

INTOLERANCIA A LA LACTOSA: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS EN ADULTOS.

J.L. Domínguez-Jiménez¹, A. Cerezo-Ruiz², J.J. Puente-Gutiérrez¹, D. J. Pérez de-Luque³, E. Bernal-Blanco¹, L. Castillo-Molina⁴, R. Copado-Herrera¹, M.C. Jiménez-Tirado¹

Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir

¹Hospital de Andújar. ²Hospital de Sierra de Segura y Alcaudete. ³Hospital de Montilla. ⁴Hospital de Alcalá la Real.

Resumen

Introducción: El objetivo de nuestro estudio es el valorar la existencia de intolerancia a la lactosa (IL) en pacientes con sospecha clínica de la misma en adultos, evaluando las probables diferencias en el género, así como valorar la eficacia diagnóstica de los síntomas pre-test, mejoría con dieta sin lactosa (DSL) y síntomas tras sobrecarga oral de lactosa (TTL).

Materiales y métodos: Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo de 206 pacientes adultos (>16 años) consecutivos, a los que se les realizó un TTL ante la sospecha clínica de IL. Se considera IL a la presencia de intolerancia clínica unida a malabsorción documentada.

Resultados: Se incluyen 201 pacientes (69.2% mujeres). El diagnóstico final fue intolerancia a la lactosa en 115 enfermos (57.2%). No hay diferencias entre los IL y No IL en los síntomas que motivaron el estudio ($p>0.05$). Existe mayor porcentaje de mujeres que de hombres en los subgrupos de IL, test de sobrecarga patológico, síntomas tras el test y mejoría tras la dieta ($p<0.05$). Se apreciaron diferencias ($p<0.01$) entre los resultados del TTL y el presentar o no manifestaciones clínicas durante y tras el test (S 96

y VPN 92), y la mejoría o no con la DSL (S 83 y VPN 92). Un 25% de los pacientes sin IL desarrollaron síntomas durante el test y el 42% mejoraron tras retirada de lactosa.

Conclusiones: La intolerancia a la lactosa es una patología frecuente teniendo más incidencia en mujeres. No se puede documentar IL en el 43% de pacientes remitidos por sospecha clínica. No es posible llegar al diagnóstico tan solo con los síntomas que motivaron la consulta. Tanto la presencia de síntomas durante y tras el TTL como la mejoría tras la dieta sin lactosa tienen una alta sensibilidad y VPN tanto para el diagnóstico de IL como para el predecir el resultado del TTL.

Palabras clave: Intolerancia a la lactosa. Test tolerancia a la lactosa. Epidemiología. Diagnóstico.

Abstract

Introduction: The aim of this study is to assess adult patients with suspected lactose intolerance (LI), assessing whether there are differences related to sex, the diagnostic accuracy of pre-test symptoms, improvement with lactose-free diet (LFD) and symptoms after an oral load of lactose (Lactose Tolerance Test, LTT).

Material and methods: Multicenter, observational and prospective study of 206 adult patients (age > 16), which underwent a LTT for clinical suspicion of LI. LI is diagnosed for the presence of clinical intolerance and documented malabsorption.

CORRESPONDENCIA

Jose Luis Domínguez Jiménez
Hospital Alto Guadalquivir
Avda Blas Infante s/n - Andújar 23740
Teléfono móvil: 652435496

jldominguezjim@hotmail.com

Results: The study included 201 patients (69,2 % women). The final diagnosis was lactose intolerance in 115 patients (57,2 %). There were no differences between patients diagnosed with LI and those not diagnosed with LI in relation to the symptoms that led to carry out this study ($p > 0,05$). The percentage of women diagnosed with LI showing symptoms after undergoing the lactose tolerance test was higher than that of men, and the percentage of women who improved after the lactose-free diet was also higher than that of men ($p < 0,05$). There were differences ($p < 0,01$) between the results of the LTT and the presence or not of clinical manifestations during and after the test (96 S and 92 NPV), and improvement or not with the LFD (83 S and 92 NPV). 25 % of patients without LI developed symptoms during the test and 42% improved after lactose was withdrawn.

Conclusions: Lactose intolerance is a common pathology with higher incidence in women. LI could not be diagnosed in 43% of patients referred for clinical suspicion of LI. It is not possible to make the diagnosis just with symptoms that led patients to consultation. The presence of symptoms during and after the LTT, as well as the improvement after the lactose-free diet have a high sensitivity and NPV both for diagnosing LI and for predicting the results of the LTT.

Keywords: Lactose intolerance. Lactose tolerance test. Epidemiology. Diagnosis.

Introducción

La lactosa es un disacárido (glucosa y galactosa) que se encuentra en la leche y en multitud de alimentos de uso diario. Para su absorción es necesaria una correcta actividad de la enzima lactasa que se encuentra en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado. La lactasa hidroliza la lactosa permitiendo así el paso de los glúcidos a través del intestino para llegar al flujo sanguíneo.

La intolerancia a la lactosa (IL) es un problema muy común, cuya frecuencia varía según la etnia de la población, la latitud en la que geográficamente se localiza, y por tanto la exposición solar, con baja prevalencia en los países del Norte de Europa (<5%), comparado con los del Sur de Europa (70-80%) y Sudeste Asiático (cerca del 100%)^{1, 2}. La deficiencia de lactasa del adulto y la maldigestión de lactosa son muy frecuentes en la población española, afectando hasta a un tercio de la misma³.

Los síntomas clínicos más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, hinchazón, flatulencia y vómitos tras la ingestión de leche o productos que contengan leche⁴. Sin embargo, la malabsorción de este azúcar, no se traduce siempre en el desarrollo de síntomas de intolerancia; de hecho tan solo entre un tercio y la mitad de los pacientes que tienen malabsorción de lactosa (ML) son también intolerantes¹.

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de ML, desde la determinación de la actividad de la lactasa mediante biopsia yeyunal, al test de absorción (TTL: Test tolerancia a la lactosa-sobrecarga de lactosa), de malabsorción (test del hidrógeno

espirado con lactosa, THEL), hasta análisis de heces (pH fecal) y estudios genéticos⁵. Recientemente se ha desarrollado un nuevo método para el diagnóstico de malabsorción a la lactosa, test de gaxilosa, con resultados prometedores^{6,7}.

En la bibliografía hay pocas referencias en cuanto al sexo, si bien es cierto, en la gran mayoría de ellas participaron un mayor porcentaje de mujeres que de hombres⁸⁻¹⁸. Se desconoce la existencia de diferencias tanto en frecuencia como en expresión de síntomas según el género de los enfermos con IL. Con la sintomatología que presentan los enfermos por sí sola es difícil hacer un diagnóstico correcto de IL, existiendo amplias diferencias de sensibilidad y especificidad⁸. Aunque los síntomas abdominales que presentan los enfermos tras la exposición a la lactosa durante un test de malabsorción (THEL y TTL) son más frecuentes en los que tengan un test patológico^{12, 16, 17}, entre el 0-77% de los que tuvieron un resultado negativo también presentaron síntomas⁸.

El objetivo del presente estudio es el valorar la existencia de intolerancia de IL en pacientes con sospecha clínica de la misma en adultos de nuestro medio, evaluando las probables diferencias en el género, así como valorar la eficacia diagnóstica de los síntomas pre-test, mejoría con DSL (Dieta sin lactosa) y síntomas tras sobrecarga oral.

Material y métodos

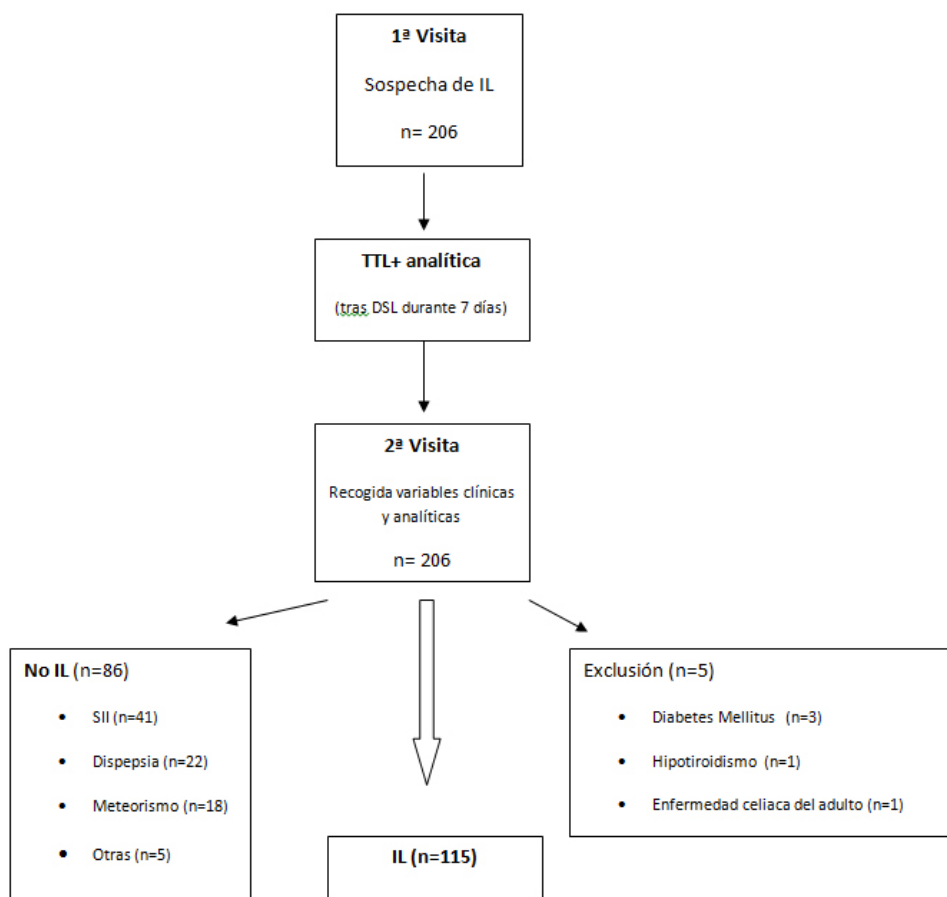
Sujetos

Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo sobre un grupo de pacientes consecutivos, desde Noviembre de 2011 hasta Junio de 2012, > 16 años, a los que se les realizó un test de sobrecarga oral de lactosa ante la sospecha clínica de intolerancia a la lactosa (síntomas abdominales tras exposición a lácteos o bien, si se desconoce esa asociación, clínica de dismotilidad, diarrea o vómitos). Se incluyeron enfermos de los Hospitales de la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir de Andújar (ASAG), Montilla, Sierra de Segura, Alcaudete, Alcalá la Real y Puente Genil (Andalucía). En total la Agencia Sanitaria atiende a una población de influencia de 253000 habitantes. Se consideró como criterio de exclusión el presentar entre los antecedentes personales: celiaquía, hiper/hipotiroidismo y enfermedad inflamatoria intestinal en brote, ingesta reciente de antibióticos/probióticos (60g de alcohol al día y Diabetes Mellitus (DM). Si a lo largo del estudio a los pacientes se les diagnosticó de novo alguna enfermedad contempladas en los criterios de exclusión salieron del estudio. El manejo de los enfermos que participaron se puede apreciar en la [figura 1](#).

Diseño

En una primera visita se recogieron las variables demográficas, antecedentes personales y síntomas que motivaron el estudio (dolor abdominal, flatulencia, diarrea, hinchazón abdominal, borborigmos y vómitos), no teniéndose en cuenta la intensidad de los mismos.

Los pacientes realizaron una dieta sin lactosa (DSL) predefinida durante 7 días. Posteriormente se les sometió a un TTL,



*IL: Intolerancia a la lactosa; TTL: Test de tolerancia a la lactosa; DSL: Dieta sin lactosa; SII: Síndrome de Intestino Irritable.

Figura 1

Resumen del proceso de selección, exclusión, realización de pruebas complementarias y recogida de variables.

mediante la administración en ayunas de 50g/250mL de lactosa (Lactonaranja®, Bioanalítica SL, España) y extracción de sangre venosa en los tiempos: basal, 30, 60 y 120 min respectivamente, determinándoles los niveles de glucemia (mg/dL) en un analizador cobas® 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Se consideró test patológico (malabsorción) el presentar un aumento de los niveles de glucosa, en las diferentes determinaciones, < 20 mg/dL respecto al basal, siendo este valor el punto de corte más ampliamente aceptado(19).

En la analítica se determinó además un hemograma, niveles de inmunoglobulina (Ig) A, anticuerpos anti-transglutaminasa IgA y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). En una segunda visita, al mes de la realización del TTL, se recogieron las variables analíticas y clínicas: mejoría de los síntomas tras la DSL y empeoramiento de los síntomas durante y posterior al TTL, mediante cuestionario simplificado. Este cuestionario consistió en valorar, con variable dicotómica (mejoría/empeoramiento), los síntomas que motivaron el estudio.

Se consideró intolerancia clínica a la lactosa cuando el enfermo desarrolló síntomas durante o tras el TTL y/o experimentó mejoría tras realizar DSL. Se definió Intolerancia a la Lactosa a la

presencia de malabsorción (TTL patológico) junto a intolerancia clínica.

La intolerancia clínica se evaluó mediante el cuestionario simplificado anteriormente descrito, valorando la autopercepción del enfermo de mejoría o empeoramiento de los síntomas que motivaron el estudio cuando se realizó TTL y una dieta estandarizada sin lactosa.

Aspectos éticos

Todos los pacientes dieron su consentimiento para su participación en los exámenes. El protocolo del estudio se llevó a cabo siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki para investigación médica.

Método estadístico

Una vez demostrada que las variables en estudio siguen una distribución normal con el test de Shapiro-Wilk, las variables cuantitativas se determinaron con la Prueba T de Student para comparación de medias independientes y las cualitativas dicotómicas fueron analizadas con la prueba χ^2 -cuadrado para

tablas 2x2 y Test de Fisher caso necesario. La eficacia diagnóstica de los test se calculó mediante el uso de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN). Se consideró como significación estadística un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Participaron en el estudio un total de 206 pacientes, excluyéndose cinco de ellos al demostrarse la presencia de criterios de exclusión (3 DM tipo 2, 1 hipotiroidismo y 1 enfermedad celiaca del adulto) (Figura 1). Todos los enfermos eran de raza blanca, con edad media de 39+16 años, siendo un 69.2% mujeres. Los síntomas que motivaron el estudio fueron dolor abdominal (72%), flatulencia (54%), diarrea (52%), hinchazón abdominal (47%), borborigmos (24%) y vómitos (13%).

En 120 pacientes (59.7%) el TTL fue patológico. Hasta 121 enfermos (60.2%) manifestaron síntomas durante y tras el test de sobrecarga y 150 (74.6%) mejoraron tras hacer una DSL. Se consideró intolerancia clínica (síntomas tras test y/o mejoría con DSL) a 152 enfermos (75.6%).

El diagnóstico al final del estudio fue intolerancia a la lactosa exclusivamente sin criterios de SII en 115 enfermos (57.2%), SII en 41 (20.4%), dispepsia en 22 (10.9%), meteorismo en 18 (9%) y otras patologías en 5 (2.5%).

Al comparar las variables demográficas, síntomas que motivaron el estudio, mejoría con DSL y la presencia de clínica durante y tras el TTL entre los enfermos tolerantes a la lactosa e intolerantes, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el sexo (existiendo mayor proporción de mujeres en el grupo de intolerantes), en el tabaco (mayor proporción en tolerantes) y en los datos de intolerancia clínica (Tabla 1). En cuanto al género, entre los pacientes que inician el estudio por sospecha de intolerancia, hemos apreciado que existe un mayor porcentaje de mujeres que de hombres (con diferencia estadísticamente significativa) tanto en el diagnóstico final de IL, como el presentar un TTL patológico, síntomas tras el test y mejoría tras la dieta (Tabla 2). Sin embargo no existieron diferencias en cuanto a los síntomas que motivaron el estudio, salvo en el caso de la diarrea que fue un motivo más frecuentes en hombres. En el subgrupo de enfermos con IL (Tabla 3) tan solo se mantiene la diferencia en cuanto a la hinchazón abdominal como síntoma más frecuente en mujeres. En la tabla 4 se aprecia la eficacia diagnóstica de los síntomas pre-test.

Existieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) entre los resultados del TTL y el presentar o no manifestaciones clínicas durante y tras el test, y la mejoría o no con la DSL.

Hasta en 99 casos (83.2%) con TTL patológico y en 22 (26.8%) con TTL normal se apreciaron síntomas durante y tras el test de lactosa. Sin embargo, hasta 115 enfermos (96.6%) con TTL patológico y en 35 (42.7%) con TTL normal se constató una mejoría clínica con la DSL. La eficacia diagnóstica respecto al TTL se expone en la tabla 5.

Tabla 1. Comparación de variables demográficas, antecedentes personales, síntomas que motivaron el estudio y datos de intolerancia clínica entre pacientes con y sin intolerancia a la lactosa.

	No IL (n= 86)	IL (n=115)	p
Edad (años)	40.5 (37-44.11)	38.1 (35.2-40.9)	0.32
Sexo (% H/M)	56.5/36.7	43.5/63.3	0.009
HTA	12 (14%)	13 (11.3%)	0.57
Ansiedad-Depresión	6 (7%)	17(14.8%)	0.085
Tabaco	16 (18.6%)	9 (7.8%)	0.022
Dolor abdominal	60 (69.8%)	85 (73.9%)	0.51
Borborigmos	20 (23.3%)	28 (24.3%)	0.85
Hinchazón abdominal	41 (47.7%)	53 (46.1%)	0.82
Flatulencia	40 (46.5%)	68 (59.1%)	0.07
Vómitos	11 (12.8%)	15 (13%)	0.96
Diarrea	41 (47.7%)	63 (54.8%)	0.32
Síntomas durante y tras test	22 (25.6%)	99 (86.1%)	<0.0001
Mejoría DSL	35 (42.7%)	115 (100%)	<0.0001

*IL: Intolerancia a la lactosa (Test de tolerancia patológico + clínica); No-IL: Patologías sin criterios de IL. p: significación estadística; HTA: Hipertensión arterial; DSL: Dieta sin lactosa.

Tabla 2. Diferencias entre géneros en pacientes que inician el estudio de intolerancia a la lactosa.

	Mujer/Hombre	p
Diarrea (%)	46.8/62.9	0.034
TTL patológico (%)	66.2/45.2	0.005
Síntomas tras test (%)	64.7/50	0.049
Mejoría tras DSL (%)	81.3/59.7	0.001
IL (%)	63.3/43.5	0.009

*p: significación estadística; TTL: test de tolerancia a la lactosa; DSL: dieta sin lactos; IL: intolerancia a la lactosa.

Tabla 3. Diferencias entre géneros en pacientes con intolerancia a la lactosa.

	Mujer/Hombre	p
Dolor abdominal (%)	73.9/74.1	0.99
Meteorismo (%)	62.5/48.1	0.18
Borborigmos (%)	23.9/25.9	0.83
Hinchazón abdominal (%)	52.3/25.9	0.025
Vómitos (%)	14.8/7.4	0.52
Diarrea (%)	50/70.4	0.063

*p: significación estadística.

Tabla 4. Eficacia diagnóstica de los síntomas pre-test para la intolerancia a la lactosa.

	VP	FP	FN	VN	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Dolor abdominal	85	60	30	26	73.9 (73.4-74.4)	30.2 (29.6-30.8)	58.6 (58.2-59)	46.4 (45.5-47.4)
Flatulencia	68	40	47	46	59.1 (58.6-59.6)	53.5 (52.8-54.1)	62.9 (62.4-63.5)	49.5 (48.8-50.1)
Borborismo	28	20	87	66	24.3 (23.8-24.8)	76.7 (76.1-77.4)	58.3 (57.2-59.5)	43.1 (42.7-43.5)
Hinchazón	53	41	62	45	46.1 (45.6-46.6)	52.3 (51.7-52.9)	56.4 (55.8-57)	42.1 (41.5-42.6)
Vómitos	15	11	100	75	13 (12.6-13.5)	87.2 (86.6-87.8)	57.7 (55.6-59.7)	42.9 (42.5-43.2)
Diarrea	63	41	52	45	54.8 (54.3-55.3)	52.3 (51.7-53)	60.6 (60-61.1)	46.4 (45.8-46.9)

* VP: Verdaderos positivos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VN: Verdaderos negativos. S: Sensibilidad; E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

Tabla 5. Eficacia diagnóstica de los síntomas durante y tras el test y de la respuesta a la dieta sin lactosa (intolerancia clínica) para la intolerancia a la lactosa.

	VP	FP	FN	VN	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
Síntomas TTL	99	22	16	64	86.1 (85.6-86.6)	74.4 (73.8-75)	81.8 (81.4-82.3)	80 (79.3-80.7)
Mejoría DSL	115	35	0	51	100 (99.57-100)	59.3 (58.6-59.9)	76.7 (76.3-77)	100 (99-100)
Int Clínica	115	37	0	49	100 (99.6-100)	57 (56.3-57.6)	75.6 (75.3-76)	100 (99-100)

*TTL: Test tolerancia a lactosa; DSL: Dieta sin lactosa; VP: Verdaderos positivos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VN: Verdaderos negativos. S: Sensibilidad; E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

Tabla 6. Eficacia diagnóstica de los síntomas durante y tras el test y de la respuesta a la dieta sin lactosa (intolerancia clínica) respecto al TTL.

	VP	FP	FN	VN	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	RVP (IC 95%)	RVN (IC 95%)
Síntomas TTL	99	22	20	60	83.2 (82.7-83.6)	73.2 (72.5-73.8)	81.8 (81.4-82.3)	75 (74.3-75.7)	3.1 (3.1-3.11)	0.23 (0.23-0.23)
Mejoría DSL	115	35	4	47	96.6 (96.2-97.1)	57 (56.6-58)	76.7 (76.3-77)	92.2 (91.1-93.2)	2.26 (2.26-2.27)	0.06 (0.06-0.06)

*TTL: Test tolerancia a lactosa; DSL: Dieta sin lactosa; VP: Verdaderos positivos; FP: Falsos positivos; FN: Falsos negativos; VN: Verdaderos negativos. S: Sensibilidad; E: Especificidad. VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.

Se apreció intolerancia clínica en 115 enfermos (96.6%) con TTL patológico y en 37 (45.1%) con TTL normal.

En la [Tabla 6](#) se aprecia la eficacia diagnóstica de los síntomas durante y tras el test y de la respuesta a la dieta sin lactosa respecto al TTL.

Discusión

La malabsorción a la lactosa (ML) puede ser de tres tipos: congénita, primaria y secundaria. La forma congénita es una enfermedad autosómica recesiva muy rara, que se manifiesta desde la primera exposición a la leche materna²⁰. La forma primaria es una manifestación autosómica recesiva que conlleva a una disminución de la actividad enzimática de la lactasa en las células intestinales. Es la más frecuente y objeto de nuestro estudio. La

forma secundaria es la debida a otras enfermedades que conllevan a una malabsorción de la lactosa, tales como la enfermedad celíaca, las gastroenteritis o la enfermedad de Crohn¹.

En nuestro estudio hasta un 57.2% de los enfermos que acudieron a la consulta con síntomas de dolor abdominal, hinchazón, flatulencia, vómitos, borborismos y/o diarrea presentaron IL. Esta cifra es compatible con la prevalencia descrita en otros países Mediterráneos (39-86%)^{3, 8}. Nuestra muestra fue homogénea, sin tener ningún sujeto de otra raza o lugar de procedencia, hecho que ha demostrado diferencias en cuanto a prevalencia^{1, 2}. No hay diferencias de edad entre los sujetos con o sin IL que acudieron a la consulta, encontrándose la gran mayoría entre 35-45 años⁹⁻¹⁵.

En la bibliografía existen pocas referencias en cuanto al sexo, si bien es cierto, en la gran mayoría de ellas participaron un mayor porcentaje de mujeres que de hombres⁸⁻¹⁸, como ocurre en nuestro caso, pudiendo indicar una mayor

prevalencia de esta entidad en las mujeres. Existen diferentes publicaciones^{14, 16, 21} en donde no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en cuanto el sexo entre los pacientes diagnosticados de ML mediante el THEL, sin embargo además de tener un reducido porcentaje de hombres, no hay datos sobre el diagnóstico de ML mediante TTL, síntomas y mejoría con la dieta y tasa de IL. Szilagyi A et al²², ha demostrado que las mujeres presentan más síntomas y mayor tasa de malabsorción a la fructosa que los hombres, lo que puede llegar a ser extensible a otros carbohidratos. Creemos conveniente el refrendar nuestros hallazgos en estudios posteriores, con un tamaño muestral suficiente.

Recientemente se ha publicado un metanálisis sobre las implicaciones del género en el síndrome de intestino irritable (SII), patología con sintomatología compartida con la IL, en donde se ha demostrado una mayor incidencia de síntomas de SII en mujeres que en hombres²³. Estos hallazgos son concordantes con estudios en los que se muestra una mayor percepción de dolor o molestias a la distensión del colon y recto en mujeres que en hombres^{24, 25}. Las mujeres tienen mayor prevalencia de síntomas asociados al estreñimiento, especialmente meteorismo y distensión abdominal, que los hombres. Sin embargo los hombres tienen una mayor prevalencia de síntomas asociados a diarrea, tal y como ocurre en nuestro estudio. Esto concuerda con estudios que demuestran un predominio de mujeres con SII tipo estreñimiento y estreñimiento crónico²⁶⁻²⁸. Algunos estudios han encontrado que las mujeres tienen un tránsito colónico más enlentecido que los hombres²⁹⁻³¹.

Es probable que el mayor número de síntomas recogidos de mujeres que de hombres sea debido a varias causas, al igual que ocurre con el SII. Desde que las mujeres con síntomas acuden más a la consulta del médico, hasta que tienden a explicar mejor sus síntomas^{32, 33}. Sin embargo, esto no explica el porqué las mujeres tienen más síntomas relacionados con el estreñimiento y los hombres más con la diarrea. Se han demostrado diferencias de género en la función gastrointestinal, incluyendo tiempo de tránsito, percepción visceral, patrones de activación cerebral y recuento de mastocitos en la mucosa colónica, lo que puede contribuir a la mayor prevalencia de síntomas en mujeres que en hombres³⁴⁻³⁷.

En nuestro estudio se han apreciado diferencias en el consumo de tabaco entre IL y sin IL, sin embargo, estos datos hay que tomarlos con mucha cautela debido al escaso porcentaje de fumadores de nuestra muestra (12.4%), lo que contrasta con los datos la prevalencia de tabaquismo entre la población española de 16 y más años que se sitúa en el 31% de fumadores actuales (diarios y ocasionales)³⁸. Son necesarios estudios epidemiológicos con mayor porcentaje de tabaquismo.

En cuanto a la sintomatología que motivó el estudio, por sí sola no es útil para el diagnóstico de IL, al no apreciarse diferencias entre pacientes con intolerancia y pacientes sin IL. Jellema P et al⁸, presenta los resultados de 10 estudios de cohortes y uno de caso-control que investigaban los síntomas pre-test asociados a IL, obteniendo unos resultados muy heterogéneos. Para diarrea (sensibilidad 30-80% y especificidad 32-84%), dolor abdominal (sensibilidad 0-85% y especificidad 18-73%), hinchazón abdominal (sensibilidad 0-84% y especificidad 18-96%) y para flatulencia

(sensibilidad 10-0.90% y especificidad 8-89%). Estos datos indican que con la sintomatología pre-test por sí sola es difícil hacer un diagnóstico correcto de IL.

Existen diferentes estudios que investigan la relación entre los síntomas después de la ingestión de lactosa y los resultados del THEL^{8,9,12,13,15-18}, sin embargo existen pocos datos sobre la relación de los síntomas con el TTL. En estos artículos, entre el 33-97% de los pacientes con THEL positivo presentaron síntomas tras la ingestión de lactosa, y entre 0-77% que tuvieron el test normal también presentaron síntomas. En nuestro estudio, la presencia de síntomas tras el TTL estuvo asociado con mayor fuerza a un resultado positivo que a uno negativo (VPP 81.8%), de tal manera que presentar síntomas tras el TTL es hasta 3 veces más probable en un enfermo con test patológico que en uno normal. Estos datos son comparables a los encontrados en diferentes estudios^{12, 16, 18}. Entre las limitaciones encontradas en nuestro estudio cabe destacar el no haber sido analizado los síntomas concretos que presentaron, así como la intensidad de los mismos y el tiempo en el que transcurrieron.

Las molestias abdominales en los pacientes con malabsorción a la lactosa no están necesariamente relacionadas con el grado de malabsorción. Varios factores como la osmolaridad, el contenido de grasa del alimento con lactosa, la velocidad de vaciamiento gástrico, la habilidad de la microflora colónica de fermentar la lactosa, el tiempo de tránsito intestinal, la capacidad de absorción de agua del colon y la percepción individual de dolor abdominal y malestar, son esenciales en el desarrollo de síntomas intestinales^{39,41}. La mayoría de los síntomas están provocados probablemente por un aumento en la producción intestinal de ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, dióxido de carbono y metano. Muchos pacientes con malabsorción, son capaces de eliminar estos productos de la fermentación, apareciendo síntomas tan solo cuando estos mecanismos se han sobrecargado⁴⁰. Esto podría explicar el porqué varían la gravedad de los síntomas entre los enfermos y porqué la recogida de los síntomas tras el test de lactosa no es un método fiable para el diagnóstico de malabsorción⁴². Los síntomas frecuentemente atribuidos a la intolerancia a la lactosa pueden ser secundarios a un síndrome de intestino irritable⁴³, con quien comparte una presentación clínica similar, o alergia alimentaria⁴¹. Incluso se ha considerado el efecto "nocebo" como un factor que contribuye en la percepción de la intolerancia a la lactosa⁴⁴ y a la posibilidad de presentar alguna intolerancia a otros hidrocarbonados (P.ej. fructosa y sorbitol). Esto explicaría la aparición de síntomas durante el test en el 26.8% de los enfermos de nuestro estudio y la mejoría con la DSL en el 42.7% con TTL normal.

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar que hemos usado el TTL en lugar del THEL que es el método más extendido y del que existe más bibliografía, pero en numerosos Centros hospitalarios y ambulatorios se carece del equipo necesario para su determinación por lo que se sigue utilizando la sobrecarga oral de lactosa, como es nuestro caso. Es un test mínimamente invasivo, que precisa 120 minutos para su realización, con una sensibilidad en adultos del 75% y una especificidad del 96%⁴⁵. Existen falsos negativos en pacientes con diabetes, sobrecrecimiento bacteriano y vaciamiento gástrico retardado, por lo que se debería evitar en estos casos. La segunda limitación es

que el SII, el sobrecrecimiento bacteriano, las alergias alimentarias y la malabsorción de otros carbohidratos podrían ser factores de confusión dado a que comparten clínica similar con la IL. La forma de evaluar la percepción de intolerancia a la lactosa podría haber sido mejorada mediante la aplicación de una escala visual analógica aplicada para cada uno de los síntomas que motivaron el estudio, hecho que será tenido en cuenta para estudios posteriores.

Los autores concluimos que con el presente estudio demostramos una mayor incidencia de intolerancia a la lactosa en mujeres. Así mismo, hemos apreciado una alta frecuencia de IL entre los enfermos que acuden a la consulta, lo que hace que debamos tenerla presente entre los diagnósticos diferenciales, hecho que seguro evitará gran cantidad de pruebas complementarias innecesarias. No se puede documentar IL en el 43% de pacientes remitidos por sospecha clínica. Si bien no es posible llegar al diagnóstico tan solo con los síntomas que motivaron la consulta, tanto la presencia de síntomas durante y tras el TTL como la mejoría tras la dieta sin lactosa tienen una alta sensibilidad y VPN tanto para el diagnóstico de IL como para el predecir el resultado del TTL.

BIBLIOGRAFÍA

- Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: what should be the best clinical management?. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012;3:29-33.
- Rao DR, Bello H, Warren AP, Brown GE. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race and sex. *Dig Dis Sci* 1994;39:1519-24.
- Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodríguez P, Malagelada JR. Influencia del tiempo de tránsito orocecal en la percepción de los síntomas de intolerancia a la lactosa. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:13-18.
- Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4.
- Johnson AO, Semenya JG, Buchowski MS, Enwonwu CO, Scrimshaw NS. Correlation of lactose maldigestion, lactose intolerance, and milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 1993;57:399-401.
- Hermida C, Guerra P, Martínez-Costa OH, Sánchez V, Sánchez JJ, Solera J, et al. Phase I and Phase IB Clinical Trials for the Noninvasive Evaluation of Intestinal Lactase With 4-Galactosylxylose (Gaxilose). *J Clin Gastroenterol* 2013;47:501-8.
- Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, Martín I, Sánchez JJ, et al. Noninvasive Diagnosis of Hypolactasia With 4-Galactosylxylose: A Multicentre, Open-Label, Phase IIB-III Nonrandomized Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2013 May 29. [Epub ahead of print].
- Jellema P, Schellevis FG, Van Der Windt DAWM, Kneepkens CMF, Van Der Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *Q J Med* 2010;103:555-72.
- Beyerlein L, Pohl D, Delco F, Stutz B, Fried M, Tutuian R. Correlation between symptoms developed after the oral ingestion of 50 g lactose and results of hydrogen breath testing for lactose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:659-65.
- Casellas F, Varela E, Aparici A, Casaus M, Rodríguez P. Development, validation, and applicability of a symptoms questionnaire for lactose malabsorption screening. *Dig Dis Sci* 2009; 54:1059-65.
- Enck P, Kremer A, Kuhlbusch R, Niederau C, Erckenbrecht JF, Berges W. Prevalence of lactose malabsorption among patients with functional bowel disorders. *Z Gastroenterol* 1990; 28:239-41.
- Gupta D, Ghoshal UC, Misra A, Misra A, Choudhuri G, Singh K. Lactose intolerance in patients with irritable bowel syndrome from northern India: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:2261-5.
- Kerber M, Oberkanins C, Kriegshauser G, Kollerits B, Dossenbach-Glaninger A, Fuchs D, et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: a matter of age? *Clin Chim Acta* 2007;383:91-6.
- Szilagyi A, Malolepszy P, Yesovitch S, Nathwani U, Vinokuroff C, Cohen A, et al. Inverse dose effect of pretest dietary lactose intake on breath hydrogen results and symptoms in lactase nonpersistent subjects. *Dig Dis Sci* 2005; 50:2178-82.
- Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance. *Dig Liver Dis* 2001; 33:234-9.
- Di Palma JA, Narvaez RM. Prediction of lactose malabsorption in referral patients. *Dig Dis Sci* 1988; 33:303-7.
- Bernardes-Silva CF, Pereira AC, de Fatima Alves da Mota Krieger JE, Laudanna AA. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T_13910 and G/A_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin Chim Acta* 2007; 386:7-11.
- Fernandez-Banares F, Rosinach M, Esteve M, Forne M, Espinos JC, Maria VJ. Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006; 25:824-31.
- Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Eng J Med* 1975;293:1232-6.
- Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-Oja T, Komu H, Varilo T et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 2006;78:339-44.
- Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, Tuffnell Q, Shorthouse M, Hunter JO. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:219-25.
- Szilagyi A, Malolepszy P, Yesovitch S, Vinokuroff C, Nathwani U, Cohen A, Xue X. Fructose malabsorption may be gender dependent and fails to show compensation by colonic adaptation. *Dig Dis Sci* 2007;52(11):2999-3004.

23. Adeyemo MA, Spiegel BM, Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women?. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(6):738-55.
24. Ragnarsson G, Hallbook O, Bodemar G. Abdominal symptoms are not related to anorectal function in the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1999;34: 250-8.
25. Chang L, Mayer EA, Labus JS, Schmulson M, Lee OY, Olivas TI, et al. Effect of sex on perception of rectosigmoid stimuli in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: 277-84.
26. Jun DW, Park HY, Lee OY, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, et al. A population-based study on bowel habits in a Korean community: prevalence of functional constipation and self-reported constipation. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1471-7.
27. Katsinelos P, Lazaraki G, Kountouras J, Paroutoglou G, Oikonomidou I, Mimidis K, et al. Prevalence, bowel habit subtypes and medical care-seeking behaviour of patients with irritable bowel syndrome in Northern Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 183-9.
28. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3130-7.
29. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987;92: 40-7.
30. Meier R, Beglinger C, Dederding JP, et al. Influence of age, gender, hormonal status and smoking habits on colonic transit time. *Neurogastroenterol Motil* 1995; 7: 235-8.
31. Lampe JW, Fredstrom SB, Slavin JC, Potter JD. Sex differences in colonic function: a randomised trial. *Gut* 1993;34: 531-6.
32. Shih YC, Barghout VE, Sandler RS, Jhingran P, Sasane M, Cook S, et al. Resource utilization associated with irritable bowel syndrome in the United States 1987-1997. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1705-15.
33. Jonsson B, Gardsell P, Johnell O, Redlund-Johnell I, Sernbol. Remembering fractures: fracture registration and proband recall in southern Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48:489-90.
34. Naliboff BD, Berman S, Chang L, Derbyshire SWG, Suyenobu B, Vogt BA, Mandelkern MA, Mayer EA. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology* 2003; 124:1738-47.
35. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 392-400.
36. Viramontes BE, Camilleri M, McKinzie S, Pardi DS, Burton D, Thomforde GM. Gender-related differences in slowing colonic transit by a 5-HT₃ antagonist in subjects with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2671-9.
37. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R, Ackerson K. Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 629-39.
38. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 1987, 1993, 1995, 1997, 2001 y 2003. Datos disponibles en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm>
39. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;108:636-43.
40. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4.
41. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012;5:113-21.
42. Hermans M, Brummer R, Ruijgers A, Stockbrügger R. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am J Gastroenterol* 1997;92:981-4.
43. Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodriguez P, Malagelada JR. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:581-6.
44. Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T, Avallone VE, De Carolis A. Diagnosis of lactose intolerance and the "nocebo" effect: the role of negative expectations. *Dig Liver Dis* 2010;42:616-9.
45. Montes Teves P, Soria Medina J, Gamarra Espinoza ZI, Monge Salgado E. Analysis of a lactose tolerance test. *Rev Gastroenterol Peru* 2001;21(4):282-6.