

Intolerancia a la lactosa

La lactasa es una disacaridasa que desdobla específicamente la lactosa de la leche en sus monosacáridos componentes, la glucosa y la galactosa que consecuentemente son absorbidos a nivel del yeyuno. La lactosa que pasa al colon es desdoblada por la β -galactosidasa, una enzima de la flora bacteriana normal, y al carecer el colon de los sistemas de transporte para la glucosa y la galactosa, estas son metabolizadas por las bacterias de la misma flora a ácidos orgánicos de cadena corta (3-4 carbonos), con la producción concomitante de gas hidrógeno (H₂), con la consecuente diarrea osmótica y sus signos acompañantes de dolor abdominal, borborigmos y flatulencia, lo cual conforma el cuadro clínico de la **intolerancia a la lactosa**. Variaciones en la composición del microbioma intestinal, pueden explicar en parte las diferencias individuales en las manifestaciones clínicas ante ingestas de cantidades similares de lactosa.

La intolerancia a la lactosa se debe en principio a una disminución o ausencia de la actividad de la lactasa. La enzima se encuentra integrada a la membrana del enterocito en el borde en cepillo del epitelio del yeyuno, lo cual dificulta la medición directa de su actividad en la práctica ante la necesidad de obtener una biopsia. De hecho, la medición del H₂ en el aire espirado es la forma más práctica hasta ahora, de estimar la actividad de la lactasa en la clínica. La adición de una prueba de tolerancia a la lactosa con medición de la glucosa sanguínea aumenta significativamente la confiabilidad de los resultados.

En medicina, usualmente se clasifica la deficiencia de lactasa en **primaria y secundaria**. Se considera **deficiencia secundaria de la lactasa** a la actividad decreciente de la enzima que resulta del daño en el epitelio intestinal provocado por trastornos inflamatorios como la enfermedad de Crohn, por diarreas de origen infeccioso o por desnutrición. En el presente editorial no nos referimos a la deficiencia secundaria de la lactasa.

Los textos de medicina generalmente refieren el diagnóstico de **deficiencia primaria de la lactasa** o **hipolactasia del adulto**, a la disminución o ausencia de la actividad de la lactasa en el adulto “determinada genéticamente”. Esta entidad es el objeto de nuestro análisis, partiendo de aspectos **mecánicos** o **proximales** y de aspectos **evolutivos** o **distales** que permiten replantear lógicamente el significado en la clínica de la llamada deficiencia primaria de la lactasa del adulto o hipolactasia del adulto.

De manera estricta, debe considerarse como deficiencia primaria de la lactasa a la **enfermedad metabólica hereditaria** en la cual el individuo nunca presenta actividad de lactasa. Este raro **error congénito del metabolismo** obedece a mutaciones en la región codificante del gen de la lactasa. Tampoco nos referimos a esta entidad en el presente editorial.

Después del período de lactancia, la lactasa va perdiendo de forma progresiva su actividad, la cual, en términos prácticos, desaparece en la niñez temprana; esto se conoce como **no persistencia de la lactasa (NPL)** o **restricción de la lactasa**, fenómeno presente también en otros mamíferos, al no encontrarse históricamente leche después de la ablactación, por lo que se considera el **fenotipo ancestral normal**. La NPL se encuentra en un 65 % de la población humana mundial. Sin embargo, algunas poblaciones notablemente caucásicas noreuropeas y norteamericanas, mantienen la capacidad de metabolizar la lactosa después del período de lactancia por el resto de la vida, lo que se conoce como **persistencia de la lactasa (PL)** presente solo en los humanos. El mecanismo molecular que resulta de llevar a la NPL no está bien establecido; evidencia indirecta sugiere un cambio epigenético que resulta en la inactivación del gen de la enzima. El mecanismo molecular de la PL se ha identificado de manera más precisa, como una mutación en la región reguladora *enhancer* o intensificadora de la actividad del gen de la lactasa. La mutación se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante. Se han identificado otras mutaciones según la zona geográfica, que sin embargo por lo general se presentan en la misma región (*hot spot*) del gen de la lactasa. La mutación original (-13910 C > T) se ha encontrado junto con otras mutaciones particulares en Chile y México, así como en Brasil. Hasta donde sabemos

no se han realizado estudios del gen de la lactasa en Costa Rica ni en otros países latinoamericanos. La presencia de una misma mutación en diferentes grupos étnicos geográficamente distantes, es objeto de interesantes hipótesis desde el punto de vista de la genética de poblaciones, cuya discusión estaría fuera del alcance del presente editorial.

Como no se conoce el mecanismo que determina la NPL no es posible conocer la forma en que estas mutaciones permiten la PL; se supone que suprimen el cambio epigenético que da origen a la NPL. Funcionalmente, es extraño el hecho de que la lactasa del borde en cepillo no es inducible por la lactosa, como sucede por lo general con cualquier enzima por su sustrato. La β -galactosidasa producida por la flora colónica, sí es inducible por la lactosa.

La coincidencia de la aparición de estas mutaciones con el desarrollo de la industria lechera hace unos 7000 años, es consistente con la llamada **hipótesis cultural-histórica** en la que un cambio cultural condiciona un cambio genético, de ahí que la PL se considera un ejemplo sobresaliente de **coevolución genético-cultural** (Cuadro). Estudios de DNA en fósiles de etapas pre-agricultura muestran incapacidad para utilizar la leche como alimento, en apoyo de esta hipótesis y en contra de la hipótesis alternativa de que la mutación estaba presente en el adulto antes del inicio de la agricultura y domesticación de ganado. Así, por ejemplo, poblaciones escandinavas presentan una prevalencia de la PL de un 95%-97%, mientras que en poblaciones asiáticas orientales no expuestas al consumo de leche, la prevalencia es de un 0%-10%.

La PL puede deberse al aumento de valor adaptativo (*Darwinian fitness*), o sea, si afecta positivamente la capacidad de generar descendencia en las poblaciones respectivas, conferido por la leche en las poblaciones en las cuales se presenta. La PL ha fluctuado a través de la historia según la necesidad de determinadas sociedades de depender de la leche después de la ablactación. El análisis debe considerar entonces, el ambiente donde le correspondió evolucionar a una población y el ambiente donde vive. En poblaciones en que las mutaciones de la PL no se han propagado, este fenotipo no presentaría una ventaja adaptativa. Por otro lado, los derivados de la leche pueden suplir nutrientes, de forma notable el calcio, sin provocar las molestias de la intolerancia, ya que por ejemplo, la lactosa se pierde en el suero durante la elaboración del queso. Las bacterias utilizadas para producir derivados de la leche como el yogurt, son similares a las del microbioma intestinal, inclusive en su producción de β -galactosidasa. Se ha postulado, como un probable mecanismo de la hipótesis cultural-histórica, que poblaciones que siguen consumiendo leche a pesar de contar ampliamente con la tecnología para procesarla en sus derivados, mantienen su valor adaptativo por un aumento en los niveles del *insulin-like growth factor* (IGF-1), estímulo conferido por la leche entera, mas no por sus derivados.

El clima frío en las regiones donde prevalece la PL, asiste la conservación de la leche líquida, factor que explicaría en parte la conveniencia de su consumo. La lactosa estimula la absorción del calcio por lo que en estas latitudes altas actuaría compensando en parte la síntesis comprometida de la vitamina D,

lo que se ha denominado como la **hipótesis de la asimilación del calcio**. Una tercera hipótesis es la llamada **hipótesis de la hidratación**, cuando la PL se presenta en ambientes cálidos y áridos como en África, donde la leche en tanto fresca, ayudaría a prevenir las diarreas y la desnutrición. Extensos estudios han permitido casi descartar tanto la hipótesis de la asimilación del calcio como la de hidratación, y más bien aportar evidencia en favor de la hipótesis cultural histórica. Persisten, sin embargo, observaciones contradictorias en espera de explicación, por ejemplo sociedades asiáticas con larga historia de ganadería, presentan frecuencias de PL muy bajas (14%) y, al contrario algunas poblaciones sin historia de industria lechera, como Nigeria y Afghanistan muestran PL de 15%-20%.

El hecho de que la capacidad de metabolizar la lactosa en la edad adulta es un fenómeno particular -atípico en la especie *homo sapiens*- resultado de la presión selectiva de la industria lechera en un grupo relativamente minoritario de la población mundial, lleva a considerar que la NPL es la condición normal en el humano, por lo que la deficiencia de la lactasa en el adulto no es un defecto genético como lo es la deficiencia congénita de la lactasa y, más bien, a la luz de una **nosología evolutiva**, corresponde al fenotipo ancestral normal. Esta disyuntiva nos ilustra la dificultad para definir qué es enfermedad, y más específicamente la dificultad para clasificarla como de origen genético o ambiental. Como los estudios de intolerancia a la lactosa se han llevado a cabo principalmente en esas poblaciones caucásicas que en su mayoría presentan PL, la ausencia de actividad llega a considerarse en estas como una enfermedad genética. Por otro lado, en poblaciones surorientales en que la NPL es permanente a lo largo de la vida, la intolerancia a la lactosa puede considerarse una enfermedad ambiental de origen antropogénico cultural, de manera análoga a la producción de la obesidad por exceso de azúcares refinados. La iniciativa del gobierno de los Estados Unidos con apoyo de la UNICEF en los 50 y 60, de enviar toneladas de leche de vaca para mejorar la nutrición en países subdesarrollados, podría inclusive considerarse por mentes suspicaces más bien como una especie de “guerra química”, en vista de la cantidad de casos que sufrían intolerancia a la lactosa. No se podía culpar a muchas de estas poblaciones de rechazar esta actitud caritativa, e inclusive de utilizar los excedentes de esta leche en polvo para “encalar” sus casas en Guatemala o marcar las canchas de fútbol en Costa Rica. Con base en estas observaciones, no es recomendable insistir indiscriminadamente en incluir la leche entera en las guías dietéticas para el adulto.

Por el otro lado, en vista de que existe suficiente evidencia para considerar a la NPL como la situación normal en el humano, se ha planteado la atractiva hipótesis sobre su significado evolutivo en que las molestias provocadas por la pérdida de la función de la lactasa, obligarían a buscar alimentos más variados lográndose así una mejor nutrición. Sin embargo, en vista de que la ablactación se practica generalmente en los niños lactantes a edades menores a la de la instalación de la NPL esta sugestiva explicación, difícil de sustentar con evidencia, no ha pasado de ser una mera especulación.

Desde el punto de vista clínico, esta nosología evolutiva no cambia el manejo de la intolerancia a la lactosa. El mensaje se

orienta a reconsiderar la causa, y en lugar de seguir utilizando como diagnóstico **deficiencia primaria de la lactasa**, referirse a la **no persistencia de la lactasa**, condición **fisiológicamente normal** en la mayoría de los humanos adultos, que **no indica patología**, aunque obviamente implica malestar. Esta situación podría entonces tomarse como ejemplo que aporte a la discusión inconclusa del significado de dos términos médicos, situación que se agrava por la dificultad de su traducción al español, y después de excluir causas secundarias, considerar la intolerancia a la lactosa en el adulto como *illness* y no como *disease*.

Lecturas recomendadas

1. Wiley AS. Lactose intolerance. Clinical Brief. Evol Med Public Health 2020;2020:47-48
2. Perlman RL. Gene-culture coevolution: lactase persistence. En: Perlman RL. Evolution & Medicine. UK:OUP, 2013, pg. 115.
3. Valencia L, Randazzo A, Engfeldt P, Olsson LA, Chávez A, Buckland RJ et al. Identification of novel genetic variants in the mutational hotspot region 14 kb upstream of the LCT gene in a Mexican population. Scand J Clin Lab Invest 2017; 77: 311-314

Cuadro. Persistencia de la lactasa - Hemoglobina S y malaria. Ejemplos clásicos de coevolución genético-cultural reciente.

Los cambios culturales evolucionan mucho más rápido que lo cambios genéticos. La industria lechera y la agricultura húmeda ilustran cómo la presión selectiva de ambos fenómenos llevaron respectivamente, a la persistencia de la lactasa y a la endemicidad de la malaria y la correspondiente respuesta adaptativa de propagación del rasgo falciforme (HbS), protector contra esta enfermedad, lo que en ambos casos se ha llevado a cabo en miles de años. Sin embargo, la persistencia de la lactasa y la protección que confiere el rasgo falciforme contra la malaria, son considerados eventos representativos de evolución reciente, es decir que se desarrolla en miles y no en millones de años en los que suelen tener lugar los procesos evolutivos.

Carlos de Céspedes Montealegre
Editor Acta Médica Costarricense

Fe de errata:

1. En Editorial del número de enero-marzo 2020 (de Céspedes C. Por qué la selección natural no ha eliminado las enfermedades? Acta méd costarric 2020;62:4-6), hacia el final de la segunda página se escribió por error IgG, cuando lo correcto es **IgE**.