



**LACTASA NO PERSISTENTE: CAUSAS, EFECTOS, DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO. REVISIÓN**

**LACTASE NON-PERSISTENT: CAUSES, EFFECTS, DIAGNOSIS AND  
TREATMENT. REVIEW**

**Jiménez Montoya, L. y Martínez Sarabia, J.**

Facultad de Farmacia UCM.

**RESUMEN**

El propósito de este trabajo es el estudio de la Intolerancia a Lactosa (IL). Se han revisado diversos artículos de revistas científicas nacionales e internacionales y para completar la información se ha recurrido a algunos libros de texto.

La IL es una condición patológica cuya enorme prevalencia muchas veces es desconocida, incluso por los propios afectados. Nos centramos en la IL más común, que es la denominada “lactasa no persistente”. En este trabajo indicamos una posible causa, síntomas y diagnóstico, así como también su tratamiento. El estudio pone de manifiesto que la IL no es el estado patológico, sino que es el individuo tolerante a la lactosa quien ha experimentado la mutación, es decir, que originalmente todas las personas adultas eran IL.

**PALABRAS CLAVE:** Intolerancia a la lactosa, disacaridosis, leche, productos lácteos.

**ABSTRACT**

The purpose of this work is the study of Lactose Intolerance (IL). We reviewed several articles in from different scientific journals. IL is a well-known pathological condition, it comprises several types. We have focused on the most common IL, which is called as lactase persistent. We approached a vision about its causes, symptoms and diagnosis as well as a

possible treatment. After according to recent studies we conclude that IL is not the disease or pathological state. On the contrary, the lactose persistant subject are the mutants. Therefore all adults were initially IL.

**KEY WORDS:** Lactose Intolerance, disaccharides, milk, dairy products.

## INTRODUCCIÓN

La Intolerancia a la Lactosa (IL) es una condición común, frecuentemente no diagnosticada. Sus síntomas clínicos son: diarrea, dolor abdominal y flatulencias después de la ingestión de leche o de sus derivados. Estos síntomas se deben a los bajos niveles de lactasa intestinal, condición asociada a un daño en la mucosa o, mucho más común, a una reducción en la expresión genética de dicho enzima. En realidad las especies que son capaces de generar suficiente lactasa a lo largo de su vida adulta no son los mutantes; por el contrario la supraexpresión de lactasa es lo que constituye el genotipo mutado (Di Rienzo T, *et al.* 2003).

### Epidemiología.

La prevalencia de la IL es un dato problemático debido a las limitaciones metodológicas que existen para su cálculo; además, es una cantidad que varía según la zona geográfica y el grupo étnico. Por ejemplo, entre los europeos y americanos es mucho menor que entre los africanos y los asiáticos. En España se considera que alrededor del 40-60% de la población padece IL; en cambio en algunos países asiáticos este porcentaje llega hasta el 90%. Esta distribución geográfica, se debe una mutación que fue favorecida por la evolución, ya que dotó a sus portadores de ventajas para la supervivencia. En el neolítico (7500-3500 AC), grupos étnicos de Europa y Asia aprendieron a domesticar el ganado y a servirse de su leche. Tras la aparición de la mutación, que posibilitó a los adultos hidrolizar la lactosa, estas personas prolongaron la ingesta de leche más allá de la infancia, lo que les permitió una serie de ventajas: la leche se convirtió en una fuente de calorías, agua, calcio y vitaminas. Con ello estas personas estaban mejor alimentadas y menos predisuestas a sufrir ciertas enfermedades como raquitismo y otras. De hecho, las regiones tradicionalmente ganaderas suelen presentar un menor porcentaje de IL (Di Rienzo T, *et al.* 2003).

### Fisiopatología.

La lactosa es hidrolizada por la lactasa intestinal a glucosa y galactosa en las microvellosidades de las membranas de los enterocitos. Las disacaridasas intestinales se encuentran en la membrana luminal. Una vez formadas ambas hexosas se absorben por medio

de un proceso activo. Esta capacidad enzimática varía con la edad; en los niños la lactasa está muy expresada y disminuye progresivamente. La prevalencia de IL es escasa en niños menores de 6 años y a partir de ese momento se incrementa. En los niños los carbohidratos, especialmente la lactosa, constituyen una fuente de calorías crucial. La lactosa que no se hidroliza en el intestino delgado llega hasta el colon. En personas con una menor actividad de lactasa, hasta el 75% de ese disacárido alcanza el colon. Ahí es convertido por fermentación en ácidos grasos de cadena corta y diversos gases por las bacterias de la flora. Si una cantidad exagerada de lactosa es fermentada, se producirán los síntomas de la IL que se describen a continuación (Di Rienzo T, *et al.* 2003, Campbell AK, *et al.* 2005).

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas de IL son: dolor abdominal, flatulencia, hinchazón y diarrea. Las deposiciones son voluminosas y acuosas (Campbell AK, *et al.* 2005).

### Etiología

Hay que distinguir entre malabsorción de lactosa primaria y secundaria. La secundaria es ocasionada por procesos patológicos del intestino. En este trabajo nos vamos a centrar en la primaria, cuya causa más común es la lactasa no persistente. La mayor parte de la población mundial experimenta niveles bajos de lactasa intestinal aproximadamente después de los 6 años. Esta característica es más frecuente en África y Asia, en contraste con la mayor parte de los caucásicos que mantiene niveles altos en la edad adulta. Diversos análisis genéticos han establecido que esto constituye un rasgo autosómico dominante, designado "rasgo LP" (Di Rienzo T, *et al.* 2003). El enterocito sintetiza una forma precursora de lactasa, la preprolactasa. Esta, por glucosilaciones sucesivas y proteólisis se convierte en el enzima activo y se sitúa en las microvellosidades. El gen que codifica para la lactasa está en el cromosoma 2 (LC 49KB). Se analizó en personas con el rasgo LP y sin él, sin encontrar diferencias ni en el gen ni tampoco en el promotor. El rastreo genético llevó a los investigadores a fijarse en el gen MCM que codifica para una proteína que interviene en el complejo de replicación. Es en este gen donde se encontraron diferencias, en sus intrones 9 y 13. Ambos están indirectamente relacionados con la capacidad de sobreexpresar la lactasa, como se verá más adelante.

En el intrón 9 se encontró el polimorfismo 22018 en el que la guanina está sustituida por adenina y en el intrón 13 el polimorfismo 13910 en el que la citosina se cambia por timina. Estas mutaciones y otras menos estudiadas son las que conducen a la tolerancia a la lactosa. En consecuencia no fue una sola mutación la determinó el rasgo LP. Estas mutaciones

acontecieron en tiempos relativamente lejanos y ocurrieron separadas geográficamente, pero produjeron el mismo efecto: sobreexpresión del gen que codifica lactasa. Estas mutaciones fueron positivas para la supervivencia por lo que se expandieron (Vesa TH, *et al.* 2000, Swallow DM. 2003, Campbell AK, *et al.* 2005).

Como hemos dicho anteriormente, el gen de la lactasa se encuentra en el cromosoma 2 y está regulado por un promotor que favorece su expresión. El promotor a su vez está modulado por un *enhancer* situado en MCM. Existe un factor de transcripción denominado OCT que se une al *enhancer* y ello hace que se exprese más el gen de la lactasa, porque incrementa el efecto activador del promotor. Las mutaciones que conducen al rasgo LP favorecen que OCT permanezca más tiempo ligado al *enhancer*, ocasionando una regulación positiva continua del promotor. Ello es lo que provoca la persistencia de síntesis de la lactasa (Vesa TH. *et al.* 2000).

### Diagnóstico

El diagnóstico de la Intolerancia a la Lactosa debe realizarse en pacientes con flatulencia, dolor abdominal y diarrea crónica. Una primera aproximación es la indicación de la ingesta de productos lácteos al posible enfermo para valorar los efectos a lo largo de un periodo de tiempo. Las pruebas más usadas son: A) El test de respiración de hidrógeno y B) El test de la tolerancia a la lactosa (Di Rienzo T. *et al.* 2003).

A) El test de respiración de hidrógeno cuantifica la malabsorción de lactosa, es fácil de realizar y tiene una sensibilidad y especificidad superior a cualquier otro test. La prueba consiste en lo siguiente: se administra lactosa en ayunas por vía oral, a una dosis de 2 g/kg siendo la máxima cantidad 25 gramos. A continuación se mide el hidrógeno espirado, al principio y en intervalos de 30 minutos, durante 3 horas.

Los valores iniciales se comparan con los finales. Se considera como normal una cantidad de hidrógeno de 10 ppm; los valores entre 10-20 ppm serán indicativos de diagnóstico si van acompañados de síntomas. Si se sobrepasan las 20 ppm, se considerará un diagnóstico claro de IL. En muchos pacientes el pico ocurre entre los 90 y 120 minutos y por eso el test debe prolongarse lo necesario.

B) El test de tolerancia a la lactosa comienza con la administración de este disacárido: 50g en adultos ó 2 g/kg en niños. A continuación se analiza la glucosa en sangre, a 0, 60 y 120 minutos. Un incremento inferior a 20 mg/dl junto con los síntomas es considerado suficiente para el diagnóstico. Pueden ocurrir falsos negativos en pacientes con diabetes o infección bacteriana.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en eliminar los síntomas y mantener la absorción de calcio y vitamina D intacta. Se pueden usar las siguientes estrategias (Di Rienzo T, *et al.* 2003):

1. La restricción de ingesta de lactosa. Se debe aconsejar a los pacientes que deben disminuir su consumo, para no sobrepasar dos tazas de leche por día y siempre, a poder ser, divididas; o el equivalente en productos lácteos. Normalmente los yogures no dan problemas porque contienen menos lactosa (debido a su fermentación) y el queso tampoco. Es más aconsejable tomar estos dos alimentos que la propia leche. En todo caso es conveniente que la leche esté exenta de lactosa.
2. El reemplazamiento enzimático. Es útil en pacientes que necesitan ingerir más de dos vasos de leche al día o productos con una cantidad de lactosa similar. Se lleva a cabo con alimentos manufacturados que contienen actividad lactásica. Procede de bacterias o levaduras con beta galactosidasas y están disponibles como preparaciones que se pueden espolvorear a la comida o como pastillas para vía oral. El resultado será una hidrólisis artificial de la lactosa. Generalmente se recomienda no comenzar el tratamiento con más de dos pastillas al día. Sin embargo la eficacia de estos productos no es completa y los resultados dependerán de la variabilidad individual del paciente.
3. Se deben también controlar los niveles de calcio y vitamina D. Puesto que éstos principalmente se encuentran en la leche, cuya ingesta se restringe, a veces es necesario la incorporación de estos suplementos nutricionales.

## **CONCLUSIÓN**

Aunque la IL no es una patología que posea una gravedad relevante, está muy extendida y es una condición fácilmente diagnosticable y el tratamiento puede mejorar, en cierta medida, la vida de los pacientes. Sin embargo en muchos casos está sin diagnóstico y por tanto sin terapia alguna. La IL nos habla de nuestros propios orígenes, como sociedad agrupada en comunidades, ya que la aparición del rasgo LP, contribuyó a una mejor alimentación de los hombres y favoreció el abandono del nomadismo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Campbell AK, Waud JP, Matthews SB. 2005. The molecular basis of lactose intolerance. *Sci Prog*; 88(Pt 3): 157-202.
- Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale M.C, Cesario V, Montalto M, Gasbarrini A, Ojetti V. 2003. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*: 17(Suppl 2): 18-25.
- Swallow DM. 2003. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet*; 37: 197-219.
- Vesa TH, Marteau P, Korpela R. 2000. Lactosa intolerance. *J Am Coll Nutr*; 19(2 Suppl): 165S-175S.