

*Prevalencia de hipolactasia tipo adulto, en biopsias de tercera porción de duodeno obtenidas por endoscopia en pacientes con indicación clínica de endoscopia digestiva alta**

Luis A. Angel, Gloria E. Araújo, Maryorie Pérez, Oscar Gutiérrez,
Blanca Castillo · Santafé de Bogotá, Colombia

Objetivos: a) determinar la prevalencia de hipolactasia tipo adulto (HLTA) en biopsias de duodeno obtenidas por endoscopia; b) estandarizar la técnica para determinar actividad de lactasa; compararla con la prueba de tolerancia a la lactosa (PTL) y síntomas de intolerancia; c) establecer la relación entre la HLTA con dispepsia funcional (DF) y síndrome de intestino irritable (S'I).

Diseño: estudio descriptivo de prevalencia y utilidad diagnóstica.

Marco de referencia: muestra consecutiva de pacientes enviados para endoscopia digestiva alta al Hospital San Juan de Dios.

Pacientes: 221 de 940 que cumplieron criterios de inclusión.

Intervenciones: tres biopsias de tercera porción de duodeno, encuesta estructurada y PTL.

Mediciones principales: criterios diagnósticos para DF, S'I e intolerancia a la lactosa; actividad duodenal de lactasa; glicemias basal, 30 y 60 minutos postcarga de lactosa.

Resultados: el 70.7% de los sujetos que consumen lácteos presentan síntomas, especialmente expulsión de gases (38.2%) y 39.4% presentaban dos síntomas. El consumo de lactosa fue equivalente a 290 ml/d de leche. La actividad de lactasa fue deficiente en el 70.1%. El consumo de lactosa fue inferior en aquellos con HLTA. La PTL y los síntomas ocasionados por los lácteos no tuvieron utilidad diagnóstica, independiente de la presencia de DF y de S'I.

Conclusiones: la biopsia de duodeno por EGD es adecuada para la cuantificación de la lactasa intestinal. La prevalencia de HLTA del 70% fue elevada pero acorde con la literatura; la PTL y la sintomatología no fueron útiles para su diagnóstico. No se encontró asociación de la HLTA con la presencia de DF y de S'I. (*Acta Med Colomb* 1999;24:41-48)

Palabras clave: *Hipolactasia, prevalencia, biopsia duodenal, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable.*

Introducción

La lactosa es un disacárido compuesto por una molécula de glucosa unida a una de galactosa mediante un enlace β -1,4-glucosídico; es el azúcar de la leche y, naturalmente, de los productos lácteos. El disacárido ingerido es hidrolizado por la lactasa (lactasa-phlorizina hidrolasa), una β -galactosidasa presente en la superficie de las células mucosas absorptivas intestinales, distribuidas uniformemente desde el yeyuno hasta el íleon durante el estado postnatal de los mamíferos, cuando la leche es el único o principal compo-

Dr. Luis Alberto Angel Arango: Profesor Titular. Unidad de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios. Jefe Departamento de Nutrición, Fundación Cardioinfanti-Instituto de Cardiología; Lic. Gloria Esperanza Araújo Coronado y Maryorie Pérez Santos: Bacteriólogas, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca; Dr. Oscar Gutiérrez Ceballos: Profesor Titular, Coordinador Unidad de Gastroenterología; Lic. Blanca Castillo de Moreno: Bacterióloga, Unidad de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá.

* Trabajo ganador del Premio en "Investigación Clínica" otorgado durante el XV Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cartagena de Indias, octubre 1998.

nente dietario. Después del destete, la actividad de la enzima declina rápidamente hasta niveles entre el 1% y el 10% de los presentes en el momento del nacimiento (1-3). En la mayoría de los humanos, la pérdida de la actividad enzimática ocurre durante la niñez, pero la persistencia de lactasa durante toda la vida es común en ciertos grupos raciales.

La disminución de la actividad de lactasa está genéticamente determinada (1, 4-9) por un gen localizado en el cromosoma 2 que codifica para la pérdida de su expresión y que es autosómico recesivo, mientras que su persistencia es establecida por un gen autosómico dominante (1). La síntesis se lleva a cabo por medio de un precursor de alto peso molecular (205 kDa), el cual sufre una glicosilación postranscripcional y es seguidamente cortado a la forma madura de la lactasa del borde en cepillo. Este precursor se acumula en una forma de 190 kDa durante varias horas antes de la detección de la forma madura, sufriendo un proceso postranscripcional con un segundo paso proteolítico que la convierte en la forma madura de la enzima de 160 kDa (1, 9, 10), para ser trasladada a la superficie de las microvellosidades, donde es clivada por su extremo C-terminal en la membrana del enterocito.

En la hipolactasia tipo adulto se presentan varios mecanismos, entre los cuales sobresalen una síntesis reducida del precursor de alto peso molecular y una alteración del procesamiento postranslacional de la molécula; con menor frecuencia hay un defecto en la externalización de la enzima o la presencia de una enzima inactiva. Cada defecto corresponde a un fenotipo expresado en forma única por los diferentes enterocitos, lo que demuestra la existencia de un control complejo en la expresión definitiva de la lactasa y de su deficiencia (8-10).

Cualquiera que sean los mecanismos, la prevalencia de la deficiencia de lactasa tiene una distribución geográfica característica, predominando en la mayoría de la población mundial con frecuencias entre 60% y 100% de los individuos; la excepción corresponde a los europeos del norte y sus descendientes (incluyendo los norteamericanos) que la presentan únicamente entre el 5% y 25 % (4-6). Ante la comparación entre las áreas consumidoras y no consumidoras de leche del mundo con los mapas de persistencia y deficiencia de lactasa, se observa que las áreas no consumidoras de leche coinciden con las áreas de deficiencia de lactasa y viceversa (6, 7). La hipótesis emitida ante este hallazgo establece que esta ventaja nutricional surgió de una adaptación medio ambiental en el que la permanencia del gen que determina la actividad de la lactasa en un grupo de población específico, hizo factible el consumo abundante de la leche y sus derivados y por tanto su dedicación a la cría y desarrollo de esta importante industria en dichas poblaciones.

La deficiencia de lactasa también puede ser una complicación de las enfermedades de la mucosa del intestino delgado, que abarcan desde las infecciones virales agudas

del tubo digestivo (rotavirus), hasta las enfermedades inflamatorias crónicas y la atrofia difusa de múltiples etiologías: esprue celiaco y tropical, enteritis por radiación, enfermedad de Whipple, etc. (1, 11-17) Finalmente, la hipolactasia congénita (alactasia) es un error metabólico congénito extremadamente raro, en el que no se encuentran niveles detectables de enzima en el borde en cepillo en el momento del nacimiento y que se presenta con diarrea severa y deshidratación; generalmente es diagnosticada en la primera semana de vida y obliga a una dieta libre de lactosa por el resto de la vida (1, 16).

En ausencia de hidrólisis de la lactosa en el intestino delgado o sólo en forma parcial, ésta sigue su recorrido hasta el colon, donde las bacterias habitantes del colon la descomponen en ácidos grasos volátiles, hidrógeno, metano y bióxido de carbono (18). Es precisamente la producción de estos gases la causa de que se produzcan los síntomas clásicos de la deficiencia: distensión, borborigmos, cólicos, flatulencia y diarrea; la intensidad y severidad están en relación directa con la cantidad de lactosa ingerida, aunque su especificidad y valores predictivos fueron muy bajos (16, 17), desde los primeros estudios hacia la década del 60, cuando se logró establecer su carácter genético y distribución geográfica y racial; posteriormente se ha trabajado intensamente en el diagnóstico y caracterización clínica, con el desarrollo de metodología y técnicas útiles para su identificación y tratamiento (19, 20).

Como se mencionó, la sintomatología es variable y dependiente de numerosos factores de confusión que han venido siendo dilucidados progresivamente (21). Aunque numerosos sujetos refieren ser intolerantes a la lactosa y presentan síntomas con cantidades pequeñas de leche, el origen de los síntomas no parece provenir exclusivamente de ésta (22), existiendo una adaptación a la ingestión crónica de lactosa, no dependiente del aumento de lactasa intestinal (23) que va más allá de los cambios en la flora intestinal y es consistente con una disminución en la percepción de los síntomas, que algunos han denominado como efecto placebo (24), permitiéndoles el consumo promedio de un vaso de leche al día o su equivalente con mínimos síntomas (22). Puesto que existe una correlación entre la lactosa ingerida y la sintomatología (23), la reducción en la carga de lactosa mediante la hidrólisis previa a su ingestión ha facilitado el desarrollo de productos comerciales que ofrecen la posibilidad de ingestión de los lácteos con reducción de las molestias (17, 18, 25, 26). Por otra parte, se ha discutido con frecuencia la posible asociación del síndrome de intestino irritable con la hipolactasia, dada la similitud de los síntomas en ambas condiciones, con posiciones encontradas entre los autores (18, 21).

Entre los métodos utilizados para la detección de la deficiencia de lactasa se cuentan las pruebas de glucosa y galactosa plasmáticas, las pruebas de hidrógeno y bióxido de carbono respiratorio, la biopsia de intestino delgado y las técnicas histológicas inmunomorfológicas, enzimoquímicas y el

ensayo de las actividades enzimáticas, de las cuales mencionaremos someramente algunas.

Las investigaciones sobre mal digestión de lactosa en humanos se basan principalmente en procedimientos analíticos descritos por Dahlqvist (1961-1964) para la determinación directa de la actividad de disacaridasas en las biopsias de intestino delgado, observaciones que fueron ampliadas y optimizadas en 1972 por el mismo autor (27) y que corresponden al estándar de oro para la validación de las pruebas (17). Tales investigaciones fueron impulsadas al descubrir que la actividad de la lactasa en el intestino delgado podía estar casi ausente en niños y adultos sanos con una mucosa histológicamente normal (5, 23).

La prueba de la glucosa plasmática, conocida como el test de tolerancia a la lactosa, se realiza proporcionando una carga oral de lactosa de 50 g; el nivel de glicemia se eleva proporcionalmente a la cantidad suministrada, hidrolizada y absorbida. Una elevación inferior a 20 mg/dL de la basai en los primeros 60 minutos (mediciones seriadas) y la presencia de síntomas secundarios sugieren la deficiencia. Esta prueba ha sido empleada para el diagnóstico de deficiencia de lactasa en diversos grupos de población (4, 5, 17,23,28).

El test del hidrógeno respiratorio consiste en la administración de una cantidad determinada de lactosa, la cual al no ser hidrolizada sigue su recorrido hasta el colon para ser degradada por las bacterias, produciendo ácidos grasos volátiles, metano, bióxido de carbono e hidrógeno. Los gases absorbidos rápidamente a la corriente sanguínea son espirados y recolectados a intervalos por un período determinado; este método resulta ser rápido, sensible, específico y no invasivo para la detección de la deficiencia de lactasa. En presencia de lactasa, luego de una carga de 50 g de lactosa los niveles espirados de hidrógeno se incrementan por encima de 20 ppm sobre la basal (16, 17, 22, 29). Una modificación consiste en la ingestión de lactosa marcada con isótopos ($^{14}C^{02}, ^3H^+$) y la medición de la radiactividad del aire exhalado (19).

La biopsia de intestino delgado (yeyuno) permite evaluar directamente la actividad lactásica del borde en cepillo del enterocito (27), pero requiere de la cápsula de biopsia, disponible sólo en servicios de gastroenterología especializados y además consume bastante tiempo para su realización. Las técnicas inmunomorfológicas con ayuda de anticuerpos contra lactasa humana, enzimoquímicas y el ensayo de actividades enzimáticas (2,3), de gran sensibilidad y especificidad pero de elevado costo y complejidad, son accesibles únicamente en los laboratorios de investigación, requiriendo siempre de la biopsia yeyunal.

Los objetivos de esta investigación fueron: a) determinar la prevalencia de hipolactasia tipo adulto en pacientes que acudían a una Unidad de Gastroenterología para la realización de una esofagogastroduodenoscopia (EGD), por medio de la medición de la actividad de la lactasa intestinal en biopsias de tercera porción de duodeno obtenidas por

endoscopia; b) la estandarización de la técnica para la determinación de la actividad específica de la lactasa en biopsias obtenidas por endoscopia; c) conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba de tolerancia a la lactosa y de los diversos síntomas digestivos relacionados; y d) establecer la relación existente entre la hipolactasia tipo adulto con la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable.

Material y métodos

Tipo de investigación

La investigación es un estudio de prevalencia y utilidad diagnóstica.

Universo y población

Universo. Correspondió a los pacientes enviados a la Unidad de Gastroenterología del Hospital San Juan de Dios para practicarles una EGD con fines diagnósticos.

Muestra. Se estimó teniendo en cuenta la hipótesis de ocurrencia de la deficiencia de lactasa de 50%, basados en los estudios de población donde la mezcla racial colombiana posee predominantemente un componente de raza blanca de origen español (70%) y un 30% restante de raza indígena y negra para la población de la región central (30): esto estaría en favor de una prevalencia intermedia entre la de la población española del 25% y de la población indígena o negra del 75% al 100% (23,29). Se escogió un margen de seguridad del 99% y se aceptó un error del 10%; se adicionó un 20% a la muestra para las pérdidas, para un total de 198 sujetos. Se tomaron los pacientes de la Unidad de Gastroenterología que fueron remitidos para practicarles una EGD y que aceptaron participar en el estudio, previa explicación de los objetivos, los riesgos y procedimientos a realizar durante la EGD y la prueba de tolerancia a la lactosa. Para ello se usó un formato preestablecido de acuerdo con el protocolo de Helsinki II, el cual firmaban una vez consentían pertenecer al estudio. En caso de dudas uno de los investigadores las aclaraba.

Criterios de exclusión. La presencia de uno solo de los siguientes eventos fue criterio de exclusión del estudio: 1) antecedente de cirugía del tubo digestivo, excepción hecha de apendicectomía y colcecistectomía; 2) antecedente de quimioterapia independiente de la causa; 3) radioterapia a nivel abdominal; 4) antecedente de hemorragia digestiva en los treinta días que precedieron al examen endoscópico: hematemesis, melanemesis, melenas, rectorragia o hematoquezia; 5) ingestión de laxantes con una frecuencia superior a dos veces por semana; 6) rechazo del paciente a participar en el estudio.

Técnicas y procedimientos

Determinación de la lactasa intestinal por el método de Dalqvist (27): se tomaron cuatro muestras de biopsia de mucosa duodenal de la tercera o cuarta porción, se estableció su peso mediante ensayo piloto previo en balanza de

precisión, demostrando un peso promedio de 0.06 mg; se colocaron las muestras en microtubos plásticos con 0.5 ml de glicerol y se conservaron a -72°C , hasta su procesamiento. Una vez descongeladas fueron mantenidas bajo refrigeración a $2^{\circ}\text{--}4^{\circ}\text{C}$. Se agregaron 10 μL de agua destilada a cada muestra y se homogeneizó manualmente con maceración en forma suave en microtubos sumergidos en escarcha de hielo, llevando el homogeneizado hasta un volumen final de 50 μL . Diez μL de este último fueron diluidos con agua destilada (dilución 1/5) y mantenidas a $2^{\circ}\text{--}4^{\circ}\text{C}$ durante todo el proceso. Reacción bioquímica: 10 μl de la dilución 1/5, se calentaron a 37°C por cinco minutos al baño de mana, se le agregaron 10 μl de buffer sustrato-lactosa pH 6,0. Se incubó una hora a 37°C ; luego se adicionó 1 ml de reactivo de glucosa oxidasa (MERCK GOD®) y se incubó a 37°C por 10 minutos, según técnica del kit. Se determinó el color desarrollado fotométricamente en un espectrofotómetro Microlab-100 (Merck®) a 540 nm. Los cálculos se efectuaron mediante la técnica de Dalqvist (26). El resultado se expresa en unidades/ml y corresponde a las unidades de actividad de la disacaridasa. Paralelamente al ensayo se preparó para cada muestra un blanco muestra, blanco de reactivo y patrón para cada sesión de determinación como soluciones control.

La cuantificación de proteínas se efectuó por el método de Folin-Lowry (31) estandarizado en Colombia por el Dr. Alfredo Uribe. Para ello se utilizó una muestra del homogeneizado sin diluir de 20 μL , que corresponde al 40% de lo recomendado en la técnica original, debido al bajo volumen del homogeneizado, por lo cual los demás reactivos se redujeron en igual proporción, preparando igualmente un blanco y un patrón como soluciones control. Se incubaron a 55°C durante cinco minutos y se detuvo la reacción con un baño de agua fría, leyéndose la absorbancia a 620-650 nm contra blanco de reactivos en el mismo espectrofotómetro.

Las determinaciones fueron realizadas una vez finalizada la recolección de las muestras en forma separada para las proteínas y para la actividad enzimática, que fue realizada en cuatro sesiones, sin el conocimiento de los resultados de las encuestas.

Se propuso de nuevo la prueba de tolerancia a la lactosa a cada uno de los pacientes luego de la EGD, concertando una cita al menor tiempo posible. A aquellos que asistieron se les administró en ayunas entre la 7 a.m. y 9 a.m. una carga de 50 g de lactosa monohidratada para fines bioquímicos (Merck®) y se determinó la glicemia en estado basal, a los 30 y 60 minutos de la carga. Los sueros fueron congelados a -20°C y las determinaciones fueron realizadas una vez completada la muestra en tres bloques diferentes, utilizando como controles sueros con concentraciones normales y patológicas conocidas del analito (Qualitrol®), con un coeficiente de variación de 0.14%.

La encuesta de pacientes. Fueron recolectadas en una proforma establecida de antemano y que fue aplicada a

todos los pacientes que cumplían con los requisitos para su admisión al estudio, incluyendo los datos demográficos generales, la raza y el diagnóstico clínico por el cual se solicitó la endoscopia. Se indagaron los criterios diagnósticos establecidos por consenso (32) para la dispepsia de tipo ulceroso, la dispepsia de tipo dismotilidad y el síndrome de intestino irritable. Copia de la encuesta está disponible por los autores.

Consumo de productos lácteos. Se indagó la frecuencia y cantidad consumida de cada derivado con contenido apreciable de lactosa en forma individual, teniendo en cuenta las medidas caseras y se calculó el consumo promedio diario de lactosa según las tablas de composición de los mismos (33).

Se preguntó en forma categórica acerca de la presencia o no de síntomas inducidos por los lácteos y el tiempo de aparición de los mismos luego de su ingestión: agrieras, dolor abdominal, diarrea, náuseas, eructos, cólicos, vómito, distensión abdominal, aumento de la expulsión de gases, aumento de los ruidos en el abdomen, otros (cualquiera que el paciente interprete como ocasionado por la ingestión de lácteos).

Intolerancia a la lactosa. Se definió como el aumento de la glucosa sanguínea inferior a 0.011 mmol/L (0.2 g/L) con respecto al valor basal a los 30 y 60 minutos, luego de proporcionar una carga de 50 g de lactosa en 0.35 L de agua y, clínicamente, a la aparición de síntomas intestinales como diarrea, distensión abdominal, aumento de la expulsión de gases y dolor durante el período de la prueba o luego de la ingestión de leche en su vida normal y mejoría de los síntomas luego de su suspensión.

Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por un jurado compuesto por dos evaluadores del Comité de Investigaciones y Ética del Departamento de Medicina Interna.

Análisis estadístico

Los datos son presentados en forma de medidas de tendencia central, diferencias de promedios y proporciones para variables paramétricas y no paramétricas; análisis de correlación lineal de Pearson, Spearman y regresión logística, aceptándose un error alfa del 5%. El proceso se realizó en computador con los paquetes estadísticos Simstat for Windows v. 1.1 (Provalis Research, Canadá) y Systat 5.0 (Systat Inc., USA).

Resultados

En el período comprendido entre diciembre de 1997 a marzo de 1998 fueron atendidos 940 pacientes en la Unidad de Gastroenterología para la realización de una EGD; un total de 221 pacientes ingresaron al estudio, todos procedentes de la consulta externa. En la Tabla 1 se aprecian las características generales de la población estudiada. El 30,8% (n=68) eran hombres y 69,2% (n=153) mujeres, con

Tabla 1. Características generales de la población estudiada.

	Hombres (No.)	%	Mujeres (No.)	%
Sexo	68	30.9	153	69.2
Edad (media)	49.7		50.4	
Raza				
Mestiza	62	28.1	147	66.5
Indígena	3	1.4	2	0.9
Blanca	2	0.9	1	0.4
Negra	1	0.4	3	1.4
Procedencia				
Cundinamarca y Boyacá	43	19.5	95	43.0
Huila y Tolima	8	3.6	12	5.4
Antioquia y viejo Caldas	4	1.8	5	2.3
Otros	4	1.9	16	7.3
Sin procedencia	8	3.6	23	10.4

edad de 50.1±14.5 años (16 a 81). El 94.6% correspondía a individuos de raza mestiza y el 62.5% provenían de los departamentos de Cundinamarca y Boyacá (Tabla 1). De los 221 encuestados 20 rechazaron posteriormente el procedimiento por lo cual no se les practicó biopsias ni prueba de tolerancia; de los 201 restantes sólo 118 asistieron a las citas para la prueba de tolerancia a la lactosa.

De los 221 pacientes encuestados 150 (68%) refirieron consumir con frecuencia leche y productos lácteos; 106 (70.7%) presentan molestias ocasionales por lácteos y 71 (32%) manifestaron haber dejado de consumirlos por dichas molestias. La Tabla 2 muestra los síntomas más frecuentemente encontrados en la población encuestada ante el consumo de alimentos que contenían lactosa, predominando entre ellos la expulsión de gases (38.2%); 87 (39.4%) presentaban dos o más síntomas simultáneamente. En la Tabla 3 se muestra la diferencia entre sintomáticos y asintomáticos en la población femenina y masculina, encontrándose una diferencia porcentual significativa entre las dos poblaciones.

El consumo medio de lactosa en la población analizada fue de 15.8 g/día (rango de 0 a 74 g/día) y equivalente a 0.29 L de leche al día. Las fuentes de lactosa y la frecuencia de consumo pueden apreciarse en la Tabla 4, con predominio del consumo de leche en forma de preparados diversos como el café con leche, chocolate con leche y sorbetes, con la leche pura aportando únicamente la tercera parte del total.

Los valores de la enzima y proteínas por mililitro del homogeneizado y por miligramo de mucosa se aprecian en la Tabla 5. De igual manera se aprecia el contenido de proteínas del homogeneizado y la actividad específica de la enzima que demostró valores entre 0 y 206.7 unidades por gramo de proteína.

La frecuencia de diagnóstico de intolerancia a la lactosa mediante la PTL se aprecia en la Tabla 6, siendo levemente mayor a los 60 minutos pero sin diferencias significativas entre sí. La actividad enzimática de la lactasa de la mucosa duodenal fue deficiente en 70.1%, superior a los anteriores

Tabla 2. Frecuencia de síntomas de intolerancia a la lactosa obtenidos en la encuesta.

Síntomas	Frecuencia	(%)
Expulsión gases	84	(38.2)
Ruidos en el abdomen	73	(33.2)
Distensión abdominal	67	(30.3)
Diarrea	39	(17.6)
Dolor abdominal	37	(16.7)
Cólicos	19	(8.6)
N = 221		

Tabla 3. Frecuencia de síntomas clínicos de intolerancia a la lactosa entre la población femenina y masculina.

	Sintomáticos No.	%	Asintomáticos No.	%
Hombres	45	66.2	23	33.8
Mujeres	75	49.0	78*	51.0
* p < 0.05 entre sexos. N = 221				

Tabla 4. Frecuencia de consumo de productos lácteos en porciones * por semana.

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	Rango
Leche	3.00	5.08	0.3	0.0 - 28
Kumis	0.96	2.39	0.1	0.0 - 21
Yogurt	0.70	1.38	0.1	0.0 - 10
Helado de leche	0.21	0.74	0.05	0.0 - 7
Sorbete	1.99	2.97	0.2	0.0 - 21
Changua	1.41	2.40	0.2	0.0 - 14
Café con leche	4.52	5.04	0.3	0.0 - 28
Chocolate	2.10	2.86	0.2	0.0 - 21
Queso	2.31	2.80	0.2	0.0 - 14
* Para cada porción se utilizaron como estándar las medidas caseras: vaso, pocillo, plato, etc.				

Tabla 5. Valores de actividad enzimática en mucosa duodenal y actividad específica.

	Promedio	Desviación estándar	Error estándar	Rango
Enzima (U/ml)	2.07	3.26	0.23	0 - 28.24
Enzima mucosa (U/mg)	0.50	0.78	0.055	0 - 6.67
Proteína (mg/ml)	160.5	27.50	1.94	105.9 - 237.8
Actividad específica U/g de proteína	13.07	22.15	1.56	0 - 206.7

Tabla 6. Frecuencia de sujetos deficientes de lactasa según PTL* a los 30 y 60 minutos y actividad específica en la mucosa duodenal.

	Nº lactasa persistentes	%	Nº lactasa deficientes	%	Total
PTL 30 min **	50	42.4	68	57.6	118
PTL 60 min **	39	33.0	79	67.0	118
Actividad específica U/g de proteína	60	27.1	141	70.1	201
* PTL= prueba de tolerancia a la lactosa (50 gm en 350 ml de agua) ** incremento glicemia superior e inferior a 20 mg/dL sugestivo de persistencia y deficiencia respectivamente.					

pero sin diferencias significativas (Tabla 6); aunque el número de sujetos positivos a los 60 minutos tiende a aproximarse más a la cifra de deficientes por la actividad específica, al realizar el análisis de correlación sólo se encontró asociación significativa entre la glicemia de la PTL a 30 minutos con esta última, con la aparición del síntoma expulsión de gas durante la misma prueba y la cantidad consumida de lactosa por día (Tabla 7). El síntoma dolor aparecido como consecuencia de la PTL tuvo una correlación en el límite de la significancia. Ninguno de los síntomas informados como relacionados con el consumo de lácteos tuvo una asociación estadística con la actividad específica de la lactasa. Al comparar el consumo de lactosa entre los sujetos deficientes y no deficientes (lactasa ≥ 12 U/g proteína) se encontró un consumo superior de lactosa entre los no deficientes en lactasa (20.3 ± 15.6 g/día vs. 14.2 ± 12.3 g/día; $p < 0.01$).

En la Tabla 8 se muestra la sensibilidad y especificidad de la PTL a los 30 y 60 minutos y de los síntomas reportados por el paciente en la encuesta, siendo el más sensible y específico la PTL a los 30 minutos. De todos los síntomas asociados con la intolerancia, la asociación de dos o más y en forma individual la distensión, la producción de gas y el aumento de los ruidos intestinales presentan sensibilidades alrededor del 80% con especificidades cercanas al 30%.

Tabla 7. Análisis de correlación de variables con la actividad específica de lactasa duodenal.

Variables	Coefficiente r*	Probabilidad
Edad	0.0353	0.619
Intolerancia PTL 30 min**	0.3783	0.0001
Intolerancia PTL 60 min**	0.1022	0.275
Consumo de lactosa (g/día)	0.1651	0.019
Dos o más síntomas con la ingestión de lácteos	0.0333	0.638
Síntomas durante PTL**		
- diarrea	0.1296	0.164
- distensión abdominal	-0.0327	0.727
- expulsión gas	0.1967	0.034
- dolor	0.1812	0.051
- ruidos	0.0598	0.522
- otros	0.0038	0.967

* r = coeficiente de correlación de Spearman y regresión logística (Pearson χ^2 ; n = 201)
 **PTL= test de tolerancia a la lactosa; n = 118; ídem Tabla 6.

Tabla 8. Sensibilidad y especificidad del PTL[¶] y los síntomas secundarios para el diagnóstico de deficiencia de lactasa*.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP**	VPN**
PTL 30 min [¶]	88.2	54.0	72.3	77.1
PTL 60 min [¶]	72.2	43.5	73.4	48.5
Síntomas				
Dos o más	80.9	32.6	44.7	71.76
Distensión	82.1	31.4	-	-
Producción de gas	83.3	33.8	-	-
Ruidos en el abdomen	76.7	29.3	-	-

¶ PTL = prueba de tolerancia a la lactosa; n=118.
 * Deficiencia de lactasa = actividad específica < 12 U/gm de proteína.
 ** VPP= valor predictivo positivo; VPN= valor predictivo negativo.

Todos los demás síntomas y variantes para establecer la tolerancia o aceptación de los lácteos producen valores de sensibilidad y especificidad inferiores a los descritos (Tabla 8) y los VPP y VPN en rangos inaceptables que no se anotan.

Los diagnósticos de dispepsia de tipo ulceroso, dismotilidad e intestino irritable se presentaron en el 72%, 52% y 60% respectivamente y con amplia superposición de los mismos. La frecuencia de deficiencia de lactasa no fue diferente en los pacientes con diagnóstico de dispepsia tipo ulcerosa y SII, pero sí hubo una asociación significativa con la dispepsia de tipo dismotilidad ($p < 0.05$).

Discusión

La hipolactasia tipo adulto ha sido motivo de múltiples estudios a través del mundo, demostrándose una elevada prevalencia en la mayoría de la población. En Colombia no existe ningún estudio de determinación de la concentración de lactasa intestinal en sujetos sin enfermedad intestinal asociada y productora de deficiencia (diarrea viral, malabsorción, etc.), a excepción de un estudio utilizando la prueba de tolerancia a la lactosa en un pequeño grupo de voluntarios sanos (34).

Si bien en la actualidad se acepta que la prueba de hidrógeno respiratorio es el método de elección para su diagnóstico, éste no está disponible en el país y se dispone únicamente de la PTL, considerada como poco sensible y específica (16-18, 23, 24), por lo cual el diagnóstico se hace basado únicamente en los síntomas informados por el paciente. La propuesta de la determinación de la concentración de lactasa en biopsias de duodeno obtenidas mediante endoscopia y la estandarización de una técnica de laboratorio simple que puede ser usada de rutina en todo laboratorio, permite que el diagnóstico definitivo pueda ser establecido con mayor facilidad y sea utilizado en la práctica clínica diaria y en proyectos de investigación. Durante la realización del presente estudio encontramos la referencia de una técnica similar de determinación de la lactasa intestinal, es decir, utilizando biopsias de duodeno obtenidas por endoscopia y no de yeyuno con cápsula (35), sin que a la fecha hayamos obtenido la referencia original, lo que nos permite afirmar que la técnica es válida y su estandarización para uso en nuestro medio es útil.

La muestra obtenida muestra una baja frecuencia de sujetos de razas negra, indígena y blanca que impiden sacar conclusiones respecto a las mismas, pero sobre las cuales existen amplios estudios en la literatura (1, 4-9, 28). La baja proporción de sujetos incluidos en el estudio, del total que asistieron para EGD (23%), se debe a la elevada frecuencia de patología gastrointestinal aguda que era criterio de exclusión, como es de esperar en un servicio de referencia de tercer nivel.

Los valores obtenidos de concentración de lactasa (Tabla 6) por mililitro de homogeneizado, miligramo de mucosa y actividad específica de la enzima (U/g de proteína) son

concordantes con los que aparecen en la literatura (2-4, 23, 36); sólo se observó un paciente con un valor extremo de 206 U/g de proteína (Tabla 6) y que es casi tres veces los valores máximos observados en los pacientes restantes (valor consecutivo 88.8 U/g proteína) y superior a los máximos reportados por otros autores de 147 U/g de proteína (36), el cual debe ser visto con reservas. Al utilizar los valores de actividad específica de la lactasa inferior a 12 U/g de proteína como punto de corte para diagnóstico de hipolactasia, encontramos que la mayoría de nuestros pacientes lo fueron (72%), en total acuerdo con otros países del continente con mezclas raciales comparables (28) y el 90.8% de éstos con menos de 6 U/g de proteína.

Los análisis no mostraron ninguna asociación entre los niveles de lactasa y la edad, el sexo o la procedencia de los sujetos, mientras que se demostró una clara correlación entre sus niveles y la glicemia a los 30 minutos de la PTL, con el consumo diario total de lactosa, una asociación significativa con la expulsión de gases durante el PTL y limítrofe con el dolor durante la misma (Tabla 8). A pesar de la elevada frecuencia de presentación de síntomas en los sujetos deficientes, la posibilidad de diagnóstico a través de éstos es muy limitada, debido a la muy baja especificidad y elevada tasa de falsos negativos de todos ellos en forma independiente o asociados, tal y como se ha descrito en otros estudios (16,17). Estos hallazgos han hecho que en la práctica clínica diaria su utilidad sea muy reducida y que la PTL no sea usada de rutina.

Con respecto a la asociación de deficiencia de lactasa y las manifestaciones de intestino irritable la literatura ha sido ambigua y no conclusiva (18, 21). En nuestro estudio partimos de la base de ser pacientes con diagnóstico clínico de dispepsia ulcerosa o dolor abdominal que justificaron en opinión de los médicos tratantes la realización de una EGD. Al intentar clasificarlos clínicamente utilizando los criterios del consenso de Roma (32), se encontró que el 60% cumplían con éstos pero que la frecuencia de deficiencia de lactasa era similar en ambos grupos ($p > 0.05$) y la misma situación se repitió cuando utilizamos los criterios de consenso para dispepsia ulcerosa (32). En cambio, el diagnóstico de dispepsia de tipo dismotilidad sí tuvo una asociación limítrofe ($p=0.049$) con la deficiencia de lactasa, probablemente porque los síntomas como los eructos, la distensión abdominal, la sensación de llenura y el malestar que agrava con el consumo de alimentos son compartidos por ambos trastornos y que los criterios diagnósticos de la dispepsia no discriminan al tipo de alimentos relacionados, por lo cual se favorecen los dos diagnósticos en forma simultánea (32). La mayor frecuencia de intolerancia en las mujeres (Tabla 5) puede interpretarse como relacionada con los trastornos funcionales antes mencionados, de mayor ocurrencia entre ellas (32).

A pesar de la elevada frecuencia de deficiencia de lactasa, sólo una fracción de pacientes dicen haber eliminado de su dieta los productos lácteos ($n=70$, 31.7%), pero a la

anamnesis alimentaria sólo el 6.3% no consumen en absoluto la leche o sus derivados, es decir, la cantidad de lactosa consumida es cercana a cero. Cuando verificamos el evento síntoma y la actividad específica de lactasa encontramos pequeñas diferencias en la cantidad global consumida de lácteos (lactosa en g/día) al comparar los no deficientes con los deficientes en forma global (menor de 12 U/g proteína), mas no si los separamos en muy baja actividad específica (lactasa < 6 U/g proteína; 128 sujetos, 90.8% de los deficientes) y baja (lactasa entre 6 y 12 U/g proteína); no obstante los rangos de consumo en las tres categorías de actividad de lactasa es similar. Estos hallazgos están de acuerdo con la literatura, al demostrar una capacidad adaptativa de los sujetos, no sólo por los cambios inducidos en la flora colónica, sino desde el punto de vista funcional, al tolerar en función del tiempo el consumo de cantidades no excesivas, con reducción de los síntomas de producción de gas, distensión abdominal, producción de ruidos y el efecto laxante suave de la leche que algunos sujetos consideran en ocasiones útil (20). Probablemente la tolerancia sea facilitada por la ingestión de pequeñas cantidades en forma de alimentos que contienen leche y evitando así una carga muy elevada de lactosa en cada consumo.

Aunque el promedio de consumo de leche y sus derivados es bajo en nuestra población estudiada, los valores son concordantes con los de otros países de Latinoamérica 128. Si esta cifra está asociada a una baja capacidad socioeconómica de la población estudiada no lo sabemos, dado que no fue evaluada esta posibilidad. Por otra parte, la opción de tomarla en caso de no presentar síntomas no arrojó diferencias entre los deficientes y no deficientes, lo que hace sospechar una disminución en el gusto o preferencia por dicho alimento y que algunos consideran como "alimento para niños". Otra posibilidad no explorada es la probable aparición de síntomas con su consumo en épocas pasadas que haya producido efectos aversivos inconscientes que reduzcan el apetito específico por tales alimentos y de manera notoria su consumo. Si el bajo consumo se asocia a patologías específicas en la población como la osteoporosis o la ingestión es mayor en clases socioeconómicas más favorecidas es sujeto de posteriores estudios.

Summary

Objective: 1. To describe the prevalence of Adult Type Hypolactasia (ATHL) in endoscopic duodenal biopsies. 2. To standardize a lactase determination technique as compared with lactose tolerance test (LTT) and related intake of dairy products. 3. To establish a relationship between ATHL, Functional Dyspepsia (FD) and Irritable Bowel Syndrome (IBS).

Design: Cross-sectional survey and diagnostic utility study.

Setting: Hospital San Juan de Dios, a University-Affiliated Hospital.

Patients and methods: consecutive patients referred for Upper Gastrointestinal Endoscopy (UGE). Out of 940 patients, 221 met the inclusion criteria. Patients were evaluated by a questionnaire, three duodenal biopsies and LTT.

Results: up to 70.7% of patients described symptoms after intake of dairy products. Flatulence was present in 38.2%. Two or more symptoms were present in 39.4%. The average lactose intake was 0.29 L/day. Lactase activity was deficient in 70.1%. LTT and related symptoms had no diagnostic utility, independent of the presence of FD or IBS criteria.

Conclusions: the UGE duodenal biopsy is an adequate method to measure lactase intestinal activity. ATHL prevalence of 70% was elevated according to the literature. LTT and symptoms related to intake of dairy had no diagnostic utility. There was no association between ATHL and FD or IBS.

Key words: Hypolactase, prevalence, duodenal biopsy, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome.

Agradecimientos

Al Dr. Alfredo Uribe en la Universidad de los Andes quien gentilmente nos facilitó la técnica para la cuantificación de proteínas por el método de Folin-Lowry. A la Dra. Carmen Cecilia Almonacid, profesora de la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por su asesoría y la Dra. María Victoria Cuevas por su cooperación en la utilización del equipo para las determinaciones analíticas. A los laboratorios Merck de Colombia por facilitarnos la adquisición de los diferentes reactivos.

Referencias

1. Walker-Smith JA. Lactose intolerance. In: Gracey M, Walker-Smith JA, eds. Diarrheal Disease. *Nestlé Nutrition Workshop Series* 1997;38:171-189.
2. Maiuri L, Rossi M, Raia V, et al. Morphological method for the diagnosis of human adult hypolactasia. *Gut* 1994;35:1042-1046.
3. Maiuri L, Rossi M, Raia V, et al. Surface staining on the villous of lactase protein and lactase activity in adult-type hypolactasia. *Gastroenterology* 1993;105:708-714.
4. Bayless TM, Rosensweig NS. A racial difference in incidence of lactase deficiency. *JAMA* 1966;197:138-142.
5. Huang S, Bayless TM. Lactose intolerance in healthy children. *N Engl J Med* 1967;276:1283-1287.
6. Simoons FJ. The geographic hypothesis and lactose malabsorption. A weighing of the evidence. *Dig Diseases* 1978;23:963-980.
7. Newcomer AD. Milk, lactase, and gene distribution (Editorial). *Dig Diseases* 1978;23:961-962.
8. Gray GM. Intestinal lactase: what defines the decline? (Editorial) *Gastroenterology* 1993;105:931-933.
9. Lloyd M, Mevissen G, Fischer M, et al. Regulation of intestinal lactase in adult hypolactasia. *J Clin Invest* 1992;89:524-529.
10. Witte J, Lloyd M, Lorenzsonn V, Korsmo H, Olsen W. The biosynthetic basis of adult lactase deficiency. *J Clin Invest* 1990;86:1338-1342.
11. Brasseur D, Goyens Ph. Enzymes et histologie de la muqueuse intestinale de nourrissons africains allaités. *Ann Pédiatr (Paris)* 1992;39:87-93.
12. Villiers FPR. The effect of lactose maldigestion on the stools of young Tswana children. *J Trop Pediatr* 1995;41:54-56.
13. Parnés HL, Fung E, Schiffer CA. Chemotherapy-induced lactose intolerance in adults. *Cancer* 1994;74:1629-1633.
14. Kochhar R, Mehta SK, Goenka MK, et al. *Indian J Med Res (B)* 1993;79-82.
15. Cook GC. Persisting diarrhoea and malabsorption. *Gut* 1994;35:582-586.
16. Montes RG. Intolerancia a la lactosa. Identificación de la fuente de síntomas gastrointestinales inespecíficos. *Medicina de Postgrado* 1994;1:59-72.
17. Auricchio LN, Pitchumoni CS. Lactose intolerance. Recognizing the link between diet and discomfort. *Postgraduate Med* 1994;95:113-120.
18. Gudmand-Hoyer E. The clinical significance of disaccharidase maldigestion. *Am J Clin Nutr* 1994;59(suppl):735-741.
19. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 1975;293:1232-1235.
20. Littman A. Lactase deficiency diagnosis and management. *Hospital Practice* 1987;30:111-124.
21. Malagelada JR. Lactose Intolerance (Editorial). *N Engl J Med* 1995;333:53-54.
22. Suárez FI, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4.
23. Cuatrecasas P, Lockwood DH, Caldwell JR. Lactase deficiency in the adult. A common occurrence. *Lancet* 1965;2:14-18.
24. Briet F, Pochart P, Marteau P, et al. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut* 1997;41:632-635.
25. Brand JC, Holt S. Relative effectiveness of milks with reduced amounts of lactose in alleviating milk intolerance. *Am J Clin Nutr* 1991;54:148-151.
26. Rosado JL, Solomons NW, Lisker R, Bourges H. Enzyme replacement therapy for primary adult lactase deficiency. Effective reduction of lactose malabsorption and milk intolerance by direct addition of β -galactosidase to milk at mealtime. *Gastroenterology* 1984;87:1072-1082.
27. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Analytical Biochem* 1968;22:99-107.
28. Cramer DW, Xu H, Sahi T. Adult hypolactasia, milk consumption, and age-specific fertility. *Am J Epidemiol* 1994;139:282-289.
29. Suárez FL, Savaiano DA. Lactose digestion and tolerance in adult and elderly Asian-Americans. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1021-1024.
30. Sandoval C, De La Hoz A, Yunis E. Estructura genética de la población Colombiana. Análisis de mestizaje. *Rev Fac Med UN Col* 1993;41:3-14.
31. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr L, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:65-75.
32. Drossman DA, Richter JE, Talley NJ, Thompson WG, Corazziari E, Whitehead WE. The functional gastrointestinal disorders. Diagnosis, pathophysiology, and treatment. A multinational consensus. Little, Brown and Company. Boston USA. 1994.
33. Walsh JD. *Am J Clin Nutr* 1978;31:592-6. Citado en: Littman A. Lactase deficiency diagnosis and management. *Hospital Practice* 1987;30:111-124.
34. Alzate H, Ramiro E, Echeverry MT. Intolerancia a la lactosa en un grupo de estudiantes de medicina. *Antioquia Médica* 1968;18:237-246.
35. Dahlqvist A. Assay of intestinal disaccharidases. *Scand J Clin Lab Invest* 1984;44:169-72. Citado en: Vogelsang H, Oberhuber G, Wyatt J. Lymphocytic gastritis and gastric permeability in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1996;111:73-77.
36. Rossi M, Maiuri L, Fusco I, et al. Lactase persistence versus decline in human adults: multifactorial events are involved in down-regulation after weaning. *Gastroenterology* 1997;112:1506-1514.