

REVISION

Intolerancia a la lactosa

Dra. Licarallén Quevedo C¹, Dras Marianela Rojas² y Marcela Soto³

¹Becaria (APS) 2º año Programa de Pediatría. Departamento de Pediatría. Campus Norte. Universidad de Chile

²Servicio de Gastroenterología. Hospital de Niños Dr. Roberto del Río

³Médico Pediatra. Supervisora de Especialistas en Formación en Pediatría y Atención Primaria en Salud (APS)

Resumen

La lactosa es un disacárido de amplia distribución en la dieta y productos farmacéuticos, es el hidrato de carbono de la leche de los mamíferos. La intolerancia a la lactosa puede presentarse como congénita, hipolactasia del desarrollo, primaria y secundaria. Frente a la sospecha de ésta patología la clínica es lo principal, pudiendo investigarla a través de la prueba contraprueba, la prueba de hidrógeno espirado, la biopsia y por estudio de polimorfismos a través biología molecular (aún en estudio). Su tratamiento consiste en la disminución o exclusión de lactosa, uso de suplementos lácteos, sin olvidar la ingesta mínima requerida de calcio y vitamina D importantes en el desarrollo óseo.

Palabras claves: Intolerancia a la lactosa, alergia e intolerancia alimentaria, malabsorción carbohidratos

Generalidades

La lactosa es un disacárido presente exclusivamente en la leche de los mamíferos. Se sintetiza en la glándula mamaria a partir de glucosa y galactosa, por acción de la lactosa sintetasa. Es la mayor fuente de hidratos de carbono en la lactancia y corresponde a un 6% de los hidratos de carbono consumidos en la dieta occidental (1)

La absorción de la lactosa se lleva a cabo a nivel del intestino delgado (principalmente en yeyuno e íleon proximal), a través de la hidrólisis realizado por la lactasa-floridina hidrolasa (LPH); una β -galactosidasa (lactosa) de 150KDa, ubicada en el borde en cepillo de los enterocitos apicales de las microvellosidades.

En los animales la actividad de la LPH tiene una expresión variable a lo largo de su vida, siendo mínima antes de nacer, aumentando a su máxima expresión al momento del parto y disminuyendo a un

10% su actividad en el momento del destete. Debido a los cambios evolutivos del ser humano y su mantención de ingesta de productos lácteos, la actividad de LPH, que se inicia a partir de las 34 semanas de gestación, se prolonga a lo largo de su vida, pero con una variación geográfica importante (2).

Definiciones

La intolerancia a la lactosa es un tipo de reacción adversa a alimentos, producida por un mecanismo no inmunológico, cuya frecuencia es de 5-10 veces superior a las de tipo alérgico (3)

Intolerancia a la lactosa. Síndrome clínico caracterizado por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y/o meteorismo, en relación a la ingesta de lactosa. Los síntomas pueden variar en cada individuo dependiendo de la cantidad de lactosa ingerida, el grado de intolerancia y el tipo de alimento consumido

Malabsorción de lactosa. Fenómeno fisiopatológico caracterizado por absorción deficiente de la lactosa, manifestado como una intolerancia a la lactosa, atribuible a un desbalance entre su ingesta y la capacidad de la LPH para hidrolizarla.

Clasificación

Deficiencia primaria de la lactosa. Se produce por una ausencia absoluta o relativa de la lactasa, la cual se desarrolla a diferentes edades a partir la niñez (más frecuente desde los 5-7 años); siendo la causa más común de "malabsorción e intolerancia a la lactosa" (70% de la población mundial (4). Esta definición abarca también a hipolactasia del adulto, lactasa no persistente o deficiencia hereditaria de lactasa.

La prevalencia de la deficiencia primaria varía en relación a la edad, la dieta y raza o etnia, lo cual ha sido resultado de la selección genética (tabla 1)(4). En Chile, no

existen aún estudios poblacionales, pero se estima una incidencia de hipolactasia del adulto en torno al 35-45% (3).

El año 2002, Enhattah et al, identificaron dos SNP_s (single Nucleotid Polymorphisms) que se asocian a la no persistencia de lactosa, las que se sitúan aproximadamente a 14kb (C/T-13910) y 22Kb (G/A-22018) corriente arriba del gen de la lactasa (región reguladora) en el cromosoma 2q21(5). Se ha encontrado una asociación directa entre la variante homocigota C/C del polimorfismo C/T-13910 y la no persistencia de la lactasa (fenotipo intolerante). Similar, pero no tan clara asociación se encontró con el genotipo GG del polimorfismo G/A-22018 (tabla 2). Los mecanismos responsables del fenotipo intolerante incluirían: un descenso en la producción de ARNm, una alteración en la transcripción genética o en la traducción o incluso una disminución del número de enterocitos fabricantes de lactasa (2). Estos polimorfismo pueden ser utilizados como marcadores de persistencia de lactasa en la población Europea; sin embargo, no pueden ser mundialmente aplicado; ya que se han identificados otros polimorfismos en población Africana en la misma región de 100 pb (6).

La parición de la deficiencia de lactasa es lenta y progresiva y típicamente más temprana en aquellas razas que tienen mayor incidencia del problema. Así aproximadamente el 20% de los niños hispanoamericanos menores de 5 años presentan síntomas a diferencia de los angloamericanos, donde no se encuentra este problema a esta edad. La síntomas pueden variar y ser modificados por la dieta y los alimentos que contengan lactosa.

Tabla 1. Prevalencia de la deficiencia primaria de lactosa (ejemplos)(5)

Prevalencia alta : 60-100%
<i>Nor Este y Mediterráneo:</i> árabes, ashkenazi, sur de Italia, griegos
<i>Asia:</i> Tailandia, indonesia, china, Corea
<i>África:</i> sur de Nigeria, bantú, hasu
<i>Sur y norteamérica:</i> negros americanos, latinos, esquinos, canadienses e indios americanos, indios charmi
Prevalencia baja: 2-30%
Europeos del norte
África: Hima, Tussi , nómades Fulani
India: Individuos desde Punjab a Nueva Deli

Tabla 2. Genética de la lactasa

	Persistencia de la lactasa	No persistencia de la lactas
Posición 13910	C/T y T/T	C/C
Posición 22018	G/A y A/A	G/G

C:citósina, **T:**timina, **G:** guanina, **A** Adenina

Deficiencia Secundaria de la lactosa. Se presenta edad, siendo más común en los lactantes-niños. Pueden ser inducidos por una variedad de desórdenes que involucren la mucosa del intestino delgado, que se resuelve al mejorar el trastorno primario. Por ejemplo:

- Síndromes de estasia y sobrecrecimiento bacteriano: los que se asocian a un incremento de la fermentación de la lactosa en el intestino delgado, generando síntomas de intolerancia a lactosa
- Mala absorción de lactosa por injuria de la mucosa gastrointestinal (enterocitos), siendo la lactosa el primer disacárido afectado (por la ubicación de su enzima): medicamentos (quimioterapia), radioterapia, gastroenteritis aguda, diarrea crónica, diarrea persistente, etc. Por ejemplo: Durante la infección del rotavirus, éste podría generar una intolerancia lactosa principalmente en niños desnutridos y < 3meses, así como las parasitosis como la giardiasis o cryptosporidiasis (4)
- Enteropatías crónicas: secundarias a fenómenos inmunológicos: enfermedad de Crohn, y Celíaca, si se compromete el intestino delgado.
- Desnutrición calórico-proteica que curse con atrofia de las vellosidades.

Deficiencia congénita de la lactosa. Es un desorden autosómico recesivo muy poco frecuente. Se caracteriza por la ausencia parcial o total de la actividad de la lactasa, con histología normal del intestino delgado. Los recién nacidos presentan diarrea severa tras la primera ingesta de leche, siendo de riesgo vital antes del desarrollo de fórmulas lácteas sin lactosas.

Deficiencia madurativa de la lactosa. Se debe al bajo nivel de lactasa como resultado de la prematuridad (28-32 semanas). La actividad de lactasa en el feto se incrementa en la gestación,

detectándose desde la octava semana, aumentando su actividad a la semana 34, siendo máxima al nacer. Sin embargo; los lactantes pueden sobrellevar esta deficiencia, gracias al metabolismo bacteriano del colon, previniendo la malnutrición y diarrea (4)

Fisiopatología

La presencia de lactosa en el lumen intestinal es la responsable de la fisiopatología. Por un lado este disacárido es una sustancia osmóticamente activa, que ocasiona la secreción de líquidos y electrolitos a la luz intestinal con el fin de alcanzar el equilibrio osmótico, provocando diarrea. Por otro lado, al no ser absorbida llega al colon donde la flora bacteriana la hidroliza a moléculas de hidratos de carbono más pequeñas y otros productos fermentativos como son: ácidos orgánicos de cadena corta, ácidos butírico, propiónico, acético láctico y grandes cantidades de hidrógenos, los que pueden difundir a través de la mucosa y eliminarse por la respiración (15-20%) y disminuir el pH fecal (2).

Diagnóstico

Primero debe realizarse una anamnesis dirigida a relacionar los síntomas clásicos como: dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y meteorismo con la ingesta de leche o sus derivados, lo que puede corroborarse por una prueba- contrapueba, que consiste en la realización de un régimen estricto sin lactosa por 2 semanas, reintroduciéndola posteriormente, evaluando los síntomas en ambos períodos (4). Castiglione et al, el 2008, plantearon que la anamnesis dirigida (generando un puntaje) es tan efectiva como el test de hidrógeno (7)

Otra forma indirecta de aproximarse al diagnóstico es a través de la medición del pH fecal y las sustancias reductoras, la que son válidas sólo cuando se este ingiriendo lactosa, exista un tránsito intestinal rápido, las deposiciones sean recolectadas frescas y que el metabolismo de las bacterias colónicas sea incompleto:

- El pH fecal, es positivo si $\text{pH} < 5,5$, pero debe considerarse que lactantes amamantados tienen un pH fecal normalmente más bajo, por una insuficiencia de lactasa relativa (mayor ingesta que lactasa) (1)

- Sustancias reductoras en deposición, para detectar azúcares como la lactosa, pero se debe considerar la posibilidad de la hidrólisis de éstas por las bacterias colónicas, lo que llevaría a un pH fecal más ácido. (1)

Sin embargo los métodos que más confiables para el diagnóstico son:

-Prueba de tolerancia a la lactosa: (Especificidad:77-96% y Sensibilidad:76-94%). Es un indicador indirecto de la capacidad de absorción del individuo. Se realiza a través de la ingesta de una dosis estándar de lactosa (2g/kg máximo de 50g), siendo positivo si alcanza un incremento de al menos 20-26mg/dl de glucosa (monitorizada a los 0, 60, 120 minutos), asociado a síntomas. Falsos positivos puede ocurrir hasta en un 30%, debido a: una rápida respuesta insulínica. Falsos negativos puede ocurrir en pacientes diabéticos, o con sobrecrecimiento bacteriano. Dado su menor confiabilidad e invalidad sólo debe realizarse si no es posible realizar la prueba de aire espirado (1,4)

-Prueba de hidrógeno espirado: (especificidad: 89-100%, y sensibilidad: 69-100%). Método no invasivo y el más confiable. Se realiza dando al individuo a ingerir lactosa (2g/kg, máximo de 25g-un vaso de leche contiene 12,5glactosa), seguido de la cuantificación de hidrógeno a los 0, y cada 30 minutos por 3 horas, comparando los valores. Se considera positivo si se alcanza un aumento mayor de 20 ppm, siendo un valor indeterminado si es entre 10-20ppm, a menos que se asocie a síntomas. Se pueden encontrar falsos positivos tras la ingesta de una dieta rica en fibras el día previo al examen, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, trastornos de motilidad y en los individuos que fuman previo al examen. Falsos negativos se observan en pacientes con trastornos de motilidad, con uso reciente de antibióticos, con daño pulmonar existiendo un 1-15% de la población que no produce hidrógeno. El examen puede mejorar si el equipo puede cuantificar el hidrógeno y metano y siempre siguiendo una protocolización. Para mejorar la sensibilidad de la prueba se debe marcar la lactosa ingerida con ^{13}C , actualmente limitado a la investigación (4,8)

Otros métodos:

1. Medir directamente la actividad de la enzima en biopsia de intestino; sin

embargo es un método invasivo, que no siempre se correlaciona con el cuadro clínico, ya que la muestra no necesariamente representa lo que ocurre en todo el intestino.

2. Pruebas de biología molecular identificando los polimorfismos involucrados en esta patología (13910C/C y 22018G/G), útil en identificar déficit primario de secundario, aún no disponibles en la práctica habitual y debe ser aplicado con cuidado, ya que hay poblaciones que presentan otros polimorfismos implicados, por ejemplo los africanos (8)

Manejo y tratamiento

El tratamiento se enfoca a eliminar los síntomas, ayudando al paciente a titular su ingesta de lactosa. Existen cuatro principios generales en el manejo (8):

1. Reducir la ingesta de lactosa: la cual en un comienzo puede ser total hasta titular de acuerdo a los síntomas del paciente. Para esto es fundamental revisar los etiquetados de los productos (tabla 3). Se debe tener presente que la lactosa es una molécula hidrosoluble, por lo que su presencia en los productos lácteos semidescremados es ligeramente mayor, siendo mejor tolerada la leche entera, pues además el contenido graso retarda el vaciamiento gástrico; así mismo, la ingesta de leche con sólidos es mejor tolerada. La mantequilla no posee lactosa ya que sus componentes se separan lo graso de lo acuoso. El yogurt, gracias a las bacterias que fermentan la lactosa, disminuyen su contenido en un 25-50%, asimismo el queso gracias a su fermentación y contenido graso tienen menor lactosa. Se debe considerar también los productos no lácteos (etiquetados como lactosuero, suero, sólidos de leche, ingredientes modificadores de leche etc), pues es utilizado como aditivo por su textura, sabor y cualidades adhesivas, encontrándose en: carnes procesadas, margarinas, cereales, frutas secas, alimentos procesados, medicamentos, comidas precocidas, sustitutos de comidas, suplementos de proteínas, etc. (3)

1. Sustituir con nutrientes alternativos como fuente de energía, e ingesta de proteínas: son productos pobres (30% de lo habitual) o libres de lactosa que reemplazan la leche normal.

2. Administrar sustitutos de enzimas en cápsulas, tabletas masticables o preparados de lactasa líquidos.

3. Mantener la ingesta de calcio y vitamina D: se debe asegurar un aporte diario de calcio en los niños menores de 500mg/día y 1000mg/día en niños mayores y adultos.

Tabla 3. Contenido de lactosa y calcio (1)

Producto	Contenido de lactosa (g)	Contenido de calcio (mg)
Leche entera, 250 cc	12.25	276
Leche descremada, 250cc	11	306
Yogurt natural semidescremado, 165g	6.1	302
Queso maduro, 100g	0.7	720
Helado de chocolate, 125g	8.25	136

Conclusión

La intolerancia a la lactosa es causa frecuente de dolor abdominal.

La intolerancia a la lactosa como déficit congénito es muy infrecuente, siendo el secundario el más frecuente (sobretudo en niños), pero transitorio y su déficit primario se asocia a la edad (en niños mayores de 3-5 años e hipolactasia del adulto).

Su aproximación diagnóstica es esencialmente clínico a través de la sospecha y prueba y contraprueba, confirmándose por la prueba de hidrógeno espirado.

El tratamiento consiste en una dieta baja en lactosa, en casos leves y exenta de lactosa en los casos más sintomáticos, cuidando de asegurar un adecuado aporte de calcio.

Referencias

1. Alliende F. Intolerancia a la lactosa y otros disacáridos. Gastr Latinoam 2007;vol 18, n°2:152-156
2. Infante D. Intolerancia a la lactosa: en quién y por qué. An Pediatric (Barc) 2008; vol60, N°2: 103-105
3. Zugasti A. Mitos y realidades de la intolerancia a los alimentos. Nutr clín Med 2009, Vol 3, N°3: 150-164
4. Melvin B Heyman. Lactose Intolerance in Infants, Children, and adolescents. Pediatrics 2006; vol 118,N°3: 1279-1286

5. Enattah Ns, SAhi T, Savilahti E et al. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. Nat Genet 2002; vol30: 233-237
6. Tischkoff, Reed FA, Ranciaro A et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nat Genet 2007; vol 39: 31-36
7. Castiaglione F, Di Girolamo E, Ciacci C, Caporaso N, Pasquale L, Caozzolino A and Tortora R. et al Lactose malabsorption clinical or breath test diagnosis?. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2008, Vol3 (e): 316-320
8. Montgomery R, Grand R and Buller. Lactose intolerance. last literature review version 19.1: enero 2011. uptodate.