

## INTOLERANCIA A LA LACTOSA Y EFECTOS EN LA MICROBIOTA

### INTOLERANCIA A LA LACTOSA

**¿Qué es la lactosa?**  
Es un tipo de azúcar que está presente en la leche.

**Para digerirla** necesitamos una enzima llamada **lactasa**.

**Lactasa:**  
Se encuentra en el intestino delgado. Los bebés la necesitan para digerir la leche materna.

**¿Cómo sabemos si somos intolerantes a la lactosa?**  
**Exámenes médicos:** Pruebas de sangre e hidrógeno espirado. En bebés y niños pequeños está la prueba de acidez fecal.



**La intolerancia se presenta cuando no generamos suficiente lactasa.**

El 41% de los representantes del hogar afirman que **al menos un miembro de su familia padece intolerancia a la lactosa.\***



**Es frecuente en adultos.**  
La producción de lactasa disminuye con el paso de los años.

**Otras causas:**  
Problemas genéticos.  
Afecciones mayores en el intestino delgado. (Ejm.: cirugías).

**Síntomas**  
La variedad e intensidad depende de cada persona.

- Dolor e hinchazón abdominal.
- Flatulencia
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Estreñimiento



**RPP** \* ENCUESTA KANTAR 2019. MUESTRA: 1 078 HOGARES DE LIMA Y 13 PROVINCIAS DEL PERÚ. FUENTE: MEDLINE PLUS, ADILAC, KANTAR, LIC. ANA MAGUÑA DEL COLEGIO DE NUTRICIONISTAS DEL PERÚ. IVÓN SCHMITT - PGA © 2019

Estrella D. García Domínguez.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR  
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO  
**GRADO EN FARMACIA**



**INTOLERANCIA A LA LACTOSA**  
**Y**  
**EFFECTOS EN LA MICROBIOTA**  
**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Alumna:

Estrella D. García Domínguez

Tutora:

Rocío Martínez de Pablos

Sevilla, julio 2020.

## **RESUMEN**

La intolerancia a la lactosa es una enfermedad provocada por la mala absorción del disacárido lactosa y que produce diferentes síntomas en el paciente tales como diarrea, borborigmos, dolor abdominal e inflamación. Dentro de los tipos que existen, en esta revisión nos centraremos en la intolerancia primaria, causada principalmente por la disminución de la expresión de la enzima lactasa a partir del destete. Esta disminución de lactasa impide la hidrólisis de la lactosa en glucosa y galactosa, dando lugar a una mala fermentación en el colon.

Estudios recientes han demostrado la existencia de una relación directa entre la composición bacteriana de la microbiota y los síntomas que se sufren debido a la intolerancia a la lactosa. Entre las causas que intervienen en la alteración de la composición de la flora bacteriana se encuentran tanto factores ambientales (nutrición, antibióticos, modo de vida, edad, estrés, etc.) como genéticos. En este trabajo se tiene muy en cuenta la nutrición ya que es un factor determinante puesto que la lactosa está presente en gran cantidad de alimentos ya sean considerados lácteos o no.

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos con la finalidad de dar con un tratamiento eficaz para la intolerancia a la lactosa. En esta revisión bibliográfica hablaremos de la adaptación colónica, la utilización de galactooligosacáridos y del uso de probióticos, prebióticos y simbióticos. Destacaremos estos últimos como los más utilizados y principal objeto de este trabajo y mostraremos cómo su función es la estimulación del crecimiento de cepas bacterianas en la flora que son capaces de mejorar la fermentación de la lactosa y, por tanto, dar lugar a una mejor digestión de ésta.

## ÍNDICE

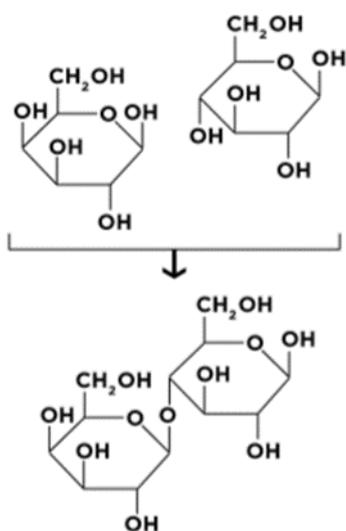
1. INTRODUCCIÓN .....	5
1. la lactosa y su metabolismo .....	5
2. La lactasa y su persistencia. ....	7
3. Intolerancia a la lactosa (etiología, tipos y síntomas) .....	9
4. El diagnóstico .....	12
3. METODOLOGÍA.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
4.1. La microbiota y su relación con la intolerancia a la lactosa. ....	18
4.2. Metabolismo del colon de la lactosa en la intolerancia a la lactosa.....	19
4.3. Relación entre la fermentación colónica y los síntomas de la intolerancia a la lactosa. .	21
4.4. Adaptación del colon de pacientes con intolerancia a la lactosa al consumo diario de lactosa. ....	22
4.5. Manejo clínico de la intolerancia a la lactosa con el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos. ....	24
4.6. Impacto de prebióticos como los GOS (galactooligosacáridos) en la microbiota intestinal de un intolerante a la lactosa.....	25
4.7. Efectos de los probióticos en la intolerancia a la lactosa.....	26
4.8. Ensayos clínicos en proceso de los efectos de probióticos en pacientes con intolerancia a la lactosa: .....	29
4.8.1. Efectos de suplementación de <i>Bifidobacterium Longum</i> en cápsulas y <i>Bifidobacterium animalis</i> en yogurt en la microbiota colónica de intolerantes a la lactosa. ....	29
4.8.2. Efectos de <i>Bifidobacterium longum</i> y de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> en microbiota intestinal en pacientes con intolerancia a la lactosa. ....	30
5. CONCLUSIONES .....	35
6. BIBLIOGRAFÍA .....	36

## 1.INTRODUCCIÓN

### 1. la lactosa y su metabolismo

Según la FEAD (Fundación Española del Aparato Digestivo), la lactosa es el principal azúcar de la leche y derivados lácteos. Se trata de una gran molécula de azúcar (en concreto, un disacárido), siendo el carbohidrato más importante en la nutrición infantil. De hecho, la lactosa, representa la principal fuente de calcio durante la infancia y adolescencia. También, tiene un efecto prebiótico en el desarrollo de la microbiota gastrointestinal. (Ignorosa Arellano et al., 2017)

En su metabolismo, la lactosa llega al intestino proximal donde se hidroliza por la enzima lactasa que es codificada por el gen LCT localizado en el cromosoma 2 (2q21; figura 1). Esta enzima se encuentra presente en el borde de las microvellosidades intestinales (Ignorosa Arellano et al., 2017) y se encarga de descomponer la lactosa en glucosa y galactosa (Figura 1), monosacáridos que absorbe el transportador GLUT1, que forma parte del transporte activo mediado por proteínas de membrana. GLUT1 transporta ambos monosacáridos junto con dos iones de  $\text{Na}^+$  desde la luz intestinal hasta el interior del enterocito. Llegados al enterocito estos monosacáridos pasan a la sangre de forma pasiva o por el transportador GLUT2 (proteína facilitadora transportadora de glucosa). Esta glucosa se usará como fuente de energía mientras que la galactosa puede o bien ser utilizada como componente de glucolípidos y glucoproteínas o puede transformarse en glucosa para su uso energético por la galactoquinasa y galactosa-1-piruridiltransferasa. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)



**Figura 1. Moléculas del disacárido  $\beta$ -D-lactosa y las dos moléculas que forma en su hidrólisis;** arriba a la izquierda  $\beta$ -D-galactosa y a la derecha molécula  $\beta$ -D-glucosa y en su hidrólisis vemos abajo a la izquierda la molécula de galactosa unida por un enlace glucosídico 1-4 a la de glucosa de la derecha que forman la lactosa. Figura tomada de (Andrew Szilagyí & Ishayek, 2018).

La lactosa por sus propiedades físico-químicas como la textura, la hidratación, el sabor y sus cualidades adhesivas, es usada como ingrediente en muchos alimentos de forma que se considera un aditivo comercial en carnes procesadas (salchichas, patés, etc.), margarina, cereales de desayuno o comidas precocinadas. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018) También lo podemos encontrar como ingrediente proteico de alimentos como el lactosuero o como excipiente de fármacos. (Gil, 2013)

El consumo de lactosa puede dar lugar a síntomas que dependen de la edad, la cantidad ingerida y del déficit de la enzima lactasa intestinal. (Ignorosa Arellano et al., 2017)

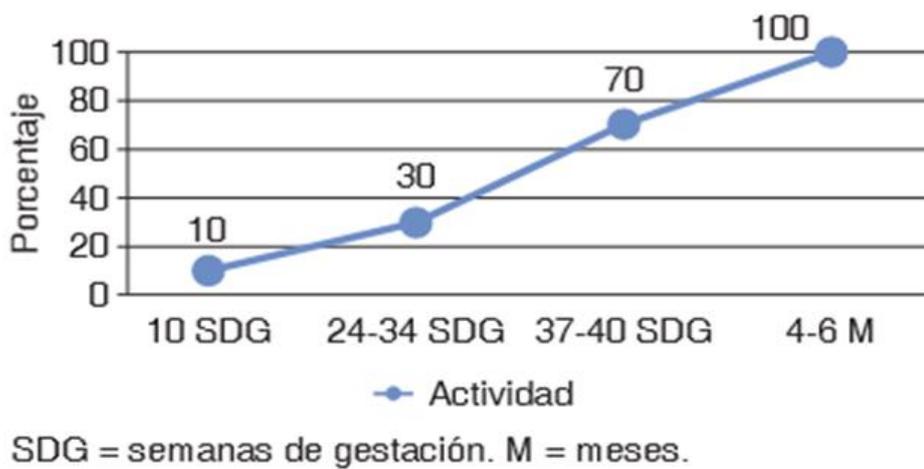
Hay diferentes formas para definir como nos sienta la ingesta de lactosa y no siempre tienen que atribuirse a intolerancia o malabsorción de lactosa. En la siguiente tabla (tabla 1) se definen las formas más características y las diferencias entre ellas (Andrew Szilagyi & Ishayek, 2018)

<b>Término</b>	<b>Definición</b>
Lactasa Persistencia (LP)	Un rasgo genético dominante generalmente asociado con altos niveles continuos de lactasa producción en la edad adulta.
Lactasa No persistencia (LNP)	Un rasgo genético recesivo y ancestral asociado con una disminución de la lactasa intestinal a <10 u / g de tejido en algún momento entre el final del destete y la edad adulta.
Deficiencia de lactasa (LD)	Reducción de la enzima lactasa intestinal por cualquier causa, ya sea genética (LNP) o cualquier causas secundarias, como enfermedades o lesiones de la mucosa proximal del intestino delgado.
Lactosa Maldigestion (LM)	Incapacidad para digerir la lactosa por cualquier motivo, LNP primaria, pero también causas secundarias. Más Las pruebas comunes para la deficiencia de lactasa son en realidad para LM.
Intolerancia a la lactosa (LI)	Los síntomas adversos resultantes de la ingestión de lactosa, incluidos flatos, gases, hinchazón, calambres, diarrea y, rara vez, vómitos. LI puede ocurrir sin LM.
Auto-Reportado LI (SRLI)	Personas que se creen intolerantes a la lactosa sin hacerse la prueba de LM. Nocebo y Las características psicológicas pueden desempeñar un papel en la evitación de la leche.
Sensibilidad a la lactosa (LS)	Los síntomas adversos con o sin síntomas de LI y también pueden incluir depresión, dolor de cabeza y fatiga, con o sin LM. Los síntomas de LS pueden superponerse con Irritable Síndrome intestinal.

**Tabla 1. Términos utilizados para describir el estado de digestión de la lactosa.** Tomada de (Andrew Szilagyi & Ishayek, 2018).

## 2. La lactasa y su persistencia.

La enzima lactasa se activa por la división de dos aminoácidos de la tripsina pancreática y es capaz de hidrolizar a la lactosa y a la florizina (Ugidos-Rodríguez et al., 2018). En la mayoría de los mamíferos esta enzima alcanza su máxima expresión después del embarazo, en el nacimiento, ya que la capacidad de digerir lactosa en el periodo de lactancia es esencial en la salud del bebé, y a partir de ese momento, comienza a disminuir su expresión desde los primeros meses, hasta llegar a niveles indetectables tras el destete como consecuencia de la maduración normal. (figura 2; (Deng et al., 2015)



**Figura 2. Actividad de la lactasa en los primeros meses de vida.** La actividad de la lactasa se inicia durante la gestación y llega a ser el 10% entre las semanas 8 y 10. De las semanas 26 a 34 se encuentra ya en un 30%, en tanto que de la semana 37 a 40 su actividad es ya de un 70%, alcanzando, el 100% de la misma entre cuatro y seis meses de vida extrauterina, y manteniéndose así hasta los cinco años de edad. Figura tomada de (Ignorosa Arellano et al., 2017).

Aunque esto es lo normal, hay algunos seres humanos que retienen la actividad de la lactasa y, por tanto, su capacidad de hidrolizar la lactosa durante toda su vida; son los llamados tolerantes a la lactosa y su distribución depende del grupo étnico. (tabla 2; (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

Subgrupos de población	Frecuencia de intolerancia a la lactosa (%)
Europa del Norte y Central	5-5
Europa del sur	15-20
Afroamericano	60-70
Asia (SE)	90

**Tabla 2. Distribución de frecuencia de personas intolerantes a la lactosa entre los diversos grupos étnicos.** Tomada de (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

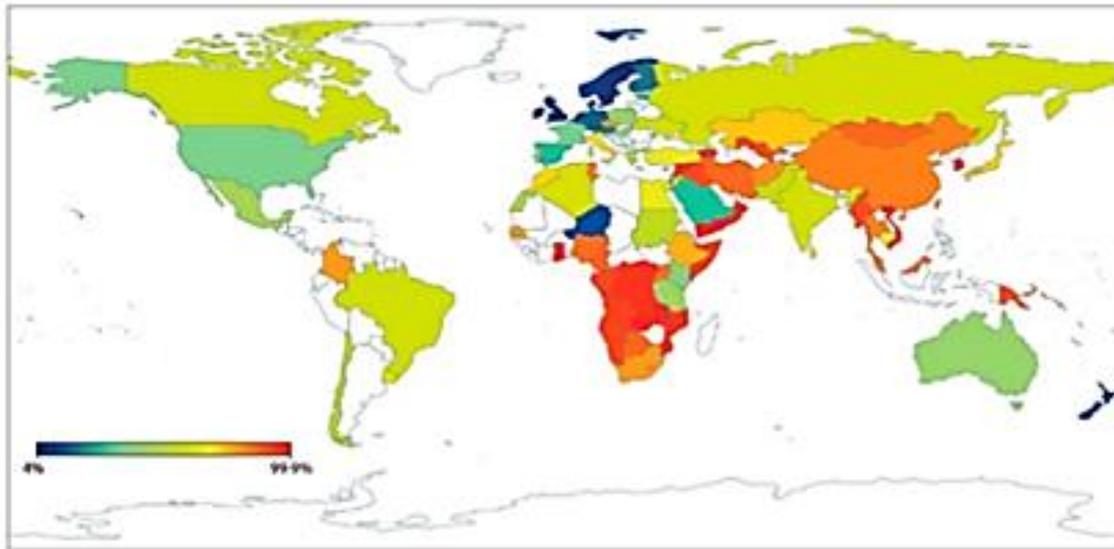
Estudios recientes han demostrado que la persistencia o no de la expresión de lactasa depende de dos polimorfismos de nucleótidos en el gen MCM6 (minicromosoma de mantenimiento del complejo 6) que modula las sustituciones en el gen LCT: C / T - 13910 y G / A -22018. (Amiri et al., 2015) Asimismo, el factor de transcripción OCT-1 (factor de transcripción-1 unido a octámero) que se une al gen MCM6, regula la expresión de la enzima lactasa. (Johnson & Wing, 2014) Dependiendo de la población (europeos, africanos, americanos, asiáticos...) aparecen unos polimorfismos u otros. (Di Rienzo et al., 2013) El genotipo CC o GG está asociado con lactasa no persistente, por tanto, intolerantes a la lactosa, mientras que el genotipo TT o AA hace referencia a individuos lactasa persistentes, por lo que si toleran la lactosa (Tabla 3). (Pina et al., 2008)

	Persistencia de la lactasa	No persistencia de la lactasa
Posición 13910	C/T y T/T	C/C
Posición 22018	G/A y A/A	G/G

**C: citosina, T: timina, G: guanina, A Adenina**

**Tabla 3. Tabla de los diferentes polimorfismos de nucleótidos.** Figura tomada de (Trujillo et al., 2014).

Szilagyi e Ishayek (2018) realizaron un estudio epidemiológico acerca de la prevalencia en diferentes países sobre los tipos de persona (lactasa persistentes o no lactasa persistentes) según la distribución geográfica, cuyos resultados se pueden observar en la figura 3. (Andrew Szilagyi & Ishayek, 2018)



**Figura 3. Representación de la frecuencia de lactasa persistentes o lactasa no persistentes en diferentes sitios del mundo.** Tomada de (Andrew Szilagyi & Ishayek, 2018).

### **3. Intolerancia a la lactosa (etiología, tipos y síntomas)**

La causa de la intolerancia a la lactosa es la incapacidad del intestino para digerir la lactosa y transformarla en sus constituyentes (glucosa y galactosa). Esta incapacidad resulta de la escasez de la enzima lactasa (hipolactasia), que se produce en el intestino delgado. Se estima que el 80% de la población mundial sufre intolerancia a la lactosa en mayor o menor grado. Muchos de ellos presentan síntomas que recuerdan al síndrome de intestino irritable. (Dokhane & Lippi, 2004)

La hipolactasia, existe en tres formas distintas: congénita, primaria y secundaria. (Di Rienzo et al., 2013)

La hipolactasia congénita es una entidad de base genética de carácter autosómico recesivo en la cual se presenta un déficit de producción de lactasa por parte del intestino delgado con una mucosidad histológicamente normal. Este trastorno se pone de manifiesto en la primera semana de vida por frecuentes diarreas. (Dokhane & Lippi, 2004)

La hipolactasia primaria se da en individuos con lactasa no persistente lo que se debe a una disminución fisiológica de la actividad de las células intestinales en la producción de lactasa. Esta forma de hipolactasia es presentada por una gran proporción de individuos y ocasiona trastornos abdominales como diarrea, hinchazón y flatulencia. (Di Rienzo et al., 2013)

Por último, la hipolactasia secundaria ocurre debido a un daño en la mucosa del intestino que causa una deficiencia de lactasa. Por lo general, es producida por enfermedades del intestino delgado, como la celiacía, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el síndrome de colon irritable, y más comúnmente por infecciones bacterianas, virales o parasitarias (como una giardiasis) o por tratamientos farmacológicos. Es una condición reversible que requiere una dieta sin lactosa hasta que se restablezca una mucosa intestinal normal. (Di Rienzo et al., 2013)

Al hablar del fenotipo de la intolerancia, debemos incluir aquellos mecanismos causantes de ésta. Entre ellos se encuentran la disminución de la producción del ARNm, la alteración en la genética, transcripción o traducción y la disminución del número de enterocitos que dan lugar a la enzima lactasa. Estas modificaciones de las proteínas de ADN son las que controlan de forma efectiva la transcripción genética tardía además de cambiar en el mismo individuo con el paso del tiempo, y, por tanto, contribuyen a la no persistencia de lactasa. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

La intolerancia a la lactosa no depende solo de la expresión de lactasa sino también de otros factores tales como la dosis de lactosa que ingerimos y llega al colon, la capacidad de la flora intestinal para fermentar el azúcar, la motilidad gastrointestinal (Di Rienzo et al., 2013), el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) y la sensibilidad del tracto gastrointestinal a la generación de gas y otros productos producidos por la fermentación de lactosa. (Deng et al., 2015)

El término intolerancia a la lactosa se define en los informes por diferentes síntomas gastrointestinales, entre los que se incluyen diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal y borborigmos en mayor frecuencia (tabla 4). En menor medida también se pueden presentar náuseas o estreñimiento y síntomas sistémicos como dolores de cabeza, fatiga, pérdida de concentración, dolor muscular y articular, úlceras bucales y dificultad urinaria. (Deng et al., 2015)

NIÑOS MENORES DE UN AÑO	NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS, PREESCOLARES Y ESCOLARES	ADOLESCENTES, ADULTOS JOVENES
LLANTO	DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO RECURRENTE	DISTENSIÓN ABDOMINAL
IRRITABILIDAD	DISTENSIÓN ABDOMINAL	DOLOR ABDOMINAL
DISTENSIÓN ABDOMINAL	FLATULENCIAS	FLATULENCIAS
DIARREA CRÓNICA INTERMITENTE CON O SIN DETENCIÓN DE CRECIMIENTO	DIARREA	BORBORIGMOS
VÓMITO		

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas más comunes de intolerancia a la lactosa por grupo de edad.** Tomada de (Ignorosa Arellano et al., 2017).

Estos síntomas generalmente comienzan alrededor de una hora tras la ingesta de lactosa cuando el contenido ingerido supera la capacidad de la lactasa. La diarrea se produce como consecuencia de la acidificación del colon, lo que ocurre por la producción de SCFAs (del inglés *short chain fatty acids* o ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, propionato y acetato) y ácido láctico que aumentan la carga osmótica y hace que se expulsen electrolitos y fluidos por heces voluminosas y acuosas. Los gases, en cambio, ocurren como consecuencia del aumento de la presión intraluminal e intestinal en la fermentación bacteriana, lo que da lugar a la producción de H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> y CO<sub>2</sub> por la entrada de lactosa no digerida. Esto finalmente produce las flatulencias, distensión e hinchazón. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

Los síntomas de intolerancia a la lactosa generalmente no ocurren hasta que hay menos del 50% de actividad de lactasa (Deng et al., 2015), y hay diferentes factores que influyen en la variabilidad de las manifestaciones (Ugidos-Rodríguez et al., 2018). Es menos manifiesta con menores cantidades de lactosa ingerida en cada toma o si va acompañada de alimentos con mayor osmolaridad y mayor contenido en grasa (como los lípidos) porque así enlentecen el vaciado gástrico (Di Rienzo et al., 2013). También depende de la capacidad de absorción de agua y de la sensibilidad subjetiva de los pacientes al dolor (Ugidos-Rodríguez et al., 2018). Por el contrario, estos síntomas aumentan su manifestación en situaciones con tránsito intestinal acelerado por la toma

de alimentos como el café o pimientos picantes que llevan la lactosa de forma más rápida al intestino, así como cuando se sigue un tratamiento con antibióticos orales porque disminuyen la capacidad de fermentación del colon. (Di Rienzo et al., 2013)

Tanto los cambios en el vaciado gástrico como en el tránsito intestinal ya sean por aumento o disminución, influyen en los síntomas y pueden verse afectados por afecciones fisiológicas tales como el embarazo, medicamentos y algunas enfermedades entre las que se incluyen la diabetes, tiroides, etc. (Di Rienzo et al., 2013)

Un estudio confirmó que las variaciones en la frecuencia y gravedad de los síntomas pueden ser el resultado del desequilibrio de la microbiota intestinal que veremos más adelante. (Pawłowska et al., 2015)

#### **4. El diagnóstico**

Para la selección del método a usar para el diagnóstico, nos basamos en determinadas características del paciente, así como en el objetivo terapéutico y los recursos disponibles. A partir de ahí, podemos diferenciar entre aquellos métodos que implican biopsia intestinal, denominados métodos invasivos o directos, y aquellos que no la implican, denominados métodos no invasivos o indirectos. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

Métodos indirectos y no invasivos:

1. Prueba de supresión y provocación con leche. Esta prueba consiste en retirar la lactosa de la dieta y después de dos semanas reintroducirla, si vemos que los síntomas desaparecen y vuelven a aparecer al reintroducir la lactosa, podemos llegar a la conclusión de la intolerancia. Este método tiene como principal limitación el diagnóstico de personas asintomáticas. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

2. Prueba de aliento de H<sub>2</sub>. Esta es la prueba más común por ser sencilla, rápida y práctica, con una especificidad entre el 80-100% y sensibilidad del 60-100%. En esta prueba se evalúa la cantidad de H<sub>2</sub> secretado por las bacterias del intestino al degradar la lactosa no absorbida, ya que el H<sub>2</sub> producido se disemina por la pared intestinal y la sangre hasta alcanzar los alveolos pulmonares que lo expulsan por el aliento. Se puede cuantificar la cantidad de H<sub>2</sub> expulsado por cromatografía de gases. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

La prueba consiste en tomar 10, 20 y 40 g de lactosa disuelto en 250 ml de agua. Una vez tomada esta cantidad, se cuantifica el hidrógeno, metano y dióxido de carbono expulsado a tiempo 0, y cada 25-30 minutos durante 3 horas, y por último se comparan los resultados obtenidos. Un aumento de más de 20 ppm de H<sub>2</sub> se considerará positivo, mientras que 10-20 ppm se considera un valor no concluyente. Estos valores de referencia pueden variar según la cantidad de metano y dióxido de carbono medido. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018). Es una prueba fácilmente aplicable por lo cual se considera la de elección en la mayoría de los casos. (Ignorosa Arellano et al., 2017)

En esta prueba puede haber muchos compuestos que dan lugar a la obtención de falsos positivos y negativos, como se puede apreciar en la tabla 5:

Falsos positivos	Falsos negativos
Ingesta carbohidratos no absorbibles el día anterior	Toma de antibióticos un mes antes de la prueba
Consumo de tabaco antes y después de la prueba	Toma de laxantes, probióticos, procinéticos o solución de electrolitos
Hipoventilación	hiperventilación
SIBO (Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado)	Ejercicio físico.

**Tabla 5. Falsos positivos y negativos en la prueba diagnóstico de aliento de H<sub>2</sub>.** Adaptada de (Ugidos-Rodríguez et al., 2018).

3. LacTEST o test de la gaxilosa. Esta prueba es costosa pero eficaz, con más sensibilidad y especificidad que la de H<sub>2</sub> expirado y la biopsia intestinal. Consiste en la administración por vía oral de 4-Galactosil xilosa, de manera que medimos la cantidad de xilosa en la muestra de heces después de 24h para poder ver la actividad de la lactasa intestinal. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018) Si la medida de xilosa en las heces es menor a 19,18 mg, el paciente es intolerante. (ADILAC - Asociación de intolerantes a la lactosa España, n.d.)

4. Prueba de la acidez de las heces. Esta prueba es inespecífica y de baja sensibilidad. Consiste en medir el PH de las heces una vez se haya consumido el disacárido, ya que en personas intolerantes suelen tener PH ácido por la presencia de ácidos grasos volátiles. Si este PH está por debajo de 5,5, significará malabsorción de lactosa. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018) Esta prueba es sencilla de realizar y a pesar de su baja

sensibilidad y especificidad puede ser de gran utilidad en algunos diagnósticos. (Ignorosa Arellano et al., 2017)

5. Prueba de tolerancia a la lactosa. Esta prueba tiene baja sensibilidad y especificidad. Consiste en medir la glucosa en el plasma sanguíneo antes y después de haber consumido 50 g de lactosa en tiempo 0, 60 y 120 minutos. Si estos niveles de glucosa están por encima de 20 mg/dl es indicativo de intolerancia. En esta prueba puede haber falsos positivos por una rápida respuesta a la insulina y falsos negativos por SIBO o diabetes. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018) Este procedimiento en niños se consideraría invasivo por las veces en las que hay que sacarles sangre. (Ignorosa Arellano et al., 2017)

6. Estudios de genotipos. Se trata de una prueba con sensibilidad y especificidad del 90-100%. Consiste en utilizar una amplificación de ADN cogido de la saliva del paciente y realizarle una PCR marcada por sondas fluorescentes para así poder ver el polimorfismo de MCM6 y clasificar el fenotipo como intolerante o no. Esta prueba genética es rápida, definitiva y no invasiva. El problema que presenta es la necesidad de laboratorios especializados y por tanto el alto coste y el difícil acceso. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

Métodos directos e invasivos:

1. Estudio de la actividad enzimática. Se trata de una prueba de baja sensibilidad. Por tanto, en caso de poder hacer la prueba de H<sub>2</sub> expirado, no sería necesaria. Consiste en realizar la biopsia en la mucosa del yeyuno donde se mide la actividad de la lactasa, sabiendo que si esta actividad es menor a 10 U/g significa que la prueba es positiva. Esta prueba puede presentar también falsos negativos debido a que la actividad de la lactasa no es representativa de todo lo que ocurre en el intestino ya que se distribuye de forma irregular. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

2. Prueba rápida de biopsia duodenal. Esta prueba es altamente sensible y específica (95-100%) en pacientes que presenten hipolactasia duodenal. Hay estudios que ven correlación entre esta prueba y el estudio genético. Consiste en incubar tejido del duodeno en lactosa durante 20 minutos y observar la reacción de color, de forma que los tejidos procedentes de pacientes que presenten una actividad enzimática normal, cambiarán de color. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018)

## **2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN**

La intolerancia a la lactosa es un desorden digestivo de alta prevalencia en nuestra sociedad que además se está diagnosticando cada vez con más frecuencia. La disbiosis, es decir, la alteración en la composición de la flora bacteriana parece estar detrás de un numeroso grupo de enfermedades relacionadas la mayoría con el sistema inmune. Dada la cada vez más alta frecuencia en el diagnóstico de estos dos tipos de desórdenes, se quiere realizar a través de esta revisión, un estudio de los mecanismos que llevan a la aparición de ambas patologías y la relación que hay entre ellas, además de exponer los diferentes métodos que se están utilizando en la actualidad para sobrellevarlos y corregirlos y analizar los diferentes ensayos clínicos que se están llevando a cabo para encontrar el tratamiento definitivo.

### **3. METODOLOGÍA**

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de artículos, estudios y ensayos clínicos que se han centrado en la intolerancia a la lactosa relacionándola con la disbiosis como causa o consecuencia y en las evidencias que existen del uso de probióticos y prebióticos para paliarla.

La búsqueda de información se ha hecho en inglés pues la mayoría de los artículos que nos han sido de ayuda estaban en este idioma y han sido en las siguientes bases de datos:

- PubMed
- Cochrane
- Medline
- SCOPUS

Con las palabras de búsqueda como; “lactose intolerance”, “dysbiosis”, “lactose intolerance comorbidities”, “probiotics”, “microbiota and lactose intolerance”, “bacterial flora and lactose intolerance” obtenemos numerosos artículos y revisiones de interés en estas bases de datos, de los cuales seleccionamos los más recientes publicados en revistas de prestigio.

También, se busca información en páginas web de asociaciones relacionadas con el tema así como de hospitales que hayan realizado estudios sobre ello. Entre estas se encuentran: Asociación de intolerantes a la lactosa España (ADILAC), Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), Grupo de Gastroenterología pediátrica primaria especializada y National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH).

#### **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La microbiota normal de los humanos está formada por algunos hongos eucariotas, virus y algunas arqueas que colonizan el tracto intestinal inferior. Sin embargo, el componente más destacado de la microbiota normal son las bacterias (2kg del peso corporal). La mayoría de las bacterias intestinales no son comensales, sino mutualistas, porque tanto la bacteria como el organismo humano se benefician de su existencia. (Biedermann & Rogler, 2015)

La colonización de estas bacterias (tabla 6) induce genes que son obligatorios para el proceso digestivo fisiológico en las células epiteliales y contribuyen a tener una microbiota normal que estimula el desarrollo del sistema inmunitario adaptativo y el tejido linfático. Esto conformaría nuestro mecanismo de protección frente a infecciones del tracto gastrointestinal. (Biedermann & Rogler, 2015)

SÍNTESIS Y EXCRECIÓN DE VITAMINAS COMPLEMENTARIAS, POR EJEMPLO, VITAMINA K Y VITAMINA B12
PREVENCIÓN DE LA COLONIZACIÓN POR PATÓGENOS MEDIANTE LA COMPETENCIA POR EL APEGO O LOS NUTRIENTES
ACTIVIDADES METABÓLICAS (PRODUCCIÓN DE FACTORES DE CRECIMIENTO PARA CÉLULAS EPITELIALES, SECRECIÓN DE PERÓXIDOS O BACTERIOCIDINAS PARA INHIBIR OTRAS BACTERIAS)
ESTIMULACIÓN DEL DESARROLLO DE ESTRUCTURAS LINFOIDES (PLACAS DE PEYER) Y DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS T, CORRECCIÓN DE DESEQUILIBRIOS DE CÉLULAS T
INDUCCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS DE REACCIÓN CRUZADA (IgA, SECRETADA EN LA LUZ INTESTINAL)

**Tabla 6. Tabla con los efectos positivos de la colonización bacteriana del intestino.** Tomada de (Biedermann & Rogler, 2015)

Existe una enorme variedad de factores, tanto ambientales como genéticos, que influyen en la composición bacteriana de la microbiota. Entre los factores ambientales se encuentran la nutrición, el uso de medicamentos, el modo de vida, las toxinas, la edad del huésped, el género, la cantidad de estrés percibido, la práctica del ejercicio físico regular, el clima y otros factores exógenos como el tabaquismo. (Biedermann & Rogler, 2015) El uso de antibióticos también influye en la función de la microbiota intestinal ya que puede dar lugar a un deterioro de la fermentación de carbohidratos mal absorbidos lo que conduce a la diarrea y otros síntomas. (He, Venema, et al., 2008)

Una inadecuada composición de la flora bacteriana se ha relacionado con enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), el síndrome metabólico, la esteatohepatitis no alcohólica, el síndrome del intestino irritable, la aterosclerosis, la artritis reumatoide y el carcinoma colorrectal. (Biedermann & Rogler, 2015)

Está demostrado que los productos lácteos equilibran la microbiota intestinal pues ejercen un efecto inmunomodulador mejorando la fisiología gastrointestinal y la recuperación de muchos trastornos asociados al intestino. Por tanto, individuos con lactasa no persistente tienen la microbiota modificada y mayor incidencia en las enfermedades mencionadas anteriormente. (Amiri et al., 2015)

#### **4.1. La microbiota y su relación con la intolerancia a la lactosa.**

La microbiota intestinal es un ecosistema muy complejo formado por mucha variedad de bacterias que tienen diferentes funciones metabólicas, y producen efectos beneficiosos o perjudiciales. (Gil, 2013) La gran variedad individual de la microflora intestinal y su capacidad para fermentar la lactosa explica los cambios en la sintomatología. (Gil, 2013)

La microbiota intestinal humana tiene un importante lugar en cuanto a salud y enfermedad humana ya que participa en la nutrición, patogénesis e inmunología del huésped. (He, Venema, et al., 2008). La mayoría de las bacterias intestinales empiezan fermentando carbohidratos en la parte proximal del colon y cuando no quedan más, empiezan a fermentar proteínas en el colon distal. Ambas, carbohidratos y proteínas, suelen ser de origen dietético, pero también pueden derivar del huésped como la mucina o enzimas pancreáticas. Las bacterias al fermentar estos carbohidratos y proteínas dan lugar a los SCFAs principalmente butirato, acetato y propionato y también gases como H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub> Y CO<sub>2</sub> (He, Venema, et al., 2008)

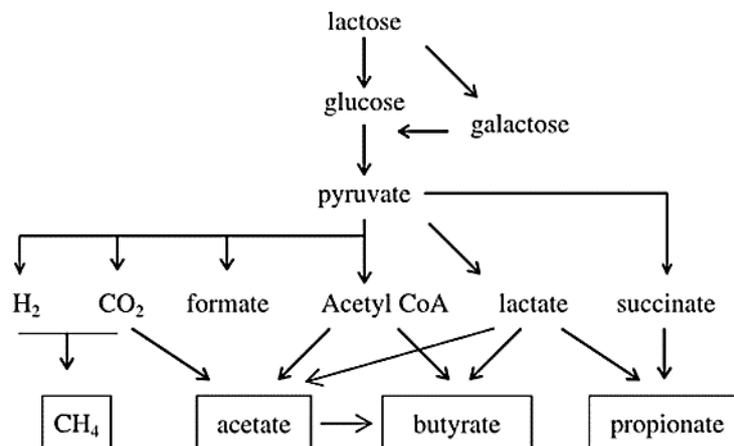
De la gran variedad de bacterias intestinales, el 60% está formado por *Bacteroides* y *Firmicutes*, encargadas de la fermentación convirtiendo los alimentos no digeribles, como la fibra, en formas disponibles. Además, dan lugar a sustancias bioactivas y se encargan de mecanismos biológicos que subyacen al sistema inmunitario, producción de energía, homeostasis de glucosa y procesos antiinflamatorios. (Seo et al., 2020)

Un proyecto de microbioma humano está en marcha para comprender los componentes microbianos del paisaje genético y metabólico humano y cómo contribuyen a la fisiología normal y la predisposición a la enfermedad. (He, Venema, et al., 2008)

En estudios sobre cómo influye la dieta en la composición de la microbiota intestinal, se encontraron hechos interesantes, como la comprobación de que aquellas dietas con adición de lactosa daban lugar a un aumento de Bifidobacterias y Bacteroides, y en cambio, una disminución de Clostridios. A raíz de la creencia de que la lactosa es un potente irritante intestinal, se comprobó que el aumento en la concentración fecal de SCFAs era beneficioso. (Seo et al., 2020)

#### 4.2. Metabolismo del colon de la lactosa en la intolerancia a la lactosa.

El equilibrio en el colon entre la eliminación y la tasa de producción de componentes osmóticos activos (lactosa y metabolitos intermedios, por ejemplo, lactato, succinato, etc.) es un factor clave en el desarrollo de los síntomas. La participación del colon puede proporcionar la base para diseñar nuevas estrategias específicas para el manejo dietético y clínico de la intolerancia a la lactosa. (He, Venema, et al., 2008)



**Figura 4. Fermentación de lactosa.** Tomada de (Reilly & Rombeau, 1993)

Como vemos en la figura 4, cuando tenemos hipolactasia, la lactosa mal digerida pasa al colon donde tiene que ser fermentada por la microbiota colónica y de esta fermentación obtenemos los metabolitos que vemos en la figura (SCFAs (principalmente acetato, propionato y butirato) y los gases (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub>)). Para eliminar estos metabolitos, los SCFAs se eliminan por diferentes vías. Así, pueden ser absorbidos por el colon, utilizados por los colonocitos, incorporarse a la biomasa bacteriana o ser excretados por

las heces mientras que los gases se eliminan absorbiéndose de forma parcial desde el intestino a la sangre y expulsándose por el pulmón dando lugar al conocido flato o siendo utilizados para la síntesis de otros metabolitos. (Reilly & Rombeau, 1993)

Existen diversas evidencias en las que podemos basarnos para afirmar la participación del metabolismo del colon en la intolerancia a la lactosa. (He, Venema, et al., 2008) Por un lado, la lactosa mal digerida es fermentada por la microbiota colónica. (He, Venema, et al., 2008) Además, los cambios adaptativos en las funciones del colon (motilidad, tránsito o pH) y la microbiota colónica, hace que se mejore la ingesta de la lactosa a largo plazo reduciendo la producción bacteriana de H<sub>2</sub> y disminuyendo la percepción de los síntomas por parte de los sujetos. Por otro lado, el uso de antibióticos también tiene un papel en los síntomas relacionados con la ingestión de lactosa debido a la actividad metabólica de las bacterias del colon que a causa de los antibióticos deterioran su capacidad fermentativa ocasionando un repunte en síntomas como la diarrea. (Cappello & Marzio, 2005) Finalmente, al incubar con lactosa *in vitro* las bacterias fecales de los intolerantes a la lactosa, se ve que dan lugar a más cantidad y a mayor ritmo metabolitos como lactato, acetato, propionato y butirato que los tolerantes a la lactosa. Esto indica que una producción de metabolitos microbianos intermedios y finales durante la fermentación colónica de la lactosa más rápida y más alta puede estar relacionada con el desarrollo de síntomas inducidos por la lactosa. Por tanto, la que ocasiona los síntomas no es la diferencia en la hidrólisis de lactosa entre tolerantes e intolerantes, sino la diferencia en la posterior fermentación de glucosa y galactosa. (He, Venema, et al., 2008)

Hay 3 factores del colon que pueden afectar a los síntomas de intolerancia: la capacidad para eliminar los metabolitos fermentados, la sensibilidad visceral y la actividad metabólica que lleva a cabo la microbiota colónica. (F. Suarez & Levitt, 1997) Si la fermentación colónica de la lactosa mal digerida influye en la aparición de la intolerancia a la lactosa, ya sea agravándola o aliviándola, dependerá del equilibrio mencionado anteriormente entre la capacidad de fermentación que tiene la microbiota colónica y de la capacidad de eliminación de la lactosa mal digerida o de los metabolitos obtenidos de la fermentación. También influirá si se tiene una baja capacidad de absorción por parte del colon o una baja metabolización de gases y SCFAs por parte de la microbiota colónica porque esto da lugar a una eliminación ineficiente de metabolitos y al desarrollo de los síntomas. (He, Venema, et al., 2008) La capacidad de

eliminación por parte del colon de los metabolitos obtenidos en la fermentación como los SCFAs es determinante en el resultado de la carga osmótica, ya que aumentaría aproximadamente unas 8 veces en el caso de eliminación ineficiente. (F. Suarez & Levitt, 1997)

En general, el colon tiene alta capacidad de absorción de los SCFAs, y esta absorción a su vez estimula la absorción de cloruro y de sodio. Los diferentes SCFAs son absorbidos en su tasa máxima en diferentes segmentos debido a la permeabilidad colónica de manera que el acetato es absorbido por el ciego y el colon proximal, el butirato por el colon distal y el propionato a una velocidad similar en el colon proximal y distal. (He, Venema, et al., 2008) Aun pensando en esta alta capacidad de absorción de los SCFAs por el colon, se debe investigar si es suficiente para eliminar *in situ* todos los SCFAs incluyendo el lactato producidos por la fermentación rápida de carbohidratos como la lactosa. (Ten Bruggencate et al., 2005)

#### **4.3. Relación entre la fermentación colónica y los síntomas de la intolerancia a la lactosa.**

Diversos estudios han analizado la relación entre la diarrea y la fermentación colónica y la relación entre la producción bacteriana de gas con la distensión abdominal, calambres y flatulencias. (He, Venema, et al., 2008)

Los estudios sugieren que la diarrea o las heces sueltas son consecuencia de un aumento de carga osmótica debido a que los metabolitos obtenidos en la fermentación colónica conllevan a la peristalsis y la absorción de agua por parte del colon. Sin embargo, cuando los SCFAs son absorbidos de forma rápida por el colon, la fermentación disminuiría la carga osmótica atenuando la diarrea. Finalmente, los resultados nos sugieren que el metabolismo colónico de los carbohidratos mal absorbidos como la lactosa, dan lugar a la diarrea pero de forma dosis-dependiente. Esto quiere decir que cuando la cantidad de lactulosa (isómero de la lactosa) mal absorbida se encuentra dentro de la capacidad metabólica de la microbiota colónica (45 g/d) las bacterias encargadas de la fermentación disminuyen la osmolaridad produciendo SCFAs que se absorben atenuando la diarrea. Por el contrario, cuando esta cantidad de lactulosa mal absorbida supera la capacidad metabólica de la microbiota colónica (95 g/d) las bacterias fermentadoras retienen la lactulosa retardando la producción y absorción de SCFAs y como consecuencia agravando la diarrea. (Hammer et al., 1989) Por otro lado,

la relación entre la fermentación colónica y algunos síntomas como las flatulencias, hinchazones y gases, nos dice que son los cambios en el tránsito o en la evacuación los que dan lugar a estos síntomas y agravan la motilidad intestinal y su respuesta ante el dolor lo que nos lleva a afirmar que no es debido a una mayor producción de gas sino a una acumulación de estos por alteración en su proceso de eliminación. Como conclusión del estudio se puede decir que una alta capacidad fermentativa es capaz de poder paliar el efecto laxante que causa la malabsorción de carbohidratos. (He, Venema, et al., 2008)

#### **4.4. Adaptación del colon de pacientes con intolerancia a la lactosa al consumo diario de lactosa.**

La adaptación colónica consiste en una alteración metabólica de la flora microbiana fecal donde se involucra de manera específica a Bifidobacterias y Lactobacilos que son bacterias productoras de ácido láctico y por tanto aportan beneficios en la salud del huésped. (Andrew Szilagy et al., 2004)

Sabiendo que la actividad de la lactasa en el intestino delgado no es inducible por la toma de lactosa, se da lugar a una adaptación de la microflora colónica por esta exposición continua a la lactosa que puede dar lugar a una mejoría en la tolerancia. (Hertzler & Savaiano, 1996)

En los estudios realizados por Perman (1981) y Floren (1985), se demostró la disminución de PH fecal y el aumento de la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa y el catabolismo de lactulosa por la ingesta de lactosa de forma continua dando lugar a una disminución de la gravedad de la diarrea sin alterar al resto de los síntomas. Sin embargo, no está claro que un cambio en el metabolismo de la lactosa por parte de la microflora del colon sea responsable de una mejora en la tolerancia a la lactosa. Así pues, se realizaron dos estudios para comprobar si la adaptación colónica de la ingesta diaria de lactosa puede reducir esta intolerancia y el desarrollo de síntomas. Cada uno de los estudios tiene un objetivo diferente. (Hertzler & Savaiano, 1996)

El primer estudio tiene como propósito determinar si la alimentación de lactosa altera la capacidad de las bacterias fecales para metabolizar la lactosa. (Hertzler & Savaiano, 1996) Para ello se estudiaron personas sanas que digieren bien la lactosa a las cuales se les daba durante 53 días distribuida en desayuno almuerzo y cena una cantidad de lactosa que iba aumentando progresivamente desde 0.3 g/kg a 1 g/kg y después de un ayuno nocturno durante los días 0, 17, 35 y 53 se administraba la dosis desafío de

lactosa (0.7 g/kg). A continuación, se medía la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa fecal en intervalos de 2-3 días, la excreción de H<sub>2</sub> en el aliento y los síntomas de intolerancia cada hora durante las 8 h después de la ingesta de la dosis de desafío de lactosa. (Hertzler & Savaiano, 1996)

El segundo estudio tenía como objetivo la exploración de si la adaptación de las bacterias del colon a la lactosa influía en los síntomas y de qué manera. Para ello se estudiaron personas que tienen mala digestión de la lactosa y durante 22 días se les administró lactosa desde 0,6 g/kg hasta un máximo de 1 g/kg. Entre el día 11-22 se les administró después de un ayuno nocturno de más de 12 h un desafío acuoso de lactosa (0,35 g/kg). Los datos que se recogían de este estudio era la definición diaria por parte de los pacientes de los síntomas que presentaban y la excreción en el aliento de H<sub>2</sub> cada hora durante las 8 h posteriores de la toma de dosis de desafío. (Hertzler & Savaiano, 1996)

Al ver los resultados de ambos estudios comprobamos que en el estudio 1 los autores vieron un aumento de la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa fecal mientras la ingesta de lactosa disminuía. La excreción de H<sub>2</sub> como respuesta a la dosis de desafío cayó en un 50% después de la ingesta de lactosa pero no se consideró una diferencia significativa y en cuanto a los síntomas de intolerancia en este estudio no fueron medidos. (Hertzler & Savaiano, 1996)

En cambio, los resultados del estudio 2 nos muestran que los sujetos registraron síntomas abdominales, dolor, diarrea y flatulencia una vez al día cada noche durante los períodos de ingesta de lactosa. Sin embargo, dentro de los síntomas fueron las flatulencias en las que se demostró un cambio significativo en el periodo de ingesta de lactosa comparado con el periodo en el que no se consumía ya que bajaba un 50%, el resto de síntomas como diarrea o dolor abdominal no tuvieron cambios tan significativos. En cuanto a la excreción en el aliento de H<sub>2</sub>, las concentraciones después de la exposición a la lactosa disminuyeron significativamente. (Hertzler & Savaiano, 1996)

Una vez vistos los resultados, se llegó a la conclusión de que efectivamente al exponernos a la lactosa se produce un aumento en la capacidad de las bacterias fecales por metabolizarla, ya que se veía el aumento en la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa fecal 48 h después de la ingesta de lactosa hasta llegar a un valor 3 veces por encima de su

actividad normal. Al ser la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa fecal determinante en el catabolismo de la lactosa, podemos decir que el aumento de su actividad es una adaptación que realiza el colon para poder mejorar la tasa del metabolismo de lactosa. (F. L. Suarez et al., 1995) En cuanto a los hallazgos de los síntomas, se ve que no dependen tanto de la cantidad de dosis ingerida como de la manera en la que se ingieren ya que los resultados nos demuestran que cuando la dosis se toma dividida durante el día disminuye los síntomas con respecto la misma dosis tomada de una sola vez al igual que cuando se mezcla parte de la dosis de lactosa con otros alimentos también dan lugar a una disminución de los síntomas con respecto a cuando se toma la misma dosis después del ayuno. Como conclusión, ambos estudios muestran que el consumo diario de lactosa produce adaptaciones metabólicas por parte de la microflora del colon. Estas adaptaciones tienen la capacidad de disminuir síntomas y de permitir que los mal digestores de lactosa puedan tolerarla mejor. (Hertzler & Savaiano, 1996)

#### **4.5. Manejo clínico de la intolerancia a la lactosa con el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos.**

Las actividades metabólicas de la microbiota del colon pueden ayudar a aliviar la intolerancia a la lactosa. La modulación de la microbiota del colon puede ser lograda a través del uso dirigido de suplementos dietéticos, es decir, probióticos, prebióticos y simbióticos. (Collins & Gibson, 1999)

Los probióticos se definen como productos con microorganismos viables y en cantidades suficientes que son capaces de alterar la microflora ya sea por implantación o por colonización de un determinado compartimento del huésped produciendo efectos beneficiosos en la salud del mismo. Los microorganismos que más se utilizan como probióticos son las cepas bacterianas *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. (Santosa et al., 2006) Los mecanismos por los cuales estos suplementos disminuyen los síntomas de la intolerancia a la lactosa no están del todo claros pero hay diversos estudios que los relacionan con cambios en el PH del intestino y en la proporción de la  $\beta$ -galactosidasa que benefician tanto a las funciones intestinales como a las de la microbiota colónica. (Marteau et al., 2002)

Por otro lado, tenemos a los prebióticos que son ingredientes alimenticios que no se digieren pero afectan beneficiosamente al huésped ya que estimulan tanto el crecimiento como la actividad de las bacterias que ya viven en el colon de forma selectiva.

Y por último hablaríamos del término simbiótico utilizado cuando el producto contiene tanto prebióticos como probióticos en sinergia. (He, Venema, et al., 2008)

Al hablar de los efectos que tienen los prebióticos y simbióticos en la intolerancia a la lactosa podemos ver que hay estudios que relacionan a estos productos con la capacidad de reducir la respuesta sintomática y de dar lugar a la adaptación del colon lo que lleva a inducir un cambio metabólico como la disminución de la secreción de H<sub>2</sub> por parte de las bacterias fermentadoras. (A. Szilagy, 2002)

Factores del colon como son la capacidad de absorción de SCFAs, la percepción visceral y el eje intestino-cerebro pueden ser importantes en los hallazgos sobre la intolerancia a la lactosa. (He, Venema, et al., 2008)

#### **4.6. Impacto de prebióticos como los GOS (galactooligosacáridos) en la microbiota intestinal de un intolerante a la lactosa.**

Los GOS son prebióticos cuyos mecanismos de acción variables y eficaces demuestran capacidad para aliviar los síntomas de la intolerancia a la lactosa y modular la microbiota intestinal promoviendo el crecimiento de microorganismos beneficiosos intestinales. (Arnold et al., 2018)

Los GOS son galactooligosacáridos formados por 2-5 residuos de galactosa y que pueden dar lugar a la lactosa como un disacárido terminal de la molécula. Los GOS suelen ser metabolizados en el tracto gastrointestinal por bacterias de la microbiota, especialmente por la  $\beta$ -galactosidasas y la  $\beta$ -glucosidasas (Arnold et al., 2018) y también por otros miembros microbianos de la comunidad intestinal. (Azcarate-Peril et al., 2017) aunque los mecanismos para el transporte y utilización de GOS varían entre especies y cepas. (Arnold et al., 2018)

En un ensayo clínico, Azcarate-Peril y colaboradores (2017) estudiaron los cambios que producían los GOS en la composición de la microbiota. En este ensayo, los pacientes dejaban de consumir lácteos durante los primeros 36 días y lo sustituían por GOS. Tras estos días, se reintroducían los lácteos hasta el día 66 y se observaban los cambios ocurridos en el microbioma. Estos autores encontraron un aumento de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Faecalis*, todos fermentadores de lactosa, en los pacientes que habían sustituido los lácteos por GOS, de manera que el 50% de los pacientes que presentaban síntomas de intolerancia al inicio, dejaron de sufrirlas después de la toma de GOS, y

además declararon después del estudio, tener mayor tolerancia a la lactosa. (Azcarate-Peril et al., 2017)

#### **4.7. Efectos de los probióticos en la intolerancia a la lactosa**

Las bacterias útiles para evitar síntomas son las que poseen  $\beta$ -D-galactosidasa. Además, estas bacterias son capaces de producir ácido láctico y ser calificadas como probióticos. (Andrew Szilagyi & Ishayek, 2018)

Los probióticos son definidos por la OMS como microorganismos vivos que aportan buena salud al paciente cuando se toman en cantidades adecuadas. (Ugidos-Rodríguez et al., 2018) Sirven de complemento en la flora gastrointestinal y exhiben varias propiedades beneficiosas para la salud como el alivio de los síntomas clínicos de la intolerancia a la lactosa. (Oak & Jha, 2019) Pueden administrarse adicionalmente a la dieta o de forma natural como parte de la fermentación de leche o yogurt. Gracias a estas bacterias, se producen fuerzas osmóticas y aumento del tiempo en el tránsito orocecal, lo que disminuye síntomas como gases o dolor abdominal cuando se reintroduce la lactosa en la dieta. (Andrew Szilagyi & Ishayek, 2018)

Esta mejora de síntomas que dan lugar los probióticos se debe a su capacidad de promover la digestión de lactosa en intolerantes a la lactosa gracias al aumento de la capacidad hidrolítica en el intestino delgado y de la fermentación colónica. Para seleccionar las cepas probióticas se deben seguir los siguientes criterios (Oak & Jha, 2019):

1. Tolerancia a condiciones gastrointestinales
2. Que puedan adherirse a la mucosa gastrointestinal
3. Exclusión competitiva de patógenos

Los probióticos tienen varias funciones entre las que destacan la secreción de sustancias antimicrobianas, la adherencia al epitelio y a la mucosa, la modulación de la permeabilidad del intestino y el fortalecimiento del sistema inmune. (Fooladi et al., 2013)

Dentro de los probióticos, vamos a ver los efectos sobre la intolerancia a la lactosa de 8 cepas diferentes (Oak & Jha, 2019):

*Bifidobacterium Longum* es una bacteria Gram positiva, no móvil. En pacientes con intolerancia a la lactosa el tratamiento con esta bacteria demostró poder cambiar tanto la composición como la actividad metabólica de la microbiota colónica en su suplementación para aliviar la intolerancia. Además, también ayuda a aumentar la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa y el número de Bifidobacterias. De acuerdo a tres ensayos clínicos adicionales, (Jianget al. 1996; Zhong y col. 2003; He y col. 2008 ), la suplementación con *B. longum* en pacientes intolerantes demostró tener propiedades antiinflamatorias y ayudar a las células inmunes a madurar y a realizar sus funciones de forma correcta. (Oak & Jha, 2019)

*Bifidobacterium animalis* es una bacteria Gram positiva y anaeróbica, que podemos encontrar en el intestino grueso. Existen estudios que han señalado su capacidad para mejorar la digestión de lactosa y eliminar los síntomas de la intolerancia además de su papel en la modulación de la microbiota colónica. (Oak & Jha, 2019) Un estudio de Bouvier et al. (2001), demostró que la suplementación con *B.animalis* en la leche fermentada mejoraba el tránsito gastrointestinal disminuyéndolo en pacientes con intolerancia a la lactosa. Sin embargo, en el estudio de Levri et al. (2005) se concluye que la suplementación con *B.animalis* en el consumo de la leche no alivia los síntomas de la intolerancia. (Ketvertis et al., 2005) Por tanto, los ensayos clínicos y revisiones de los efectos de la suplementación de *B.animalis* requieren más estudios sobre el mecanismo que se lleva a cabo. (Bouvier et al., 2001)

*Lactobacillus bulgaricus* es una bacteria Gram positiva, no móvil y facultativamente anaerobia, que ayuda a mantener el PH del intestino delgado y también bloquea los sitios donde se unen los patógenos dentro de la mucosa del intestino. (Rizkalla et al., 2000) En cuanto a su función en la intolerancia a la lactosa, se sabe que esta bacteria mejora los síntomas y la digestión de la lactosa, aunque hay estudios que nos dicen que la forma en la que interfiere en la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa, adherencia intestinal, espesor de la pared celular y otros factores pueden afectar a su eficacia clínica como tratamiento. (Oak & Jha, 2019)

*Lactobacillus reuteri* es una bacteria Gram positiva que se encuentra de forma natural en el tracto gastrointestinal. Cuando se toma de forma oral beneficia a los huéspedes

equilibrando la microflora y protegiéndola de bacterias dañinas. Además, en pacientes intolerantes a la lactosa reduce náuseas, flatulencias y diarrea. *L. reuteri* es uno de los probióticos más documentados científicamente en términos de eficacia y seguridad pero para poder dilucidar más su posible acción terapéutica en intolerantes a la lactosa se necesitan más estudios. (Oak & Jha, 2019)

El uso de *Lactobacillus acidophilus*, bacteria Gram positiva, como probiótico ha sido debatido en múltiples ensayos clínicos conflictivos. Después del estudio de Saltzman et al. (1999) y de Mustapha y col. (1997), se llegó a la conclusión de que lo importante de seleccionar la cepa de *L.acidophilus* era la tolerancia a la bilis y al ácido que mejoran la digestión de la lactosa. Tras el estudio de Vesa et al. (1996) sobre digestibilidad y tolerancia de diferentes niveles de lactosa, se llega a la conclusión de que la evidencia del papel beneficioso de *L.acidophilus* en intolerantes a la lactosa es limitada. (Oak & Jha, 2019)

*Lactobacillus rhamnosus* es una bacteria Gram positiva que forma parte de la microflora intestinal y se conoce por tener una buena adherencia a la pared del intestino. Para evaluar su capacidad de mejorar los síntomas de la intolerancia, Agustina et al. (2007) realizaron un estudio donde se verifica la capacidad de *L. rhamnosus* para disminuir el síntoma de la diarrea además de otros estudios que verifican la capacidad de evitar la respuesta inflamatoria de los pacientes tras la ingesta de lácteos. De todos los estudios realizados con *L. rhamnosus* en la intolerancia a la lactosa se destaca su gran capacidad de disminuir y evitar los síntomas y de mejorar el sistema inmune celular sistémico y como suplemento dietético impulsa la inmunidad natural. Además se observó que *L. rhamnosus* estimula el crecimiento en el tracto digestivo de organismos que cumplen una función parecida a la de la lactasa. (Oak & Jha, 2019)

*Saccharomyces boulardii* es una levadura no patógena cuyo papel en la intolerancia a la lactosa ha sido muy estudiado hasta llegar a una posible conclusión de que antes de utilizarse como tratamiento era mejor utilizarla como prevención por sus efectos protectores en la flora bacteriana. Finalmente, por no estar muy claro su mecanismo de acción se considera que su papel en la intolerancia a la lactosa debe ser más estudiado antes de considerarse posible opción de tratamiento. (Herbrecht & Nivoix, 2005)

*Streptococcus thermophilus* es una bacteria productora de ácido láctico y suele estar presente en la producción de yogures y productos lácteos. En relación con su papel en la

intolerancia a la lactosa se empezó afirmando que facilita la digestión de la lactosa por su capacidad para descomponerla pero tras 9 ensayos clínico utilizando esta cepa con pacientes intolerantes a la lactosa se llegó a la conclusión de que no es capaz de aliviar síntomas ni tampoco signos de la intolerancia. (Oak & Jha, 2019)

#### **4.8. Ensayos clínicos en proceso de los efectos de probióticos en pacientes con intolerancia a la lactosa:**

En el siguiente apartado se realizará una revisión de los distintos ensayos clínicos puestos en marcha actualmente para ver los efectos de los probióticos en el manejo de la intolerancia a la lactosa.

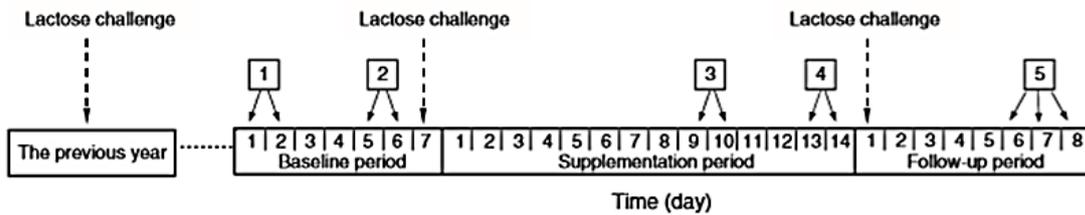
##### **4.8.1. Efectos de suplementación de *Bifidobacterium Longum* en cápsulas y *Bifidobacterium animalis* en yogurt en la microbiota colónica de intolerantes a la lactosa.**

Después de ver que el metabolismo de la lactosa en el colon desempeña un papel en la intolerancia a la lactosa, se investigaron los cambios que se producen tanto en la composición de la microbiota como en su actividad metabólica tras la suplementación con *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium animalis* en 11 sujetos intolerantes.

El yogurt fue definido en 1992 por el *Codex Alimentarius* como producto lácteo coagulado que resulta de la fermentación de la lactosa en la leche. Los yogures mejoran la tolerancia a la lactosa y su digestión por la capacidad que tienen de retrasar el vaciado gástrico y el tiempo de tránsito orocecal (TTOC). La lactosa que contienen los yogures es considerada prebiótico y por eso se han investigado en un ensayo de 11 personas los efectos beneficiosos que aporta el suplemento de estos productos lácteos.

En el ensayo los 11 pacientes con intolerancia a la lactosa siguieron una dieta normal a la que se le añade como suplementación yogures (125g) que provienen de una leche fermentada por *L.bulgaricus* y *S.termophilus* y una cepa probiótica específica que es *B.animalis*. Además, se les administró otro suplemento en cápsulas de *B.longum* (3 cápsulas). El estudio (figura 5) consta de 1 semana de referencia donde se recogen 2 muestras fecales, 2 semanas de suplementación de las cantidades indicadas anteriormente por día donde se vuelven a recoger otras dos muestras fecales y 1 semana de seguimiento donde cogemos una sola muestra fecal. Además, antes y después del

periodo de suplementación se someten a una prueba desafío de lactosa con la correspondiente recogida de muestras de sangre para la medición del índice de digestión de lactosa (LDI) y de aliento para la medición de la concentración de H<sub>2</sub> para la determinación del TTOC. (He, Priebe, et al., 2008)



**Figura 5. El diseño del estudio. Recogida de las muestras fecales.** Figura tomada de (He, Priebe, et al., 2008)

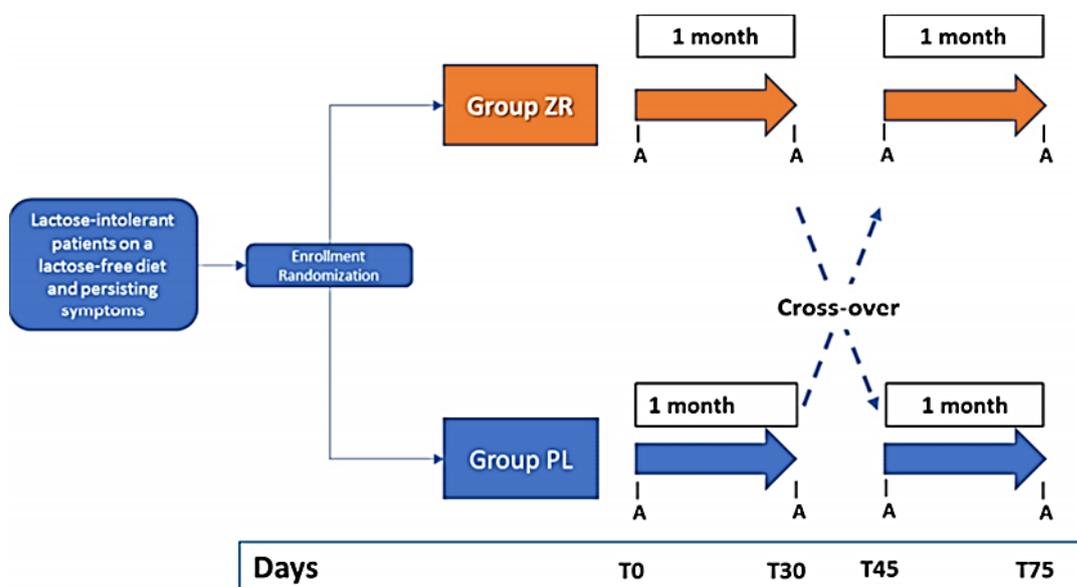
Dentro de los resultados obtenidos tras este estudio, los efectos obtenidos tras la suplementación de yogurt y bifidobacterias en cantidad y composición de la microbiota del colon, en las heces, en la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa fecal y en el TTOC, son efectos no significativos ya que se ve un aumento de células y bacterias totales, aumento de actividad  $\beta$ -galactosidasa y aumento del número de bifidobacterias en el periodo de suplementación que vuelven a bajar al acabar este periodo sin mantenerse altos en el periodo de seguimiento lo que nos lleva a que sean resultados no concluyentes. Sin embargo, cuando vemos los efectos de esta suplementación en la sintomatología, sí vemos cambios significativos como una reducción de la diarrea que tuvieron tras la dosis de desafío que ninguno mantuvo hasta la fase de seguimiento.

Esto indica que la suplementación de yogurt y bifidobacterias puede aliviar los síntomas de intolerancia a la lactosa. (He, Priebe, et al., 2008)

#### **4.8.2. Efectos de *Bifidobacterium longum* y de *Lactobacillus rhamnosus* en microbiota intestinal en pacientes con intolerancia a la lactosa.**

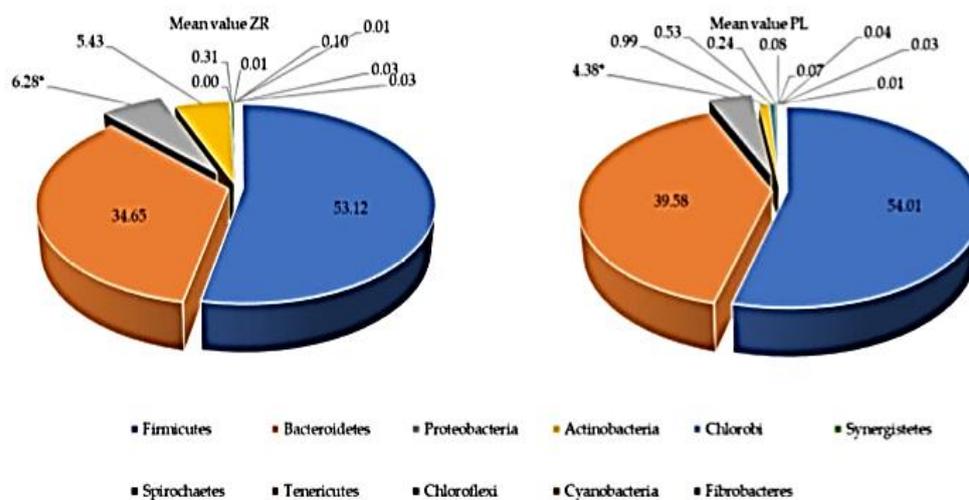
Las bacterias del ácido láctico y sus propiedades probióticas constituyen gran parte de la microbiota intestinal y nos ayudan a obtener energía y nutrientes como los SCFAs y aminoácidos de los alimentos. Además, la obtención de SCFAs tienen efectos específicos en el colon como la liberación de factores neuroendocrinos, la acidificación del PH colónico y la relajación del tejido intestinal y estimulación de contracciones en el íleon. (Portincasa & Angelis, 2019)

Para poder comprobar los efectos beneficiosos que aportan los probióticos a personas intolerantes a la lactosa está abierto un ensayo clínico con 23 pacientes intolerantes que presentan síntomas persistentes. En el ensayo se miden los síntomas, el microbioma y el metaboloma antes y después de 30 días en un estudio cruzado doble ciego de forma aleatorizada en el que los pacientes toman un producto placebo (PL: paquetes similares que contienen maltodextrinas, maíz almidón, dióxido de silicio y sin probióticos) o un producto probiótico (ZR: 3 g como paquetes que contienen *Bifidobacterium longum* BB536 cuatro mil millones de UFC y *Lactobacillus rhamnosus* HN001 uno mil millones de UFC con vitamina B6 1.4 mg), dentro del mes de tratamiento. A continuación, tienen 15 días de lavado y otro mes de tratamiento después del cruce (figura 6). Los análisis se realizan en los días 0,30 45 y 75 incluyendo evaluaciones de los síntomas, microbiota fecal y adherencia al tratamiento mediante entrevistas a los pacientes. (Portincasa & Angelis, 2019)



**Figura 6. Diseño del ensayo cruzado y momento en el que se toman las evaluaciones clínicas.** Durante el periodo de reencuentro, los sujetos fueron aleatorizados para recibir probióticos (ZR: 3 g como paquetes que contienen *Bifidobacterium longum* BB536 cuatro mil millones de UFC, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 uno mil millones de UFC con vitamina B6 1.4 mg) o placebo (PL: paquetes similares que contienen maltodextrinas, maíz almidón, dióxido de silicio y sin probióticos). El estudio incluyó un primer período de un mes de tratamiento, seguido de 15 días de lavado y un segundo período de un mes de tratamiento después del cruce.LI: intolerante a la lactosa. Tomada de (Portincasa & Angelis, 2019)

En los resultados se pudo ver una disminución de la hinchazón y una mejora en el estreñimiento en pacientes tratados con ZR. Sin embargo, en el resto de síntomas no se vieron diferencias significativas entre pacientes tratados con ZR o PL. (Portincasa & Angelis, 2019) Por otro lado, al recoger muestras fecales de pacientes tratados con ZR o con PL, se pudo comparar las bacterias totales de cada uno y sus diferencias más significativas utilizando los datos de ARNr-16S. En la figura 7 se puede ver como la cantidad de proteobacterias fue mayor en muestras de pacientes tratados con ZR que en las de pacientes tratados con PL. Además de la abundancia de bifidobacterias en ZR, que fue de un 0,46% mientras que en PL fue de 0,22%, el tratamiento con ZR condujo a una cantidad mayor de varios géneros como *Slackia*, *Enterococcus* y *Thricoccus* en comparación con el tratamiento con PL. Por otro lado, en los pacientes tratados con ZR se ve una disminución de *Klesbiella*, *Serratia* y *Enterobacter* con respecto a los tratados PL. En cuanto al género *Lactobacillus* no se observa ninguna diferencia significativa entre ambos grupos. (Portincasa & Angelis, 2019)



**Figura 7. Proporciones relativas de las principales categorías taxonómicas en las muestras fecales de pacientes tratados con ZR o PL.** Figura tomada de (Portincasa & Angelis, 2019)

Después de ver la afectación en el microbioma fecal, se investigó la del metabolismo fecal viendo las diferencias entre los compuestos orgánicos volátiles fecales (COV) en el grupo ZR y el grupo PL. Los COV identificados en las muestras fecales son alcoholes, aldehídos, heterocíclicos aromáticos, hidrocarburos, cetonas, ácidos grasos de cadena corta y media, compuestos de azufre, ésteres y ésteres metílicos y terpenos. (figura 8; (Portincasa & Angelis, 2019)

Compuestos	ZR	PL	valor p
1-butanol	0 (0, 0)	11,22 (0, 12,58)	0,037
5-hepten-2-ol, 6-metil-	51,74 (5,98, 72,3)	30,81 (0,79, 39,28)	0,029
Fenol	4.12 (0, 8.56)	19,78 (3,48, 28,56)	0,048
1-hexadecanol	4.03 (0, 6.29)	8.17 (0, 13.94)	0,043
Ácido acético	44,53 (26,62, 63,82)	23,34 (7,72, 37,47)	0,042
Ácido propanoico, 2-metil-	29,78 (13,4, 45,04)	11,26 (0,71, 17,35)	0.009
Hexanal	5.81 (0, 13.22)	11,3 (2, 19,38)	0.009
2-Nonenal	5.38 (2.24, 8.9)	3.35 (0, 4.34)	0,045
Indolizina, 3-metil-	248,96 (87,94, 372,62)	99,53 (31, 93,91)	0,045
5-Hepten-2-One, 6-metil-310.76 (55.31, 396.75)	124.03 (19.91, 210.84)		0,048
D-limoneno	87,43 (11,19, 187,9)	483,68 (55,46, 804,44)	0,042

**Figura 8: Compuestos orgánicos volátiles (COV) en las muestras fecales de ZR y PL.**

Compuestos como ácido acético, ácido 2-metilpropanoico, nonenal, y indolizina 3-metil se ven significativamente más altos en heces de ZR y por el contrario alcoholes como 1-butanol, fenol y 1-hexadecanol y aldehídos como hexanal muestran mayor cantidad en las heces de PL. Figura tomada de (Portincasa & Angelis, 2019)

Una vez analizadas las diferencias entre ambos grupos tanto en la microbiota como en el microbioma fecal, se investigaron las correlaciones más significativas de los resultados con los síntomas de la intolerancia a la lactosa. (Rosenberg et al., 2017) Se ve que los géneros *Bifidobacterium*, *Stachia* y *Dialister* se correlacionan positivamente con ácido acético, ácido 2-metilpropanoico, D-limoneno y 2-nonanal, y el género *Lactobacillus* con ácido acético. Por el contrario, los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se correlacionan negativamente con fenol y la abundancia de estos géneros en las heces se correlaciona con hinchazones y dolores abdominales de pacientes. (Portincasa & Angelis, 2019)

En base a estos hallazgos en el ensayo clínico se resalta la importancia de los probióticos seleccionados y la vitamina B6 como tratamiento para aliviar los síntomas y la disbiosis intestinal en pacientes con intolerancia a la lactosa que padecen síntomas gastrointestinales funcionales persistentes a través de variaciones tanto en la composición microbiana como en el metabolismo relativo. (Rosenberg et al., 2017)

Finalmente, tras treinta días de tratamiento con *B. longum* BB536 y *L. rhamnosus* HN001 los pacientes manifestaron un cambio positivo en la composición microbiana intestinal. Este cambio también podría atribuirse a la ingesta de vitamina B6, cuya función en las vías metabólicas de los microbios ZR condujo a un aumento del género *Bifidobacterium*, asociado con la tolerancia a la lactosa y el alivio de síntomas persistentes en sujetos con intolerancia a la lactosa. (Portincasa & Angelis, 2019)

Un problema relativo de este ensayo sería su corta duración que se intenta compensar con el diseño cruzado que se lleva a cabo en el protocolo. Sin embargo, en un futuro cercano deberían abordarse ensayos más largos al respecto. (Portincasa & Angelis, 2019)

## **5. CONCLUSIONES**

1. La intolerancia a la lactosa es un trastorno que sufre el 80% de la población en mayor o menor grado y que ocasiona varias alteraciones en la flora bacteriana.
2. La intolerancia a la lactosa no solo depende de la baja expresión de la enzima lactasa sino también de la cantidad de lactosa ingerida y que llega al colon, la capacidad fermentativa de la flora intestinal y de la motilidad gastrointestinal.
3. Una persona intolerante a la lactosa tiene la microbiota intestinal modificada dando lugar a un mayor riesgo de sufrir trastornos asociados al intestino y empeorar la fisiología gastrointestinal.
4. Para el manejo clínico y dietético de la intolerancia a la lactosa debemos basarnos en el equilibrio presente en el colon entre la capacidad de fermentación y eliminación de la lactosa mal digerida.
5. Los probióticos tomados en cantidades adecuadas exhiben propiedades beneficiosas para el intolerante a la lactosa como el alivio de los síntomas clínicos, la mejora de la flora gastrointestinal y el fortalecimiento del sistema inmune, destacando entre las cepas más beneficiosas *Bifidobacterium Longum* y *Lactobacillus rhamnosus*.
6. Tras la realización de este trabajo y la lectura de los múltiples ensayo clínicos que están a día de hoy en proceso, el camino que nos puede llevar a dar con un posible tratamiento para la intolerancia a la lactosa y la consecuente complicación que da lugar en la microbiota reside en la suplementación de probióticos y prebióticos actuando en sinergia.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

- Agustina, R., W. Lukito, A. Firmansyah, H. N. Suhardjo, D. Murniati, and J. Bindels. 2007. The effect of early nutritional supplementation with a mixture of probiotic, prebiotic, fiber and micronutrients in infants with acute diarrhea in Indonesia. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 16 (3):435–442.
- Amiri M, Diekmann L, von Köckritz-Blickwede M, Naim HY. The diverse forms of lactose intolerance and the putative linkage to several cancers. Vol. 7, *Nutrients*. MDPI AG; 2015. p. 7209–30.
- Arnold JW, Simpson JB, Roach J, Bruno-Barcena JM, Azcarate-Peril MA. Prebiotics for lactose intolerance: Variability in galacto-oligosaccharide utilization by intestinal *Lactobacillus rhamnosus*. *Nutrients*. 2018;10(10).
- Asociación de intolerantes a la lactosa España (ADILAC). Métodos de diagnóstico - Lactosa [Internet]. Available from: <https://lactosa.org/la-intolerancia/metodos-de-diagnostico/>
- Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(3):E367–75.
- Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):151–67.
- Bouvier, M., S. Meance, C. Bouley, J. L. Berta, and J. C. Grimaud. 2001. Effects of consumption of a milk fermented by the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on colonic transit times in healthy humans. *Bioscience and Microflora* 2001; 20:43–48.
- Cappello G, Marzio L. Rifaximin in patients with lactose intolerance. *Dig Liver Dis*. 2005;37(5):316–9.
- Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):1052–7.
- Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. *Nutrients*. 2015;7(9):8020–35.

- Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(Suppl 2):18–25.
- Dokhane N, Lippi GL. Faster modulation of single-mode semiconductor lasers through patterned current switching: Numerical investigation. *IEE Proc Optoelectron.* 2004;151(2):61–8.
- Florent C, Flourie B, Leblond A, Rautureau M, Bernier I-i, Rambaud i-C. Influence of chronic lactulose ingestion on the colonic metabolism of lactulose in man (an in vivo study). *J Clin Invest* 1985;75:608-13.
- Fooladi AAI, Hosseini HM, Nourani MR, Khani S, Alavian SM. Probiotic as a novel treatment strategy against liver disease. *Hepat Mon.* 2013;13(2):1–12.
- Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD). Enfermedades y Síntomas. Intolerancia a la lactosa [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/enfermedades-digestivas-y-sintomas/intolerancia-lalactosa/>
- Gil P. Intolerancia a la Lactosa: una Patología Emergente. *Soc Española geriatría y Gerontol.* 2013;28.
- Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. *J Clin Invest.* 1989;84(4):1056–62.
- He T, Priebe MG, Zhong Y, Huang C, Harmsen HJM, Raangs GC, et al. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. *J Appl Microbiol.* 2008;104(2):595–604.
- He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJM, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(8):541–7.
- Herbrecht, R., and Y. Nivoix. 2005. *Saccharomyces cerevisiae* Fungemia: An Adverse Effect of *Saccharomyces boulardii* Probiotic Administration. *Clinical Infectious Diseases* 40 (11):1635–1637
- Hertzler SR, Savaiano DA. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):232–6.

- Ignorosa Arellano K, Loredó Mayer A, Cervantes Bustamante R, Zárate Mondragón F, Montijo Barrios E, Toro Monjaraz E, et al. Absorción intestinal deficiente de lactosa; actualidades en pediatría. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas*. 2017;
- Jiang, T., A. Mustapha, and D. A. Savaiano. 1996. Improvement of lactose digestion in humans by ingestion of unfermented milk containing *Bifidobacterium longum*. *Journal of Dairy Science* 79 (5):750–757.
- Johnson JR, Wing S. External versus internal triggering of substorms: An information-theoretical approach. *Geophys Res Lett*. 2014;41(16):5748–54.
- Ketvertis K, Deramo M, Merenstein JH, Amico FD. New research findings that are changing clinical practice Do probiotics reduce adult lactose intolerance ? 2005;613–20.
- Levri, K. M., K. Ketvertis, M. Deramo, J. H. Merenstein, and F. D’amico. 2005. Do probiotics reduce adult lactose intolerance. *Journal of Family Practice* 54 (7):613–620.
- Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective. *Br J Nutr*. 2002;88(S1):s51–7.
- Mustapha, A., T. Jiang, and D. A. Savaiano. 1997. Improvement of lactose digestion by humans following ingestion of unfermented acidophilus milk: influence of bile sensitivity, lactose transport, and acid tolerance of *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Dairy Science* 80 (8):1537–1545
- Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019;59(11):1675–83. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425977>
- Pawłowska K, Umławska W, Iwańczak B. Prevalence of lactose malabsorption and lactose intolerance in pediatric patients with selected gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(5):863–71.
- Perman JA, Modler S, Olson AC. Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora. *J Clin Invest* 1981;67:643-50.
- Pina DI, Llach XB, Ariño-Armengol B, Iglesias VV. Prevalence and dietetic management of mild gastrointestinal disorders in milk-fed infants. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):248–54.

- Portincasa P, Angelis M De. rhamnosus on Gut Microbiota in Patients with Lactose Cross-Over Study. :1–15.
- Reilly KJ, Rombeau JL. Metabolism and potential clinical applications of short-chain fatty acids. Clin Nutr [Internet]. 1993;12:S97–105. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614\(09\)90016-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0261-5614(09)90016-4)
- Rizkalla, S. W., J. Luo, M. Kabir, A. Chevalier, N. Pacher, and G. Slama. 2000. Chronic consumption of fresh but not heated yogurt improves breath-hydrogen status and short-chain fatty acid profiles: a controlled study in healthy men with or without lactose maldigestion. American Journal of Clinical Nutrition 72 (6):1474–1479.
- Rosenberg, J.; Ischebeck, T.; Commichau, F.M. Vitamin B6 metabolism in microbes and approaches for fermentative production. Biotechnol. Adv. 2017, 35, 31–40
- Saltzman, J. R., R. M. Russell, B. Golner, S. Barakat, G. E. Dallal, and B. R. Goldin. 1999. A randomized trial of Lactobacillus acidophilus BG2FO4 to treat lactose intolerance. American Journal of Clinical Nutrition 69 (1):140–146.
- Santosa S, Farnworth E, Jones PJH. Probiotics and their potential health claims. Nutr Rev. 2006;64(6):265–74.
- Seo YS, Lee H, Kim Y, Park H. Dietary Carbohydrate Constituents Related to Gut Dysbiosis and Health. 2020;
- Suarez F, Levitt M. Lactose malabsorption and diarrhea. Nutrition. 1997;13(1):53–4.
- Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. N Engl J Med. 1995;333(1):1–4.
- Szilagyi A, Cohen A, Vinokuroff C, Ahmad D, Nathwani U, Yesovitch S. Deadaption and readaptation with lactose, but no cross-adaptation to lactulose: A case of occult colonic bacterial adaptation. Can J Gastroenterol. 2004;18(11):677–80.
- Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. Nutrients. 2018;10(12).

- Ten Bruggencate SJM, Bovee-Oudenhoven IMJ, Lettink-Wissink MLG, Van der Meer R. Dietary Fructooligosaccharides Increase Intestinal Permeability in Rats. *J Nutr.* 2005;135(4):837–42
- Trujillo EA, Ballesteros RA, Juanes De Toledo B, Ángeles M, Bravo P, Atención AB, et al. Atención primaria.
- Ugidos-Rodríguez S, Matallana-González MC, Sánchez-Mata MC. Lactose malabsorption and intolerance: a review. *Food Funct.* 2018;9(8):4056–68.
- Vesa, T. H., R. A. Korpela, and T. Sahi. 1996. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. *American Journal of Clinical Nutrition* 64:197–201
- Zhong Y, Huang CY, He T, Harmsen HM. Efecto de los probióticos y el yogurt sobre la microflora del colon en sujetos con intolerancia a la lactosa. *Wei Sheng yan jiu = Revista de Investigación de Higiene.* Septiembre de 2006; 35 (5): 587-591