

## **DEFICIENCIA DE LACTASA: FRECUENCIA, MODO DE HERENCIA E IMPLICACIONES PRACTICAS<sup>1</sup>**

*Rubén Lisker<sup>2</sup>*

**Instituto Nacional de la Nutrición,  
México, D. F., México**

Desde hace más de seis años hemos venido trabajando sobre distintos aspectos de la deficiencia de lactasa intestinal, y en esta presentación se resumen los resultados obtenidos. Conviene aclarar, desde ahora, que nos referiremos principalmente a la llamada deficiencia primaria de lactasa de tipo adulto, situación muy común en nuestra especie, al igual que en el resto de los mamíferos. Puede afirmarse que, salvo en los blancos de extracción noreuropea (1) y algunos otros grupos étnicos (2, 4), la mayor parte de la población adulta (se es adulto a este respecto entre los 6 y 16 años) mundial es deficiente en esta enzima.

Existen varios métodos para identificar la presencia de la deficiencia en lactasa, y nosotros hemos usado un método indirecto denominado "prueba de tolerancia a la lactosa" (PTL), que consiste en medir la concentración de glucosa sanguínea antes y 15 y 30

---

Manuscrito recibido: 9-29-80.

- 1 Conferencia Magistral dictada ante el V Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, celebrada en Puebla, México, del 9 al 14 de agosto de 1980.
- 2 Departamento de Genética, Instituto Nacional de la Nutrición, San Fernando y Viaducto Tlalpan, México 22, D. F., México.

minutos después de administrada una carga de lactosa. Cuando la glicemia aumenta 25 mg/dl o más, se clasifica al individuo como con actividad enzimática elevada (recordemos que la lactasa desdobra a la lactosa en glucosa y galactosa), e incrementos menores de 20 mg/100 ml indican baja actividad enzimática y en el resto del escrito, nos referiremos a quienes están en esta situación como "deficientes". El método empleado no es el más adecuado, ya que brinda una proporción no despreciable de resultados falsos positivos y falsos negativos; sin embargo, es satisfactoria para estudios epidemiológicos y, por otra parte, es fácil de realizar en trabajos de campo.

Desde el inicio de nuestra investigación nos propusimos responder a tres preguntas: 1) ¿cuál es la frecuencia de la deficiencia en México? 2) ¿es de etiología hereditaria?, y 3) ¿cuál es su trascendencia en el hábito y capacidad de consumo de leche? Lo que sigue contesta estas interrogantes y plantea cuál es el estado del conocimiento en este campo.

En relación a la frecuencia de la deficiencia de lactasa en México, hemos demostrado en varios trabajos, realizados en diversas poblaciones, que alrededor de 80% de la población presenta dicha deficiencia (5, 6). En forma similar, tanto nosotros como otros grupos interesados en este campo han demostrado a satisfacción (7-9) que la deficiencia se hereda en forma autosómica recesiva, contradiciendo claramente la hipótesis previa prevalente de que se trataba de una característica adquirida.

En relación a los hábitos de ingestión de leche (10), comparamos la frecuencia de sujetos con y sin deficiencia de lactasa en dos grupos de personas. El primero estuvo formado por 94 adultos que decían ingerir más de 750 ml de leche diariamente y el segundo, por 67 individuos que no tomaban leche por intolerancia gastrointestinal. Cuarenta y cuatro por ciento de los primeros presentaron una actividad enzimática deficiente en contraposición a 88% de los segundos, siendo la diferencia altamente significativa. En otro estudio similar, se investigaron 192 niñas huérfanas cuyo promedio de edad era de 8.7 años. En la institución que las ha amparado, se les ofrece diariamente 250 ml de leche por la mañana y la misma cantidad durante la cena. Se supone que todas deben de tomar su dotación completa de leche, pero esto no sucede en la realidad, y se logró dividir las en tres subgrupos: a) las que toman menos de 500 ml diarios; b) las que toman los 500 ml por día; y c) las que toman más de 500 ml por día. La proporción de personas deficientes en lactasa fue de 55.3%, 65.8% y 80.9%, res-

tivamente; sin embargo, las diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

Fundados en estos estudios concluimos que la deficiencia de lactasa no impide, en la mayoría de las personas la ingestión de 500 ml de leche si se ofrece en dos tomas separadas por un intervalo de 12 hr, pero que dicha deficiencia sí interviene en definir hábitos extremos de ingestión láctea. Esta conclusión se consideró como tentativa, en vista de que desconocíamos lo confiable de los datos obtenidos en relación a los hábitos de consumo de leche. Por este motivo, se acordó realizar una serie de experimentos en los que se pudiera constatar con precisión la cantidad de leche ingerida por los participantes en la investigación.

El primero de esta serie de estudios (11) se llevó a cabo en 200 adultos sanos, a quienes se les dio durante cuatro días consecutivos, si no manifestaban intolerancia gastrointestinal, las siguientes cantidades de leche: 250 ml (día 1), 500 ml (día 2), 750 ml (día 3) y 1000 ml (día 4). En caso de intolerancia gastrointestinal, con cualquier cantidad de leche, en vez de incrementarse la cantidad al día siguiente, se administró la misma que había producido molestias, pero dividida en dos dosis iguales separadas por un intervalo de 8 horas. Terminada esta fase del estudio, se realizó una PTL en todos los participantes. La evaluación de los síntomas gastrointestinales después de cada dosis de leche se hizo 6 horas después de su administración. Se consideró la sintomatología como grave en el caso de que: a) hubiese diarrea; y b) si se obtenía una puntuación de 4 + o más sumando la magnitud del dolor abdominal, meteorismo y flatulencia presentes. A cada síntoma se le asignó la cifra 1 + si ligero, 2 + si moderado y 3 + si grave.

De los sujetos deficientes, 75% acusaron sintomatología intestinal grave después de la ingestión de leche; 5.3% con 250 ml, 28.2% con 500 ml, 26.0% con 750 ml y 15.3% con 1 lt. De los sujetos suficientes, únicamente el 7.3% tuvieron síntomas con la ingestión de leche. Noventa por ciento de los individuos deficientes que presentaron sintomatología después de la ingestión de leche, toleraron sin problema la misma cantidad al día siguiente, al dividirla en dos tomas, probando así que la tolerancia intestinal a la leche tiene relación con la cantidad ingerida en un momento dado. Esta investigación puede ser objeto de crítica, dado que el estudio no fue doble ciego y la subjetividad del investigador y/o de los sujetos experimentales puede haber influido en los resultados. En vista de esa posibilidad, se planearon los estudios doble ciego que a continuación relatamos.

Se investigaron inicialmente tres poblaciones: a) 150 adultos de buena condición socioeconómica de la ciudad de México (12); b) 240 niños de 5 a 13 años de una comunidad rural en el estado de Morelos que en su mayor parte, pertenecen a un estrato socioeconómico bajo (13), y c) 101 niñas internadas en un orfanato en que reciben buena alimentación, viven bajo condiciones higiénicas muy favorables y tienen acceso a atención médica eficiente (13).

En el caso de los adultos, durante 3 días consecutivos se les dio 250 ml de tres leches diferentes; una, sin lactosa, otra con una concentración de 5 g<sup>o</sup>/o de lactosa (normal), y la tercera enriquecida con lactosa a una concentración de 15 g<sup>o</sup>/o. Seis horas después de ingerida la leche, se entrevistó a los participantes en el estudio para conocer su reacción a la leche usando el mismo criterio a que antes hicimos referencia, a fin de valorar la magnitud de la sintomatología, en caso de existir. La secuencia individual de leches se determinó por números aleatorios, y su codificación estuvo a cargo de colaboradores que no intervinieron en la investigación. Terminada esta fase se realizó una PTL en los participantes.

En el caso de la población rural de niños, el diseño del estudio fue muy similar, difiriendo en los siguientes puntos: a) antes de administrar las leches se hizo un interrogatorio detallado a cada participante en cuanto a una serie de datos médicos y no médicos, incluyendo la presencia de diarrea, dolor abdominal, meteorismo y flatulencia; b) las leches se dieron cada tercer día, utilizando el día intermedio para interrogar a los participantes sobre la sintomatología presente el día previo; y c) no se realizó PTL. En los cuestionarios, además de interrogar sobre los posibles efectos de la ingestión de leche, se preguntó en lo referente a síntomas independientes a ello, tales como cefalea, artralgias y otros, con el propósito de que los sujetos experimentales no se dieran cuenta de qué era lo que a nosotros nos interesaba. El grupo de niñas urbanas se estudió en forma idéntica al anterior, salvo por el hecho de que se omitió la leche enriquecida con lactosa y en su lugar se hizo un interrogatorio adicional, que denominamos estudio control, cuatro días después de administrada la segunda leche y sin proporcionar ninguna el día anterior.

Entre los adultos, la leche libre de lactosa prácticamente no produjo sintomatología alguna en sujetos deficientes y suficientes; la leche usual produjo sintomatología severa en 1.90/o de los individuos suficientes y 16.50/o de los deficientes; en cambio, la leche enriquecida con lactosa produjo síntomas severos en 3.80/o de los

suficientes y 71.10/o de los deficientes. Las diferencias fueron altamente significativas, con una  $P < 0.0001$ . Comprobamos, además, que los síntomas producidos por las diferentes leches no dependían de sus diferencias en osmolaridad sino de la cantidad de lactosa presente.

Estos resultados se observan en la Figura 1, donde no se diferencia a los adultos en suficientes e insuficientes, sino que se presentan juntos a fin de hacerlos comparables con los resultados de las poblaciones infantiles investigadas, y que también se presentan en la misma Figura. En la población rural, al igual que en los adultos, las diferencias observadas son altamente significativas, en cuanto a la producción de síntomas por las tres leches. Sin embargo, los resultados difieren de los adultos, ya que la proporción de individuos asintomáticos con la leche sin lactosa fue únicamente de 50/o en los niños en contraposición a 99/o en los adultos. En el caso de las niñas urbanas, las diferencias entre los síntomas producidos por las leches sin lactosa y la usual, son significativas.

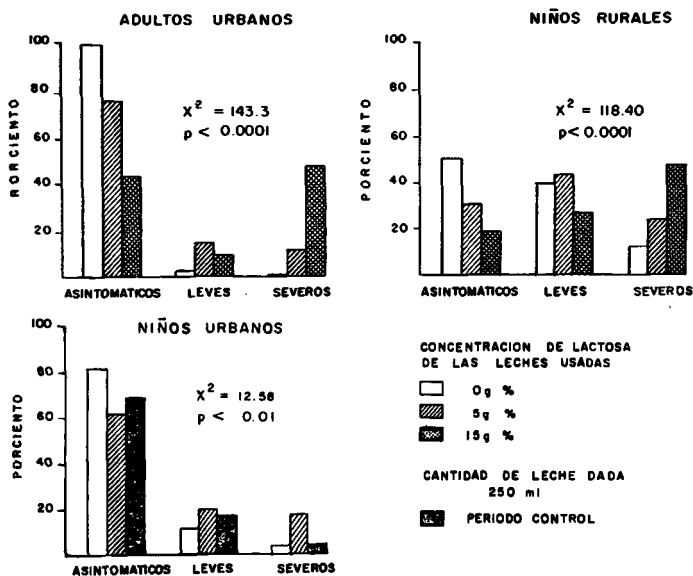


FIGURA 1

Respuesta clínica a la administración de tres tipos de leche en adultos urbanos, niños rurales y niños urbanos

La proporción de asintomáticos con la primera es de 830/o, cifra intermedia entre lo observado en los adultos y en los niños rurales. Es importante destacar como en el llamado período control de este último grupo, en el que no se dio leche el día previo, la proporción de asintomáticos no aumentó en contraste con lo observado con la leche sin lactosa y que la proporción de niñas con síntomas leves y graves fue muy similar a la determinada con la leche sin lactosa.

Es de interés destacar, asimismo, que no hubo diferencias significativas en la frecuencia de los síntomas no relacionados con los gastrointestinales, después de la toma de los tres tipos de leche. Esto se investigó en los niños y valida la utilidad del interrogatorio utilizado.

Los resultados anteriores, en particular los de las niñas urbanas sugieren que: a) por motivos ajenos a la intolerancia clínica a la leche, estos niños presentaban los síntomas propios de tal situación; y b) que la leche sin lactosa no aumenta la frecuencia de esta sintomatología "base". A continuación presentaré con cierto detalle un trabajo aún no publicado que busca confirmar las observaciones anteriores. Se investigaron 136 niños de ambos sexos de una población rural del estado de México, en el que se realizó un estudio muy similar al de las urbanas, dándoseles en días diferentes 250 ml de leche sin lactosa y 250 ml de leche con contenido usual de lactosa. Además, a cada niño se le sometió a un período control en que se le aplicó el mismo interrogatorio que el usado después de la administración de las leches, pero sin haberseles dado ésta el día previo.

En vista de que los resultados no revelaron diferencia entre varones y mujeres, en la Tabla 1 se exponen los datos de todo el grupo estudiado. Según se observa, la proporción de asintomáticos es significativamente mayor después de la ingestión de leche sin lactosa que después de la leche con lactosa, y lo contrario ocurre en relación a los síntomas fuertes. Por otro lado, no hay diferencia significativa en la proporción de individuos con síntomas leves. Si se analizan por separado los 56 individuos cuyo período control fue asintomático, se aprecia que en ellos persisten las diferencias significativas entre los dos tipos de leche; lo mismo ocurre en los 80 niños cuyo período control fue clasificado como con síntomas leves o fuertes. Por otra parte, tanto en el caso de la leche sin lactosa como con lactosa, el número de sujetos asintomáticos fue significativamente mayor en el grupo que tuvo un período control asintomático que en el resto, 80.30/o en contraste con 32.50/o

TABLA 1

RESPUESTA CLINICA DESPUES DE LA INGESTION DE LOS DOS TIPOS DE LECHE Y DURANTE EL PERIODO CONTROL

Respuesta clínica	Leche				Período control		X <sup>2</sup> * 1	P
	Sin lactosa		Con lactosa		No.	o/o		
	No.	o/o	No.	o/o				
Asintomáticos	71	52.2	47	34.6	56	41.2	8.6	< 0.01
Con síntomas leves	40	29.4	46	33.8	44	32.3	0.6	> 0.70
Con síntomas fuertes	25	18.4	43	31.6	36	26.5	6.3	< 0.02
<b>Total</b>	<b>136</b>	<b>100.0</b>	<b>136</b>	<b>100.0</b>	<b>136</b>	<b>100.0</b>		

\* El estadístico Chi<sup>2</sup> compara la distribución de pacientes asintomáticos (1a línea), pacientes con síntomas leves (2a línea) y pacientes con síntomas fuertes (3a línea) después de la ingestión de los dos tipos de leche.

para la leche sin lactosa, y 58.90/o versus 17.50/o para la leche con lactosa. Lo anterior se observó para el número de personas con síntomas fuertes, 12.50/o contra 45.00/o en el caso de la leche sin lactosa, y 28.60/o versus 47.60/o para la leche usual. Durante los interrogatorios se obtuvo el dato de que 21 niños eliminaron parásitos por el ano una o más veces durante la semana de estudio. Además, al comparar la respuesta clínica a ambas leches en estos sujetos, se pudo observar que las diferencias significativas entre ellas desaparecían, habiendo 28.60/o de personas asintomáticas después de ingerir leche sin lactosa, y 9.60/o en el caso de la leche usual. Con ambas leches, la proporción de individuos asintomáticos fue significativamente menor al nivel del 10/o en estos 21 niños que en el resto del grupo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los interrogadores en lo que se refiere a los resultados de sus interrogatorios; tampoco influyó en los resultados de las respuestas clínicas a las leches y el período control, el lugar (primero, segundo o tercero) que ocuparon en el estudio. La Tabla 2 muestra que no hubo diferencias significativas en la frecuencia de tos, vómitos, artralgia, cefalea y palpitations, tanto después de la ingestión de ambas leches como después del período control.

Los resultados de los cultivos de ambas leches en todas las ocasiones en que se administraron, indicaron que no estaban contaminadas.

Es evidente (Tabla 1) que hubo un mayor número de individuos asintomáticos después de la ingestión de la leche sin lactosa que después de la leche usual, y que el número de sujetos con síntomas fuertes después de la primera que de la segunda, fue menor. Ambas diferencias son estadísticamente significativas y comprueban resultados previos a este respecto (12-14). Cabe hacer notar que las diferencias arriba señaladas continúan observándose, independientemente del hecho que durante el período control los individuos hayan o no manifestado síntomas. Sin embargo, al comparar la sintomatología existente con la leche sin lactosa y la usual según los sujetos hubiesen tenido o no síntomas durante el período control, se observó una notoria diferencia: en efecto, la proporción de individuos asintomáticos con ambas leches, fue mucho mayor en las personas cuyo período control fue también asintomático. Este hallazgo sugiere que los niños con período control positivo padecían de algún tipo de problema gastrointestinal en la semana de estudio, lo que afectó la respuesta clínica presente después de la ingestión de las leches. Un claro ejemplo de lo dicho lo

TABLA 2

**NUMERO DE SUJETOS CON TOS, VOMITOS, ARTRALGIAS,  
CEFALEA Y PALPITACIONES DESPUES DE LA ADMINISTRACION  
DE LAS DOS LECHES Y DEL PERIODO CONTROL**

Síntomas	No. de sujetos con síntomas después de			$X^2_2^*$	P >
	Leche SL	Leche CL	Control		
Tos	56	58	47	2.11	0.30
Vómito	27	22	26	0.68	0.70
Artralgia	50	47	53	0.56	0.70
Cefalea	39	44	41	0.44	0.70
Palpitaciones	66	68	63	0.37	0.80

SL= Sin lactosa, CL = Con lactosa.

\* El estadístico  $Chi^2$  compara la presencia y ausencia de los síntomas especificados en cada línea bajo dos regímenes de la ingesta de leche y un control.

constituye el grupo de niños que expulsaron parásitos por el ano durante el lapso en que se realizó la investigación, y en quienes se perdió la diferencia en la respuesta a los dos tipos de leche.

Los datos anteriores sugieren fuertemente la existencia de dos factores que intervinieron en el presente estudio, en cuanto a si un sujeto manifestó síntomas después de la ingestión de leche. Estos son: 1) la concentración de lactosa presente en la misma (Tabla 1); y 2) la existencia de factores adicionales capaces de producir los mismos síntomas, y plausibles de detectar por medio de los períodos control. Este hallazgo de hecho fue sorprendente, o sea que a pesar de la muy elevada frecuencia de sujetos con síntomas gastrointestinales durante el período control, haya sido posible demostrar diferencias a este respecto entre los dos tipos de leche. Esto, sin embargo, confirma lo encontrado por nosotros en estudios previos (12, 13).

Conviene señalar que desconocemos la causa de la elevada frecuencia de síntomas gastrointestinales en estos pacientes. No es difícil suponer que los padecimientos que los causan hayan provocado deficiencia secundaria de lactosa en un número variable de los individuos estudiados. Por lo tanto, es posible que el número

total de deficientes en la población estudiada, haya sido mayor que lo esperado, de alrededor de 75<sup>o</sup>/o, por extrapolación de otros estudios realizados en México (5, 8).

Resulta crítico en la interpretación de este estudio el hecho de que el interrogatorio sea confiable ya que, siendo los síntomas de naturaleza subjetiva, podría haber lugar a muchos problemas al respecto. Es necesario hacer énfasis en el hecho que el estudio fue doble ciego y, por lo tanto, ni el sujeto experimental ni el interrogador sabían qué leche estaba siendo tomada y, por otro lado, el que no haya influido el interrogador ni el lugar de la toma de las leches o del período control en los resultados, y sobre todo, que no existiesen diferencias significativas en la frecuencia de tos, vómito, artralgiás, cefalea y palpitaciones (Tabla 2), después de la administración de las leches y del período control. Así, todos estos factores validan la confiabilidad del interrogatorio utilizado y, por ende, fortalecen la interpretación de los resultados obtenidos.

En relación a la pregunta ¿Cuál es la frecuencia de sujetos con síntomas gastrointestinales después de la ingestión de 250 ml de leche? debe señalarse que, dada la muy alta frecuencia de síntomas gastrointestinales observada en el período control, la población estudiada no es la adecuada para contestar dicha pregunta. Sin embargo, utilizando los datos del período control y habiendo ya hecho énfasis en la confiabilidad del interrogatorio podemos abordar el problema de dos formas: a) considerar únicamente a aquellos niños con período control asintomático (Tabla 2) en cuyo caso habría que señalar que 41.1<sup>o</sup>/o de los niños manifestaron síntomas después de ingerir 250 ml de leche; y b) restar al 65.4<sup>o</sup>/o de niños asintomáticos que consumieron la leche usual (Tabla 1) el 58.8<sup>o</sup>/o con síntomas del período control, lo que nos da una cifra de 6.6<sup>o</sup>/o. No es posible decidir en definitiva cuál de estas dos cifras se aproxima más a la verdad.

Existe en la literatura una gran confusión sobre el asunto que hemos tratado. Los ejemplos extremos son trabajos en que se informa que 75<sup>o</sup>/o de los deficientes presentan dicha sintomatología con la ingestión de 12 g de lactosa (15), mientras que otros notifican 0<sup>o</sup>/o de sujetos sintomáticos con la misma dosis (16, 17). Nosotros hemos encontrado, en México, que la proporción de personas sintomáticas al ingerir 250 ml de leche (que contienen 12.5 g de lactosa), fluctúa entre 14.5<sup>o</sup>/o (11) y 37<sup>o</sup>/o (12); una cifra intermedia fue descrita por Woteki, Veser y Young (18) en niños méxico-americanos. Hay varios motivos que probablemente explican estas diferencias: a) algunos investigadores administran lactosa

diluida en agua, mientras que otros usan leche, y esto probablemente significa diferencias en la velocidad del vaciado gástrico; b) son muy pocos los estudios doble ciego; c) ninguno incluye un periodo control, excepto el nuestro. Ello resulta crítico dada la subjetividad de los datos recogidos, las diferencias socioculturales en los grupos investigados, y las diferencias metodológicas en lo que a la recolección de los datos se refiere.

#### AGRADECIMIENTO

El estudio comentado en esta presentación fue parcialmente financiado por el proyecto BCPCALNAL 790128 del CONACYT. El autor agradece la eficiente labor secretarial de la Sra. María Luisa Navarrete.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Johnson, J., N. Kretchmer & F. Simoons. Lactose malabsorption: its biology and history. *Adv. Pediat.*, **21**: 197, 1974.
2. Rab, S. & A. Bascer. High intestinal lactase concentration in adult Pakistanis. *Brit. Med. J.*, **1**: 436, 1976.
3. Murthy, M. & J. Haworth. Intestinal lactase deficiency among East Indians. *Am. J. Gastroenterol.*, **53**: 296, 1970.
4. Kretchmer, N., O. Ransome-Kuti, R. Horwitz, C. Dungy & W. Alakija. Intestinal absorption of lactose in Nigerian ethnic groups. *Lancet*, **2**: 392, 1971.
5. Lisker, R., G. López-Habib, M. Daltabuit, I. Rostenberg & P. Arroyo. Lactase deficiency in a rural area of Mexico. *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**: 756, 1974.
6. Lisker, R., G. López-Habib, A. Mora & A. Pitol. Correlation in the diagnosis of intestinal lactase deficiency between the radiological method and the lactose tolerance test. *Rev. Invest. Clin. (México)*, **27**: 1, 1975.
7. Shai, T., M. Isokoski, J. Jussila, K. Launiala & K. Pyorala. Recessive inheritance of adult type lactose malabsorption. *Lancet*, **2**: 823, 1973.
8. Lisker, R., B. González & M. Daltabuit. Recessive inheritance of the adult type of intestinal lactase deficiency. *Am. J. Human Genet.*, **27**: 662, 1975.
9. Ransome-Kuti, O., O. Kretchmer, J. Johnson & J. Gribble. A genetic study of lactose digestion in Nigerian families. *Gastroenterol.*, **68**: 431, 1975.

10. Lisker, R. & A. Meza-Calix. Intestinal lactase deficiency and milk drinking habits. *Rev. Invest. Clin. (México)*, **28**: 109, 1976.
11. Lisker, R., L. Aguilar & C. Zavala. Intestinal lactase activity and milk drinking capacity in the adult. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 1499, 1978.
12. Lisker, R. & L. Aguilar. Double-blind study of milk lactose intolerance. *Gastroenterol.*, **74**: 1283, 1978.
13. Lisker, R., L. Aguilar, J. Cravioto & I. Laris. Double-blind study of milk lactose intolerance in a group of rural and urban children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 1049, 1980.
14. Jones, O., M. Lathan, F. Kosikowsky & G. Woodward. Symptom response to lactose reduced milk in lactose intolerant adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**: 633, 1976.
15. Bedine, M. & T. Bayless. Tolerance to small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. *Gastroenterol.*, **65**: 735, 1973.
16. Garza, C. & N. S. Scrimshaw. Relationship of lactose intolerance to milk intolerance in young children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**: 192, 1976.
17. Rorick, M. & N. S. Scrimshaw. Comparative tolerance of elderly from different ethnic background to lactose-containing and lactose-free dairy drinks: a double-blind study. *J. Gerontol.*, **34**: 191, 1979.
18. Woteki, C., E. Veser & E. Young. Lactose malabsorption in Mexican American children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**: 19, 1976.