

OPINIÓN CIENTÍFICA

Opinión científica sobre los umbrales de lactosa en intolerancias a la lactosa y galactosemia

Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) ²,
³

Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), Parma, Italia

SINOPSIS

Esta opinión científica del Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) aborda los umbrales de lactosa en la intolerancia a la lactosa y la galactosemia. **LA DEFICIENCIA DE LACTASA Y LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA:** La deficiencia primaria de lactasa, también conocida como lactasa no persistente (LNP), viene determinada genéticamente y se trata de un fenómeno normal del desarrollo caracterizado por la regulación decreciente de la actividad de la lactasa. En adultos con LNP, la lactosa no digerida llega hasta el colon, donde puede provocar síntomas de intolerancia a la lactosa. La tolerancia a la lactosa varía de manera muy significativa entre los individuos con mala digestión de la lactosa. Debido a esta gran variación entre las tolerancias individuales, no es posible definir un umbral único de lactosa para todos los sujetos intolerantes. En algunos sujetos, se ha descrito la aparición de síntomas tras la ingesta de menos de 6 g de lactosa, pero la gran mayoría de los sujetos que no digieren correctamente la lactosa puede tolerar dosis únicas de hasta de 12 g de lactosa sin presentar síntomas o siendo estos muy leves. Podrían tolerar dosis mayores de lactosa si fueran distribuidas a lo largo del día. **GALACTOSEMIA:** La galactosemia es producida por tres defectos enzimáticos genéticos diferentes en el metabolismo de la galactosa. Una galactosemia severa no tratada puede estar acompañada de disfunción hepática y renal, y cataratas en recién nacidos y niños pequeños. El principio de gestión dietética para todos los tipos de galactosemia es la eliminación de todas las fuentes de galactosa, incluida la de la leche materna. El control dietético se empieza en los bebés con productos sin lactosa y se continúa con preparados de continuación con un contenido de lactosa menor o igual a 10 mg /100 kcal. En lactantes de más edad, niños y adultos se deben evitar, en la medida de lo posible, los alimentos lácteos o que contienen lácteos, o los productos que contienen lactosa como ingrediente, de manera que la ingesta diaria de lactosa general sea de aproximadamente 25 mg/100 kcal. No puede establecerse un umbral preciso para la ingesta de galactosa/lactosa a partir del cual no se presenten efectos adversos. © Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, 2010.

PALABRAS CLAVE

Lactosa, lactasa, lactasa no persistente, galactosemia, intolerancia, umbral.

¹ A petición de la Comisión Europea, pregunta EFSA-Q-2008-307, adoptado el 10 de septiembre de 2010.

² Miembros del panel: Carlo Agostoni, Jean-Louis Bresson, Susan Fairweather-Tait, Albert Flynn, Ines Golly, Hannu Korhonen, Pagona Lagiou, Martinus Løvik, Rosangela Marchelli, Ambroise Martin, Bevan Moseley, Monika Neuhäuser-Berthold, Hildegard Przyrembel, Seppo Salminen, Yolanda Sanz, Sean (J.J.) Strain, Stephan Strobel, Inge Tetens, Daniel Tomé,

Hendrik van Loveren y Hans Verhagen. Correspondencia: nda@efsa.europa.eu

³ Agradecimientos: El panel desea expresar su agradecimiento por la preparación

de esta opinión científica a los miembros del grupo de trabajo sobre preparados para bebés: Carlo Agostoni, Jean-Louis Bresson, Hildegard Przyrembel, Seppo Salminen y Stephan Strobel.

Cita sugerida: Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA); opinión científica sobre los umbrales de lactosa en intolerancias a la lactosa y galactosemia. Diario de la EFSA 2010;8(9):1777. [29 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1777. Disponible en línea: www.efsa.europa.eu/efsajournal.htm

RESUMEN

Tras una petición de la Comisión Europea, se solicitó al Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) que formulase una opinión científica sobre los umbrales de la lactosa en intolerancias a la lactosa y galactosemia. La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa, y constituye el azúcar principal de la leche de los mamíferos. La lactosa ingerida se hidroliza por la lactasa, una enzima que se encuentra en las microvellosidades de la membrana de los enterocitos. Se hidroliza en glucosa y galactosa, que son absorbidas. Si la actividad de la lactasa es baja o ausente, la lactosa no digerida puede generar síntomas de intolerancia a la lactosa.

Los sujetos con galactosemia, un trastorno hereditario del metabolismo de la galactosa, tampoco “toleran” la lactosa, pero sus síntomas son más severos y difieren en gran medida de los de los sujetos con intolerancia a la lactosa.

La deficiencia de lactasa y la intolerancia a la lactosa

La deficiencia primaria de lactasa, también conocida como lactasa no persistente (LNP), viene determinada genéticamente y se trata de un fenómeno normal del desarrollo caracterizado por la regulación decreciente de la actividad de la lactasa, que se produce justo después del destete en la mayoría de los grupos étnicos. La prevalencia de la LNP y la edad en que se manifiesta varían considerablemente de una población étnica a otra.

En adultos con LNP, la lactosa no digerida llega hasta el colon, donde las bacterias intestinales la degradan y generan ácido láctico, ácido acético, hidrógeno y dióxido de carbono. La mala digestión de la lactosa puede provocar síntomas de intolerancia a la lactosa, como dolor abdominal, hinchazón, flatulencias y diarrea. Sin embargo, una mala digestión no generará síntomas de intolerancia a la lactosa en todos los sujetos con LNP.

Las pruebas que se suelen emplear con mayor frecuencia para medir la digestión de la lactosa son la prueba de hidrógeno espirado y la prueba de tolerancia a la lactosa. Un análisis de los polimorfismos del gen de la lactasa aporta información de utilidad. La LNP puede confirmarse mediante la determinación de la actividad de la lactasa en una biopsia del intestino delgado. No obstante, el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa es más difícil porque depende de síntomas detectados por el propio paciente (diarrea, cólicos abdominales, ruidos intestinales, flatulencias, vómitos) y no todos se pueden valorar de forma objetiva.

El único tratamiento satisfactorio para la intolerancia a la lactosa es seguir una dieta con un reducido contenido en lactosa. La tolerancia a la lactosa varía de manera muy significativa entre los individuos con mala digestión de la lactosa.

El panel apunta que, conforme a un reciente estudio sistemático, la mayoría de los individuos diagnosticados con intolerancia a la lactosa o mala digestión de la lactosa pueden tolerar 12 g de lactosa en una dosis única (especialmente si se ingiere con alimentos) sin presentar síntomas o siendo estos muy leves. Las dosis únicas de 24 g suelen provocar síntomas apreciables. Existen algunos indicios de que muchas personas que no digieren bien la lactosa toleran dosis diarias de entre 20 y 24 g de lactosa siempre y cuando esté distribuida a lo largo de todo el día y se consuma junto con otros nutrientes. Consumir 50 g de lactosa al día induce síntomas en la gran mayoría de los sujetos con mala digestión de la lactosa y muchos de estos síntomas son de carácter severo. Son pocos los estudios con un número reducido de sujetos con mala digestión de la lactosa que señalan padecer síntomas abdominales y diarrea con ingestiones de lactosa por debajo de los 12 g, en algunos casos de entre 3 y 5 g de lactosa. El panel señala que, a la hora de interpretar los resultados, cabe tener en cuenta el procedimiento de prueba con los aumentos diarios de la dosis de lactosa y el enmascaramiento insuficiente de las soluciones de las pruebas.

La prevalencia de la intolerancia a la lactosa suele ser muy baja en los niños y sigue siendo reducida en el inicio de la edad adulta entre los individuos con ascendencia noreuropea. El panel apunta que no

existen datos suficientes sobre niños con intolerancia a la lactosa, pero todo indica que los umbrales son similares a los observados en adultos con una variabilidad semejante en sensibilidad individual.

El panel concluye que, debido a esta gran variación entre las tolerancias individuales, no es posible definir un umbral único de lactosa para todos los sujetos intolerantes. En algunos sujetos, se ha descrito la aparición de síntomas tras la ingesta de menos de 6 g de lactosa.

El panel concluye que la gran mayoría de los sujetos que no digieren correctamente la lactosa puede tolerar dosis únicas de hasta 12 g de lactosa sin presentar síntomas o siendo estos muy leves. Podrían tolerar dosis mayores de lactosa si fueran distribuidas a lo largo del día.

Galactosemia

La galactosemia es producida por tres defectos enzimáticos genéticos diferentes en el metabolismo de la galactosa. Una galactosemia severa no tratada puede provocar disfunción hepática y renal, y cataratas en recién nacidos y niños pequeños que se revierten con la eliminación de la ingesta de galactosa. Pese al control dietético de por vida, se produce un retraso en el desarrollo y un crecimiento deficiente en la mayoría de los pacientes, además de insuficiencia ovárica en la mayoría de las pacientes.

Se puede sospechar de la existencia de galactosemia en función de los síntomas clínicos de los programas de cribado para recién nacidos que existen en muchos países europeos.

El principio de gestión dietética para todos los tipos de galactosemia es la eliminación de todas las fuentes de galactosa, incluida la leche materna, en la medida de lo posible, especialmente en bebés y niños pequeños. El control dietético se empieza en los bebés con productos sin lactosa y se continúa con preparados de continuación con un contenido de lactosa menor o igual a 10 mg /100 kcal. En lactantes de más edad, niños y adultos se deben evitar, en la medida de lo posible, los alimentos lácteos o que contienen lácteos, o los productos que contienen lactosa como ingrediente, de manera que la ingesta diaria de lactosa general sea de aproximadamente un 25 mg/100 kcal.

El criterio existente de contenidos de o por debajo de 10 mg de lactosa/100 kcal para la clasificación de preparados para lactantes y preparados de continuación con “productos sin lactosa” permite utilizar estos preparados de forma segura en el control dietético de pacientes con galactosemia.

No puede establecerse un umbral preciso para la ingesta de galactosa/lactosa a partir del cual no se presenten efectos adversos.

Las bebidas lácteas en las que la lactosa se hidroliza (parcialmente) de forma enzimática en glucosa y galactosa, y de las que no se elimina esta última no son aptas para pacientes con galactosemia, independientemente del contenido residual de lactosa.

Las consecuencias de la tecnología en la reducción de la lactosa en los alimentos

La información sobre los cambios en la composición derivados de los procesos tecnológicos aplicados para la eliminación de la lactosa en los productos es limitada. Estos cambios pueden reducir el contenido de hidratos de carbono y, en casos de ultrafiltración y separación cromatográfica, disminuir ligeramente el contenido mineral de forma probablemente poco significativa. Las pruebas disponibles no permiten llegar a una conclusión científica sobre los posibles efectos de la lactosa en la absorción del calcio. No se prevén efectos nutricionales negativos como consecuencia del consumo de productos lácteos con lactosa hidrolizada en personas sanas o que padezcan LNP si la única diferencia entre los productos lácteos convencionales y aquellos con lactosa hidrolizada es el contenido en lactosa. Evitar los productos lácteos convencionales sin acompañamiento de suplementos o una adaptación adecuada a los hábitos alimentarios podría implicar una menor absorción de calcio, vitamina D y riboflavina.

CONTENIDO

Sinopsis	1
Resumen	2
Contenido	4
Antecedentes proporcionados por la Comisión Europea	5
Términos de referencia proporcionados por la Comisión Europea	5
Evaluación	6
1. Introducción	6
2. La deficiencia de lactasa y la intolerancia a la lactosa	7
2.1. Definiciones	7
2.1.1. La deficiencia primaria de lactasa	7
2.1.2. La deficiencia secundaria de lactasa	7
2.2. Mecanismos y prevalencia	7
2.3. Cuadros clínicos de deficiencias de lactasa	8
2.3.1. La lactasa no persistente (LNP)	8
2.3.2. La intolerancia secundaria de lactosa	9
2.4. Genética y diagnóstico	10
2.4.1. Genética de la lactasa no persistente (LNP)	10
2.4.2. Diagnóstico	10
2.4.2.1. La prueba de hidrógeno espirado	10
2.4.2.2. La prueba de tolerancia a la lactosa	11
2.4.2.3. Biopsia del intestino delgado	11
2.4.2.4. Análisis de los polimorfismos (prueba genética)	11
2.5. Tratamiento dietético	11
2.6. Umbrales	11
3. Galactosemia	15
3.1. Definiciones	15
3.2. Mecanismos y prevalencia	15
3.3. Síntomas	16
3.4. Genética y diagnóstico	17
3.4.1. La genética de la galactosemia tipo I severa	17
3.4.2. Diagnóstico	17
3.5. Tratamiento dietético	18
3.6. Umbrales	18
4. Las consecuencias de la tecnología en la reducción de la lactosa en los alimentos	19
4.1. El impacto nutricional de los productos lácteos con un reducido contenido en lactosa	20
4.2. Métodos analíticos	20
Conclusiones	20
Referencias	21
Apéndice	28
Glosario y abreviaturas	29

ANTECEDENTES PROPORCIONADOS POR LA COMISIÓN EUROPEA

Los productos alimenticios destinados a una alimentación especial o los alimentos dietéticos, conforme se describe en el artículo 1 de la Directiva 2009/39/CE son productos alimenticios que, por su composición particular o por el particular proceso de su fabricación, se distinguen claramente de los productos alimenticios de consumo corriente y satisfacen las necesidades nutricionales específicas de determinadas categorías de personas cuyo metabolismo o procesos digestivos están afectados.

El considerando 22 del Reglamento (CE) n.º 1924/20062 del Parlamento Europeo y del Consejo del 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos señala que las condiciones para las declaraciones como "sin lactosa" o "sin gluten", dirigidas a un grupo de consumidores que padecen trastornos específicos, deben tratarse en la Directiva 2009/39/CE del Consejo y el Parlamento Europeo.

La intolerancia a la lactosa hace referencia a la incapacidad para metabolizar la lactosa, un tipo de azúcar presente en la leche y otros productos lácteos, causada por la ausencia o producción reducida de la enzima lactasa. Si la degradación de la lactosa no se produce o solo se produce de forma parcial, la lactosa actúa como un laxante: aumenta el contenido hídrico en el lumen, las flatulencias y el dolor abdominal. Dado que la intolerancia a la lactosa no plantea ninguna amenaza para la salud de las personas, para tratar la condición, hay que minimizar la ocurrencia y gravedad de los síntomas evitando productos que contengan lactosa.

Hoy en día, hay productos lácteos en el mercado que han sido elaborados especialmente para reducir su contenido en lactosa y se denominan "bajos en lactosa" o "sin lactosa".

Como actualmente no existen pautas armonizadas en la UE relativas al uso de términos como "sin lactosa", los Estados miembros pueden mantener o adoptar medidas nacionales relevantes, que podrían generar confusión a las personas intolerantes a la lactosa y no garantizar el mismo nivel de protección al consumidor en todas las regiones de la UE. En concreto, el nivel de lactosa establecido como umbral para el etiquetado relacionado con la presencia de lactosa.

Cabe destacar que las condiciones para el etiquetado sobre propiedades nutritivas como "sin lactosa" para los preparados para lactantes ya están establecidas por la Directiva 2006/141/CE de la Comisión del 22 de diciembre relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación, y prescriben que el contenido en lactosa no debe ser superior a los 2,5 mg/100 kJ (10 mg/100 kcal). Consulte el informe del Comité científico de la alimentación humana sobre la revisión de los requisitos esenciales de los preparados para lactantes y preparados de continuación: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out199_en.pdf.

Es importante determinar los umbrales de lactosa para alimentos o ingredientes alimentarios que ya no inducen reacciones adversas en personas intolerantes a la lactosa como base para establecer pautas comunes para el uso de los términos indicativos de la reducción y/o ausencia de lactosa.

En algunos casos, la galactosemia y la intolerancia a la lactosa se confunden; sin embargo, las consecuencias de la galactosemia pueden ser de carácter más grave. La galactosemia es un trastorno metabólico y genético poco frecuente que afecta a la capacidad del individuo para metabolizar adecuadamente el azúcar galactosa. En personas con galactosemia, los efectos adversos pueden generar hepatomegalia (agrandamiento del hígado), cirrosis, fallo renal, cataratas y daños cerebrales. La principal fuente de la galactosa en la dieta es el azúcar de la leche (lactosa), que el cuerpo divide en glucosa y galactosa.

Por tanto, la comisión pedirá a EFSA que informe así mismo sobre el potencial umbral de tolerabilidad a la lactosa de individuos galactosémicos en el contexto de la opinión que emitirá en los términos de referencia que se señalan a continuación.

TÉRMINOS DE REFERENCIA PROPORCIONADOS POR LA COMISIÓN EUROPEA

En conformidad con el artículo 29 (1) (a) del Reglamento (CE) n.º 178/2002, la Comisión Europea solicita a la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria que determine los umbrales de lactosa en alimentos o ingredientes alimentarios que pueden tolerar las personas con intolerancia a la lactosa,

teniendo en cuenta la variabilidad en la sensibilidad entre individuos con respecto a la dosis de lactosa necesaria para desencadenar un efecto adverso.

EVALUACIÓN

1. Introducción

La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa, y constituye el azúcar principal de la leche de los mamíferos.

La lactosa ingerida se hidroliza por la lactasa, una enzima que se encuentra en las microvellosidades de la membrana de los enterocitos. Se hidroliza en glucosa y galactosa, que son absorbidas. Si la actividad de la lactasa es baja o ausente, la lactosa no digerida puede generar síntomas de intolerancia a la lactosa. Por lo general, la intolerancia a la lactosa depende de la actividad de la lactasa y, por tanto, también de la dosis única y la frecuencia de consumo, así como de la cantidad diaria total de lactosa ingerida.

El término descriptivo “intolerancia a la lactosa” engloba todas las causas de intolerancia sintomática a la lactosa, que es motivada por la lactosa no digerida que permanece en el íleon distal y el colón.

La intolerancia a la lactosa no debe confundirse con la intolerancia o alergia a las proteínas de la leche (de vaca).

Los sujetos con galactosemia, un trastorno hereditario del metabolismo de la galactosa, tampoco “toleran” la lactosa, pero sus síntomas son más severos y difieren en gran medida de los de los sujetos con intolerancia a la lactosa. Este tipo de pacientes no solo deben evitar la lactosa, sino también la galactosa.

En la legislación comunitaria, el término “sin lactosa” solo se ha definido para preparados para lactantes y preparados de continuación como un contenido menor o igual a 10 mg /100 kcal. Este valor se basa en valores empíricos de referencia para una ingesta de galactosa (libre y mediante enlace β -glucosídico) de 50 (hasta 200) mg al día por parte de bebés con galactosemia (SCF, 2003).

Algunos Estados miembros de la UE han definido umbrales a escala nacional sobre el uso de los términos “sin lactosa”, “muy bajo contenido en lactosa” y “bajo en lactosa” para alimentos que no sean alimentos destinados a bebés. Los niveles de estos umbrales se facilitan en la tabla 1.

Tabla 1: Umbrales establecidos en algunos países miembros de la UE para el uso de los términos “sin lactosa” y “bajo contenido en lactosa” en alimentos u otro tipo de productos destinados a una alimentación especial.

País	“Sin lactosa”	“Bajo contenido en lactosa”
Dinamarca	10 mg/100 g*	1 g/100 g*
Estonia	10 mg/100 g*	1 g/100 g*
Finlandia	10 mg/100 g*	1 g/100 g*
Noruega	10 mg/100 g*	1 g/100 g*
Suecia	10 mg/100 g*	1 g/100 g*
Alemania	100 mg/100 g*	No aplicable
Eslovenia	100 mg/100 g*	No aplicable
Hungría	100 mg/100 g o ml*	No aplicable
Irlanda	Sin lactosa Sin galactosa	1 g/100 g*

* producto final

En la actualidad, en los mercados de los diferentes Estados miembros de la UE existen diferentes tipos de productos “sin lactosa” o “bajos en lactosa” y la oferta varía de muy reducida en algunos Estados miembros a casi el rango completo de productos lácteos en otros.

2. La deficiencia de lactasa y la intolerancia a la lactosa

2.1. Definiciones

Una actividad de lactasa estable, baja o inexistente es consecuencia de una alteración (en bebés) o reducción (en adultos) en la expresión del gen de la lactasa (deficiencia primaria de lactasa). Los procesos de enfermedades intestinales que dañan el epitelio del intestino delgado podrían causar deficiencia secundaria de lactasa, que se puede revertir con la corrección de la enfermedad subyacente.

2.1.1. La deficiencia primaria de lactasa

La deficiencia primaria de lactasa viene determinada genéticamente. La deficiencia congénita de lactasa (DCL) (OMIM, n.º 223000) es una forma grave de deficiencia de lactasa en la que, desde el nacimiento, la actividad de la lactasa en el epitelio intestinal es muy baja o inexistente.

En contraste, la deficiencia de lactasa en adultos, también conocida como lactasa no persistente (LNP) (OMIM, n.º 223100) es un fenómeno normal del desarrollo caracterizado por la regulación decreciente de la actividad de la lactasa, que se produce justo después del destete en la mayoría de los grupos étnicos. La actividad de la enzima desciende a una décima parte o menos del nivel normal en los bebés. En poblaciones en las que la prevalencia de LNP es alta, el descenso de la actividad de la lactasa comienza entre los dos o tres años de edad, mientras que en poblaciones donde la prevalencia de LNP es baja, lo más habitual es que se produzca en la adolescencia. Sobre la base de estudios de familias, tanto la DCL como la LNP se heredan como rasgos autosómicos recesivos (Vesa et al., 2000).

La actividad de la lactasa se expresa en unidades por 1 g de mucosa húmeda o 1 g de proteína (Dahlqvist, 1970; Lojda et al., 1972). Los valores de proteínas por encima de los 50 U/g suelen asociarse a la persistencia de lactasa.

2.1.2. La deficiencia secundaria de lactasa

La deficiencia secundaria de lactasa es consecuencia de enfermedades en el intestino delgado que dañan el epitelio intestinal y provocan una mala digestión de la lactosa en diferentes grados. La gastroenteritis aguda, una enfermedad celíaca no tratada, la inflamación intestinal crónica o la quimioterapia para el cáncer podrían estar asociadas a hipolactasia. Sin embargo, cuando el epitelio se cura, la actividad de la lactasa regresa (Vesa et al., 2000).

Una potencial mala digestión de la lactosa secundaria que deriva en diarrea en niños de más de tres meses de edad no es clínicamente relevante y no implica que el sujeto requiera alimentos sin lactosa (Heyman, 2006; Sandhu et al., 1997).

2.2. Mecanismos y prevalencia

La lactosa ingerida es hidrolizada por la lactasa (lactasa-floricina hidrolasa o LFH; CE 3.2.1.108), una enzima de la membrana de las microvellosidades de los enterocitos. Se divide en dos monosacáridos, la glucosa y la galactosa, que son absorbidos de forma completa y rápida en el intestino delgado (Paige, 2005). La actividad de la lactasa aparece alrededor de la 9ª semana de gestación, aumenta en torno a la 14ª semana y es muy elevada al final. La alta actividad de la lactasa explica el uso eficiente de la lactosa, el hidrato de carbono más importante de la leche materna, por parte del neonato. A diferencia de otras enzimas intestinales, la actividad de la lactasa no es inducida por su sustrato (Gilat et al., 1972).

La DCL es una enfermedad extremadamente rara con solo alrededor de una docena de casos documentados en todo el mundo, la mayoría de ellos en Finlandia. Es provocada por mutaciones en la región traducida del gen de la lactasa (LCT) (Kuokkanen et al., 2006; Torniainen et al., 2009), que afecta al tráfico y la localización subcelular de la lactasa mutante (Behrendt et al., 2009). En consecuencia, la actividad de la lactasa analizada en biopsias del intestino delgado es muy baja. La carga osmótica de la lactosa no digerida provoca la secreción de fluido y electrolitos en el duodeno y el

yeyuno, que a su vez acelera el tránsito intestinal y da lugar a diarrea. No se abordará nuevamente la DCL en esta opinión.

La prevalencia de la LNP y la edad en que se manifiesta varían considerablemente de una población étnica a otra. Afecta a alrededor del 70 % de la población adulta mundial. De hecho, el LNP es la condición ancestral de los humanos e incluso de todos los mamíferos (Swallow, 2003). En Europa, la frecuencia de LNP varía entre un 4 y un 56 %, y el gen de persistencia de la lactasa “ha viajado” con la proliferación del sector agrícola de la leche, dado que solo entre un 4 % y un 5 % de la población de Europa del Norte padece LNP (Ingram et al., 2009a). La tabla 2 sintetiza la prevalencia de la LNP en diversos países europeos.

Tabla 2: Prevalencia de la LNP en los países europeos.

País	La prevalencia de la LNP (%)
Austria	20
Gran Bretaña	23
Dinamarca	4
Estonia	43
Finlandia	17
Francia	38
Alemania	14
Grecia	46
Hungría	40
Irlanda	4
Italia	56
Polonia	37
España	34

(conforme a Ingram et al., 2009a)

2.3. Cuadros clínicos de deficiencias de lactasa

2.3.1. La lactasa no persistente (LNP)

En adultos con LNP, la lactosa no digerida llega hasta el colon, donde las bacterias intestinales la degradan y generan ácido láctico, ácido acético, hidrógeno y dióxido de carbono. La mala digestión de la lactosa puede provocar síntomas de intolerancia a la lactosa (Jouet et al., 1996). Sin embargo, una mala digestión no generará síntomas de intolerancia a la lactosa en todos los sujetos con LNP. Incluso después de la ingestión de una gran cantidad de lactosa, un pequeño porcentaje de sujetos con LNP no experimenta ningún síntoma (Scrimshaw y Murray, 1988).

Las reacciones adversas, que se pueden desarrollar entre 1 y 3 horas después de que un individuo con deficiencia de lactasa e intolerante a la lactosa ingiera lactosa a través de alimentos, incluyen dolor abdominal, hinchazón, flatulencias y diarrea. Los efectos clínicos de la ingestión de lactosa están estrechamente relacionados con la dosis y existe una gran variación entre individuos en lo que respecta a la respuesta a la dosis.

Los síntomas atribuidos a la intolerancia a la lactosa también son comunes en la ausencia de ingestión de lactosa y son altamente susceptibles al efecto placebo (Shaukat et al., 2010). Los síntomas que los propios pacientes detectan y asocian a intolerancia a la lactosa no suelen estar relacionados con una mala digestión de la lactosa (Casellas et al., 2010; Jellema et al., 2010). No obstante, en general su presencia está asociada más a menudo a una mala digestión de la lactosa que a la digestión en un contexto de asistencia médica especializada. No existen datos disponibles sobre la prevalencia de la intolerancia a la lactosa según lo evaluado por los síntomas relacionados con la lactosa y la medición del hidrógeno espirado en la población general (Jellema et al., 2010).

El panel indica que la intolerancia a la lactosa no suele ser la principal explicación de los síntomas gastrointestinales graves en los bebés, dado que la deficiencia primaria congénita de lactasa (DCL) es extremadamente rara. La intolerancia a lactosa en los bebés es con frecuencia un indicativo de anomalía subyacente (de la mucosa).

La tabla 3 muestra una visión general de los síntomas de la intolerancia a la lactosa en individuos con mala digestión de la lactosa y su tasa de incidencia.

Tabla 3: Síntomas indicados por los diferentes individuos en el momento de realizarles un diagnóstico de intolerancia a la lactosa.

Síntomas	Número de personas con síntomas (% del total)
Dolor abdominal	100
Distensión intestinal	100
Borborigmos	100
Flatulencias	100
Náuseas	78
Vómitos	78
Diarrea	70
Estreñimiento	30

(conforme a Harrington y Mayberry, 2008; Savaiano et al., 2006; Swagerty et al., 2002)

Por razones que parcamente se conocen, la lactosa presente en los alimentos sólidos es menos probable que provoque síntomas que una carga idéntica de lactosa presente en una solución. Un factor relevante podría ser la tasa de vaciado gástrico, porque el contenido lipídico de los alimentos o bebidas consumidas podrían reducir la entrada de lactosa en el intestino delgado (Savaiano et al., 2006).

Aunque la lactasa no puede ser inducida por su sustrato, algunos estudios han indicado que el consumo diario de lactosa podría derivar en una adaptación metabólica por parte de la microbiota del intestino, atenuando los síntomas de la intolerancia a la lactosa en sujetos con una mala digestión de la lactosa (Saavedra y Perman, 1989). Son pocos los estudios que investigan la adaptación de colon, examinando diferentes productos para evitar los síntomas de la intolerancia a la lactosa y recurriendo a una amplia variedad de pacientes, intervenciones, comparaciones y resultados. Las conclusiones no mostraron una diferencia en el resultado de los síntomas o apuntaron diferencias clínicamente no significativas, la mayoría en síntomas de flatulencias. No se observaron mejoras en la sintomatología de dolor abdominal, diarrea o resultados generales, que podrían ser clínicamente más relevantes para los sujetos con mala digestión de la lactosa (Wilt et al., 2010).

2.3.2. La intolerancia secundaria de lactosa

Los síntomas de la intolerancia secundaria a la lactosa suelen ser similares a los de la mala digestión de la lactosa y se describen detalladamente en la sección 2.3.1.

La intolerancia a los disacáridos, incluida la intolerancia a la lactosa, puede desarrollarse como un fenómeno transitorio asociado a una amplia variedad de trastornos del intestino delgado en la infancia, entre ellos, gastroenteritis, enfermedad celíaca, giardiasis, desnutrición proteico-calórica, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, síndromes de inmunodeficiencia y resecciones intestinales (Heyman, 2006; Vesa et al., 2000).

El panel está de acuerdo con las recomendaciones de la OMS/UNICEF (OMS/UNICEF, 1985) para el tratamiento de niños con diarrea aguda, que señalan que no deben dejar de proporcionarse alimentos, incluida la leche materna o la leche diluida, a los bebés o niños pequeños, o, en casos de deshidratación, se deben ofrecer en cuanto se complete el tratamiento inicial frente a la deshidratación y que no se recomienda el uso rutinario de cualquier preparación especial para niños (por ejemplo, productos sin lactosa) en caso de diarrea.

Patología múltiple

Dado que la pérdida de la actividad de la lactasa podría ser una característica generalizada de algunos grupos étnicos, la mala digestión de la lactosa y la intolerancia a la lactosa coexistirán a menudo con otras enfermedades. Teniendo en cuenta que la intolerancia a la

lactosa coincidente puede modificar el patrón del cuadro clínico, un periodo con una dieta sin lactosa puede ser de gran valor diagnóstico en pacientes con una combinación desconcertante de síntomas. Por ejemplo, la intolerancia a la lactosa afectará claramente al volumen fecal y a los síntomas gastrointestinales en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y podría ser prudente establecer la actividad catalítica de la lactasa mediante un análisis del hidrógeno espirado o mediciones de la glucosa en sangre después de una carga de lactosa en este tipo de pacientes (Cox, 2003; Harrington y Mayberry, 2008).

Dolor abdominal en niños

El dolor abdominal recurrente en niños es casi la causa más común del síndrome del intestino irritable. Podría producirse un descenso de la actividad intestinal de la lactasa después del destete a los dos años de edad en algunos grupos étnicos o a los cinco años en la mayoría de los niños europeos, de manera que es posible que algunos niños en edad escolar ya sean intolerantes a la lactosa. Los estudios del dolor abdominal recurrente en niños realizados en Estados Unidos han probado la existencia de intolerancia clínica a la lactosa en una proporción sustancial, especialmente en niños afroamericanos, hispanos y asiáticos. La intolerancia a la lactosa asociada al dolor abdominal es especialmente relevante en niños de grupos étnicos con una alta prevalencia de LNP (Heyman, 2006).

Diarrea después de una cirugía gástrica

La cirugía gástrica y la cirugía del intestino delgado alteran radicalmente la fisiología del tracto gastrointestinal superior. Como se señaló anteriormente, la tasa de vaciado gástrico podría afectar a la tolerancia a la lactosa en un individuo susceptible. Si una persona con deficiencia de lactasa toma alimentos con lactosa después de la cirugía, podría desarrollar hinchazón, debilidad y diarrea (Saavedra y Perman, 1989; Tamm, 1994).

2.4. Genética y diagnóstico

2.4.1. Genética de la lactasa no persistente (LNP)

El fenotipo LNP/PL está determinado genéticamente, con una lactasa persistente (LP) dominante sobre la LNP. En Europa, la LP está fuertemente asociada a una transición de C a T simple situada 13910 kilobases (kb) en sentido ascendente del gen LCT (gen de la lactasa). La correlación de las actividades de la lactasa con genotipos LP/LNP muestra una distribución trimodal, en la que un genotipo LNP C/C-13910 posee la actividad de lactasa más baja (alrededor de 6 U/g de proteínas; aproximadamente un 10 % de la actividad específica normal). Los polimorfismos C/T-13910 y T/T-13910 están íntimamente vinculados a la persistencia a la lactasa (Rasinperä et al., 2005). La disminución de la actividad de la lactasa en sujetos con LNP está asociada a una reducción de la transcripción de los alelos de la LNP (Rasinperä et al., 2005). En este momento, no está claro si los polimorfismos desarrollan un papel importante en la expresión de la lactasa o simplemente son un indicador de un elemento regulador aún no identificado (Grand y Montgomery, 2008; Rasinperä et al., 2005) y el mecanismo molecular que induce la regulación natural decreciente de los alelos de la LNP sigue siendo incierto (Enattah et al., 2007; Enattah et al., 2008; Ingram et al., 2009b).

2.4.2. Diagnóstico

La escasa correlación de los síntomas abdominales con el nivel de actividad de la lactasa han convertido el diagnóstico clínico de la LNP en todo un desafío (Järvelä et al., 2009).

Las pruebas que se suelen emplear con mayor frecuencia para medir la digestión de la lactosa son la prueba de hidrógeno espirado y la prueba de tolerancia a la lactosa. Un análisis de los polimorfismos del gen de la lactasa aporta información de utilidad. La LNP puede

confirmarse mediante la determinación de la actividad de la lactasa en una biopsia del intestino delgado.

No obstante, el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa es más difícil porque depende de síntomas detectados por el propio paciente (diarrea, cólicos abdominales, ruidos intestinales, flatulencias, vómitos) y no todos se pueden valorar de forma objetiva. 353 sujetos que se habían autodiagnosticado intolerancia a la lactosa fueron sometidos a una prueba de tolerancia de 50 g a la lactosa, 164 (46,3 %) de ellos fueron clasificados como sujetos con mala digestión de la lactosa como consecuencia de la medición de hidrógeno espirado y, sin embargo, los síntomas señalados en casa antes de las pruebas y después de las pruebas fueron en cierto sentido más severos en casa. Por el contrario, los 189 absorbedores de lactosa señalaron un incremento del número y la severidad de los síntomas en casa en comparación con después de las pruebas. Los síntomas padecidos estando solos son una herramienta muy poco fiable para establecer la sintomatología de la mala digestión de la lactosa (Casellas et al., 2010).

2.4.2.1. La prueba de hidrógeno espirado

La prueba de hidrógeno espirado mide la cantidad de hidrógeno existente en la respiración de una persona. Normalmente, se detecta una cantidad muy pequeña de oxígeno. Sin embargo, la lactosa no digerida en el colón fermenta debido a las bacterias, generando diversos gases, incluido hidrógeno. El hidrógeno se extiende rápidamente por la sangre y se exhala. En la prueba, el paciente bebe una bebida con carga de lactosa y se va analizando su respiración a intervalos regulares. Los niveles alcanzados de hidrógeno en la respiración (más de 20 ppm) señalan una digestión deficiente de la lactosa. La prueba está disponible para niños y adultos. Entre un 15 % y un 20 % de las personas son no excretoras de hidrógeno tras una carga de prueba (Hammer et al., 1996). La especificidad y la sensibilidad de la prueba de hidrógeno espirado varía, lo que da lugar a falsos negativos y falsos positivos (Järvelä, 2005). Tanto la sensibilidad como la especificidad de la prueba de hidrógeno espirado son superiores (100 % hasta 12 horas después de la prueba de lactosa) en sujetos con el genotipo C/C-13910 (Matthews et al., 2005).

La combinación de una prueba de tolerancia a la lactosa (véase la sección 2.4.2.2.) y una prueba de hidrógeno espirado mejora la detección de una mala digestión de la lactosa, pero incluso empleando un diagnóstico combinado, alrededor del 5 % de los pacientes que presentan síntomas sugestivos de intolerancia a la lactosa podrían no llegar a clasificarse mediante estos métodos de diagnóstico. Así mismo, es posible recurrir a un análisis de los polimorfismos del gen de la lactasa junto con una prueba de hidrógeno espirado con fines de detección o diagnóstico en sujetos con intolerancia a la lactosa por LNP (Matthews et al., 2005; Nagy et al., 2009).

2.4.2.2. La prueba de tolerancia a la lactosa

Por lo general, cuando la lactosa llega al sistema digestivo, la lactasa la fragmenta en glucosa y galactosa, que son absorbidas. A continuación, el hígado convierte la galactosa en glucosa, que penetra en el flujo sanguíneo y aumenta las concentraciones de glucosa en sangre. Si la lactosa no se descompone o se descompone parcialmente, las concentraciones de glucosa en sangre no se incrementan (por debajo de 1,1 mmol/l) y se confirma el diagnóstico de mala digestión de la lactosa (Heyman, 2006; Matthews et al., 2005). Se ha registrado una especificidad de la prueba de tolerancia a la lactosa de entre un 77 % y un 96 %, y una sensibilidad de entre un 76 % y un 94 %, lo que genera falsos negativos y falsos positivos (Järvelä, 2005). La variabilidad de la prueba hace que resulte menos fiable que la prueba de hidrógeno espirado y la medición de la actividad de la lactasa de la mucosa (véase la sección 2.4.2.3.).

2.4.2.3. Biopsia del intestino delgado

El diagnóstico de la LNP se basa en una medición directa de la actividad de la lactasa, sacarasa y maltasa, y la relación lactasa:sacarasa (L/S) en las muestras obtenidas a partir de una biopsia del intestino (Järvelä, 2005). Se considera que una actividad de la lactasa inferior a 10 U/g de proteína está relacionada con la LNP (Dahlqvist, 1970; Koetse et al., 1999).

2.4.2.4. Análisis de los polimorfismos (prueba genética)

Para el diagnóstico de la LNP, se han desarrollado diversos métodos para detectar el genotipo C/T-13910, incluida la minisequenciación, la digestión de la enzima, la reacción en cadena de polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP)-genotipificación, y la pirosecuenciación. La secuenciación es el método más fiable para detectar todas las variantes conocidas hasta el momento en pacientes de poblaciones multiétnicas. Es necesario tener en cuenta la edad a la hora de interpretar los resultados en los niños (Järvelä et al., 2009).

2.5. Tratamiento dietético

El panel destaca que el estricto diagnóstico de la intolerancia a la lactosa se apoya en mediciones objetivas de los efectos clínicos de la abstinencia y reintroducción de la lactosa. La leche es un componente tan importante de la dieta que antes de recomendar una alimentación “baja en lactosa” evitando la leche, la intolerancia a la lactosa debe confirmarse mediante una de las técnicas descritas en la sección 2.4.2. El único tratamiento satisfactorio para la intolerancia a la lactosa es seguir una dieta con un reducido contenido en lactosa. Es importante evitar estados de falta de calcio, vitamina D y riboflavina. Deben evitarse los alimentos con un alto contenido en lactosa, como la leche fresca, la leche en polvo y los pudines de leche, pero la mayoría de los sujetos intolerantes a la lactosa toleran en torno a 10 g de lactosa en productos lácteos por ración (EFSA, 2004). Hay productos lácteos y leche “sin lactosa” y con bajo contenido en lactosa disponibles en el mercado. Las personas deben adaptar su consumo de lactosa a su propio nivel de tolerancia. Añadir enzimas externas de lactasa a los productos lácteos con el objetivo de reducir el contenido en lactosa puede ser útil en algunos casos concretos (Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA), 2009b).

2.6. Umbrales

Son pocos los estudios de aumento controlado de dosis en sujetos bien caracterizados con mala digestión de la lactosa o individuos con intolerancia a la lactosa que encontramos en la literatura. Los estudios prospectivos deben tener en cuenta el estado de polimorfismo de la lactasa en el individuo intolerante a la lactosa. Los estudios clínicos indican una respuesta considerable al placebo en los individuos examinados. Aunque los buenos estudios son a ciego, parece muy difícil enmascarar el aspecto y sabor de los productos que contienen lactosa. La mayoría de los estudios no indican si se consiguió el enmascaramiento.

Savaiano et al. (2006) realizó un metaanálisis para determinar la severidad de los síntomas de la intolerancia a la lactosa entre sujetos con mala digestión de la lactosa después de consumir entre 7 y 25 g de lactosa a través del agua, la leche u otros alimentos en comparación con el placebo (de 0 a 3,75 g de lactosa) en condiciones enmascaradas. El metaanálisis incluyó 21 artículos publicados entre 1966 y enero de 2002. 11 de los 21 estudios aptos señalaron la severidad de los síntomas; siete de ellos fueron de doble ciego. 15 estudios señalaron la incidencia de los síntomas y 11 de ellos fueron de doble ciego. La magnitud del efecto agrupado de los síntomas se calculó para cada síntoma señalado (hinchazón abdominal, dolor abdominal, grado de deposiciones blandas o diarrea, flatulencias) a una dosis de lactosa lo más cercana posible a una taza de leche (~12 g de lactosa) y acompañada de la cantidad más baja de grasa posible. Las diferencias en la incidencia se calcularon por síntoma y se agruparon después de la ponderación para calcular la magnitud. La severidad de los síntomas gastrointestinales señalados por los sujetos con mala digestión no varió después del consumo de alrededor de 12 g de lactosa (240 ml de

leche) en comparación con el placebo en condiciones de ciego. Los autores concluyeron que la variación en las dosis del estudio era insuficiente para distinguir una relación de respuesta a la dosis. Así mismo, concluyeron que probablemente la dosis de lactosa que causa síntomas en la mayoría de los sujetos con mala digestión fue de aproximadamente 25 g (la cantidad presente en unos 500 ml de leche); mientras que los síntomas (tanto incidencia como severidad) que generan dosis de 12 g o menos no fueron perceptibles en condiciones de ciego. El panel señala que, debido a su diseño, este metaanálisis no es apto para determinar los umbrales del consumo de lactosa relativos a los síntomas suscitados por la intolerancia a la lactosa en sujetos con mala digestión de la lactosa.

En un estudio sistemático realizado por Wilt et al. (2010), se investigaron las dosis tolerables de lactosa en sujetos con intolerancia a la lactosa diagnosticada clínicamente (mediante pruebas). Se analizaron múltiples bases de datos electrónicas para estudios originales publicados en inglés entre 1967 y noviembre de 2009. Se incluyeron 28 estudios cruzados con sujetos intolerantes a la lactosa. El diagnóstico de la mala digestión de la lactosa se realizó mediante la prueba de hidrógeno espirado en 13 estudios, mediante glucosa en sangre después de pruebas de la lactosa en 11 estudios, mediante excreción de galactosa en orina en un estudio y en los tres estudios restantes no se especifica cómo. La mayoría de los ensayos fueron de doble ciego, pero tres estudios fueron de simple ciego o no intentaron enmascarar los sabores de las preparaciones de la prueba. La mayoría de los estudios fueron de carácter reducido (menos de 30 sujetos) con poblaciones ensayo de entre 6 y 150 sujetos de edades de entre los 10 y los 77 años. Los estudios aplicaron con asiduidad una sola dosis de lactosa y un control “sin lactosa” administrado en agua o leche no acompañadas de alimentos, frecuentemente en un momento en el que la ceguera no se alcanzó por completo. Los resultados fueron heterogéneos en términos de poblaciones estudiadas, intervenciones, métodos de evaluación y definiciones de resultados, lo que impide su agrupación. Destaca sobre todo el hecho de que la clasificación de los síntomas no se realizó de forma uniforme ni de manera semejante. Los autores diferencian entre síntomas “inexistentes o menores”, “moderados” y “severos”. En varios estudios se observó una variabilidad considerable de la respuesta al placebo de sujetos con mala digestión. Los resultados indicaron que la mayoría de los individuos diagnosticados con intolerancia a la lactosa pueden tolerar 12 g (entre 10 y 15 g) de lactosa (~240 ml de leche) en una dosis única si se consumen con alimentos sin que ello derive en síntomas o derivando en síntomas menores, mientras que la misma dosis en agua sí podría causar sintomatología. No obstante, al incrementar la dosis por encima de 12 g (de 18 a 25 g), la intolerancia se transformó en más prominente, con dosis únicas de 24 g que habitualmente derivaron en síntomas apreciables. Existen algunos indicios de que muchos sujetos con mala digestión de la lactosa la toleraban al distribuir su ingesta de entre 20 y 24 g de lactosa a lo largo del día consumirla junto con otros nutrientes. La lactosa en una dosis de 50 g al día provocó síntomas en la gran mayoría de los sujetos con mala digestión de la lactosa, de carácter severo en muchos de ellos.

La tabla 4 recoge la ocurrencia de síntomas con diferentes severidades después del consumo de diversas cantidades de lactosa bien junto con otros alimentos diferentes a la leche, bien sin ellos a partir de la revisión sistemática (Wilt et al., 2010). Parece que, en el último caso, los síntomas se producen a unas dosis algo inferiores y tienden a ser más severos. Así mismo, semeja que el número de sujetos sometidos a las pruebas es, en la mayoría de los casos, limitado. En la revisión, no se llegó a una conclusión clara sobre cuáles son los síntomas triviales, menores y severos.

Tabla 4: Respuestas sintomáticas (-, ±, + o ++) de los sujetos adultos con mala digestión de la lactosa a la lactosa consumida con o sin alimentos diferentes de la leche.

Dosis de lactosa con otros alimentos diferentes a la le	3-6	7	12	15	18	22	30	34	49	50
---	-----	---	----	----	----	----	----	----	----	----

Síntomas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	+	-	++
Número de personas con mala digestión estudiadas	59	16		103	16	89	19			16	31	18	74
Dosis de lactosa no acompañada de otros alimentos diferentes	2-6	8	10	12	13	15	17	20	23	25	30	49	50
Síntomas	-	±	-	-	±	-	+	++	+	+	+	++	++
Número de personas con mala digestión estudiadas	96	40	17	35	40	19	45	33	52	17	28	9	71

Síntomas:- ninguno o triviales; ± entre triviales y leves, + leves; ++ severos (datos tomados de Wilt et al., 2010)

A partir de la misma revisión, es posible calcular el porcentaje de sujetos con mala digestión de la lactosa que señaló dolor abdominal asociado a diferentes cantidades de lactosa ingerida (en estudios sobre dosis o en estudios que investigan el tratamiento dietético en individuos con intolerancia a la lactosa diagnosticada) (véase la tabla 5). Parece que los sujetos con una mala digestión de la lactosa o intolerancia a la lactosa señalan padecer síntomas abdominales incluso cuando consumen productos “bajos en lactosa” en un porcentaje considerable.

Tabla 5: Porcentaje de sujetos con mala digestión de la lactosa que han señalado dolor abdominal en relación con el contenido de la lactosa de la leche convencional y la leche con bajo contenido en lactosa, con o sin sabor a chocolate.

Contenido en lactosa	Porcentaje con síntomas	Número de sujetos estudiados
0-2 g	4-37 %	121
>2-7 g	20-67 %	56
~12 g	22-37%	51
~20 g	33-71 %	56

(datos tomados de Wilt et al., 2010)

El panel señala que la alta respuesta al placebo y los resultados de los estudios de respuesta individual a la dosis no son consistentes. Dos estudios revelaron que no existe ninguna diferencia en los síntomas entre dosis de lactosa aumentadas gradualmente de 0 y 7 g añadidas a 200 ml de leche sin grasa y sin lactosa (Vesa et al., 1996), y una dosis graduada de entre 0 y 18 g de lactosa añadida a un preparado sin lactosa (Ensure®) y consumida junto con un dulce (Newcomer et al., 1978), mientras que se observó un aumento significativo de los síntomas leves en 13 sujetos con mala digestión de la lactosa al consumir más de 12 g de lactosa en agua edulcorada con aspartamo sin alimentos (Hertzler et al., 1996). Cuando 40 sujetos con mala digestión de la lactosa y 31 sujetos que digieren adecuadamente la lactosa fueron analizados de forma paralela y a doble ciego con cantidades cada día más elevadas de lactosa (125 ml, 250 ml, 500 ml y 1000 ml de leche desnatada, lo que corresponde a alrededor de 5 g, 12.7 g, 25 g y 51 g de lactosa y leche desnatada baja en lactosa, correspondiente a 0,8 g, 1,6 g, 3,25 g y 6,5 g de lactosa) mientras se llevaba una dieta sin leche ni productos lácteos, los sujetos con mala digestión de la lactosa mostraron una frecuencia de los síntomas superior a la de las personas que la digieren adecuadamente, y revelaron una asociación significativa entre la dosis y la frecuencia de los síntomas que no se observó en las personas que digieren bien la lactosa. Un 32,5 %, 45 %, 49 % y 68 % de los sujetos con mala digestión de la lactosa señalaron síntomas con un aumento de la ingestión de leche desnatada con un nivel normal de lactosa (los porcentajes de absorbedores de lactosa fueron 13 %, 16 %, 29 % y 37 %). No obstante, el hecho de que los sujetos con mala digestión de la lactosa también señalaran un incremento de los síntomas a un nivel ligeramente inferior con el aumento del consumo de leche baja en lactosa (20 %, 28 %, 45 % y 50 %; las cifras correspondientes

en absorbedores de lactosa fueron 23 %, 26 %, 29 % y 36 %) sugiere que el volumen de las leches de prueba influye en la frecuencia de los síntomas (Cavalli-Sforza y Strata, 1987). Estos cuatro estudios se incluyeron en el examen sistemático, que excluyó los dos estudios que se describen a continuación (Wilt et al., 2010).

Bedine y Bayless (1973) investigaron a 20 sujetos (18-70 años) con bajos niveles de actividad de lactasa yeyunal (menos de 2 U por g de peso húmedo). En un principio, todos los sujetos recibieron 12 g de lactosa, 12 g de sacarosa o una mezcla de 6 g de glucosa y 6 g de galactosa en 200 ml de una solución electrolítica, y señalaron padecer los síntomas subsecuentes (1+ distensión abdominal y borborigmos, 2+ distensión severa, flatulencias y deposiciones blandas, 3+ diarrea). A lo largo de los días siguientes, se les administran dosis más bajas o más altas, dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas. La dosis más baja de lactosa a la que indicaron padecer como mínimo síntomas clasificados como 1+ que diferían de su estado base fue de 3 g en dos sujetos, 6 g en tres sujetos, 12 g en 10 sujetos, 24 g en dos sujetos, 48 g en dos sujetos y 96 g en un sujeto. El 75 % de los sujetos padecieron sensación de pesadez abdominal, flatulencias excesivas o diarrea durante las 3 o 4 horas siguientes a la ingesta de 12 g de lactosa, mientras que el 25 % fue asintomático. Sin embargo, 7 de los 15 sujetos sensibles a los 12 g de lactosa o menos y 2 de los 5 sujetos sensibles a dosis de lactosa superiores (de más de 24 g) tenían el síndrome de colon irritable, que podría interferir en los síntomas señalados.

En 13 de los 20 sujetos con mala digestión de la lactosa (sin aumento de la glucemia durante la prueba de lactosa; diarrea en la prueba de lactosa y/o aumento normal de la glucemia durante la prueba con glucosa y galactosa; baja actividad de la lactasa en biopsia yeyunal) que dejaron de experimentar síntomas después de tres semanas siguiendo una dieta sin lactosa se realizaron pruebas de provocación con una cantidad de lactosa adicional de 0 g, 5 g, 10 g, 15 g, 20 g y 25 g por 200 ml de leche “sin lactosa” (menos de 0,5 g/100 ml) consumida antes del desayuno en días alternos. Los pacientes señalaron la ocurrencia de diarrea y algunos síntomas abdominales clasificados como “leves” cuando los síntomas incluían malestar y no interferían en sus actividades habituales, entre ellas, el trabajo, y como “severos” cuando limitaban o impedían el desarrollo de actividades diarias normales. Dos sujetos indicaron padecer ligeras molestias y diarrea con 5 g de lactosa, siete señalaron molestias leves o severas con 10 g (con diarrea acuosa en dos casos) y 12 sujetos señalaron padecer molestias ligeras o severas acompañadas de diarrea en nueve casos con 25 g, mientras que un sujeto no presentó ningún tipo de molestias abdominales (Gudmand-Høyer y Simony, 1977). El panel observa que el bajo número de sujetos y el hecho de que las pruebas se realizasen después de un periodo considerable de una dieta sin lactosa podrían haber mejorado la sensibilidad a pequeñas cantidades de lactosa.

La prevalencia de la intolerancia a la lactosa suele ser muy baja en los niños y sigue siendo reducida en el inicio de la edad adulta entre los individuos con ascendencia noreuropea. Para las poblaciones afroamericanas, hispanas, asiáticas e indoamericanas, los índices de intolerancia a la lactosa podrían ser un 50 % más altos al final de la infancia y en la edad adulta (Wilt et al., 2010). Gremse et al. (2003), tras un estudio realizado a 30 niños americanos, concluyeron que en los niños (con una edad media de 11 años) con mala digestión de la lactosa diagnosticados mediante la prueba de hidrógeno espirado habían aumentado los valores de dolor abdominal después de la ingestión diaria de 12 g de lactosa a partir de leche normal en comparación con la leche hidrolizada durante dos semanas. En un estudio a nueve niños realizado en Dinamarca, los niños (con una media de 10 años de edad) presentaron un número significativamente inferior de síntomas después de consumir leche sin lactosa (1,25 g de lactosa) con respecto a los presentados con la ingesta de leche normal (25 g de lactosa) (Nielsen et al., 1984). Ladas et al. (1991) señaló que, en 150 niños griegos, 12 g de lactosa (240 ml de leche) desencadenaron síntomas en un 7,3 % de los niños sin problemas de digestión y en un 8,6 % de los niños con mala digestión. El panel apunta que no existen datos suficientes sobre niños con intolerancia a la lactosa, pero semeja que los umbrales existentes son similares a los observados en adultos con una variabilidad semejante

en sensibilidad individual.

El panel apunta que, de acuerdo con el estudio sistemático de Wilt et al. (2010), la mayoría de los individuos diagnosticados con intolerancia a la lactosa o mala digestión de la lactosa pueden tolerar 12 g de lactosa en una dosis única (especialmente si se ingiere con alimentos) sin presentar síntomas o siendo estos muy leves. Las dosis únicas de 24 g suelen provocar síntomas apreciables. Existen algunos indicios de que muchas personas que no digieren bien la lactosa toleran dosis diarias de entre 20 y 24 g de lactosa siempre y cuando esté distribuida a lo largo de todo el día y se consuma junto con otros nutrientes. Consumir 50 g de lactosa al día induce síntomas en la gran mayoría de los sujetos con mala digestión de la lactosa y muchos de estos síntomas son de carácter severo (Shaukat et al., 2010). Son pocos los estudios con un número reducido de sujetos con mala digestión de la lactosa que hayan señalado padecer síntomas abdominales y diarrea con ingestiones de lactosa por debajo de los 12 g, en algunos casos de entre 3 y 5 g de lactosa. El panel señala que, a la hora de interpretar los resultados, cabe tener en cuenta el procedimiento de prueba con los aumentos diarios de la dosis de lactosa y el enmascaramiento insuficiente de las respuestas de las pruebas.

El panel concluye que, debido a esta gran variación entre las tolerancias individuales, no es posible definir un umbral único de lactosa para todos los sujetos intolerantes. En algunos sujetos, se ha descrito la aparición de síntomas tras la ingesta de menos de 6 g de lactosa.

El panel concluye que la gran mayoría de los sujetos que no digieren correctamente la lactosa puede tolerar dosis únicas de hasta 12 g de lactosa sin presentar síntomas o siendo estos muy leves. Podrían tolerar dosis mayores de lactosa si fueran distribuidas a lo largo del día.

3. Galactosemia

3.1. Definiciones

La “galactosaemia” es definida como la presencia inusual de galactosa en sangre tras la ingesta de lactosa/galactosa. Este término se utiliza normalmente para hacer referencia a la forma severa de galactosemia I (“galactosemia clásica”) causada por una deficiencia en galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) con una actividad residual de la enzima inferior al 1 % de la actividad normal (OMIM, n.º 230400). Fue descrita por primera vez por Goppert (1917) en un niño con hepatomegalia, ictericia, retraso en el crecimiento y excreción urinaria de azúcar que toleraba todo tipo de azúcares, a excepción de la lactosa y la galactosa. Aunque la eliminación de estos dos azúcares revirtió todos los síntomas agudos, la discapacidad mental del niño persistió (Suzuki et al., 2001).

La deficiencia de galactokinasa (GALK) provoca “galactosemia II”, un desorden autosómico recesivo descrito por Gitzelmann (1967) en dos hermanos de una familia romaní con cataratas juveniles y galactosuria (OMIM, n.º 230200).

La deficiencia de UDP-galactosa-4-epimerasa (GALE) (o galactosemia III) en glóbulos rojos y blancos que están en circulación y la galactosa elevada en sangre fue descrita inicialmente como una condición benigna en un recién nacido sano por Gitzelmann (1972). Holton et al. (1981) describieron la segunda forma “generalizada” de la deficiencia de GALE con síntomas semejantes a la galactosemia de tipo I severa. Ambas formas representan los extremos de una sucesión de síntomas causados por diferentes mutaciones (Timson, 2006). La deficiencia generalizada de GALE es un trastorno poco frecuente, mientras que la deficiencia benigna de GALE puede ser tan común como la galactosemia I en algunas poblaciones (OMIM, n.º 230350).

3.2. Mecanismos y prevalencia

Cuatro enzimas consecutivas convierten la mayoría de la galactosa de la dieta en glucosa dentro del cuerpo humano: galactosa mutarotasa (β -D-galactosa en α -D-galactosa), GALK (α -D-galactosa en galactosa-1-fosfato), GALT (galactosa-1-fosfato y UDP-glucosa en glucosa-1-fosfato y UDP-galactosa) y GALE (UDP-galactosa en UDP-glucosa). La actividad reducida de GALK, GALT y GALE deriva en la acumulación de galactosa, que es excretada rápidamente a través de la orina o se convierte en galactitol mediante aldosarreductasa (Weinstein y Segal, 1968) o mediante un mecanismo todavía incalculable en galactonato (Cuatrecasas y Segal, 1966; Wehrli et al., 1997). Este último es excretado en la orina o completamente oxidado. Es posible encontrar pequeñas cantidades de galactosa y galactitol en la orina de sujetos sanos. La suma de ambos en la orina de los análisis sanitarios se situó entre los 1,4 y los 41,2 mg al día. La excreción de galactosa posabsorbente en pacientes tratados de galactosemia I severa fue similar a la de sujetos sanos, mientras que la excreción de galactitol fue aproximadamente 50 veces superior. La excreción total de galactosa fue de entre 150 y 200 mg al día en niños y de entre 250 y 300 mg al día en adultos con galactosemia I severa bajo control dietético estricto (Schadewaldt et al., 2003). Esta cantidad corresponde a aproximadamente un 30 % de la galactosa formada de forma endógena en adultos. La producción endógena de galactosa está relacionada con la edad, es más elevada en los bebés y niños pequeños, y disminuye alrededor de un 50 % en edades superiores (Berry et al., 1995; Schadewaldt et al., 2004). La síntesis endógena de galactosa no se ve modificada por la suplementación exógena de galactosa (Huidekoper et al., 2005) y está motivada en su mayoría por la degradación de los galactolípidos y la glucoproteína o por la UDP-glucosa (Berry et al., 1995).

En la deficiencia de GALT, la galactosa-1-fosfato se acumula en el feto y después del nacimiento en varios tejidos cuando se ingiere lactosa o galactosa. Se considera que la galactosa-1-fosfato inhibe la glucosa-6- fosfatasa, la glucosa-6-fosfato la deshidrogenasa, la fosfoglucomutasa, la UDP-hexosa pirofosforilasa y la fosforilasa, y, además, causa el secuestro del fósforo mediante una fosforilación fútil de la galactosa (Gitzelmann, 1995).

El galactitol aumenta en gran medida en el plasma y en la orina en la deficiencia de GALT, GALK y GALE generalizada. Esta característica no se normaliza por completo con el tratamiento (Jacobs et al., 1995) y se considera responsable de la formación de cataratas y la sintomatología de pseudotumor cerebral observada en algunos recién nacidos (Bosch, 2006).

Las posibles razones para un desarrollo mental, motor y del lenguaje no satisfactorio observadas a pesar de llevar un control adecuado de la dieta son una intoxicación crónica provocada por deficiencias o metabolitos de la galactosa y anomalías estructurales y funcionales de las glucoproteínas que contienen galactosa o los glicolípidos fundamentales para la formación de mielina normal y vías normales de señalización celular (Coman et al., 2010; Kadhon et al., 1994; Lai et al., 2003; Petry et al., 1991; Segal, 1995). Se debate así mismo el hecho de si los mismos mecanismos están detrás de la función ovárica deficiente con hipogonadismo hipogonadotrópico en mujeres con galactosemia I severa (Forges et al., 2006).

La incidencia de galactosemia I al nacer en la población de Europa Occidental es de entre 1:23 000 y 1:44 000 (Suzuki et al., 2001). Uno de cada 480 nómadas irlandeses y 1 de cada 30 000 irlandeses no nómadas padece galactosemia de tipo deficiencia GALT severa (Murphy et al., 1999).

3.3. Síntomas

En la tabla 6, se recogen los datos relativos al tipo de síntomas y la frecuencia de su incidencia en la galactosemia I severa.

El retraso en el desarrollo, los vómitos y la diarrea comienzan en los recién nacidos con una galactosemia severa de tipo I a los pocos días de la ingesta de lactosa. Los siguientes

síntomas son hemólisis, ictericia y hepatopatía acompañada de coagulopatía. Se han presenciado cataratas incipientes a los pocos días de nacer. La muerte neonatal suele estar provocada por una sepsis fulminante de *E. coli*. A pesar del tratamiento dietético prematuro con un control aparentemente bueno de la ingesta de lactosa, los resultados a largo plazo no suelen ser satisfactorios (Schweitzer et al., 1993; Waggoner et al., 1990). Muchos niños (60 %) con galactosemia I severa tratada presentan dispraxia verbal y se ha observado un retraso en el desarrollo mental con ralentización de la función cognitiva en el 50 % de los niños de más de seis años. Los trastornos del aprendizaje aumentan con la edad, mientras que el cociente intelectual disminuye, en mayor grado en las mujeres que en los hombres. La función motora y el equilibrio se ven perjudicados en un 13 % de los niños de más de tres años, mientras que un 20 % muestran retraso en el crecimiento. Pueden producirse anomalías neurológicas como ataxia, temblores y disimetría (incapacidad para dirigir adecuadamente o limitar movimientos). El 80 % de las mujeres con una actividad residual de GALT un 1 % inferior a lo habitual presentan insuficiencia gonadal primaria (Bosch, 2006; Bosch et al., 2004; Kaufman et al., 1995; Nelson et al., 1991; Waggoner et al., 1990; Widhalm et al., 2002). Por tanto, el embarazo es poco frecuente en mujeres con galactosemia I severa. Las mujeres embarazadas con galactosemia presentan galactosuria en cuanto se inicia la biosíntesis de la lactosa en las glándulas mamarias durante el segundo trimestre, y se ha indicado un caso de autointoxicación presumiblemente motivada por la síntesis de la lactosa en una mujer lactante con deficiencia de GALT pese a la estricta dieta sin lactosa que estaba siguiendo (Brivet et al., 1989).

La mayoría de los pacientes con deficiencia de GALK tienen cataratas. Otros síntomas clínicos asociados, especialmente la discapacidad mental, es probable que no guarden un vínculo de causalidad con el defecto de la enzima (Bosch et al., 2002).

Los sujetos con deficiencia de GALE periférica o aislada en los glóbulos sanguíneos son asintomáticos (Gitzelmann et al., 1977), mientras que los síntomas de la deficiencia de GALE generalizada son similares a los de la galactosemia I severa (Walter et al., 1999).

Tabla 6: Tipo y frecuencia de los síntomas en galactosemia de tipo I severa.

Síntomas	Número de personas con síntomas
Casos de neonatos n=270	
Daño hepatocelular	89 %
Intolerancia alimentaria	76 %
Falta de crecimiento	29 %
Apatía	16 %
Convulsiones	1 %
Sepsis	
a) sospechosa	a) 30 %
b) cultivos positivos	b) 10 %
Resultados a largo plazo	
Retraso en el desarrollo a los 6 años de edad y disminución del cociente intelectual asociado a la edad, especialmente en mujeres	45 % de n=177
Trastorno del habla con más de 3,5 años	56 %
Función gonadal:	
a) amenorrea primaria con más de 17 años	a) 24 % de n=34
b) embarazos con más de 17 años	b) 14 % de n=37
c) niveles elevados de la FSH con más de 15 años	c) 80 % de n=47
Crecimiento: altura por debajo del tercer percentil a los 5-16 años	33 % de n=93 mujeres; 12 % de n=72 hombres
Alteración de la función motora con más de 3,5 años	18 % de n=206

(conforme a Waggoner et al., 1990)

3.4. Genética y diagnóstico

3.4.1. La genética de la galactosemia tipo I severa

Todos los tipos de galactosemia hereditaria se heredan de forma autosómica recesiva.

El gen del GALT está situado en el cromosoma 9p13 y se han identificado más de 180 mutaciones diferentes en la localización del GALT que determinan la severidad del trastorno. Ello abarca desde el síndrome de galactosemia I severa hasta, por ejemplo, el p. Q188R mutante, el más frecuente entre la población de raza blanca (65 % en Europa Occidental) (Elsas et al., 1995; Tyfield et al., 1999), hasta síntomas moderados causados por el p. S135L mutante, la mutación más frecuente (50 %) entre la población afroamericana con una actividad residual de GALT del 5-10 % en leucocitos o incluso normalidad clínica aparente en la variante “Duarte” (Elsas et al., 2001; Hammersen et al., 1975). La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos (Murphy et al., 1999).

En los últimos años, se considera que los fenómenos epigenéticos motivados por la glicosilación defectuosa de las proteínas implicada en la expresión genética explican parcialmente los resultados clínicos variables a largo plazo de los pacientes y hermanos con mutaciones idénticas (Coman et al., 2010; Hughes et al., 2009).

3.4.2. Diagnóstico

Se puede sospechar de la existencia de galactosemia en función de los síntomas clínicos de los programas de cribado para recién nacidos que existen en muchos países europeos, aunque es posible que, en el caso de algunos bebés, las pruebas se realicen demasiado tarde. Se recurre a dos estrategias de búsqueda para las concentraciones ascendentes de galactosa en sangre, que detectan la deficiencia de GALT y GALK, y con ciertas modificaciones también la deficiencia de GALE, partiendo de que la muestra se ha tomado después de que al bebé se le administrase un preparado o leche materna con lactosa. La medición de la actividad de GALT en los glóbulos rojos detecta la deficiencia de GALT, siempre y cuando no se haya realizado previamente una transfusión de sangre (Schweitzer, 1995). La oxidación de la lactosa en todo el cuerpo, según lo evaluado por las emisiones de $^{13}\text{CO}_2$ en el aire espirado después de un bolus de 7 mg de ^{13}C -D-galactosa por kg de peso corporal se propone como una prueba de cribado rápida y alternativa para predecir la deficiencia de GALT en recién nacidos después de demostrar que predice la severidad del trastorno y el genotipo (Barbouth et al., 2007). El diagnóstico de la deficiencia de GALT depende de las mediciones de la actividad de GALT en los glóbulos rojos (u otras células corporales). Los niveles elevados de galactosa-1-fosfatos en glóbulos rojos (por encima de los 10 mg/100 ml de RBC), de galactosa y de galactitol en el plasma y en la orina respaldarán el diagnóstico.

El diagnóstico de la deficiencia de GALK se basa en la actividad enzimática medida en los glóbulos rojos. Los niveles elevados de galactosa y galactitol en el plasma y la orina respaldarán el diagnóstico.

El diagnóstico de la deficiencia de GALE se basa en la actividad enzimática de los glóbulos rojos y, en el caso de la deficiencia generalizada de GALE, en otros tejidos. Tanto los niveles de galactosa-1-fosfato como de UDP-galactosa son elevados en los glóbulos rojos. Los niveles elevados de galactosa y galactitol en el plasma y la orina respaldarán el diagnóstico.

Las pruebas con galactosa o lactosa están contraindicadas en casos sospechosos de galactosemia.

3.5. Tratamiento dietético

El principio de gestión dietética para todos los tipos de galactosemia es la eliminación de todas las fuentes de galactosa, incluida la leche materna, en la medida de lo posible, especialmente en bebés y niños pequeños.

El nivel de galactosa-1-fosfato en los glóbulos rojos es casi imperceptible en sujetos sanos (menos de 0,57 $\mu\text{mol/g}$ Hb o menos de 1 mg/dl RBC (Ficicioglu et al., 2008; Kalderon et al., 1992) y aumenta en gran medida en recién nacidos con galactosemia I severa (por encima de los 100 mg/dl RBC). Disminuye gradualmente hasta entre 2,5

4,5 mg/dl en los glóbulos rojos, pero no se logra conseguir un nivel normal, incluso cuando se administra un preparado básico sin lactosa (Ficicioglu et al., 2008; Zlatunich y Packman, 2005). La causa puede estar en una eliminación incompleta de la galactosa de la dieta en caso de alimentación mediante un preparado basado en proteína de soja o en la síntesis endógena de galactosa-1-fosfato a partir de la glucosa a través de UDP-galactosa mediante una reacción a pirofosforilasa, dado que el GALE ya suele estar activo en el embrión (Gitzelmann, 1995). Se estima que la síntesis endógena de la galactosa equivale a entre 1 y 2 g al día en adultos (Gitzelmann y Auricchio, 1965).

Por norma, los bebés sospechosos de padecer galactosemia reciben un preparado para lactantes a base de proteína de soja aislada que no contiene lactosa ni galactosa, conforme a los criterios establecidos por la Directiva 2006/141/CE⁴ o un preparado básico sin lactosa ni galactosa. El preparado basado en soja contiene pequeñas cantidades de galactosa enlazada (aproximadamente 1,4 mg/dl). Por el momento, se desconoce si la reducción más acelerada de los niveles de galactosa-1-fosfato con un preparado básico influye en los efectos a largo plazo.

La alimentación complementaria se introduce en los bebés con galactosemia a la edad adecuada (Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA), 2009a) evitando con el máximo cuidado los productos lácteos y todos los alimentos procesados con ingredientes con lactosa. Las frutas y las verduras con pequeñas cantidades de galactosa libre y de enlace β -glucosídico se pueden consumir sin restricciones. La galactosa de enlace alfa-glucosídico en, por ejemplo, las legumbres, no debería ser un problema. La ingesta de galactosa en una dieta estricta sin lactosa se estima que será de entre 10 y 50 mg al día. En los últimos años, se ha observado que una restricción menos severa de galactosa en la dieta no resulta perjudicial en pacientes con galactosemia a partir de los tres años (APS, 1997; Bosch, 2006; Bosch et al., 2004). Es posible proponer un tratamiento dietético a los niños más mayores y a los adultos con galactosemia sin productos alimenticios especialmente fabricados, siempre y cuando se tenga en cuenta el contenido de lactosa o galactosa de los alimentos.

3.6. Umbrales

Al contrario que los individuos con intolerancia a la lactosa, los pacientes con trastornos del metabolismo de la galactosa deben controlar tanto el contenido de lactosa como el de galactosa de los alimentos. Existe además una diferencia cuantitativa en las cantidades de lactosa toleradas por sujetos con intolerancia a la lactosa y por pacientes con trastornos hereditarios del metabolismo de la galactosa: la reducción de lactosa puede ser suficiente en la intolerancia a la lactosa, mientras que la eliminación de la lactosa, en la medida de lo posible, será necesaria en los alimentos aptos para individuos con galactosemia sintomática. Los productos lácteos cuyo contenido en lactosa se ha reducido por hidrólisis enzimática contienen cantidades de galactosa y glucosa equivalentes que se corresponden con la suma del contenido original de lactosa y, por tanto, no son aptos para pacientes con galactosemia.

Las fuentes de galactosa son principalmente la leche y los derivados de ella que contienen lactosa (la leche de vaca contiene entre 4,5 y 5,5 g de lactosa/100 ml o 2,3 g de galactosa/100 ml). Muchas frutas y verduras, y alimentos fermentados contienen ciertas cantidades de galactosa libre (yogur: de 900 a 1600

mg, queso cheddar: de 236 a 440 mg, arándanos: $26 \pm 8,0$ mg, melón verde: $27 \pm 2,0$ mg, piña: $19 \pm 3,0$ mg/100 g de peso fresco). La ingesta de lactosa en la población sana de países industrializados varía entre los 3 y los 14 g al día (Forges et al., 2006; Gropper et al., 2000).

Se desconoce a partir de qué dosis exacta de galactosa en la dieta se produce el aumento de galactosa-1-fosfato en RBC. En algunos bebés, se ha detectado que 100 mg de lactosa al día provocan ictericia suave y retraso en el desarrollo. Por razones éticas, solo se han realizado unos pocos estudios de la carga (Gitzelmann, 1995; Kalderon et al., 1992).

Se ha sugerido permitir en la dieta de los pacientes con galactosemia I únicamente alimentos con un contenido en galactosa igual o inferior a los 5 mg/100 g, restringir aquellos con un contenido en galactosa de entre 5 y menos de 20 mg/100 g y no permitir alimentos con un contenido de más de 20 mg/100 g (Gropper et al., 2000).

⁴Directiva 2006/141/CE de la Comisión del 22 de diciembre relativa a preparados para lactantes y preparados de continuación, y revisada por la Directiva 1999/21/CE, OJ L 401, 30.12.2006, p. 1–33.

Una estimación de las ingestas recomendadas de galactosa para pacientes con galactosemia I se basó en las dietas factibles observadas en pacientes debidamente controlados a partir de un número de centros europeos para el tratamiento de trastornos hereditarios del metabolismo: bebés lactantes; de 50 (a 200) mg, bebés: de 150 (a 200) mg, niños en edad escolar: de 200 (a 300) mg, adolescentes: de 250 (a 400) mg y adultos: de 300 (a 500) mg de galactosa libre y de enlace β -glucosídico al día (APS, 1997). Tomar estas recomendaciones como base y optar por ingestas de energía de 600, 1100, 1500, 2000 y 2500 kcal al día, respectivamente, requiere una dieta de aproximadamente 8 mg (16 mg de lactosa), 14 mg (28 mg de lactosa), 13 mg (26 mg de lactosa), 13 mg (26 mg de lactosa) y 12 mg (24 mg de lactosa) de galactosa/100 kcal, respectivamente. Esto se puede conseguir mediante una atenta selección de alimentos naturales y procesados en función de su contenido en lactosa y sustituyendo alimentos y bebidas elaborados a partir de leche de vaca por alimentos elaborados a partir de la proteína de soja.

El panel considera que el criterio existente de menos o igual a 10 mg de lactosa/100 kcal para la clasificación de preparados para lactantes y preparados de continuación con “productos sin lactosa” permite utilizar estos preparados de forma segura en el control dietético de pacientes con galactosemia I, galactosemia II (deficiencia de GALK) y galactosemia III generalizada (deficiencia de GALE). Si se produjesen productos especiales adicionales sin lactosa y galactosa para pacientes con galactosemia, se debería aplicar el mismo criterio para preparados para lactantes y preparados de continuación.

Las bebidas lácteas en las que la lactosa se hidroliza (parcialmente) de forma enzimática en glucosa y galactosa, y de las que no se elimina esta última no son aptas para pacientes con galactosemia, independientemente del contenido residual de lactosa.

4. Las consecuencias de la tecnología en la reducción de la lactosa en los alimentos

El proceso tecnológico de retirar la lactosa se basa en la hidrólisis extensiva de la lactosa mediante β -galactosidasa microbiana o la eliminación de lactosa a través de medios físicos (por ejemplo, ultrafiltración, cromatografía) con la subsecuente hidrólisis de la lactosa residual. Dado que en ambos procesos la lactosa se hidroliza en glucosa y galactosa, ninguno de ellos es apto para elaborar productos sin lactosa.

La β -galactosidasa más utilizada en la hidrólisis de la lactosa deriva de *Kluyveromyces lactis* y *Kluyveromyces fragilis*. La β -galactosidasa derivada de *Aspergillus oryzae* también se emplea en la producción de alimentos, pero en menor medida (Saavedra y Perman, 1989).

La información sobre los cambios en la composición derivados de los procesos tecnológicos aplicados para la eliminación de la lactosa en los productos es limitada. Estos cambios pueden reducir el contenido de hidratos de carbono y, en casos de ultrafiltración y separación cromatográfica, disminuir ligeramente el contenido mineral de forma probablemente poco significativa.

4.1. El impacto nutricional de los productos lácteos con un reducido contenido en lactosa

Hay pocos estudios disponibles sobre el impacto nutricional y fisiológico de los productos lácteos con lactosa hidrolizada. No se ha probado la necesidad específica de consumir lactosa. Los efectos de la absorción de monosacáridos en el intestino delgado durante la absorción de agua y sodio, y del calcio mediante difusión pasiva no saturable no se limitan a los monosacáridos derivados de la división de la lactosa (SCF, 2003).

En 1988, Scrimshaw y Murray revisaron diversos estudios ya existentes sobre los efectos de la falta de lactosa en la absorción de calcio y concluyeron que la mayoría de las pruebas señalaban que la lactosa genera un efecto neutro o favorable en la absorción de calcio tanto en personas con problemas para digerirla como en personas que la digieren bien (Scrimshaw y Murray, 1988).

Abrams y sus colaboradores (2002) examinaron la absorción de calcio y zinc procedente de preparados para bebés con lactosa y “sin lactosa”, y con polímeros de glucosa en 18 bebés no prematuros. Señalaron que la absorción total o parcial de calcio fue significativamente superior con el preparado con lactosa que con el preparado “sin lactosa”. No obstante, la absorción de calcio del preparado “sin

lactosa” para bebés se consideró adecuada para satisfacer las necesidades de calcio de bebés no prematuros cuando el contenido de calcio del preparado es similar al contenido de lactosa de los preparados para bebés basados en leche de vaca (Abrams et al., 2002).

El panel determina que las pruebas disponibles no permiten llegar a una conclusión científica sobre el posible efecto de la lactosa en la absorción de calcio.

No se prevén efectos nutricionales negativos como consecuencia del consumo de productos lácteos con lactosa hidrolizada en personas sanas o con LNP si la única diferencia entre los productos lácteos convencionales y aquellos con lactosa hidrolizada es el contenido en lactosa. Evitar los productos lácteos convencionales sin acompañamiento de suplementos o una adaptación adecuada a los hábitos alimentarios podría implicar una menor absorción de calcio, vitamina D y riboflavina.

4.2. Métodos analíticos

Son muchos los métodos que se han desarrollado para determinar los hidratos de carbono de la leche, como por ejemplo, el espectrofotométrico (infrarrojos), polarimétrico, gravimétrico, enzimático y cromatográfico.

Los límites más bajos de detección y cuantificación se sitúan entre los 10 µg y los 10 mg/100 ml. Para más información, consúltese el Apéndice 1.

CONCLUSIONES

La deficiencia de lactasa y la intolerancia a la lactosa

- La intolerancia a la lactosa puede deberse a una ausencia genética de persistencia de lactasa. En individuos con una dieta LNP, la lactasa intestinal no hidroliza la lactosa o lo hace de manera incompleta, y la lactosa residual es fermentada por la microbiota del colon dando lugar a síntomas abdominales.
- La tolerancia a la lactosa varía de manera muy significativa entre los individuos con mala digestión de la lactosa. Debido a esta gran variación entre las tolerancias individuales, no es posible definir un umbral único de lactosa para todos los sujetos intolerantes. En algunos sujetos, se ha descrito la aparición de síntomas tras la ingesta de menos de 6 g de lactosa, pero la gran mayoría de los sujetos que no digieren correctamente la lactosa puede tolerar dosis únicas de hasta 12 g de lactosa sin presentar síntomas o siendo estos muy leves. Podrían tolerar dosis mayores de lactosa si fueran distribuidas a lo largo del día.

Galactosemia

- La galactosemia es producida por tres defectos enzimáticos genéticos diferentes en el metabolismo de la galactosa. Una galactosemia severa no tratada puede provocar disfunción hepática y renal, y cataratas en recién nacidos y niños pequeños que se revierten con la eliminación de la ingesta de galactosa. Pese al control dietético de por vida, se produce un retraso en el desarrollo y un crecimiento deficiente en la mayoría de los pacientes, además de insuficiencia ovárica en la mayoría de las pacientes.
- El control dietético se empieza en los bebés con productos sin lactosa y se continúa con preparados de continuación con un contenido de lactosa menor o igual a 10 mg /100 kcal. En lactantes de más edad, niños y adultos se deben evitar, en la medida de lo posible, los alimentos lácteos o que contienen lácteos o los productos que contienen lactosa como ingrediente, de manera que la cantidad de lactosa presente en la dieta diaria sea de aproximadamente 25 mg/100 kcal. No puede establecerse un umbral preciso para la ingesta de galactosa/lactosa a partir del cual no se presenten efectos adversos.
- Las bebidas lácteas en las que la lactosa se hidroliza (parcialmente) de forma enzimática en glucosa y galactosa, y de las que no se elimina esta última no son aptas para pacientes con galactosemia, independientemente del contenido residual de lactosa.

REFERENCIAS

- Abrams SA, Griffin IJ and Davila PM, 2002. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 442-446.
- AOAC, 2007. *Official Methods of Analysis of AOAC International*.
- APS (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen), 1997. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) zur Behandlung der Galaktosämie (Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Mangel). *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 145, 962-963.
- Barbouth DS, Velazquez DL, Konopka S, Wilkinson JJ, Carver VH and Elsas LJ, 2007. Screening newborns for galactosemia using total body galactose oxidation to CO₂ in expired air. *Pediatric Research*, 62, 720-724.
- Bedine MS and Bayless TM, 1973. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. *Gastroenterology*, 65, 735-743.
- Behrendt M, Keiser M, Hoch M and Naim HY, 2009. Impaired trafficking and subcellular localization of a mutant lactase associated with congenital lactase deficiency. *Gastroenterology*, 136, 2295-2303.
- Berry GT, Nissim I, Lin Z, Mazur AT, Gibson JB and Segal S, 1995. Endogenous synthesis of galactose in normal men and patients with hereditary galactosaemia. *Lancet*, 346, 1073-1074.
- Bosch AM, 2006. Classical galactosaemia revisited. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29, 516-525.
- Bosch AM, Bakker HD, van Gennip AH, van Kempen JV, Wanders RJ and Wijburg FA, 2002. Clinical features of galactokinase deficiency: a review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25, 629-634.
- Bosch AM, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heijmans HS, Wijburg FA and Last BF, 2004. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. *Pediatrics*, 113, e423-428.
- Brivet M, Raymond JP, Konopka P, Odievre M and Lemonnier A, 1989. Effect of lactation in a mother with galactosemia. *Journal of Pediatrics*, 115, 280-282.
- Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodriguez P and Malagelada JR, 2010. Subjective perception of

lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8, 581-586.

- Cavalli-Sforza LT and Strata A, 1987. Double-blind study on the tolerance of four types of milk in lactose malabsorbers and absorbers. *Human Nutrition. Clinical Nutrition*, 41, 19-30.
- Coman DJ, Murray DW, Byrne JC, Rudd PM, Bagaglia PM, Doran PD and Treacy EP, 2010. Galactosemia, a single gene disorder with epigenetic consequences. *Pediatric Research*, 67, 286-292.
- Cox TM, 2003. Disaccharidase deficiency. In: *Oxford Textbook of Medicine*. Eds Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Weatherall SD, Benz EJ. Oxford University Press, New York.
- Cuatrecasas P and Segal S, 1966. Galactose conversion to D-xylulose: an alternate route of galactose metabolism. *Science*, 153, 549-551.
- Dahlqvist A, 1970. Assay of intestinal disaccharidases. *Enzymologia Biologica et Clinica*, 11, 52-66.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2004. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes (Request N° EFSA-Q-2003-016).
- EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2009a. Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal* 7(12): 1423, 38 pp.
- EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2009b. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lactase enzyme and breaking down lactose (ID 1697, 1818) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 7(9):1236. 13 pp.
- Elsas LJ, 2nd, Langley S, Paulk EM, Hjelm LN and Dembure PP, 1995. A molecular approach to galactosemia. *European Journal of Pediatrics*, 154, S21-27.
- Elsas LJ, Lai K, Saunders CJ and Langley SD, 2001. Functional analysis of the human galactose-1-phosphate uridylyltransferase promoter in Duarte and LA variant galactosemia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 72, 297-305.
- Enattah NS, Jensen TG, Nielsen M, Lewinski R, Kuokkanen M, Rasinpera H, El-Shanti H, Seo JK, Alifrangis M, Khalil IF, Natah A, Ali A, Natah S, Comas D, Mehdi SQ, Groop L, Vestergaard EM, Imtiaz F, Rashed MS, Meyer B, Troelsen J and Peltonen L, 2008. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *American Journal of Human Genetics*, 82, 57-72.
- Enattah NS, Trudeau A, Pimenoff V, Maiuri L, Auricchio S, Greco L, Rossi M, Lentze M, Seo JK, Rahgozar S, Khalil I, Alifrangis M, Natah S, Groop L, Shaat N, Kozlov A, Verschubskaya G, Comas D, Bulayeva K, Mehdi SQ, Terwilliger JD, Sahi T, Savilahti E, Perola M, Sajantila A, Jarvela I and Peltonen L, 2007. Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans. *American Journal of Human Genetics*, 81, 615-625.
- Ficiocioglu C, Hussa C, Yager C and Segal S, 2008. Effect of galactose free formula on galactose-1-phosphate in two infants with classical galactosemia. *European Journal of Pediatrics*, 167, 595-596.
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B and Jouvet P, 2006. Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Human Reproduction Update*, 12, 573-584.
- Gilat T, Russo S, Gelman-Malachi E and Aldor TA, 1972. Lactase in man: a nonadaptable enzyme. *Gastroenterology*, 62, 1125-1127.
- Gitzelmann R, 1967. Hereditary galactokinase deficiency, a newly recognized cause of juvenile cataracts. *Pediat Res*, 1, 14-23.
- Gitzelmann R, 1972. Deficiency of uridine diphosphate galactose 4-epimerase in blood cells of an apparently healthy infant. Preliminary communication. *Helvetica Paediatrica Acta*, 27, 125-130.
- Gitzelmann R, 1995. Galactose-1-phosphate in the pathophysiology of galactosemia. *European Journal of Pediatrics*, 154, S45-49.

- Gitzelmann R and Auricchio S, 1965. The Handling of Soya Alpha-Galactosides by a Normal and a Galactosemic Child. *Pediatrics*, 36, 231-235.
- Gitzelmann R, Steinmann B, Mitchell B and Haigis E, 1977. Uridine diphosphate galactose 4'-epimerase deficiency. IV. Report of eight cases in three families. *Helvetica Paediatrica Acta*, 31, 441-452.
- Goppert F, 1917. Galaktosurie nach Milchzuckergabe bei angeborenem, familiärem chronischen Leberleiden. *Klinische Wochenschrift*, 54, 473-477.
- Grand RJ and Montgomery RK, 2008. Lactose malabsorption. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 11, 19-25.
- Gremse DA, Greer AS, Vacik J and DiPalma JA, 2003. Abdominal pain associated with lactose ingestion in children with lactose intolerance. *Clinical Pediatrics*, 42, 341-345.
- Gropper SS, Weese JO, West PA and Gross KC, 2000. Free galactose content of fresh fruits and strained fruit and vegetable baby foods: more foods to consider for the galactose-restricted diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 100, 573-575.
- Gudmand-Høyer E and Simony K, 1977. Individual sensitivity to lactose in lactose malabsorption. *American Journal of Digestive Diseases*, 22, 177-181.
- Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H and Krejs GJ, 1996. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 108, 137-141.
- Hammersen G, Houghton S and Levy HL, 1975. Rennes-like variant of galactosemia: clinical and biochemical studies. *Journal of Pediatrics*, 87, 50-57.
- Harrington LK and Mayberry JF, 2008. A re-appraisal of lactose intolerance. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 1541-1546.
- Hertzler SR, Huynh BC and Savaiano DA, 1996. How much lactose is low lactose? *Journal of the American Dietetic Association*, 96, 243-246.
- Heyman MB, 2006. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 118, 1279-1286.
- Holton JB, Gillett MG, MacFaul R and Young R, 1981. Galactosaemia: a new severe variant due to uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, 56, 885-887.
- Hughes J, Ryan S, Lambert D, Geoghegan O, Clark A, Rogers Y, Hendroff U, Monavari A, Twomey E and Treacy EP, 2009. Outcomes of siblings with classical galactosemia. *Journal of Pediatrics*, 154, 721-726.
- Huidekoper HH, Bosch AM, van der Crabben SN, Sauerwein HP, Ackermans MT and Wijburg FA, 2005. Short-term exogenous galactose supplementation does not influence rate of appearance of galactose in patients with classical galactosemia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 84, 265-272.
- Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG and Swallow DM, 2009a. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Human Genetics*, 124, 579-591.
- Ingram CJ, Raga TO, Tarekegn A, Browning SL, Elamin MF, Bekele E, Thomas MG, Weale ME, Bradman N and Swallow DM, 2009b. Multiple Rare Variants as a Cause of a Common Phenotype: Several Different Lactase Persistence Associated Alleles in a Single Ethnic Group. *Journal of Molecular Evolution*, 69, 579-588.
- ISO and IDF (International Organization for Standardization and International Dairy Federation), 2002a. Dried milk, dried ice-mixes and processed cheese - Determination of lactose content - Part 1: Enzymatic method utilizing the glucose moiety of the lactose.

- ISO and IDF (International Organization for Standardization and International Dairy Federation), 2002b. Dried milk, dried ice-mixes and processed cheese - Determination of lactose content - Part 2: Enzymatic method utilizing the galactose moiety of the lactose.
- ISO and IDF (International Organization for Standardization and International Dairy Federation), 2007. International Standard: Milk and milk products - Determination of lactose content by high performance liquid chromatography (Reference method).
- Jacobs C, Schweitzer S and Dorland B, 1995. Galactitol in galactosemia. *European Journal of Pediatrics*, 154 (Suppl 2), S50-S52.
- Järvelä I, Torniaainen S and Kolho KL, 2009. Molecular genetics of human lactase deficiencies. *Annals of Medicine*, 41, 568-575.
- Järvelä IE, 2005. Molecular genetics of adult-type hypolactasia. *Annals of Medicine*, 37, 179-185.
- Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA, Kneepkens CM and van der Horst HE, 2010. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM*, 103, 555-572.
- Jouet P, Sabaté JM, Flourié B, Bouhnik Y, Coffin B, Franchisseur C and Rambaud JC, 1996. Lactose intolerance: Role of the colon and of changes in motor activity in the occurrence of symptoms. *Gastroenterology*, 110, 335-342.
- Kadhom N, Baptista J, Brivet M, Wolfrom C and Gautier M, 1994. Low efficiency of [¹⁴C]galactose incorporation by galactosemic skin fibroblasts: relationship with neurological sequelae. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*, 52, 140-144.
- Kalderon B, Dixon RM, Rajagopalan B, Angus PW, Oberhaensli RD, Collins JE, Leonard JV and Radda GK, 1992. A study of galactose intolerance in human and rat liver in vivo by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research*, 32, 39-44.
- Kaufman FR, McBride-Chang C, Manis FR, Wolff JA and Nelson MD, 1995. Cognitive functioning, neurologic status and brain imaging in classical galactosemia. *European Journal of Pediatrics*, 154, S2-5.
- Koetse HA, Stellaard F, Bijleveld CM, Elzinga H, Boverhof R, van der Meer R, Vonk RJ and Sauer PJ, 1999. Non-invasive detection of low-intestinal lactase activity in children by use of a combined ¹³CO₂/H₂ breath test. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 34, 35-40.
- Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Ylisaukko-Oja T, Komu H, Varilo T, Peltonen L, Savilahti E and Jarvela I, 2006. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *American Journal of Human Genetics*, 78, 339-344.
- Ladas SD, Katsiyiannaki-Latoufi E and Raptis SA, 1991. Lactose maldigestion and milk intolerance in healthy Greek schoolchildren. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 676-680.
- Lai K, Langley SD, Khwaja FW, Schmitt EW and Elsas LJ, 2003. GALT deficiency causes UDP-hexose deficit in human galactosemic cells. *Glycobiology*, 13, 285-294.
- Lojda Z, Fric P and Jodl J, 1972. [Histochemical findings in the small-intestine mucosa in disorders of carbohydrate absorption disorders]. *Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten*, 32, 163-167.
- Matthews SB, Waud JP, Roberts AG and Campbell AK, 2005. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgraduate Medical Journal*, 81, 167-173.
- Murphy M, McHugh B, Tighe O, Mayne P, O'Neill C, Naughten E and Croke DT, 1999. Genetic basis of transferase-deficient galactosaemia in Ireland and the population history of the Irish Travellers. *European Journal of Human Genetics*, 7, 549-554.
- Nagy D, Bogacsi-Szabo E, Varkonyi A, Csanyi B, Czibula A, Bede O, Tari B and Rasko I, 2009. Prevalence of adult-type hypolactasia as diagnosed with genetic and lactose hydrogen breath tests in Hungarians. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63, 909-912.

- Nelson CD, Waggoner DD, Donnell GN, Tuerck JM and Buist NR, 1991. Verbal dyspraxia in treated galactosemia. *Pediatrics*, 88, 346-350.
- Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ and Hofmann AF, 1978. Tolerance to lactose among lactase-deficient American Indians. *Gastroenterology*, 74, 44-46.
- Nielsen OH, Schiøtz PO, Rasmussen SN and Krasilnikoff PA, 1984. Calcium absorption and acceptance of low-lactose milk among children with primary lactase deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 3, 219-223.
- Nollet LML and Toldrá F, eds, 2010. *Handbook of Dairy Foods Analysis*. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 918 pp.
- OMIM, (Online Mendelian Inheritance in Man), #223000. Lactase Deficiency, Congenital. Accessed on 07 October 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=223000>
- OMIM, (Online Mendelian Inheritance in Man), #223100. Lactase persistence. Accessed on 07 October 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=223100>
- OMIM, (Online Mendelian Inheritance in Man), #230200. Galaktokinase deficiency. Accessed on 07 October 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=230200>
- OMIM, (Online Mendelian Inheritance in Man), #230350. Galactose Epimerase Deficiency. Accessed on 07 October 2009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=230350>
- OMIM, (Online Mendelian Inheritance in Man), #230400. Galactosaemia. Accessed on 07 October 2009. Available from:
- Paige DM, 2005. Lactose intolerance. In: *Encyclopedia of Human Nutrition*. Eds Caballero B, Allen L, Prentice A. Elsevier, Oxford.
- Petry K, Greinix HT, Nudelman E, Eisen H, Hakomori S, Levy HL and Reichardt JK, 1991. Characterization of a novel biochemical abnormality in galactosemia: deficiency of glycolipids containing galactose or N-acetylgalactosamine and accumulation of precursors in brain and lymphocytes. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology*, 46, 93-104.
- Rasinperä H, Kuokkanen M, Kolho KL, Lindahl H, Enattah NS, Savilahti E, Orpana A and Järvelä I, 2005. Transcriptional downregulation of the lactase (LCT) gene during childhood. *Gut*, 54, 1660-1661.
- Saavedra JM and Perman JA, 1989. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. *Annual Review of Nutrition*, 9, 475-502.
- Sandhu BK, Isolauri E, Walker-Smith JA, Banchini G, Van Caillie-Bertrand M, Dias JA, Guandalini S, Hoekstra JH, Juntunen M, Kolacek S, Marx D, Micetic-Turk D, Razenberg MC, Szajewska H, Taminiau J, Weizman Z, Zanacca C and Zetterstrom R, 1997. A multicentre study on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Early feeding in childhood gastroenteritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 24, 522-527.
- Savaiano DA, Boushey CJ and McCabe GP, 2006. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *Journal of Nutrition*, 136, 1107-1113.
- SCF (Scientific Committee on Food), 2003. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. SCF/CS/NUT/IF/65 Final.
- Schadewaldt P, Kamalanathan L, Hammen HW and Wendel U, 2004. Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 81, 31-44.

- Schadewaldt P, Killius S, Kamalanathan L, Hammen HW, Strassburger K and Wendel U, 2003. Renal excretion of galactose and galactitol in patients with classical galactosaemia, obligate heterozygous parents and healthy subjects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 26, 459-479.
- Schweitzer S, 1995. Newborn mass screening for galactosemia. *European Journal of Pediatrics*, 154, S37-39.
- Schweitzer S, Shin Y, Jakobs C and Brodehl J, 1993. Long-term outcome in 134 patients with galactosaemia. *European Journal of Pediatrics*, 152, 36-43.
- Scrimshaw NS and Murray EB, 1988. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 48, 1079-1159.
- Segal S, 1995. Defective galactosylation in galactosemia: is low cell UDPgalactose an explanation? *European Journal of Pediatrics*, 154, S65-71.
- Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL and Wilt TJ, 2010. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Annals of Internal Medicine*, 152, 797-803.
- Suzuki M, West C and Beutler E, 2001. Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population. *Human Genetics*, 109, 210-215.
- Swagerty DL, Jr., Walling AD and Klein RM, 2002. Lactose intolerance. *American Family Physician*, 65, 1845-1850.
- Swallow DM, 2003. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annual Review of Genetics*, 37, 197-219.
- Tamm A, 1994. Management of lactose intolerance. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, 202, 55-63.
- Timson DJ, 2006. The structural and molecular biology of type III galactosemia. *IUBMB Life*, 58, 83-89.
- Torniainen S, Freddara R, Routi T, Gijbers C, Catassi C, Hoglund P, Savilahti E and Jarvela I, 2009. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterology*, 9, 8.
- Tyfield L, Reichardt J, Fridovich-Keil J, Croke DT, Elsas LJ, 2nd, Strobl W, Kozak L, Coskun T, Novelli G, Okano Y, Zekanowski C, Shin Y and Boleda MD, 1999. Classical galactosemia and mutations at the galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. *Human Mutation*, 13, 417-430.
- Vesa TH, Korpela RA and Sahi T, 1996. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. *American Journal of Clinical Nutrition*, 64, 197-201.
- Vesa TH, Marteau P and Korpela R, 2000. Lactose intolerance. *Journal of the American College of Nutrition*, 19, 165S-175S.
- Waggoner DD, Buist NR and Donnell GN, 1990. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 13, 802-818.
- Walter JH, Roberts RE, Besley GT, Wraith JE, Cleary MA, Holton JB and MacFaul R, 1999. Generalised uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, 80, 374-376.
- Wehrli SL, Berry GT, Palmieri M, Mazur A, Elsas L, 3rd and Segal S, 1997. Urinary galactonate in patients with galactosemia: quantitation by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Pediatric Research*, 42, 855-861.
- Weinstein AN and Segal S, 1968. The metabolic fate of [I-14C]galactitol in mammalian tissue. *Biochimica et Biophysica Acta*, 156, 9-16.

- WHO/UNICEF (World Health Organization/United Nations International Children's Emergency Fund), 1985. The Management of Diarrhoea and Use of Oral Rehydration Therapy - A Joint WHO/UNICEF Statement. 30 pp.
- Widhalm K, Miranda-da-Cruz B and de Sonnevile LMJ, 2002. Information processing characteristics and uridine treatment in children with classical galactosemia. *Nutrition Research*, 22, 257-270.
- Wilt TJ, Shaikat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks. I, Schwarzenberg SJ, Kane RL and Levitt M, 2010. Lactose Intolerance and Health. Evidence Report/Technology Assessment No. 192 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10064-I) AHRQ Publication No.10-E004. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality, 410 pp.
- Zhang X, Cao Y and Ye J, 2001. Determination of lactose in sugar-free milk powder by capillary electrophoresis with electrochemical detection. *Food Chemistry*, 72, 385-388.
- Zlatunich CO and Packman S, 2005. Galactosaemia: early treatment with an elemental formula. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28, 163-168

APÉNDICE

MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAR LA PRESENCIA DE LACTOSA EN LOS ALIMENTOS

Los métodos polarimétricos (por ejemplo, AOAC 896.01 - lactosa en la leche), los métodos gravimétricos (por ejemplo, AOAC 930.28 - lactosa en la leche) y los métodos espectrofotométricos en el infrarrojo medio (por ejemplo, AOAC 972.16 - grasa, lactosa, proteínas y sólidos en la leche) no permiten diferenciar entre hidratos de carbono y no son adecuados para medir la lactosa en productos en los que el contenido de la lactosa se ha reducido mediante hidrólisis enzimática.

Se ha señalado un número considerable de métodos enzimáticos para determinar la lactosa. Todos ellos tienen en común la reacción de la hidrólisis enzimática de la lactosa en glucosa y galactosa, seguida de la determinación enzimática de uno de los monosacáridos liberados. La diferencia en el contenido del monosacárido antes y después de la hidrólisis representa la cantidad de lactosa de la muestra. El método enzimático más común para medir la galactosa se basa en su oxidación por medio de β -galactosa deshidrogenasa en ácido galacturónico en presencia de NAD reducido a NADH. La absorción de NADH a 340 nm se mide antes y después de añadir la enzima, y la cantidad de lactosa se calcula en función de las diferencias en las lecturas (Nollet y Toldrá, 2010). Existen dos normas ISO y un método oficial AOAC (AOAC 984.15 – lactosa en la leche) que describen el análisis de la lactosa mediante métodos enzimáticos (AOAC, 2007; ISO y IDF, 2002a, 2002b). El límite de cuantificación de los métodos enzimáticos puede ser de hasta 0,01 g/100 g, aunque son más fiables con concentraciones de lactosa superiores (más de 1 % w/w).

La cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) permite la detección directa de los hidratos de carbono. El sistema de detección de azúcares más común después de la separación mediante CLAR es el índice de refracción (IR). No obstante, la sensibilidad de este detector es relativamente baja con un límite de cuantificación de 0,05 g/100 ml. Los sistemas de detección alternativos son detectores de dispersión lumínica que proporcionan mejor sensibilidad y una estabilidad de referencia, y los detectores electroquímicos. Entre los diferentes sistemas cromatográficos disponibles, las columnas de fase inversa y de intercambio catiónico a base de resinas son las más usadas en el análisis de los hidratos de carbono. La cromatografía de intercambio aniónico de alta resolución (CUAAR) acompañada de la detección amperométrica por impulsos (PAD) es una técnica analítica alternativa con una alta sensibilidad y buena resolución para hidratos de carbono no derivados (Nollet y Toldrá, 2010) que permite detectar la lactosa en cantidades inferiores a los 0,01 g/100 g.

La lactosa en muestras de leche en polvo se determinó de forma satisfactoria mediante electroforesis capilar con detección electroquímica (CE-ED) con un límite de detección de 0,01 mg/100 ml (Zhang et al., 2001).

En realidad, el método de referencia para la determinación del contenido de lactosa en leche cruda, leche tratada térmicamente, leche en polvo y crema cruda y pasteurizada es la norma ISO 22662, IDF 198 (2007). No es aplicable a leches fermentadas y leches con oligosacáridos añadidos. Este método cromatográfico usa una columna de intercambio catiónico en forma de plomo y realiza la detección mediante un detector refractómetro diferencial o cualquier otro detector adecuado (ISO e IDF, 2007). Los valores se expresan como una fracción másica % (es decir, en crema 1,461 %).

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

AOAC	Asociación de Comunidades Analíticas
DCL	Deficiencia congénita de lactasa
FSH	Hormona foliculoestimulante
GALE	UDP-galactosa-4-epimerasa
GALK	Galactokinasa
GALT	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa
CUAAR	Cromatografía de intercambio aniónico de alta
resolución CLAR	Cromatografía de líquidos de alta resolución
ISO	Organización Internacional de Normalización
LCT	Gen de la lactasa
LPH	Lactasa-floricina hidrolasa
NAD/NADH	Nicotinamida adenina
dinucleótido PAD	Detección amperométrica por
impulsos	
PCR-RFLP	Reacción en cadena de polimerasa-polimorfismo de longitud de
fragmentos de restricción RBC	Glóbulos rojos
UDP	Uridina difosfato