

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DE LA HIPOLACTASIA/ INTOLERANCIA A LA LACTOSA/ MALABSORCIÓN DE LACTOSA EN PRÁCTICA CLÍNICA

Grupo de trabajo de la SEPD en
hipolactasia/intolerancia a la lactosa/
malabsorción de lactosa

Coordinadores:

Dr. Federico Argüelles Arias
Dr. Fernando Carballo Álvarez
Dr. Enrique Domínguez Muñoz

Publicado por:



Dr. Federico Argüelles Arias

Presidente FEAD
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. Fernando Carballo Álvarez

Presidente SEPD
Presidente FACME

Dr. Enrique Domínguez Muñoz

Responsable del Comité de Investigación de la SEPD
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela

Primera edición
Copyright © 2018. SEPD / FEAD

Edita
Copyright © 2018. SEPD / FEAD

Copyright © 2018. SEPD / FEAD. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta información puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio sin el permiso previo por escrito de la SEPD/FEAD. La información contenida en este documento es confidencial y no podrá ser divulgada a terceros sin el consentimiento previo por escrito de SEPD/FEAD.

Intolerancia a lactosa

La lactosa es un disacárido hidrosoluble que se forma de la unión de galactosa y glucosa, principalmente presente en los productos lácteos aunque es también un aditivo alimentario de uso común utilizado por la industria de los alimentos debido a su bajo precio, su textura, sabor y cualidades adhesivas¹.

La Intolerancia a la Lactosa (IL) ocurre por un déficit de la enzima beta-galactosidasa (lactasa intestinal), que conocemos como hipolactasia, ya que para ser digerida y posteriormente absorbida es necesario que la lactosa sea hidrolizada en sus monosacáridos constituyentes. Esta enzima está presente de forma habitual en las vellosidades del duodeno distal y del yeyuno proximal. Pero no siempre este déficit conlleva la aparición de síntomas y así el término “malabsorción de lactosa” significa que la lactosa no es absorbida, mientras que “intolerancia a la lactosa” se refiere a la aparición de síntomas clínicos originados por su malabsorción².

Sintomatología de la intolerancia a la lactosa

Los síntomas producidos por la malabsorción de la lactosa son variados y poco específicos. Los más habituales son la diarrea, dolor abdominal, meteorismo, distensión abdominal, borborigmos o incluso, estreñimiento. Estos síntomas se inducen cuando la lactosa no absorbida alcanza el colon, es fermentada por las bacterias colónicas y se producen ácidos grasos de cadena corta y gas (hidrógeno, dióxido de carbono y, en algunos sujetos, metano). Los adultos con deficiencia de lactasa suelen mantener entre un 10 y un 30% de la actividad lactasa intestinal y solo desarrollan síntomas cuando ingieren suficiente lactosa como para sobrepasar los mecanismos compensadores del colon³. Además, la aparición de los síntomas no depende solamente de la cantidad de lactosa ingerida sino, y sobre todo, de los mecanismos de compensación cólica⁴. Esto hace que, a igualdad de malabsorción y de ingesta de lactosa, los síntomas sean completamente distintos y, además, que no haya buena relación entre los síntomas y los resultados de las pruebas de malabsorción⁵, especialmente si el paciente no tenía síntomas previos. Además, existen

otros factores que pueden inducir distintos síntomas en pacientes con esta patología como la velocidad del tránsito o el umbral de dolor del paciente. Por esto y porque la sintomatología es poco específica, se debería investigar a todo paciente con sospecha de padecer IL.

Diagnóstico

La IL es una patología considerada benigna por la mayor parte de especialistas y de médicos de cabecera, lo que hace que se le preste poca o ninguna atención⁶. No obstante, numerosos estudios demuestran que padecerla se acompaña de una disminución importante de la calidad de vida⁷, por lo que debería ser por un lado, adecuadamente diagnosticada⁸ y por otro, se debe aportar al paciente alguna recomendación/tratamiento.

Entre las pruebas disponibles para el diagnóstico de la IL, solo existe una directa, que es la cuantificación de la lactasa en biopsias duodenales, por lo que se considera que es el *gold-standard*. Sin embargo, esta determinación no suele estar disponible en la práctica clínica habitual. Es invasiva, ya que requiere la realización de una gastroscopia, lo que la hace poco práctica y poco eficiente, incluyendo sobrecarga asistencial e incremento de listas de espera endoscópica.

Existen otras varias pruebas que se pueden realizar para alcanzar el diagnóstico, si bien, la más utilizada y relativamente disponible es el test de hidrógeno espirado con sobrecarga de lactosa (TH) que puede medir solo hidrógeno o también metano del aire espirado por el paciente, resultante de la fermentación bacteriana del colon de la lactosa mal absorbida. La prueba se considera patológica cuando el hidrógeno en el aire espirado, corregido con la cifra de CO₂, es superior a 20 ppm o el metano superior a 12 ppm. Otras pruebas destinadas a estimar la malabsorción de lactosa son la determinación de glucosa plasmática antes y después de una carga oral de 50 g de lactosa, y el test genético (no disponible en práctica clínica y que solo mide predisposición genética a tener malabsorción de lactosa).

El TH es una prueba indirecta en la que se provoca una sobrecarga oral de lactosa, por lo que busca una correlación entre ésta y la sintomatología del paciente.

Su principal problema es que presenta una serie de importantes limitaciones. En primer lugar, es necesario que la microbiota intestinal presente en el paciente sea productora de hidrógeno. En este sentido, determinados sujetos pueden tener una microbiota no productora de hidrógeno o dicha ausencia puede ser secundaria a alguna otra eventualidad, por ejemplo, la toma de antibióticos previos al TH, alguna infección entérica reciente o la preparación para una colonoscopia. Esta ausencia de microbiota productora de hidrógeno provoca que el test de aliento no pueda positivizarse y, en consecuencia, que de resultados falsamente negativos en personas con malabsorción de lactosa. Para evitar esta interferencia, puede realizarse la medida de metano exhalado junto a la del hidrógeno. Otra causa descrita de falsos negativos del test del aliento de hidrógeno con lactosa es la adaptación colónica a la ingesta de lactosa, de forma que la ingesta continuada de lactosa en malabsorbedores a la misma, estimularía el crecimiento selectivo de una flora colónica que fermentaría la lactosa sin producir hidrógeno⁹. Otra limitación importante es que en pacientes muy sintomáticos el test puede resultar muy molesto, precisamente porque se está induciendo esa anteriormente señalada provocación de síntomas administrando el azúcar al que el paciente es, supuestamente, intolerante. Por último, los pacientes, antes de someterse al TH y por los motivos antes comentados, deben realizar una dieta especial.

En otro orden de cosas, el TH es una prueba funcional, propia de Servicios de Aparato Digestivo que tengan Gabinetes de Pruebas Funcionales, lo que dista de ser la norma para el conjunto de hospitales en España. Este carácter de prueba funcional conlleva también que no esté incluida en la metodología de calidad habitual de las áreas de diagnóstico de laboratorio. En caso de estar disponible, además requiere que el paciente acceda a los servicios hospitalarios y consuma importantes recursos en tiempo, ya que la prueba llega a durar entre 3 y 4 horas, y disponibilidad de personal, que además necesita especial dedicación tanto para cuantificación como para la interpretación.

Todo esto hace que si bien el TH aparenta ser una prueba sencilla de utilizar no tenga, en determinados contextos, y de manera frecuente, una adecuada rentabilidad. La realidad es que el problema clínico de la intolerancia a la

lactosa y la malabsorción de la misma generan procesos de clasificación y diagnóstico inadecuados, incluyendo generación de listas de espera y saturación hospitalaria.

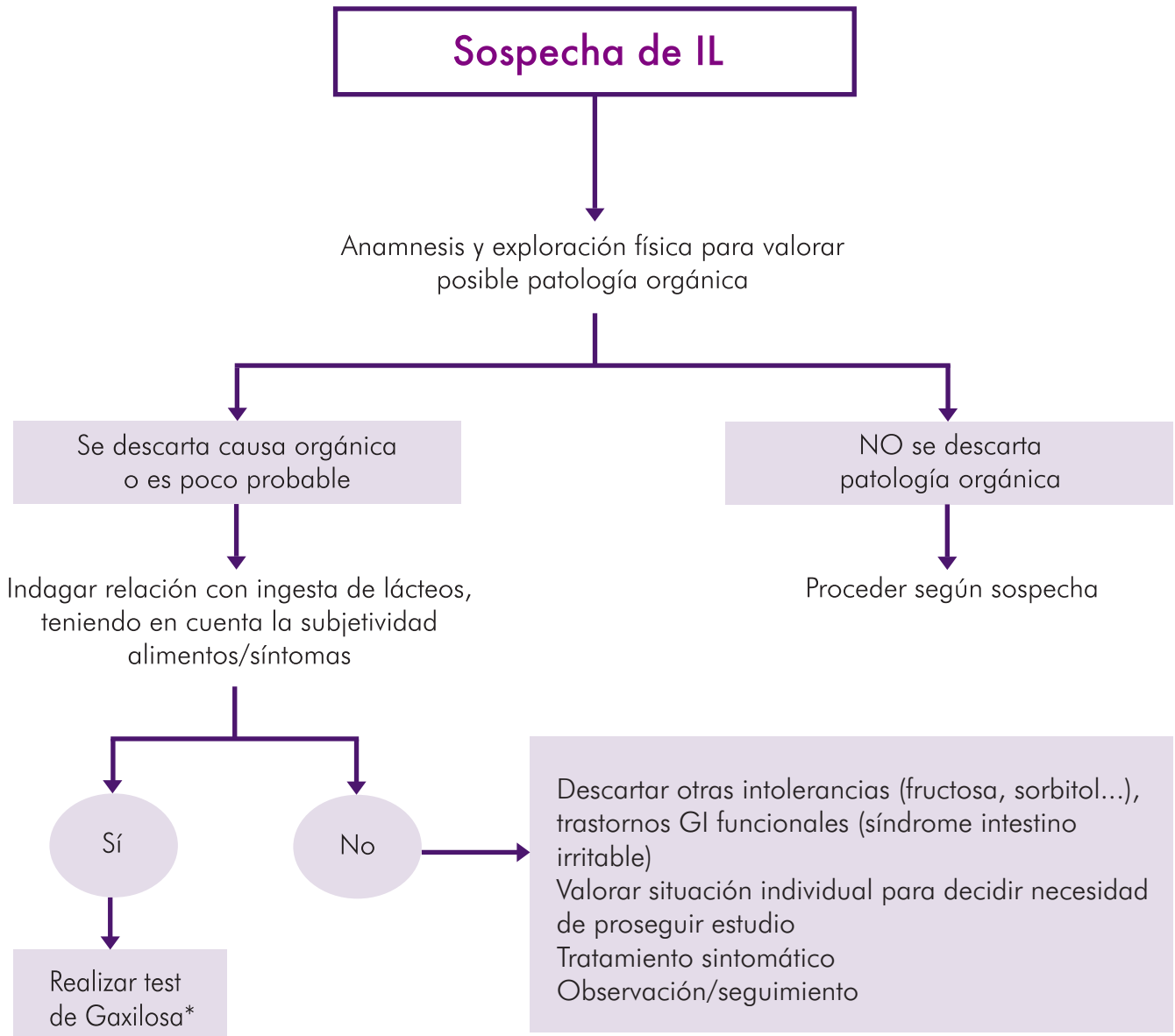
El test de la gaxilosa se basa en determinar la eliminación de xilosa en orina (y/o sangre) después de la administración oral de gaxilosa (un disacárido sintético) que es desdoblado en xilosa y galactosa por efecto de la lactasa. Por ello, la cantidad total de xilosa en la orina se relaciona con la actividad enzimática de la lactasa intestinal, de forma que un valor anormalmente bajo de xilosuria traduce una situación de hipolactasia¹⁰. De hecho, es la única prueba que en los estudios realizados ha sido comparada con el *gold-standar* de la determinación de lactasa en biopsia duodenal, demostrando una elevada eficacia. Es por ello que puede ser considerada una alternativa clínica, real y aplicable, al mencionado *gold-standard*. Para su realización, el paciente debe acudir en ayunas, y tras micción para vaciado vesical, recibirá 0,45 g de gaxilosa disueltos en 100 ml de agua. A continuación debe recoger toda la orina emitida durante 5 horas, cuantificándose la xilosa excretada que, en condiciones normales, debe ser superior a 37,87 mg cuando se mide por el método manual de Floroglucinol, o 19,18 mg cuando se mide por el método automatizado con Xylossay. Por tanto, en los pacientes con malabsorción de lactosa será inferior. Se recomienda que se evite la toma de ácido acetilsalicílico o indometacina los dos días previos a la prueba. Esta técnica presenta unos valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90%¹¹.

El test de gaxilosa en orina está autorizado en nuestro país para adultos y adolescentes entre 12 y 17 años. En cuanto a la evolución de la prueba se espera que en 2018 estará disponible el *Point-of-care testing* en orina y el análisis de sangre con Gaxilosa.

En función de estos resultados esta técnica supone una aproximación diagnóstica coste-eficaz¹² y no tiene las limitaciones derivadas de la necesidad de una microbiota productora de hidrógeno. Aunque el test de la gaxilosa es una prueba no invasiva, está desaconsejado en caso de enfermedad renal grave, hipertensión portal, mixedema, o antecedentes de gastrectomía total y/o vagotomía. Con respecto a la diabetes mellitus en la actualidad está en preparación un ensayo clínico, que se someterá a la AEMPS, de cara a la inclusión de esta indicación.

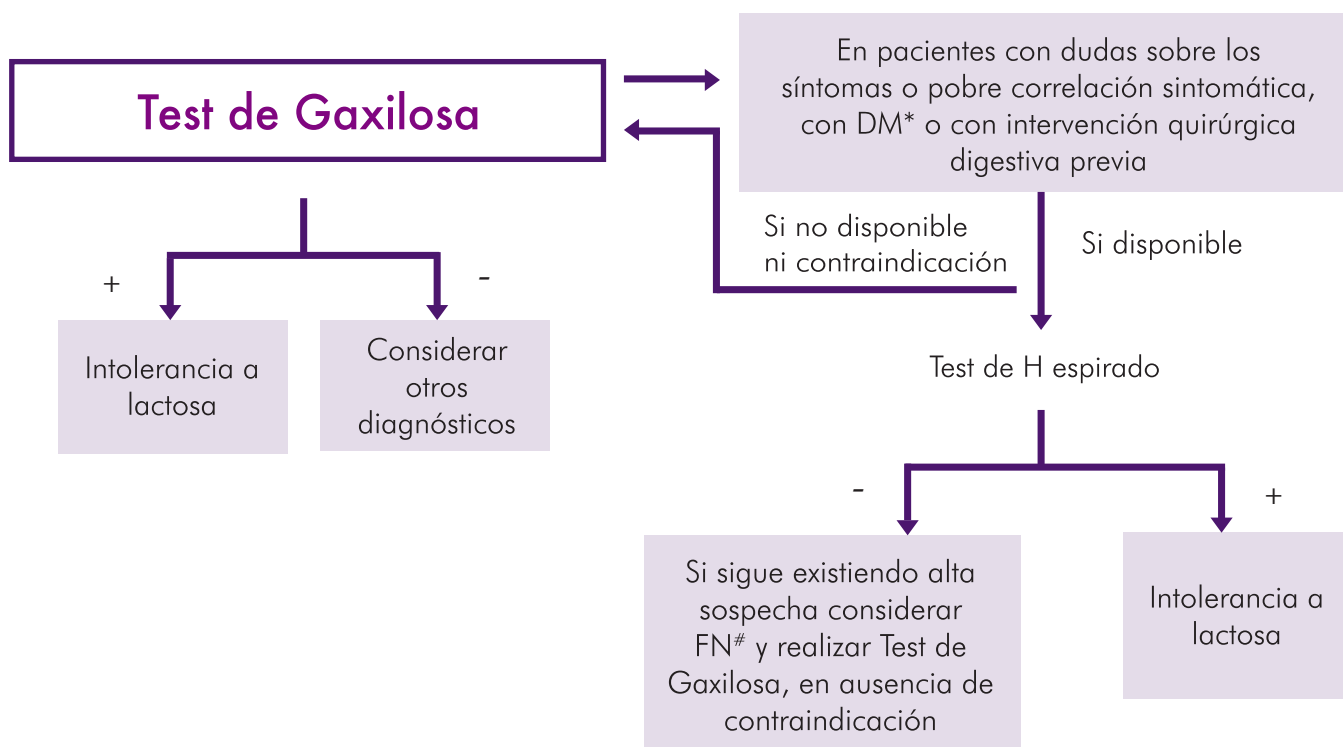
Por todo lo expuesto anteriormente se propone el algoritmo diagnóstico siguiente:
Figuras 1 y 2: algoritmo de diagnóstico de la hipolactasia / malabsorción de lactosa.

Figura 1: algoritmo de diagnóstico de la IL



*Sigue en Figura 2

Figura 2: continuación algoritmo de diagnóstico de la IL



*En preparación un EC en esta patología para su inclusión en la indicación

FN: Falso Negativo

Bibliografía

1. U.S. Food and Drug Administration—Problems Digesting Dairy Products? [Internet] [Acceso 14/07/2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm094550.htm#intolerance>

2. Venema K. Intestinal fermentation of lactose and prebiotic lactose derivatives, including human milk oligosaccharides. *International Dairy Journal* 2012;22:123-40.

3. Fernández Bañares, F. Intolerancia a la lactosa: Definiciones y epidemiología en: Puesta al día en común en la intolerancia a la lactosa. Fundación Española de Aparato Digestivo (eds). Madrid, 2017: 69-79.

4. He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJ, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest* 2008;38:541-547.

5. Casellas Jordá F. Reconocimiento de la intolerancia a la lactosa. La guía de los síntomas y pruebas para confirmarla en: Puesta al día en común en la intolerancia a la lactosa. Fundación Española de Aparato Digestivo (eds). Madrid, 2017: 79-94.

6. Argüelles-Arias F, Rodríguez Ledo P, Tenías JM, Otero M, Casellas F, Blay Cortés G, et al. The management of lactose intolerance among primary care physicians and its correlation with management by gastroenterologists: the SEPD-SEMG national survey. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107(9): 554-8.

7. Casellas F, Aparici A, Pérez MJ, Rodríguez P. Perception of lactose intolerance impairs health-related quality of life. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70: 1068-72.

8. Argüelles-Arias F, Rodríguez Ledo P. La intolerancia a la lactosa en la práctica clínica diaria: ¿se le da importancia? en: Puesta al día en común en la intolerancia a la lactosa. Fundación Española de Aparato Digestivo (eds). Madrid, 2017: 104-117.

9. Hertzler SR and Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 232–236.

10. Hermida C, Martínez-Costa OH, Corrales G, Teruel C, Sánchez V, Sánchez JJ, Sarrión D, Ariza MJ, Codoceo R, Calvo I, Fernández-Mayoralas A, Aragón JJ. Improvement and validation of d-xylose determination in urine and serum as a new tool for the noninvasive evaluation of lactase activity in humans. *J Clin Lab Anal* 2014;28:478-86.

11. Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, Martín I, Sánchez JJ, Codoceo R, Cano JM, Cano A, Crespo L, Torres Y, García FJ, Fernández-Mayoralas A, Solera J, Martínez P. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III nonrandomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:29-36.

12. Darbá J, Kaskens L, Gracia A. Estudio de impacto presupuestario y coste-efectividad de la introducción de LacTEST en el diagnóstico de la hipolactasia en España. *Pharmacoecoon Span Res Artic* 2014; 11: 123-134.

Publicado por:



Copyright © 2018. SEPD / FEAD. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta información puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio sin el permiso previo por escrito de la SEPD/FEAD. La información contenida en este documento es confidencial y no podrá ser divulgada a terceros sin el consentimiento previo por escrito de SEPD/FEAD.