%. Metabolitos potencialmente tóxicos tales como acetaldehído, acetoína, etanol, péptidos... pueden alterar las señales entre células y originar esa sintomatología sistémica. Cuando existen éstas manifestaciones es importante valorar si son resultado de intolerancia o de alergia a alguna de las proteínas de la leche que representan hasta un 20% de los pacientes con síntomas de intolerancia a la lactosa.

Existe una gran variabilidad inter e intra-individual en la severidad de los síntomas en función de la cantidad de lactosa ingerida y de la capacidad de los pacientes para digerirla. Los factores que contribuyen a esta variabilidad son la osmolalidad y el contenido de grasa de los alimentos con lactosa, del grado de vaciamiento gástrico, capacidad de la microflora colónica para fermentar lactosa, el tiempo de tránsito intestinal, la capacidad de absorción de agua y el umbral del dolor del paciente.

La intensidad de los síntomas está relacionada con el grado de actividad de la lactasa, la cantidad ingerida de lactosa, el vehículo de la lactosa ingerida (el vaciamiento gástrico se enlentece con dieta rica en grasa y con aumento en la osmolalidad), el tiempo de tránsito intestinal y las características de la microbiota intestinal. Algunos pacientes, hasta el 52% en alguno estudio, no relacionan sus síntomas de intolerancia a la lactosa con la ingesta de determinados alimentos. Además en pacientes sintomáticos la retirada de lactosa no siempre elimina los síntomas probablemente debido a la existencia de otra entidad subyacente como el síndrome de colon irritable.

No existen evidencias claras entre la cantidad de lactosa ingerida y la presencia de síntomas aunque parece claro que en cantidades superiores a 18 gramos la presencia de clínica es más frecuente y con cantidades de alrededor de 50 gramos aparecen síntomas en la mayoría de los pacientes.

3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Inicialmente el método más seguro es determinar directamente la actividad de lactasa en una muestra de yeyuno, debido a lo invasivo del método, se ha utilizado la biopsia duodenal por endoscopia. La actividad de lactasa es un 40% menor en duodeno que en yeyuno, pero el test de lactasa Quick realizado en muestra de duodeno postbulbar en pacientes con hipolactasia duodenal severa tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%

Se han desarrollado test que confirmen la incapacidad de lactasa para hidrolizar y absorber lactosa sin tener que realizar biopsias intestinales:

- 1.- Determinaciones de glucosa plasmática antes y después de una carga oral de 50 gramos de lactosa en diversos intervalos, elevaciones máximas de 20 mg/dl indican tolerancia a lactosa. La determinación sérica de lactosa marcada C13 siguiendo una dosis oral, no obstante este método no es apropiado para su uso clínico.
- 2.- Se puede utilizar la administración oral de etanol antes de una carga con lactosa para inhibir el metabolismo de galactosa y así determinar niveles de glucosa (al menos 20 mg/dl) y galactosa (al menos 10 mg/dl) para comprobar

tolerancia a lactosa. La concentración de galactosa en combinación con glucosa mejora la correlación con la actividad de lactasa yeyunal.

- 3.- La prueba diagnóstica de elección es el Test de Aliento para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa, esta mide la cantidad de hidrógeno, metano y CO₂ en el aire espirado por el paciente, resultado de la fermentación bacteriana colónica de la lactosa mal absorbida. Es proceso en líneas generales sencillo, sensible y no invasivo para el paciente y que ofrece al profesional sanitario una herramienta práctica y rápida para la determinación de la intolerancia a la lactosa.

Consiste en la administración de lactosa (1 g de lactosa/kg de peso hasta un máximo de 25g disueltos en 250 ml de agua), una vez administrado el sustrato se harán recogidas de aliento cada 25 minutos durante un total de 3 horas.

Una vez hecha la toma de muestra se medirá en dichas muestras el hidrógeno, metano y CO₂. Se considera patológica la prueba cuando el hidrógeno en aire espirado, corregido según la cifra de CO₂, es superior a 20 partes por millón (ppm), o el metano es superior a 12 partes por millón (ppm).

Se deben medir ambos gases, el hidrógeno y el metano, debido a que un 30% de las personas no producen hidrógeno pero si metano, por lo que la medición del hidrógeno únicamente puede dar lugar a falsos negativos.

La dosificación del CO₂ en aire espirado se debe realizar también para poder corregir los valores de hidrógeno y metano. Si el CO₂ es del 5% no se debe modificar los resultados del hidrogeno ni del metano, si por el contrario, los niveles de CO₂ son inferiores, indica que ha existido una dilución del aire espirado con el

atmosférico y se deben corregir los resultados. Debemos hacer notar la presencia de falsos negativos en pacientes que han estado tomando antibióticos en el mes previo a la realización de la prueba.

4.- Los test genéticos pueden ser útiles para diferenciar la hipolaptasia primaria de aquellos intolerables por hipolaptasia secundaria. No obstante, en el momento actual, están en fase de desarrollo y, en consecuencia, no son de desarrollo habitual en la práctica diaria.

4. MANEJO CLÍNICO

Es prioritario disminuir la carga de lactosa que llegue al intestino delgado, espaciando la ingesta de la misma. Algunos pacientes presentan síntomas con solo 3 gramos pero la mayoría requieren unas cantidades superiores. Debemos observar que si la misma cantidad de lactosa se administra de forma fraccionada la tolerancia es mayor.

El objetivo del tratamiento es mejorar la sintomatología con una adecuada ingesta de calcio para prevenir la osteoporosis causada por una restricción en la ingesta de leche. Se han hecho grandes esfuerzos para confirmar si el descenso de actividad de lactasa puede deteriorar la absorción de calcio. Algún estudio ha demostrado que la hipolactasia y la mala digestión de lactosa no alteran la absorción de calcio ni el "turnover" óseo.

Además el genotipo LCT13910CC no es un factor de riesgo para el desarrollo de fracturas óseas.

Estudios en mujeres postmenopáusicas y en ancianos con el genotipo LTC13910CC presentan una menor densidad mineral ósea y una mayor incidencia de fracturas en comparación con individuos con otro genotipo de lactasa. Estos datos no han sido confirmados por otros estudios o en población más joven.

La mayoría de personas con malabsorción de lactosa pueden tolerar 12 gramos de lactosa sin tener síntomas significativos. Las principales medidas incluyen la leche sin lactosa, administración de suplementos de lactasa, adaptación colónica y/o rifaximina. El papel de los probióticos en el manejo de la intolerancia a lactosa es controvertido.

Fórmulas sin lactosa

El mercado de alimentos sin lactosa ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años. Esto previsiblemente ha sucedido como consecuencia de un incremento en la demanda del consumidor.

El objetivo del desarrollo de este tipo de productos persigue que un intolerante a la lactosa no prescindiera del consumo de leche y derivados. En particular, para la población mayor la leche es un alimento importante que no debe faltar en su dieta diaria. Su consumo, además de aportar indudables ventajas nutricionales, es un alimento muy bien acogido por la población mayor, ya que tiene un importante peso cultural, de costumbre y fácil de incorporar a la dieta diaria.

En el mercado europeo nos podemos encontrar con dos tipos de productos dentro de esta categoría, los denominados bajos en lactosa y los "sin lactosa". En principio, lo esperable es que un alimento denominado "sin lactosa" sea apto para su consumo en cualquier grado de intolerancia. Los dos se elaboran a partir de leche como ingrediente principal, aunque su desarrollo se puede obtener por vías diferentes.

En el Reglamento 1234/2007 (Anexo XIII III leche de consumo) describe la posibilidad de realizar la deslactosación de la leche mediante la conversión de la lactosa en glucosa y galactosa. Este aspecto es relevante ya que afecta a una de las formas de obtener deslactosación de la leche. Lo que no se indica ni en ese reglamento ni en el 1924/2006, relativo a las declaraciones nutricionales, es el contenido mínimo necesario para poder utilizar el adjetivo de deslactosado, y las posibles denominaciones comerciales existentes como son bajo en lactosa y sin

lactosa. En el mercado, el concepto bajo en lactosa se ha utilizado con niveles residuales máximos de lactosa de 500ppm o similares. Y cuando se ha utilizado la denominación sin lactosa ha sido con niveles residuales de 100ppm.

Existen 2 opciones muy diferenciadas de realizar la deslactosación: la primera es mediante la conversión enzimática con la enzima lactasa (β -Galactosidasa) que realiza la reacción, y que está recogida en la legislación como un determinado tipo de leche y no preparado lácteo. O bien, la segunda opción, que es retirar total o parcialmente mediante la filtración la lactosa de la leche. Este proceso conlleva una determinada pérdida de sales junto con la lactosa. Y otra característica, desde el punto de vista legal, es que este proceso no queda recogido en la legislación como un tipo de leche, y por ello pasa a ser denominado producto lácteo.

El primer proceso consiste en incluir una enzima en la leche para que realice la conversión de la lactosa en los azúcares monosacáridos. Esta reacción química está condicionada por la concentración inicial de lactosa en la leche, la dosis de la enzima, de la temperatura de la leche y del tiempo que se determine para obtener el nivel de lactosa residual establecido. Una característica organoléptica de esta leche es que es percibida ligeramente más dulce que la leche normal. Ello es debido a que el nivel de dulzor que aportan la glucosa y galactosa es superior a la propia lactosa. La dosificación de la enzima puede ser realizada en el tanque inicial en el lote de producción, o bien, previa al envasado.

El segundo proceso, consiste en la combinación de una ultrafiltración de la leche para retirar una determinada cantidad de lactosa y posteriormente el uso de la

enzima lactasa para reducir el nivel hasta el valor máximo deseado. Se deben compensar las sales perdidas mediante la adición de otras sales de leche. Este proceso está patentado y describe perfectamente las posibles variantes de filtración y compensación de sales, pero el proceso exige una mayor manipulación del alimento original y es por ello que los productos lácteos obtenidos a partir

de este proceso se denominan preparados lácteos y no leche como en el primer caso.

Para analizar la cantidad de lactosa residual en el producto final a estas concentraciones tan bajas, se pueden utilizar diferentes tecnologías. La más avanzada y sensible es la cromatografía iónica con detección amperométrica de pulsos.

5. ESTUDIO INLACTOR

El estudio INLACTOR es un estudio epidemiológico, observacional, transversal y multicéntrico sobre las características clínicas de los pacientes con intolerancia a la lactosa entre la población anciana institucionalizada. En el estudio han participado 8 centros residenciales, pertenecientes a cinco Comunidades Autónomas distintas, representativas de los diferentes tamaños poblacionales del grupo sectorario correspondiente a la población geriátrica: grande (Andalucía, Madrid), mediano (Castilla-León), pequeño (Extremadura, Asturias) al frente de cada uno de los cuales existía un investigador, especialista en Geriatría.

ESTUDIO INLACTOR. INVESTIGADORES Y CENTROS

- 1.- **LOURDES AUSIN LOPEZ.** Geriatra. Centro Vallesol. Valladolid
- 2.- **CONCEPCIÓN GARCIA ALONSO.** Geriatra. Coordinador Médico Valdeluz. Centro Valdeluz Torrelozanes (Madrid).
- 3.- **JOSÉ GUTIERREZ RODRIGUEZ.** Especialista en Geriatría. Área de Gestión Clínica de Geriatría. Hospital Monte Naranco. Oviedo. Asturias.
- 4.- **ROSA LOPEZ MONGIL.** Geriatra. Jefe de Sección Centro Asistencial Dr. Villacián. Valladolid.
- 5.- **JOSÉ ANTONIO LOPEZ TRIGO.** Geriatra. Ayuntamiento de Málaga. Servicio de Geriatría Hospital Quirón. Málaga
- 6.- **JOSÉ MANUEL MARIN CARMONA.** Coordinador del Centro Municipal de Envejecimiento Saludable. Ayuntamiento de Málaga. Geriatra Consultor de la Residencia San José de la Montaña, Valle de Abdalajís.
- 7.- **NICOLÁS MATURANA NAVARRETE.** Geriatra. Residencia para Personas Mayores de la Junta de Andalucía en Almería. Residencia para personas mayores "San Antonio". Vícar. Almería.
- 8.- **ROMAN GARCIA MONTAÑA.** Geriatra. Profesora Asociada del Departamento de Ciencias biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura. Directora Asistencial del Centro de Día y de Mayores Geryvida. Cáceres.

Centros participantes:

Centro Vallesol. Valladolid.

Residencia Valdeluz. Torrelodones.
Madrid.

Centro Geriátrico Luanco. Asturias.

Centro Asistencial Dr. Villacián. Valladolid.

Centro Sagrada Familia y Centro El Buifarón. Málaga.

Residencia San José de la Montaña,
Valle de Abdalajís, Málaga.

Residencia de Mayores de la Junta de Andalucía. Almería

Centro de Día y de Mayores Geryvida.
Cáceres.

Este estudio se ha realizado con el patrocinio de LECHE PASCUAL SIN LACTOSA

Se recogieron un total de 654 cuestionarios correspondientes a pacientes geriátricos institucionalizados. Tras un primer screening, 162 (24,8%) presentaron un solo criterio o ninguno de intolerancia a la lactosa, y 492 (75,2%) presentaron dos o más de estos criterios. Por tanto, el estudio se centró definitivamente en los datos procedentes de los 492 pacientes con dos o más criterios de intolerancia a la lactosa. Con este tamaño muestral, se planteó un error del +/- 4,5% para un margen de confianza del 95,5% y una probabilidad de $p = q = 50$.

Para evaluar el grado de mejoría, tras la supresión de determinados alimentos, se establecieron 11 niveles distintos (del 0 al 10) agrupados en cuatro grados: ninguna (0), leve (1, 2, 3), moderada (4, 5, 6), importante (7, 8, 9, 10).

5.1.- Datos Generales.

Género	Número	Porcentaje	Edad media
Hombres	181	27,8	81,7±7,7
Mujeres	473	72,2	83,2±7,6
TOTAL	654	100	82,7±7,7

El número total de la muestra a estudio estaba representado por 654 pacientes mayoritariamente mujeres y con una edad superior a 80 años, es decir, octogenarios. Se estima que el tamaño muestral es tan amplio que permite un estudio con suficiente fortaleza estadística.

5.2.- Comorbilidad. Valoración Geriátrica. Polifarmacia.

La pluripatología y las enfermedades son más una norma que una excepción cuando analizamos población anciana institucionalizada. En relación a las patologías más frecuentes se encuentran:

Hipertensión arterial:	264 (53,7%)
Demencia:	215 (43,75)
Depresión:	157 (31,9%)
Diabetes:	133 (27%)

En este estudio se analizaron diversos parámetros relacionados con la alimentación y la nutrición y cuyos datos se exponen a continuación:

Parámetro	Valor
Mini Nutritional Assessment	13,1±6,8
Proteínas totales mg/dl	6,4±0,5
Albumina mg/dl	3,6±0,55
Dieta normal (%)	48,3
Textura normal (%)	56,1
Textura blanda (%)	22,9

El análisis de la valoración cognitiva (MMSE), funcional (Barthel) y conductual Neuropsychiatry Inventory (NPI) en la muestra de estudio arroja los siguientes datos:

Parámetro	Valor
MMSE	20,4±9,4
Barthel	59,2±30,1
N.P.I.	11,2±15,3

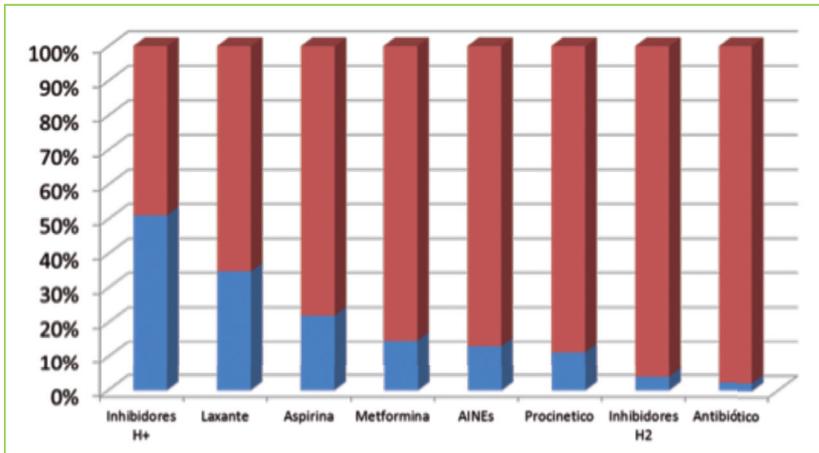
La incapacidad funcional se valora utilizando el índice de Barthe y se clasifica como: severa (< 45 puntos), grave (45-59), moderada (60-80) y ligera (80-100). La distribución de los resultados indica que la media puede situarse en el tipo moderado pero que aproximadamente 2 de cada 3 pacientes presentaban dependencia moderada o ligera, mientras que 1 de cada 4, grave o severa.

El Minimal State Examination es un método muy utilizado durante las últimas tres décadas para detectar el deterioro intelectual y vigilar su evolución, especialmente en los pacientes ancianos. Se trata de una herramienta tipo screening, que consiste en un cuestionario de 11 ítems, que abarcan 5 funciones cognitivas superiores: orientación, retención, atención y cálculo, memoria y lenguaje. La distribución de los resultados muestran una media de 20,4 pero, lo que es más importante, muestran que algo más de la mitad de los pacientes muestran algún grado de deterioro cognitivo.

La investigación farmacológica se centró sobre una serie de fármacos de interés desde el punto de vista del objetivo del estudio, pero no abarcó la generalidad de los fármacos que en ese momento estaba tomando el paciente. Hay que tener en cuenta que el paciente anciano, a pe-

sar de tener una relativa buena percepción de su estado de salud en relación con su edad (como refrenda la última Encuesta Europea de Salud), es un paciente pluripatológico y polimedcado, con tres claras áreas patológicas: osteoarticular, cardiovascular y neuropsiquiátrica, las cuales demandan una alta administración de fármacos (1 de cada 5 personas mayores pueden encontrarse tomando hasta 7 o más fármacos).

Destacan sobre todo la alta proporción de inhibidores de la bomba de protones (seguramente utilizados en una doble vertiente: como tratamiento específico y como protector gástrico en pacientes bajo tratamiento con AINEs) en más de la mitad de los pacientes, así como la de laxantes: en 1 de cada 3 casos, como consecuencia de problemas de estreñimiento y alguna otra sintomatología relacionada con la intolerancia a la lactosa.



5.3.- Intolerancia a la lactosa.

La distribución de los síntomas relacionados con la intolerancia a la lactosa de los pacientes estudiados fue la siguiente:

	Frecuencia	Porcentaje
Estreñimiento	218	44,3
Distensión Abdominal	198	40,2
Flatulencia	172	35,0
Dolor Abdominal	162	32,9
Borborigmos	102	20,7
Diarrea	86	17,5
Pérdida de Peso	74	15,0
Náuseas	56	11,4
Vómitos	29	5,9

Por tanto, puede decirse que, al menos, 4 de cada 10 pacientes presentaron estreñimiento y distensión abdominal; en 1 de cada 3, flatulencia y dolor abdominal; en 1 de cada 5-6, borborigmos y diarrea; en 1 de cada 10, náuseas; en 1 de cada 5, vómitos. Como consecuencia de ello, en uno de cada 6-7 pacientes esta sintomatología se acompañó de pérdida de peso. Ni que decir tiene que muchos de estos pacientes no presentaron un único síntoma, sino varios o un conjunto de ellos.

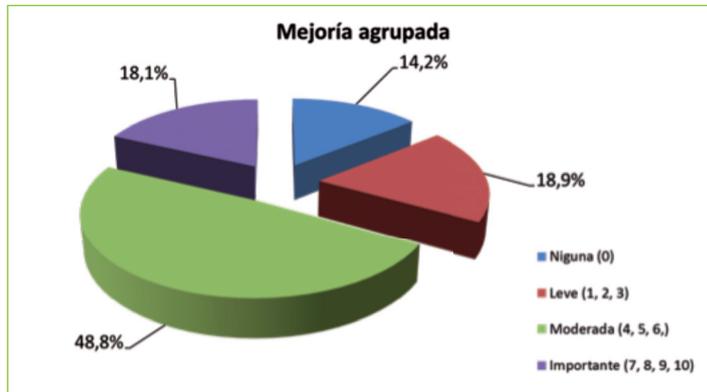
El grado de mejoría observado en los pacientes incluidos en el estudio puede estimarse, según la puntuación del 0 al 10 que aparece en la tabla:

Mejoría observada

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Porcentaje acumulado
complementario				
0	70	14,2	14,2	100
1	16	3,25	17,5	85,8
2	43	8,74	26,2	82,5
3	34	6,91	33,1	73,8
4	67	13,6	46,7	66,9
5	111	22,6	69,3	53,3
6	62	12,6	81,9	30,7
7	39	7,93	89,8	18,1
8	25	5,08	94,9	10,2
9	16	3,25	98,2	5,08
10	9	1,83	100	1,83
Total	492	100		

No obstante, si se agrupan los distintos niveles en cuatro grandes áreas de mejora: ninguna (grado 0), leve (grados 1, 2 y 3), moderada (grados 4, 5 y 6) e importante (grados 7, 8, 9 y 10), los resultados son los siguientes:

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado	Porcentaje acumulado complementario
Ninguna (0)	70	14,2	14,2	100
Leve (1, 2, 3)	93	18,9	33,1	85,8
Moderada (4, 5, 6,)	240	48,8	81,9	66,9
Importante (7, 8, 9, 10)	89	18,1	100	18,1
Total	492	100		



Es decir, en casi la mitad de los pacientes se produjo una mejoría moderada, y en prácticamente 1 de cada 5 se produjo una mejoría importante. Por tanto, se consiguió una mejoría moderada o importante en 2 de cada 3 pacientes estudiados. Por otra parte, sólo en 1 de cada 7 pacientes no se obtuvo mejoría alguna. Como consecuencia de ello, puede concluirse que la retirada de la dieta de los productos con lactosa es una medida coste-efectiva en la mejora de la sintomatología derivada de la intolerancia a la lactosa.

Un análisis más detallado de la evolución

para cada uno de los síntomas más prevalentes se expone a continuación. Entre los pacientes que tuvieron un grado de mejoría "grande" destacaron principalmente los relativos a dolor y distensión abdominal, flatulencia y estreñimiento, síntomas en torno al 50%. Por el contrario, náuseas y vómitos obtuvieron los menores porcentajes (17 y 11% respectivamente), mientras que diarrea y borborismo se situaron en un nivel intermedio, en torno al 30%. Finalmente 1 de cada 3 pacientes que habían experimentado pérdida de peso tuvieron una recuperación moderada o importante.

CONCLUSIONES GENERALES. ESTUDIO INLACTOR

- 1.- El estudio se realizó sobre una muestra de 492 pacientes geriátricos institucionalizados que presentaban 2 o más criterios de intolerancia a la lactosa, procedentes de 8 centros de investigación distintos, que proporcionaron un total de 654 casos (162 quedaron excluidos por presentar ninguno o sólo un criterio de intolerancia a la lactosa). El estudio es representativo de la población geriátrica institucionalizada, y tiene carácter observacional, transversal y multicéntrico.
- 2.- De los pacientes geriátricos analizados en el estudio, el 72,2% eran mujeres y el 27,8% eran hombres, siendo la edad media de los participantes de 82,7 años, sin diferencias significativas entre sexos.
- 3.- Más de la mitad de los pacientes presentaba HTA (53,7%), algo menos de la mitad (43,7%) algún tipo de demencia, prácticamente 1 de cada 3 (31,9%) dispepsia y 1 de cada 4 (27,0%) diabetes. Como es lógico suponer, en la mayor parte de los casos se trataba de pacientes con elevada comorbilidad.
- 4.- En cuanto al estado nutricional de los pacientes, la puntuación media del test MNA-SF fue de 13,1 lo que significa que, en una gran proporción de los pacientes estudiados existía riesgo elevado de desnutrición. Por otra parte, la media de concentración sérica de proteínas totales fue de 6,46 mg/dl y la de concentración sérica de albúmina de 3,63 mg/dl, es decir, los pacientes estaban mayoritariamente en condiciones de normoalbuminemia e hiperproteinemia.
- 5.- Casi la mitad de los pacientes seguía una dieta normal (48,3%); por el contrario, el 14,9% tenía establecida una dieta para diabéticos, el 12,4% una dieta enteral, el 7,4% una dieta hiposódica y el 6% una dieta hiperproteica.
- 6.- En el 57% de los casos se trataba de una dieta de textura normal, en el 27,7% de una dieta blanda y en el 15,3% de una dieta triturada.
- 7.- La valoración de los distintos índices estadísticos fueron los siguientes: 59,2 para el Índice de Berthel, 20,4 para el MSE y 11 para el NPI. Por consiguiente, existía un grado general de dependencia leve-moderada y de cierto deterioro cognitivo.
- 8.- Algo más de la mitad de los pacientes (51%) tenía pautado un inhibidor

de la bomba de protones, 1 de cada 3 (34,8%) laxantes y 1 de cada 4-5 (22%) Aspirina, aparte de otros medicamentos, por lo que se trataban de pacientes polimedicados, aunque el estudio no recogía otros medicamentos pautados a los pacientes para su/s enfermedad/es de base.

- 9.- Los principales síntomas que presentaban los pacientes fueron estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia

y dolor abdominal, seguidos por borborismos, diarrea, pérdida de peso, náuseas y vómitos.

- 10.- Con objeto de lograr la disminución drástica de lactosa en la dieta se eliminaron de la misma toda una serie de alimentos, principalmente yogures, mantequillas, leches, natillas, batidos, helados, bechamel, y otros en menor medida.

Tabla 1: ALIMENTOS QUE CONTIENEN LACTOSA

Leche, batidos lácteos, yogur, natillas
Helados
Mantequilla
Pasteles, buñuelos, tartas
Salsas tipo bechamel
Zumos con añadidos de leche
Frutas y vegetales enlatados procesados con lactosa
Chicles, caramelos
Embutidos preparados comercialmente
Excipiente de numerosos medicamentos

TABLA 2: RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA PACIENTES CON INTOLERANCIA A LACTOSA

- 1.- La ingesta de lactosa debe ser en pequeña cantidad y repartida en varias comidas.
- 2.- No es necesario prohibir algunos derivados lácteos como el yogur o el queso muy curado.
- 3.- Debe leerse el etiquetado de productos comerciales así como el excipiente de algunos fármacos.
- 4.- La absorción de lactosa mejora con la adición de lactasa exógena junto a la toma de leche como terapia sustitutiva.
- 5.- Para cubrir las necesidades de productos como el calcio que aporta la leche, se debe recomendar la toma de leche sin lactosa como forma ideal de tratamiento.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS. INTOLERANCIA A LA LACTOSA

- 1.- Únicamente en el 14,2% de los casos no se observó mejoría alguna, mientras que en el 19% de los casos se produjo una mejoría leve; es decir, tan sólo en 1 de cada 3 pacientes (33,1%) no se observó o se observó una ligera mejoría.
- 2.- Por el contrario, en 2 de cada 3 pacientes (66,9%) se observó una apreciable (48,8%) o incluso una importante mejoría (18,1%).
- 3.- Cuando hubo mejoría, independientemente del grado de la misma, ésta se apreció en todos los síntomas estudiados. No se apreciaron grandes diferencias entre los distintos centros investigadores, si exceptuamos aquellos con una muestra pequeña de casos recogidos y, por tanto, con resultados no significativos.
- 4.- Los pacientes diabéticos tuvieron un grado de mejoría "grande" más de un 30% mayor que los pacientes no diabéticos. No obstante, si se agrupa el criterio mejoría "moderada" y "grande", los resultados son muy similares, en torno al 67% para ambos tipos de pacientes.
- 5.- A la vista de los resultados anteriores, puede concluirse que la eliminación de la lactosa en la dieta de los pacientes geriátricos con 2 o más criterios de intolerancia a la misma tiene consecuencias muy positivas para la reducción de la sintomatología que presenta habitualmente este tipo de pacientes, repercutiendo muy favorablemente en su calidad de vida.
- 6.- Si se considera el número de casos totales evaluados clínicamente (654), solamente en el 17% de los casos puede considerarse que no hubo o hubo una ligera mejoría, mientras que en el 83% restante hubo una mejoría moderada/importante o había 0/1 criterios de intolerancia a la lactosa.

6. BIBLIOGRAFÍA

Bohmer C.J., Tuynman A. The effect of lactose restricted diet in patients with a positive lactose tolerance test, earlier diagnosed as irritable bowel syndrome: a 5 year follow-up study. *Eur J GastroenterolHepatol*; 2001; 13: 941-944

Casellas F., Aparici A., Casaus M., Rodriguez P., Malagelada J. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *ClinGastroenterolHepatol* 2010; 8: 581-586

Enattah N., Valimaki V.V., Valimakim H.J. Molecularly defined lactose malaabsorption, peak bone mass and bone turnover rate in young Finish men. *CalcifTissueInt* 2004; 75: 488-493

Enattah N., Sahi T., Savilahti E., Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *NatGenet* 2002; 30: 233-237

Gugatschka M., Dobnig H., Fahrleitner. Pammer A. Molecularly-defined lactose malabsorption milk consumption and anthropometric differences in adults males. *QJM* 2005; 98: 857-863

Kuokkanen M., Myllyniemi M., Vauhkonen M. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in

upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 708-712

Law D., Conklin J., Pimentel M. Lactose intolerance and the role of the lactose breath test. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1726-1728

Lomer M.C.E., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *AlimentPharmacolTher* 2008; 27: 93-103

Lovelace H., Barr S.I. Diagnosis, symptoms and calcium intakes of individuals with self-reported lactose intolerance. *J Am CollNutr* 2005; 24: 51-57

Mattar R., Ferraz de Campos D., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. *ClinExpGastroenterol* 2012; 5: 113-121

Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *PostgradMed J.*, 2005; 81-167-173

Montalto M., Curigliano V., Santoro L. Vastola M., Cammarota G. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12 ; 187-191

Nicklas T., Qu H., Hughes S., He M., Wagner S., Foushee H., Shewchuck R. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and disassociated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 191-198

Pimentel M., Lin H.C., Enayati P. Methane, a gas produced by enteric bacteria slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1089-1095

Romagnuolo J., Schiller D., Bailey R.J. Using breath test wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113-1126

Savaiano D.A., Boushey C.J., McCabe G.P. Lactose intolerance symptoms as-

essed by meta-analysis: A grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006; 136: 1107-1113

Shaukat A., Levitt M.D., Taylor B.C., MacDonald R., Shamliyan T.A., Kane R.L., Wilt T.J. Systematic Review: Effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010; 152: 797-803. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1845-1850

Swallow D.M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 197-219

Vesa T.H., Marteau P., Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: (Suppl 2) 165S-175S

Vonk R.J., Stellaard F., Priebe M.G. The $^{13}\text{C}/2\text{h}$ glucose test for determination of small intestinal lactase activity. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 226-233