Revista de Gastroenterología de México 91 (2026) 231–253

REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO
www.elsevier.es/rgmx

GUÍAS Y CONSENSOS

Guía Clínica de la Asociación Mexicana de Gastroenterología para el Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos Relacionados con la Ingesta de Lactosa

J.M. Remes-Troche[a,*], M. Amieva-Balmori[a], L.F. Uscanga-Domínguez[b], E. Coss-Adame[b], R. Bernal-Reyes[c], R. Carmona-Sánchez[d], M.R. Francisco[a], K.R. García-Zermeño[e], P.C. Gómez-Castaños[f], O. Gómez-Escudero[g], M.F. Huerta de la Torre[h], M.E. Icaza-Chávez[i], S.E. Martínez-Vázquez[b], M.P. Milke-García[j], E. Montijo-Barrios[k], C.A. Sánchez-Ramírez[l], E. Toro-Monjaraz[k] y M.A. Valdovinos-Díaz[m]

[a] *Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Medico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México*
[b] *Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México*
[c] *Médica Delta, Pachuca, Hidalgo, México*
[d] *Práctica privada, San Luis Potosí, México*
[e] *Centro Integral de Gastroenterología y Motilidad Avanzada (CIGMA), Boca del Río, Veracruz, México*
[f] *Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México*
[g] *Clínica de Gastroenterología, Endoscopía Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Hospital Ángeles de Puebla, Puebla, México*
[h] *Hospital Ángeles de Torreón, Coahuila, México*
[i] *Christus Mugerza Faro del Mayab, Mérida, Yucatán, México*
[j] *Departamento de Hemato Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», Ciudad de México, México*
[k] *Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México*
[l] *Facultad de Medicina, Universidad de Colima, Colima, México*
[m] *Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México*

Recibido el 17 de octubre de 2025; aceptado el 10 de febrero de 2026

PALABRAS CLAVE
Lactosa;
Intolerancia;
Digestión deficiente;
Hipolactasia;
Lactasa;
México

Resumen El objetivo de la Guía Clínica de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) fue establecer lineamientos claros, actualizados y basados en evidencia científica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos relacionados con la ingesta de lactosa (TRIL), con el fin de mejorar la precisión diagnóstica y promover un manejo clínico efectivo y centrado en el paciente. La metodología empleada consistió en un proceso Delphi coordinado por tres expertos y con la participación de 15 especialistas nacionales (gastroenterólogos, pediatras y nutriólogos). Se conformaron tres mesas de trabajo (epidemiología/definiciones, diagnóstico y tratamiento) que revisaron exhaustivamente la literatura publicada entre 2010 y 2025.

* Autor para correspondencia. Teléfono: +52 2291 208692; Iturbide s/n entre Carmen Serdán y 20 de noviembre, Col. Centro, Veracruz, Veracruz.
Correo electrónico: jose.remes.troche@gmail.com (J.M. Remes-Troche).

https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2026.02.004
0375-0906/© 2026 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

Se generaron 26 enunciados. Los principales resultados incluyeron: la definición precisa de los diferentes fenotipos de TRIL (no persistencia de lactasa (NPL), hipolactasia, intolerancia clínica, intolerancia autopercibida y sensibilidad a la lactosa), la estandarización de pruebas diagnósticas, destacando la prueba de aliento con lactosa como herramienta no invasiva con alta sensibilidad, complementada por estudios genéticos y pruebas bioquímicas y la recomendación de tratamientos personalizados que van desde la reducción selectiva de lactosa en la dieta hasta el uso de enzimas exógenas (lactasa) y productos lácteos fermentados. Asimismo, se reconoció la importancia de evitar restricciones innecesarias que comprometan la ingesta de calcio y vitamina D. En conjunto, este consenso ofrece un marco integral para optimizar la atención clínica de los pacientes con TRIL en México.
© 2026 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Lactose;
Intolerance;
Deficient digestion;
Hypolactasia;
Lactase;
Mexico

Clinical guideline of the *Asociación Mexicana de Gastroenterología* for the diagnosis and treatment of lactose ingestion-related disorders

Abstract The aim of the present Clinical Guideline of the *Asociación Mexicana de Gastroenterología* was to establish clear, updated, evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of lactose ingestion-related disorders (LIRDs), to improve diagnostic accuracy and promote effective, patient-centered clinical management. The methodology employed consisted of a Delphi process coordinated by three experts, with the participation of 15 Mexican specialists (gastroenterologists, pediatricians, and nutritionists). Three working groups (epidemiology/definitions, diagnosis, and treatment) were formed that thoroughly reviewed the medical literature published between 2010 and 2025. A total of 26 statements were formulated. The main results included the precise definition of the different LIRD phenotypes (lactase nonpersistence, hypolactasia, clinical lactose intolerance, self-perceived lactose intolerance, and lactose sensitivity); diagnostic test standardization, highlighting the lactose breath test as a highly sensitive noninvasive tool, complemented by genetic studies and biochemical tests; and the recommendation of personalized treatments ranging from the selective reduction of dietary lactose to the use of exogenous enzymes (lactase) and fermented dairy products. Likewise, the importance of avoiding unnecessary dietary restrictions that could compromise calcium and vitamin D intake was emphasized. Altogether, the present consensus provides a comprehensive framework to optimize the clinical care of patients with LIRDs in Mexico.
© 2026 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La lactosa es un disacárido compuesto por una unidad de glucosa y una unidad de galactosa unidas mediante un enlace β-1,4-glicosídico; es el principal azúcar presente naturalmente en la leche de mamíferos, representando aproximadamente el 4.8% del contenido total de la leche bovina[1,2]. Como componente natural la lactosa se encuentra exclusivamente en la leche y productos lácteos, siendo el único disacárido de origen animal[3]. Para su digestión, la lactosa requiere la acción de la enzima lactasa, una glicoproteína localizada en el borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado[4]. La actividad de esta enzima disminuye naturalmente en la mayoría de los mamíferos después del destete, incluyendo aproximadamente al 75% de la población humana mundial[5,6]. Cuando se consume cantidades significativas de leche o productos lácteos, la ausencia de lactasa (alactasia), la disminución en su producción (no persistencia de lactasa [NPL]) o, su actividad enzimática reducida (hipolactasia) ocasiona reacciones adversas que de manera coloquial se agrupan como trastornos relacionados con la ingesta de lactosa (TRIL)[7,8]. Los TRIL representan uno de los problemas gastrointestinales más prevalentes a nivel mundial y constituyen un diagnóstico usual en la práctica clínica contemporánea[7]. En México, donde la diversidad genética poblacional refleja una mezcla compleja de ancestros europeos, indígenas y africanos, la prevalencia de estos trastornos es elevada[9–11]. Para evitar restricciones dietéticas innecesarias basadas en percepciones erróneas o autodiagnósticos hechos sin fundamento objetivo, el personal de la salud enfrenta el desafío de distinguir entre digestión deficiente de lactosa o su intolerancia mediada por mecanismos sensoriales o psicológicos. Adicionalmente, la falta de estandarización en el uso de pruebas diagnósticas, así como el desconocimiento de sus limitaciones y alcances, contribuye a una atención fragmentada y frecuentemente ineficaz. Ante este escenario, la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) ha desarrollado la «Guía Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos Relacionados con la Ingesta de Lactosa», cuyo propósito es ofrecer lineamientos claros, actualizados y basados en evidencia científica de alta calidad. Esta guía no solo intenta optimizar el diagnóstico de los TRIL sino también proporcionar un marco clínico que permita diferenciar y atender adecuadamente las

distintas manifestaciones asociadas al consumo de lactosa, contribuyendo así a una atención personalizada más efectiva.

Métodos

Se utilizó la metodología Delphi para el desarrollo de esta guía como se ha descrito previamente[12]. Se designaron tres coordinadores (MAB, JMRT y LFUD) y se invitó a 15 expertos nacionales (gastroenterólogos, gastroenterólogos pediatras y nutriólogos clínicos) que se dividieron en tres mesas de trabajo: 1) epidemiología y definiciones, 2) diagnóstico y 3) tratamiento. Los coordinadores realizaron una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), LILACS, CINAHL, BioMed Central y World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). La búsqueda comprendió el período del 1 de enero de 2010 al 31 de enero de 2025. Los criterios de búsqueda incluyeron los siguientes términos: «lactosa» combinado con los términos: «intolerancia», «definiciones», «sensibilidad», «epidemiología», «México», «prevalencia», «hipersensibilidad», «pruebas», «diagnóstico», «aliento», «gaxilosa», «síntomas», «dieta», «lactasa», «mala digestión»; «digestión deficiente», «malabsorción», «revisiones», «guía» y «metaanálisis». Cada coordinador lideró una mesa de trabajo, convocando reuniones virtuales con sus respectivos integrantes con el objetivo de elaborar y proponer enunciados. En esta primera etapa se plantearon 26 enunciados los cuales se sometieron a una primera votación anónima por vía electrónica (15 de marzo al 15 de abril de 2025) cuya finalidad fue evaluar la redacción y el contenido de estos. Los participantes emitieron su voto considerando las siguientes posibilidades usando una escala tipo Likert: a) totalmente de acuerdo, b) parcialmente de acuerdo, c) incierto, d) parcialmente en desacuerdo y, e) totalmente en desacuerdo. Una vez concluida la primera votación, los coordinadores realizaron las modificaciones correspondientes. Los enunciados que alcanzaron un nivel de acuerdo superior al 75% se mantuvieron, mientras que aquellos con un desacuerdo mayor al 75% fueron eliminados (12). Los enunciados con un acuerdo < 75% y un desacuerdo ≤75% fueron revisados y reestructurados. Durante esta fase inicial, 14 enunciados se aprobaron, 11 se corrigieron para volver a ser votados, uno se eliminó y se propuso otro nuevo, quedando en total 26 enunciados que fueron sometidos a una segunda votación anónima por vía electrónica (30 de abril al 15 de mayo de 2025). Posteriormente, con base en los comentarios recibidos (15 de mayo al 30 de marzo), tres enunciados que no alcanzaron el 75% de acuerdo fueron modificados por los coordinadores. El día 5 de junio de forma presencial (reunión regional sur AMG) en la ciudad de Oaxaca, Oaxaca se realizó de forma presencial la revisión de los 26 enunciados. Durante la reunión presencial, los enunciados que obtuvieron un consenso > 75% fueron ratificados. Aquellos que no alcanzaron dicho umbral fueron discutidos con el objetivo de alcanzar consenso; en caso contrario, fueron eliminados o sometidos a nueva votación. Posteriormente los coordinadores elaboraron las recomendaciones finales conforme al sistema GRADE (Fuerza de las Recomendaciones y Calidad de la Evidencia)[13]. En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia no se califica únicamente con base en el diseño o la metodología del estudio, sino que se evalúa en función de una pregunta claramente formulada y su correspondiente desenlace clínico[14]. Apoyados en este enfoque, la evidencia se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja. Asimismo, el sistema GRADE establece la fuerza de la recomendación como fuerte o débil, a favor o en contra de la intervención o del enunciado. Es importante destacar que la fuerza de la recomendación únicamente se establece en el contexto de pruebas diagnósticas e intervenciones terapéuticas. Tal como se muestra en la tabla 1, el sistema GRADE se representa mediante un código compuesto por letras mayúsculas para la calidad de la evidencia, seguidas de un número que indica la fuerza de la recomendación a favor o en contra. Una vez establecidos los enunciados consensuados, los coordinadores elaboraron el presente manuscrito, el cual fue revisado y aprobado por todos los miembros del consenso.

Tabla 1 Categorización y puntuación del sistema GRADE e integración de la evidencia

Calidad de la evidencia	Código
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D
Fuerza de la recomendación	Código
Fuerte a favor de la intervención	1
Débil a favor de la intervención	2
Débil en contra de la intervención	-2
Fuerte en contra de la intervención	-1

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*. A (Alta): Existe gran confianza en que el verdadero efecto está muy cerca de la estimación del efecto. B (Moderada): Existe confianza moderada en la estimación; el verdadero efecto puede diferir de manera sustancial.C (Baja): La confianza en la estimación es limitada; el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente. D (Muy baja): La estimación es muy incierta; el verdadero efecto probablemente es sustancialmente diferente.
Fuerza de la recomendación (códigos numéricos): 1 (Fuerte a favor): Los beneficios de la intervención superan claramente los riesgos; se recomienda en la mayoría de los pacientes. 2 (Débil a favor): Los beneficios probablemente superan los riesgos, pero la evidencia es limitada o depende de valores/preferencias; se sugiere en determinados contextos. -1 (Fuerte en contra): Los riesgos o costos superan claramente los beneficios; no se recomienda. -2 (Débil en contra): Es posible que los riesgos superen a los beneficios, pero la evidencia es limitada o depende del contexto; puede considerarse no usar la intervención.

Definiciones

1. **En algunas personas el consumo de leche o sus derivados puede ocasionar reacciones adversas, como intolerancia a la lactosa (IL) o alergia a las proteínas de la leche de vaca, a través de distintos mecanismos fisiopatológicos que deben identificarse de manera apropiada.**

   Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

   En el ser humano el consumo de leche normalmente se prolonga más allá del periodo natural de la lactancia materna siendo la única especie que la incorpora de manera cotidiana en su dieta. Por su elevado valor nutricio la leche y sus derivados se consumen prácticamente en todo el mundo; se trata de un alimento completo que aporta grasa, proteína, minerales, vitaminas y carbohidratos. En el proceso digestivo de la leche intervienen enzimas que convierten productos complejos en compuestos simples que de esa manera se

absorben y pasan al torrente circulatorio. La lactasa o florizin-lactasa hidrolasa es una enzima localizada en el borde de cepillo de los enterocitos del intestino delgado y es responsable de la hidrólisis de la lactosa dietaria presente en la leche[6,15]. La lactasa presenta un patrón típico de actividad a lo largo de la vida de los mamíferos. Se detecta en el intestino fetal a partir de la octava semana de gestación, aumentando gradualmente hasta la semana 34 y con mucha mayor velocidad hasta el momento del nacimiento donde alcanza su máxima expresión. La actividad enzimática es entre dos y cuatro veces mayor en el neonato que en niños entre los dos y 11 meses de edad, cuando la leche es el principal alimento, y permanece alta hasta el destete, comenzando a descender su actividad hasta resultar muy baja en la edad adulta, una característica que varía entre distintos grupos étnicos. Esta disminución programada en la síntesis de la lactasa puede ocasionar en muchas personas molestias abdominales y extraintestinales que deben ser identificadas y atendidas de manera correcta. Por otro lado, proteínas presentes en la leche de vaca como la caseína, la α-lactoalbúmina y la β-lactoglobulina, bajo ciertas condiciones, actúan como antígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunomediadas provocando reacciones alérgicas que son más comunes en niños y que son ajenas a la actividad de la lactasa intestinal[16,17].

2. **Los términos NPL, hipolactasia, digestión deficiente de lactosa e IL describen distintos fenotipos con implicaciones clínicas particulares.**

Porcentaje de acuerdo: 89.5% totalmente de acuerdo, 10.5% parcialmente de acuerdo.

Los TRIL constituyen un espectro fisiopatológico complejo que abarca desde predisposiciones genéticas hasta manifestaciones clínicas sintomáticas. La comprensión precisa de la terminología es fundamental para el diagnóstico diferencial y el manejo terapéutico apropiado, ya que estos términos frecuentemente se utilizan de manera intercambiable en la práctica clínica, generando confusión conceptual y diagnóstica[18] (tabla 2). Los términos NPL, hipolactasia, digestión deficiente de lactosa e IL describen distintos fenotipos con implicaciones clínicas particulares que requieren enfoques diagnósticos y terapéuticos diferenciados[18]. Cada uno representa un nivel específico en la cascada fisiopatológica que va desde la base genética hasta la expresión clínica sintomática. A continuación, se detallan los fenotipos asociados a TRIL.

Fenotipos

3. **La NPL es una condición genéticamente determinada asociada con una menor expresión de lactasa intestinal.**

Porcentaje de acuerdo: 89.5% totalmente de acuerdo, 10.5% parcialmente de acuerdo.

La NPL representa el fenotipo ancestral normal en humanos, caracterizado por la regulación a la baja genéticamente determinada de la actividad de la lactasa después del destete[19,20]. Este fenotipo está presente en aproximadamente el 65-70% de la población mundial adulta y se asocia con polimorfismos específicos, como el C/C-13910 en poblaciones europeas[21,22]. La NPL constituye el estado evolutivo original de la especie humana, reflejando el patrón ancestral de expresión enzimática que caracterizó a los primeros Homo sapiens durante milenios[23,24]. Desde una perspectiva evolutiva, la NPL representa la condición «normal» o «salvaje» (*wild-type*), mientras que su persistencia constituye una adaptación evolutiva relativamente reciente que surgió como respuesta a presiones selectivas específicas relacionadas con la domesticación animal y el consumo de productos lácteos en la edad adulta[25,26]. El mecanismo molecular subyacente a la NPL involucra la regulación transcripcional del gen LCT (lactasa-florizin hidrolasa) localizado en el cromosoma 2q21. En individuos con NPL, la expresión de lactasa disminuye dramáticamente después del destete, alcanzando aproximadamente el 5-10% de los niveles observados durante la infancia[27].

4. **Hipolactasia es la disminución en la expresión de la actividad enzimática de lactasa a un nivel que resulta insuficiente para hidrolizar adecuadamente la lactosa en glucosa y galactosa, lo que impide su absorción. Puede ser congénita, primaria (genéticamente determinada) o secundaria.**

Porcentaje de acuerdo: 84.2% totalmente de acuerdo, 15.8% parcialmente de acuerdo.

La hipolactasia se define como la deficiencia enzimática específica de LCT en las vellosidades del intestino delgado, con una índice lactasa/sacarasa < 0.3. Representa la expresión fenotípica de la deficiencia enzimática y constituye la deficiencia enzimática más común en humanos a nivel mundial[28]. Esta enzima es responsable de la hidrólisis de la lactosa en sus monosacáridos constituyentes: glucosa y galactosa. La clasificación de la hipolactasia se basa en su etiología y momento de aparición, distinguiéndose tres formas principales con características fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas específicas:

Hipolactasia congénita: la hipolactasia congénita (más propiamente alactasia) es una forma rara en la que hay ausencia de lactasa desde el nacimiento y persiste durante toda la vida, se debe a un error del metabolismo que no se puede revertir. Es causada por una alteración genética y su diagnóstico se basa en el déficit selectivo y permanente de la actividad de la lactasa con normalidad histológica de la mucosa intestinal. La alactasia tiene una incidencia estimada menor a 1:60,000 nacidos vivos en poblaciones de origen finlandés[29]. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en la región codificante del gen LCT, entre las cuales la mutación Y1390X, conocida como «Finmajor», representa hasta el 84% de los casos en pacientes finlandeses[8]. También se han descrito otras mutaciones patogénicas, incluyendo deleciones, mutaciones puntuales y «*frameshift*», que ocasionan truncamientos prematuros de la proteína o sustituciones críticas de aminoácidos, lo que refleja la existencia de múltiples alteraciones genéticas en diferentes poblaciones[30]. Clínicamente, los pacientes presentan diarrea acuosa profusa y grave desde los primeros días de vida tras la ingesta de leche materna o fórmulas con lactosa[7,31]. La intensidad de los síntomas impide la lactancia natural, siendo indispensable el uso de fórmulas libres de lactosa para evitar complicaciones graves. En ausencia de tratamiento adecuado, la enfermedad conduce rápidamente a deshidratación, desequilibrios electrolíticos y retraso en el crecimiento.

Tabla 2 Glosario de términos relacionados con los Trastornos Relacionados con la Ingesta de Lactosa (TRIL)

Término / Entidad	Definición	Base genética / fisiopatológica	Manifestaciones clínicas	Aspectos diagnósticos
No persistencia de lactasa (NPL)	Fenotipo fisiológico ancestral caracterizado por reducción progresiva de lactasa después del destete (primeras dos décadas).	Regulación transcripcional a la baja del gen LCT; polimorfismo -13910 C >T (rs4988235) en MCM6.	Usualmente asintomática, pero predispone a malabsorción.	Pruebas genéticas; baja actividad de lactasa (5–10% de la infantil).
Hipolactasia congénita (alactasia)	Deficiencia grave y rara, presente desde el nacimiento.	Mutaciones en el gen LCT (p. ej., Y1390X «Finmajor»).	Diarrea acuosa neonatal severa, falla de crecimiento, deshidratación.	Pruebas genéticas o actividad lactasa < 10% en biopsia.
Hipolactasia primaria del adulto	Forma más común de deficiencia; coincide con NPL.	Regulación a la baja de LCT; polimorfismo regulador -13910 C >T.	Síntomas tras consumo en adolescencia/adultez (variable según etnia).	Pruebas genéticas, actividad lactasa < 10% en biopsia.
Hipolactasia secundaria (adquirida)	Deficiencia transitoria o permanente por daño mucoso intestinal.	Daño epitelial por infecciones, EII, celiaquía, fármacos, radiación.	Síntomas variables según grado de lesión.	Historia clínica, biopsia intestinal, pruebas de aliento; mejoría tras tratar la causa.
Digestión deficiente de lactosa (maldigestión)	Incapacidad funcional de hidrolizar lactosa. Primaria: Hidrólisis deficiente debido a NPL (irreversible) Secundaria: Hidrólisis deficiente debido a baja expresión secundario a enteropatías (habitualmente reversible)	Evidencia de reducción enzimática sin presencia de síntomas	Generalmente asintomática; tolerancia a pequeñas dosis.	Prueba de aliento positiva tras carga con 25 g de lactosa
Intolerancia a la lactosa (IL)	Síndrome clínico en individuos con digestión deficiente demostrada por métodos validados	Digestión deficiente + síntomas clínicos.	Digestivos: diarrea, dolor, flatulencia, distensión. Extraintestinales: cefalea, fatiga, mareos, palpitaciones.	Prueba de aliento positiva tras carga con 25 g de lactosa + síntomas
Intolerancia a la lactosa autopercibida	Síntomas atribuidos a lácteos sin confirmación de digestión deficiente	Asociada a hipersensibilidad visceral, efecto nocebo, factores psicológicos.	Síntomas similares a IL.	Historia clínica, sin evaluación diagnóstica
Sensibilidad a la lactosa (hipersensibilidad ó intolerancia a la lactosa funcional)	Síntomas con 25 g de lactosa pese a digestión normal.	Hipersensibilidad visceral; rol FODMAP (efecto osmótico + fermentación).	Síntomas similares a IL y durante la prueba de aliento se hacen evidentes.	Prueba de aliento negativa, pero síntomas presentes.

Hipolactasia primaria (genéticamente regulada): representa el fenotipo más común de deficiencia de lactasa en humanos, afectando aproximadamente a 65–70% de la población adulta mundial[7,32]. Esta condición, también denominada NPL (ver la sección de Fenotipos), constituye una característica fisiológica genéticamente predeterminada, heredada de forma autosómica recesiva, que se manifiesta por una regulación transcripcional de menor expresión del gen LCT tras el período de destete. En individuos afectados, la actividad enzimática se reduce progresivamente hasta alcanzar únicamente entre 5-10% del máximo observado durante la infancia[17,18,33], con variaciones en la edad de inicio y velocidad de pérdida enzimática según el origen étnico. En términos moleculares, la NPL está fuertemente asociada con el polimorfismo regulador -13910 C >T (rs4988235), localizado en el intrón 13 del gen MCM6, que es clave en la transcripción de LCT. Así, los individuos homocigotos C/C-13910 presentan hipolactasia, mientras que la persistencia de lactasa se observa en portadores de al menos un alelo T. Diversos mecanismos propuestos para explicar la reducción enzimática incluyen la disminución de la síntesis de lactasa a nivel transcripcional, modificaciones postraduccionales que reducen su actividad, y una mayor susceptibilidad de la enzima a la degradación proteolítica durante la transición postdestete[34,35].

Hipolactasia secundaria (adquirida): corresponde a una forma adquirida de deficiencia de lactasa, esta forma se caracterizada por una reducción transitoria o permanente de la actividad enzimática debida a daño en la mucosa del intestino delgado. A diferencia de la hipolactasia primaria, esta entidad se distingue por su potencial reversibilidad una vez tratada la enfermedad subyacente. El grado de deficiencia enzimática varía en función de la extensión y gravedad del daño epitelial, y en muchos casos puede coexistir con la pérdida de otras disacaridasas, como la sacarasa y la maltasa, especialmente en patologías que afectan de manera difusa el borde en cepillo. Las causas más comunes incluyen enteritis infecciosa (rotavirus, norovirus, *Giardia lamblia*, enteropatía tropical entre otras), enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, medicamentos (antiinflamatorios no esteroides, olmesartán), enteritis por radiación y desnutrición severa. Clínicamente, el diagnóstico se sustenta en una historia compatible de enfermedad intestinal previa o concomitante, junto con evidencia histológica de atrofia o alteraciones estructurales de las vellosidades intestinales. Asimismo, las pruebas funcionales pueden mostrar mejoría en la digestión de lactosa tras la resolución del daño a la mucosa, con tiempos de recuperación que oscilan desde semanas hasta meses según la etiología y severidad inicial. La evaluación de la actividad de otras enzimas intestinales resulta útil para diferenciar deficiencias múltiples asociadas a la patología de base.

5. **La IL ocurre cuando la digestión deficiente de lactosa genera síntomas como distensión, dolor abdominal, flatulencia, diarrea y en algunos casos, náuseas**

Porcentaje de acuerdo: 94.7% totalmente de acuerdo, 5.3% parcialmente de acuerdo.

La digestión deficiente de lactosa hace referencia a la incapacidad funcional para hidrolizar una cantidad determinada de lactosa en el intestino delgado, la cual puede ser objetivamente evaluada mediante pruebas diagnósticas como la medición de hidrógeno (H_2) en aliento (ver sección de diagnóstico)[36,37]. Este concepto describe un proceso fisiológico que no necesariamente se traduce en síntomas clínicos, dado que factores como el umbral individual de digestión, la capacidad de adaptación colónica y microbiota intestinal pueden modular la tolerancia a diferentes dosis de lactosa. En contraste, IL se define como el conjunto de manifestaciones clínicas que aparecen tras la ingesta de lactosa en sujetos con digestión deficiente documentada[38,39]. De acuerdo con el consenso de los Institutos Nacionales de Salud del 2010, el diagnóstico de IL requiere la demostración de síntomas en un desafío doble ciego controlado con placebo en un individuo con digestión deficiente confirmada[40]. Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas gastrointestinales característicos como dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, borborigmos y/o diarrea, los cuales se deben a la fermentación colónica de lactosa no digerida por gérmenes presentes en el microbioma intestinal y al aumento de la presión osmótica intraluminal[41]. Adicionalmente, algunos pacientes refieren síntomas extraintestinales como cefalea, mareos, fatiga, dolor muscular e incluso palpitaciones o arritmias, los cuales han sido descritos en estudios clínicos, aunque su relación fisiopatológica es poco clara[39]. La intensidad de la sintomatología depende de múltiples factores, incluyendo la cantidad de lactosa ingerida, el tiempo de vaciamiento gástrico, la composición y capacidad fermentativa del microbioma colónico, la presencia de comorbilidades funcionales como el síndrome de intestino irritable (SII) y la sensibilidad visceral individual, lo que explica la heterogeneidad en la presentación clínica de esta condición.

La IL autopercibida hace referencia a síntomas atribuidos al consumo de lácteos sin haberse confirmado digestión deficiente con pruebas diagnósticas estandarizadas. Porcentaje de acuerdo: 89.5% totalmente de acuerdo, 10.5% parcialmente de acuerdo. Esta condición es clínicamente relevante, ya que su prevalencia suele ser mayor que la de la intolerancia confirmada, lo que sugiere que un número considerable de personas eliminan o restringen innecesariamente los lácteos de su dieta. La discrepancia puede deberse a múltiples factores: efecto placebo/nocebo, coexistencia de trastornos funcionales intestinales como SII, hipersensibilidad visceral y la influencia de factores psicológicos y socioculturales en la percepción de los síntomas. Por ejemplo, los pacientes con SII reportan IL autopercibida con una frecuencia 3.5 veces mayor que los controles sanos (razón de momios [RM] = 3.4), independientemente de la presencia de digestión deficiente de lactosa objetivamente documentada mediante pruebas de H_2 en aliento[42,43]. Esta discrepancia se explica por la presencia de hipersensibilidad visceral, característica fundamental del SII, que amplifica la percepción de síntomas gastrointestinales ante estímulos que normalmente serían subumbrales[44]. Los estudios con baróstato demuestran que la administración de lactulosa reduce significativamente los umbrales de molestia en sujetos con IL, pero no en aquellos con digestión deficiente asintomáticos, estableciendo una correlación directa entre la severidad de los síntomas y la reducción de los umbrales de dolor visceral[45]. La IL autopercibida, a diferencia de la intolerancia documentada, carece de correlación directa con la digestión deficiente de lactosa, lo que resalta la importancia de utilizar criterios objetivos para evitar diagnósticos erróneos y las posibles consecuencias nutricionales de una restricción innecesaria de lácteos, como el déficit de calcio y vitamina D.

6. **Se propone utilizar el término «sensibilidad a la lactosa» para agrupar a las personas que durante una prueba en aire**

espirado con dosis de 25 g de lactosa presentan síntomas a pesar de tener digestión normal de lactosa.

Porcentaje de acuerdo: 94.4% totalmente de acuerdo, 5.6% parcialmente de acuerdo.

El concepto de «sensibilidad a la lactosa» sin digestión deficiente busca englobar a aquellos pacientes que, durante una prueba de aire espirado con dosis farmacológica de lactosa que muestra digestión normal de la misma desarrollan síntomas gastrointestinales. En una cohorte de 1,230 pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos, de los cuales 590 se sometieron a prueba de aliento con lactosa, se documentó que 52 pacientes (9%) presentaron «hipersensibilidad» a la lactosa, definida como la aparición de síntomas significativos sin elevación concomitante de H_2 o metano (CH_4)[46]. Este fenómeno, descrito tanto en adultos como en población pediátrica, refleja la influencia de factores como la hipersensibilidad visceral, alteraciones en la motilidad intestinal, la microbiota colónica y, posiblemente, el efecto nocebo. Este hallazgo subraya que no todos los síntomas relacionados con la lactosa se explican por malabsorción, y que en ciertos individuos la lactosa puede comportarse como un FODMAP (azúcares altamente fermentables) desencadenando síntomas por sus efectos osmóticos y fermentativos incluso en presencia de digestión adecuada. Reconocer esta entidad es especialmente relevante en pediatría, donde las restricciones alimentarias innecesarias pueden tener consecuencias nutricionales importantes. Factores psicológicos desempeñan un papel modulador cardinal, ya que los pacientes con sensibilidad a la lactosa presentan puntuaciones significativamente más altas en escalas de depresión y ansiedad comparados con aquellos que tienen digestión deficiente de lactosa asintomática[47,48]. Esta compleja interacción explica por qué hasta el 30% de pacientes con intolerancia autopercibida presenta digestión normal de lactosa y sensibilidad normal en pruebas objetivas, sugiriendo que la «intolerancia funcional a la lactosa» representa una manifestación del SII más que una verdadera deficiencia enzimática[49,50]. En el contexto clínico, esta superposición requiere una evaluación diagnóstica cuidadosa que incluya pruebas objetivas de digestión deficiente de lactosa considerando los criterios diagnósticos de SII, ya que el manejo terapéutico difiere sustancialmente entre ambas condiciones, siendo la restricción dietética de lactosa efectiva únicamente en casos de digestión deficiente documentada, mientras que los pacientes con SII se benefician más de enfoques terapéuticos dirigidos a la hipersensibilidad visceral y los factores psicosociales subyacentes[51].

Epidemiología

7. **La NPL es una condición frecuente de distribución mundial con notables variaciones étnicas y regionales.**

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

La distribución geográfica de la NPL muestra patrones que reflejan la historia evolutiva humana y las presiones selectivas locales. En poblaciones europeas, el polimorfismo -13910C >T (rs4988235) constituye el marcador genético principal, con frecuencias del alelo C (asociado con NPL) que varían desde menos del 10% en poblaciones escandinavas hasta más del 80% en el sur de Europa[52,53]. En poblaciones africanas, la diversidad genética es mayor, con múltiples polimorfismos asociados con la persistencia de lactasa, incluyendo -13915T >G en poblaciones árabes nómadas y del este de África, y -13907C >G en poblaciones sudanesas, lo que implica que la NPL está determinada por diferentes variantes genéticas según el origen poblacional[54,55].

En América Latina, incluyendo México, la frecuencia de NPL refleja la composición genética mestiza de las poblaciones. Estudios en poblaciones chilenas han demostrado que el 56.9% de individuos hispanos presenta el genotipo CC (NPL), mientras que en poblaciones amerindias esta frecuencia alcanza el 88.3%[56]. Esta distribución sugiere que la mayoría de la población latinoamericana presenta predisposición genética a la NPL, aunque la expresión fenotípica puede estar modulada por factores ambientales y de adaptación. En la población mexicana, se ha identificado el polimorfismo −13910:C >T (rs4988235) asociado con la persistencia de lactasa[57]. Este polimorfismo presenta una frecuencia del 20% en áreas rurales de México. Además, se ha reportado una variabilidad en las frecuencias de persistencia de lactasa según la etnicidad, con una frecuencia del 30% en mexicanos de áreas rurales. La NPL también presenta implicaciones evolutivas fascinantes desde la perspectiva de la coevolución gen-cultura. La domesticación de animales productores de leche (bovinos, caprinos, ovinos) hace aproximadamente 10,000 años creó una nueva presión selectiva que favoreció las mutaciones que permitían la digestión de lactosa en adultos. Sin embargo, esta presión selectiva no fue uniforme globalmente, lo que explica por qué la NPL permanece como el fenotipo predominante en muchas poblaciones que históricamente no dependieron del pastoreo o consumo de lácteos[58,59].

Hipolactasia e IL son condiciones comunes en México. La prevalencia estimada varía según el método y la población estudiada. Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo, a pesar de que en México existen pocos estudios, la NPL e IL constituyen condiciones altamente prevalentes en nuestro país, con una distribución epidemiológica que refleja la diversidad genética y geográfica del país. Los estudios epidemiológicos mexicanos más comprehensivos, realizados mediante diseños prospectivos, aleatorizados, doble ciego y cruzados en 960 individuos de 1 a 99 años, demuestran una marcada variabilidad regional en la prevalencia de digestión deficiente de lactosa: 9% en la región norte, 30% en la región centro y 22% en la región sureste ($p < 0.01$), reflejando las diferencias en la composición genética poblacional derivada de patrones históricos de migración y mestizaje[9,60]. La prevalencia presenta además un patrón etario característico, incrementándose progresivamente desde 4.5% en menores de tres años, 13.6% en el grupo de 3-5.9 años, 20.8% en niños de 6-12.9 años, 21.8% en adolescentes de 13-17.9 años, hasta alcanzar 32.9% en la población adulta, siguiendo la cinética esperada de reducción fisiológica de la actividad de lactasa postdestete[10,12]. En la población adulta mexicana, la hipolactasia primaria afecta al 30% cuando se consumen dosis fisiológicas equivalentes a un vaso de leche (12−18 g de lactosa), aunque la intolerancia clínica sintomática se presenta únicamente en menos del 15% de los adultos con esta misma dosis, evidenciando la importante discrepancia entre la actividad enzimática e intolerancia clínica[9,11,12,58,59]. Los métodos diagnósticos empleados en estos estudios incluyen principalmente la prueba de H_2 en aire espirado con dosis fisiológicas de leche (240 mL para niños, 360 mL para adultos) en lugar de cargas farmacológicas de lactosa, proporcionando datos más representativos de las condiciones reales de consumo[61,62]. Estudios recientes en adolescentes mexicanos (15-18 años) reportaron una prevalencia de IL de apenas 0.5% (IC 95%: 0.2-0.8%), considerablemente menor que otros trastornos

relacionados con la leche, sugiriendo que la metodología diagnóstica y la definición de intolerancia influyen significativamente en las estimaciones de prevalencia[63]. Por otra parte, no existen diferencias significativas entre poblaciones rurales y urbanas en cuanto a la prevalencia de digestión deficiente, aunque el consumo de leche fue significativamente mayor en áreas urbanas, y la digestión deficiente de lactosa afectó solo marginalmente el consumo lácteo, indicando que factores no relacionados con la capacidad digestiva determinan primordialmente los patrones de consumo de productos lácteos en la población mexicana[9,10,58–60]. Es necesario enfatizar, la necesidad de tener datos epidemiológicos más recientes utilizando las definiciones actuales y las pruebas diagnósticas apropiadas para establecer la prevalencia real de los TRIL en México

Diagnóstico

8. **El diagnóstico clínico basado solamente en la presencia de síntomas tras el consumo de lactosa no es un método fiable para diagnosticar la IL.**

Porcentaje de acuerdo: 88.9% totalmente de acuerdo, 11.1% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: A

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra.

La correlación entre los síntomas autorreportados y los hallazgos objetivos de las pruebas de absorción deficiente de lactosa es baja de manera consistente, lo que refleja una compleja interacción de factores fisiológicos y psicológicos. La especificidad y sensibilidad de los síntomas como dolor abdominal, distensión, flatulencia y diarrea son muy limitadas, con sensibilidad que oscila entre 0% y 90% y especificidad entre 18% y 96%, lo que convierte al autorreporte de intolerancia en un indicador poco confiable (sensibilidad: 30–71%; especificidad: 25–87%)[7,16,26]. A esto se suma un marcado efecto placebo: estudios muestran que hasta 59% de los pacientes con digestión deficiente reportan síntomas con un desafío abierto de leche, pero no presentan diferencias significativas frente a un placebo; además, casos de intolerancia severa autorreportada no siempre se corresponden con pruebas positivas de digestión deficiente[40]. Sin embargo, la autopercepción de síntomas relacionados al consumo de lactosa, si bien, sobreestima su intolerancia permite detectar en quienes deben realizarse pruebas que descarten la digestión deficiente de lactosa[64].

Se recomienda realizar pruebas diagnósticas para clasificar de forma correcta a los sujetos con TRIL. Porcentaje de acuerdo: 94.7% totalmente de acuerdo, 5.3% parcialmente de acuerdo. Calidad de la evidencia: A Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor. Como se ha señalado, la presencia de síntomas gastrointestinales como distensión abdominal, diarrea y dolor abdominal son parte del espectro clínico de los TRIL, si bien no exclusivos. En contraste, existen al menos cinco pruebas (tabla 3) que son métodos validados con mayor sensibilidad y especificidad que los síntomas, y que permiten clasificar de forma objetiva y correcta a los pacientes con IL. Por lo tanto, establecer el diagnóstico de IL solo con base en los datos clínicos no es recomendable, y debe complementarse con otras pruebas para una evaluación precisa.

Las pruebas genéticas permiten identificar polimorfismos específicos (como el C-13910T y G-22018) que son de utilidad para estudios epidemiológicos. Sin embargo, no diagnostican IL, ya que la presencia de estos polimorfismos no siempre se correlaciona con síntomas. Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo. Calidad de la evidencia: A Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor. El gen que codifica a la lactasa se encuentra en el cromosoma 2 (2q21) y contiene 17 exones. Hasta la fecha, se han descrito un total de veintitrés variantes génicas asociadas a la persistencia de lactasa en diversas poblaciones humanas[58]. Estas variantes se encuentran principalmente en la región reguladora del gen MCM6, que actúa como un potenciador de la expresión del gen LCT. Los polimorfismos en el gen MCM6 se pueden medir mediante pruebas genéticas como PCR en tiempo real o secuenciación del DNA extraído a partir de saliva o sangre periférica[7].

Los polimorfismos clave incluyen:

1. C/T-13910 (LCT-13910C/T): Esta variante es una de las más estudiadas y se asocia a la persistencia de lactasa de tipo adulto. El polimorfismo C/T-13910, tiene variantes C/C asociadas a la no persistencia y C/T o T/T a la persistencia de la actividad enzimática[65]. Los individuos homocigotos para el alelo C (LCT -13'910:C/C) tienen menos probabilidades de expresar lactasa, lo que conduce a LNP y, en consecuencia, a la digestión deficiente de lactosa. El alelo T se encuentra comúnmente en poblaciones con una alta frecuencia de persistencia de lactasa, particularmente en el norte de Europa.
2. G/A-22018 (LCT-22018G/A): Es otro polimorfismo que se ha relacionado con la persistencia de lactasa en algunas poblaciones[58].
3. Existen otros polimorfismos en poblaciones africanas y de Oriente Medio, y los mecanismos para el fenotipo intolerante implican una reducción de la producción de ARNm o una alteración de la transcripción genética. Aunque en teoría estas pruebas permiten una identificación precisa de la predisposición genética y pueden guiar el tratamiento dietético, evitando restricciones innecesarias y mejorando la calidad de vida de los pacientes una de las limitantes es su variable correlación entre estas, los síntomas relacionados con la ingesta de lactosa y otras pruebas. Por ejemplo, en población pediátrica se ha descrito que es del 55% mientras que en población adulta puede llegar hasta el 86%. Su mayor utilidad sin duda es en la realización de estudios epidemiológicos[22,66,67].

9. **La medición de la actividad de la lactasa en tejido duodenal tiene una utilidad diagnóstica similar a la prueba de H_2 en aire espirado.**

Porcentaje de acuerdo: 84.2% totalmente de acuerdo, 15.8% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: B

Fuerza de la recomendación: Débil a favor.

La medición de la actividad de la lactasa en tejido duodenal requiere la toma de biopsias (al menos dos) de la 2ª o 3ª porción del duodeno durante una endoscopia del tubo digestivo superior[68]. La medición de la actividad de la lactasa se puede realizar con el método *in vitro* de Dahlqvist que mide la actividad enzimática por colorimetría usando el reactivo Tris glucosa oxidasa (TGO)[69]. Los resultados se

Tabla 3 Tabla Comparativa de Pruebas Diagnósticas para Trastornos Relacionados con la Ingesta de Lactosa (TRIL)

Prueba Diagnóstica	Tipo	Ventajas	Limitaciones	Disponibilidad México	Grado Evidencia	Recomendación
Pruebas Genéticas (C-13910T, G-22018)	Directa	• 100% precisión genética • Útil para estudios de epidemiología	• No diagnostica IL clínica • Correlación variable síntomas (55-86%) • No predice tolerancia individual	Limitada	A	Fuerte a favor
Actividad Lactasa Duodenal (Biopsia)	Directa	• Estándar oro biológico • Medición directa enzima	• Invasiva (endoscopia) • Costosa • Distribución parches	Muy limitada	B	Débil a favor
Prueba Aire Espirado con carga de 25g lactosa	Indirecta	• No invasiva • Validada por consensos internacionales • Evalúa síntomas simultáneamente • Método referencia clínica	• Falsos positivos (SIBO, medicamentos) • Requiere preparación especial • 3-4 horas duración • Puede desencadenar síntomas	Limitada	A	Fuerte a favor
Tolerancia Glucemia	Indirecta	• Mínimamente invasiva • Evalúa síntomas • Protocolo estandarizado	• Múltiples punciones • Requiere tracto GI íntegro • Falsos negativos (cirugía GI) • Contraindicado cuando existen trastornos glucosa	Amplia	B	Fuerte a favor
Gaxilosa Sérica (4-O-β-D galactopiranosyl-d-xilosa)	Indirecta	• Estima actividad lactasa • Protocolo similar glucemia	• Resultados contradictorios • Falsos positivos en pacientes con SIBO y tránsito intestinal acelerado • Limitada validación	No disponible	B	Débil a favor
Gaxilosa Urinaria (LacTest® 0.45g)	Indirecta	• Alta sensibilidad/especificidad • No invasiva • Monitoreo recuperación mucosa	• Ayuno prolongado • No evalúa síntomas • Contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, diabetes)	Limitada	B	Débil a favor
Cuestionarios Validados	Clínica	• Bajo costo • Evaluación síntomas • Escalas validadas • No invasivos	• Subjetividad • Baja especificidad • Sesgos de respuestas • No método único	Amplia	B	Débil a favor

* Pruebas genéticas: no aplica sensibilidad/especificidad tradicional ya que detectan predisposición genética, no enfermedad clínica.
** Gaxilosa urinaria: datos comparados con biopsia intestinal como referencia.
SIBO: sobrecrecimiento bacteriano intestino delgado; GI: gastrointestinal; H_2: hidrógeno; CH_4: metano.

expresan en unidades de lactasa (uM/min/g de proteína). La prueba rápida de lactasa (Biohit ®) es un ensayo colorimétrico que utiliza una placa con diferentes reactivos en la cual se coloca la biopsia duodenal[70]. El cambio de color a los 20 minutos determina la presencia o ausencia de lactasa. La realización de estas pruebas podría justificarse en pacientes que son llevados a endoscopia por síntomas gastrointestinales. Un estudio reciente en 498 pacientes con síntomas gastrointestinales evaluados con la técnica de Dahlqvist, encontró una prevalencia para deficiencia de lactasa del 28%[71]. Estudios que han comparado la medición de la actividad de la lactasa en tejido duodenal con la prueba de aliento han mostrado que ambas pruebas tienen una concordancia de 83% de los casos y predicen la respuesta a la dieta libre de lactosa en el 98% y 81% de los casos respectivamente[72]. Los falsos negativos pueden ocurrir si las biopsias son tomadas en la 1ª porción del duodeno o por la distribución en parches de la hipolactasia intestinal. Por otra parte, es importante mencionar que es una prueba invasiva, costosa y su disponibilidad en México es limitada.

10. **La prueba de tolerancia (glucemia) con carga oral de lactosa es una prueba mínimamente invasiva que permite establecer el diagnóstico de digestión deficiente de lactosa. Su concordancia con otras pruebas es variable.**

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: B

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

La prueba de tolerancia o glucemia tras carga de lactosa es una prueba que mide los niveles séricos de glucosa antes y después de ingerir una bebida con lactosa, y representa una alternativa al diagnóstico basado en síntomas y a la prueba de aliento[7,73]. Se realiza en forma similar a la curva oral de tolerancia a glucosa, con mediciones a los 0, 30, 60 y 120 minutos tras la administración de 50 g de lactosa por vía oral. Requiere ayuno de al menos 12 horas. En sujetos normales, se espera un aumento en los niveles séricos de glucosa comparados con el nivel basal. En pacientes intolerantes, la glucemia permanece sin cambios o tiene una elevación menor a 20 mg/dL (1.1 mmol/dL) durante la prueba, y se considera positiva para digestión deficiente de lactosa. Permite evaluar síntomas y diagnosticar tanto intolerancia como digestión deficiente de lactosa. Estudios en población pediátrica han comparado las pruebas de aliento con la glucemia tras carga oral de lactosa, demostrando sensibilidad de 50%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo (VPP) de 87% y valor predictivo negativo (VPN) de 89%, con una asociación significativa ($p < 0.001$) y un moderado nivel de concordancia (coeficiente Phi = 0.493, $p < 0.001$) para diagnóstico de digestión deficiente de lactosa[74]. Un estudio evaluó la precisión diagnóstica de diferentes pruebas para detectar NPL; se hicieron en visitas cruzadas separadas prueba de aliento, glucemia poscarga de lactosa y medición de galactosa/creatinina urinaria en 40 mujeres, 14 de las cuales fueron diagnosticadas con NPL por estudio genético (C/C13910 y G/G22018)[73]. Las tres pruebas discriminaron bien entre los sujetos con persistencia y NPL, con un área bajo la curva de 1.00 (aliento), 0.75 (glucemia), y 0.73 (orina), pero < 0.70 tras administración de leche (glucemia y orina). Las mayores limitaciones de la prueba de tolerancia (glucemia) con lactosa son el malestar asociado a la toma de muestra sanguínea o por punción digital en varios intervalos, además requiere un tracto gastrointestinal íntegro y puede haber falsos negativos en casos de cirugía que modifique anatomía gastrointestinal (p. ej., gastrectomía, bypass gástrico), síndromes de absorción intestinal deficiente, trastornos del metabolismo de glucosa, o uso de medicamentos que modifiquen la motilidad gastrointestinal, antibióticos y antisecretores gástricos.

11. **La prueba sérica de gaxilosa después de una carga oral estima de forma indirecta la actividad de la lactasa de manera fiable. No obstante, pueden presentarse falsos positivos por sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado o tránsito intestinal acelerado.**

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: B

Fuerza de la recomendación: Débil a favor.

Es una prueba que tiene un protocolo similar a la descrita en el enunciado anterior, solo que utiliza la administración oral de gaxilosa, una variedad de prueba de d-xilosa (4-galactosil-xilosa [4-O-β-D galactopiranosil-D-xilosa]), la cual permite detectar D-xilosa en suero, o galactosidasa en orina tras ser hidrolizada por lactasa (ver más adelante)[7,63]. Existen varios ensayos que evalúan su utilidad clínica y rendimiento diagnóstico. Un estudio comparó la precisión diagnóstica de tres pruebas (medición urinaria y sérica tras administración de gaxilosa, prueba de tolerancia a lactosa y criterios clínicos por cuestionario de síntomas para el diagnóstico de hipolactasia primaria usando el polimorfismo C/T13910 como el estándar de referencia en 70 mujeres (36.8% con hipolactasia primaria)[75]. Las variables con el mayor grado de concordancia ($k > 0.60$) fueron la presencia de diarrea y el puntaje de síntomas, así como la prueba de tolerancia oral, con sensibilidad y especificidad > 80% y un área bajo la curva de > 0.82. La prueba de gaxilosa tuvo puntajes menores, y en el análisis multivariado el puntaje sintomático poscarga tuvo una asociación con la prueba genética. Aunque la prueba de gaxilosa mide la actividad de lactasa a lo largo de todo el intestino y desde el punto de vista teórico debería ser superior, existen resultados contradictorios al comparar su sensibilidad y especificidad con otras pruebas. Un estudio patrocinado por la empresa que la manufactura, reportó precisión diagnóstica superior (sensibilidad, especificidad, valores predictivos > 90%) a la prueba de aliento con H_2[69], y tolerancia oral (85%) con área bajo la curva > 0.9 ($p < 0.007$), mientras el estudio de Domínguez et al.[75], que usó prueba genética como referencia no confirmó estos hallazgos[31]. Un tercer estudio reportó que la prueba de gaxilosa es no inferior a prueba de aliento[76]. Las limitantes de esta prueba son las mismas que las descritas en la prueba de tolerancia a la glucosa, solo cabe agregar que se ha descrito que puede haber falsos positivos en pacientes con sobrepoblación bacteriana del intestino delgado o tránsito intestinal acelerado[7].

12. **Se recomienda realizar la prueba de aire espirado posterior a la administración de 25 g de lactosa ya que ayuda a clasificar los fenotipos de los TRIL.**

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: A

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor.

La prueba de aliento mide la excreción de H_2 y CH_4 después de la administración de 25 g de lactosa[7,34,35]. Es una prueba no invasiva en la cual el paciente se presenta en ayuno de al menos 8 horas y preparación con ingesta baja de fibra la noche previa, sin uso de antibióticos las dos semanas anteriores y sin consumo de tabaco o ejercicio intenso previo a la prueba. Antes de la administración de lactosa se obtiene una prueba de aire espirado basal y, tras la administración de los 25 g de lactosa en 200 mL de agua, se toman muestras de aire cada 15 minutos durante 3 horas. La cantidad de H_2 y CH_4 se expresan en partes por millón que se miden con un equipo de cromatografía de gases. De acuerdo con diferentes consensos la prueba se considera positiva para digestión deficiente si existe una elevación $\geq$ 20 ppm de H_2 y/o elevación de $\geq$ 10 ppm de CH_4. Para establecer el diagnóstico de IL en cada toma de aire espirado se aplican cuestionarios de síntomas. De tal manera que se puedan identificar los distintos fenotipos (tabla 2). Los estudios de validación demuestran que esta prueba presenta una sensibilidad de 95% y especificidad de 67% cuando se evalúa durante 3 horas con un punto de corte de incremento $\geq$ 20 ppm de H_2 sobre el valor basal, aunque estos parámetros varían significativamente según la duración del protocolo, reduciéndose la sensibilidad drásticamente a 37% cuando se limita a 1 hora[77,78]. Sin embargo, otros estudios reportan rangos más amplios de rendimiento diagnóstico, con sensibilidad que oscila entre 56% y 95% y especificidad entre 67% y 93% cuando se compara con métodos de referencia como la biopsia duodenal, reflejando la heterogeneidad metodológica y poblacional de los estudios[79,80]. A pesar de su amplia aceptación clínica, la prueba de aire espirado no puede considerarse un verdadero estándar de oro debido a limitaciones inherentes significativas, incluyendo la existencia de aproximadamente 10-15% de individuos «no productores» de H_2, la necesidad de considerar la producción de CH_4 en 16% de sujetos con digestión normal de lactosa, y en menor proporción sulfuro de hidrógeno (H_2S). Además, existen factores confusores como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, medicamentos, fibra dietética y variaciones en la microbiota colónica[81–83]. Al compararlo con la actividad de la lactasa en la biopsia intestinal la prueba de aire espirado muestra una sensibilidad del 74% y especificidad del 89%, con una tasa de discordancia del 9.2%[84,85]. Es una prueba que está disponible en México. Sin embargo, su disponibilidad es limitada y solo existen algunos centros donde está presente el equipo para su elaboración. Su costo es variable de acuerdo con los diferentes centros tanto públicos como privados. Es importante mencionar que su proceso requiere 3-4 horas y durante la prueba, la ingestión de lactosa puede provocar síntomas gastrointestinales molestos (dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, gases).

13. **Después de una carga de lactosa, los cuestionarios validados son útiles para evaluar la intensidad de los síntomas gastrointestinales.**

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: B

Fuerza de la recomendación: Débil a favor.

Se estima que el 55% de personas que se autoperciben como intolerantes a la lactosa presentan digestión deficiente tras la carga oral con 20 g de lactosa[86]. Se ha calculado que la probabilidad de una prueba de aliento con lactosa positiva es cuatro veces más alta si, además existen síntomas sugerentes de IL[87]. Por otro lado, personas con deficiencia de lactosa identificada genéticamente tienen el doble de riesgo de elevar H_2 en una prueba con solo presentar distensión abdominal, de 12 veces más si presentan borborigmo y siete veces más si hay hipersensibilidad visceral, lo que lleva a pensar que los síntomas no solo reflejan los factores centrales y psicológicos (como la hipervigilancia) sino también, la disfunción periférica relacionada a la activación del sistema intestinal inmune innato o los efectos de los productos de la fermentación y de la función sensorimotora intestinal. En atención a esto, se han desarrollado cuestionarios que evalúan la intensidad y valor de predicción de diversos síntomas. En un estudio, 292 enfermos completaron un cuestionario con cinco síntomas (diarrea, dolor, nausea, inflamación y flatulencia) calificados mediante una escala visual análoga de 10 cm después de haber realizado una prueba en aire espirado con 50 g de lactosa. Los enfermos se separaron en digestores o no digestores de lactosa de acuerdo con los resultados de la prueba de H_2. La puntuación total del cuestionario fue significativamente mayor en los enfermos con digestión deficiente de lactosa (17.5 vs 3.0; $p < 0.01$). El punto de corte que mejor identificó digestión deficiente fue 6.5 (sensibilidad 0.75, especificidad 0.67). De manera relevante, el estudio mostró que el rendimiento diagnóstico del cuestionario fue mejor cuando este se aplicó en casa que cuando se obtuvo después de la prueba en aire espirado y lo propone como una alternativa para tamizar a los enfermos que requerirán estudios adicionales para confirmar el diagnóstico de digestión deficiente de lactosa[86]. Hammer et al.[87] desarrollaron el *Adult Carbohydrate Perception Questionnaire* (aCPQ), un cuestionario en alemán cuya finalidad fue evaluar, con una escala visual análoga de 100 mm, síntomas gastrointestinales tras el consumo de hidratos de carbono. La sensibilidad y especificidad del cuestionario para identificar digestión deficiente de hidratos de carbono fue de 0.66 y 0.58 respectivamente. Con una prevalencia de digestión deficiente de 43%, el VPP fue 0.54 y VPN de 0.69 en el grupo original; mientras que en el grupo de validación externo se obtuvo sensibilidad de 0.68, especificidad de 0.60 con una frecuencia de digestión deficiente de 37% VPP 0.5 y VPN 0.76[88]. El cuestionario de Casellas se encuentra disponible en español, el cuestionario de Hammer está en proceso de traducción y adaptación al español. Una desventaja de los cuestionarios validados es que se basan en la percepción subjetiva de cada paciente, lo que introduce sesgos y variabilidad interindividual; además, los síntomas reportados carecen de especificidad, ya que pueden presentarse en otros trastornos gastrointestinales,

y su correlación con pruebas diagnósticas objetivas suele ser limitada, lo que reduce su utilidad como único método diagnóstico.

14. **En pacientes con autopercepción de IL, la prueba de gaxilosa en orina ha mostrado buena concordancia con la actividad de lactasa.**

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: B

Fuerza de la recomendación: Débil a favor.

La prueba de gaxilosa mide de manera indirecta la actividad de la lactasa intestinal. Se basa en la cuantificación de xilosa en orina después de la administración gaxilosa[89,90]. Es una prueba validada, sencilla de realizar que requiere la administración oral de la gaxilosa y la recolección de orina de 5 horas. La cuantificación de xilosa en orina se hace en equipos de lectura fotométrica a 340 nm. De manera reciente se ha desarrollado un dispositivo portátil en el cuál, mediante tiras reactivas se detectan las concentraciones de gaxilosa en orina. El resultado de la prueba indica hipolactasia o normolactasia[31,91]. El punto de corte recomendado por el fabricante es de 19.18 mg en el volumen total de 5 horas, de tal manera que valores menores a esa cifra son indicativos de hipolactasia, mientras que valores mayores indican normolactasia[91]. Nota importante es que es una prueba que no permite la evaluación de síntomas gastrointestinales mientras se lleva a cabo, ya que la cantidad que se administra de gaxilosa es baja (0.45 g [LacTest®] diluídos en 200 mL) pero tiene la ventaja de ser tolerada por cualquier persona que pueda guardar ayuno por más de 10 horas ya que se requiere ayuno previo a la prueba y 5 horas más que es lo que dura la recolección; se pueden tomar hasta 700 mL de agua natural durante ese tiempo. En un estudio de fase IIB-III, abierto, multicéntrico en 222 pacientes con sospecha de IL, se evaluaron los resultados de biopsias intestinales, marcadores genéticos (polimorfismos C/T 13910 y G/A 22018), prueba de aliento con lactosa (50 g en 400 mL) y prueba de glucosa en sangre después de reto con lactosa, prueba de gaxilosa en orina y en sangre. Comparada con las biopsias intestinales, la prueba en orina de 5 horas, tuvo una sensibilidad del 93.5% y especificidad del 91.8%, así como razón de verosimilitud positivo de 11.3; comparada con la prueba genética la sensibilidad de la prueba en orina fue de 68.5%, especificidad del 92.2% y razón de verosimilitud de 8.8; mientras que la prueba de aliento y de glucosa en sangre tras el reto con lactosa comparadas con la biopsia intestinal tuvieron una sensibilidad de 73.2% y 69.4%, especificidad de 85.6% y 78.4% y razón de verosimilitud positiva de 5.1 y 3.2; respectivamente[31]. Una ventaja adicional de esta prueba es su capacidad potencial para discriminar hipolactasia primaria de la secundaria. Un estudio reciente en pacientes con SII y sobrepoblación bacteriana, que presentaron niveles bajos de xilosa en orina tras la administración de LacTEST® 0.45 g (hipolactasia al inicio del estudio), mostraron, cuatro semanas después de recibir tratamiento para sobrepoblación bacteriana durante dos semanas, un aumento significativo en los niveles de xilosa y mejoría en los síntomas[92]. Estos datos sugieren que, incluso en poco tiempo, es posible observar cambios en la actividad de la lactasa intestinal que se correlacionan con mejoras clínicas. La prueba está en proceso de introducción en México y se están realizando múltiples estudios al respecto con resultados prometedores. El costo es menor en comparación al resto de las pruebas y su practicidad es adecuada. Su uso se desaconseja en caso de enfermedad renal grave, hipertensión portal, mixedema, diabetes mellitus o antecedentes de gastrectomía total y/o vagotomía.

Tratamiento

15. **En IL se requiere un tratamiento dietético personalizado. El enfoque correcto incluye una dieta baja o libre de lácteos.**

Porcentaje de acuerdo: 89.5% totalmente de acuerdo, 11.5% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Moderada.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención.

El tratamiento de IL consiste primordialmente en reducir o eliminar la cantidad de lactosa en la dieta y, evitar el riesgo de desnutrición a largo plazo, esto debe ser de acuerdo con la tolerancia de cada persona, por lo que el tratamiento debe individualizarse[7]. La mayoría de los pacientes con TRIL pueden llegar a tolerar 5 g de lactosa como dosis única[93], con un aumento del umbral de tolerancia si esta se distribuye a lo largo del día en conjunto con otros nutrimentos que retrasan el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal[94], lo que permite que la lactosa tenga más tiempo para hidrolizarse y absorberse sus componentes[95]. Existen variaciones en la cantidad de lactosa que se puede tolerar entre las personas con IL que van de 5 a 15 g. Las personas con IL no necesitan eliminar por completo los productos lácteos de su dieta[96]. El suero de leche es el subproducto proveniente de la elaboración del queso y contiene un 80% de lactosa y un 20% de proteínas; se seca y el polvo se suele añadir a numerosos productos lácteos y no lácteos, por lo que se puede encontrar lactosa en algunos panes y alimentos horneados, cereales de desayuno listos para comer, sopas instantáneas, dulces, galletas, aderezos para ensaladas, salchichas, salsas, mezclas para bebidas y margarina. Esta adición es lo que se llamada «lactosa oculta». Es importante prestar atención a la lista de ingredientes de los productos alimenticios industrializados para no superar el umbral de tolerancia individual de la lactosa. Las palabras que indican la presencia de lactosa incluyen cuajada, suero, leche, subproductos lácteos, sólidos lácteos secos y leche en polvo[97]. En la tabla 4 se enumeran los productos lácteos más comunes y su contenido de lactosa.

16. **Cuando la IL es transitoria, se recomienda excluir temporalmente la leche y los productos que contienen lactosa, para luego introducirlos de manera gradual.**

Porcentaje de acuerdo: 89.5% totalmente de acuerdo, 11.5% parcialmente de acuerdo.

Tabla 4 Cantidad de lactosa en productos lácteos mexicanos por orden gradual

Alimento	Porción	Contenido de lactosa (g)
Yogurt bajo en grasa	1/3 taza	16.9
Leche materna	1 taza	16.3
Yogurt light	3/4 taza	15.9
Leche descremada en polvo	4 cucharadas	15.6
Leche maternizada en polvo	2 cucharadas	14.3
Leche light extra	1 taza	14.0
Leche evaporada descremada	1/2 taza	13.5
Yogurt natural sin azúcar y sin endulzar	188 g	13.2
Leche entera en polvo	4 cucharadas	12.3
Leche evaporada semidescremada	1/2 taza	12.2
Leche descremada	1 taza	11.9
Leche semidescremada 1%	1 taza	11.7
Leche evaporada	1/2 taza	11.3
Leche entera ultrapasteurizada	1 taza	11.3
Leche entera evaporada	1/2 taza	11.3
Leche pasteurizada	1 taza	11.3
Leche entera	1 taza	11.2
Leche semidescremada 2%	1 taza	11.2
Leche semidescremada	1 taza	11.2
Yogurt natural	1 taza	10.6
Yogurt estilo griego sabor natural, sin azúcar y sin endulzar	114 g	9.1
Queso amarillo	2 rebanadas	4.9
Queso adobera	40 g	3.6
Queso crema light	3 cucharadas	3.2
Jocoque seco	5 cucharadas	2.9
Jocoque ligero	5 cucharadas	2.9
Jocoque	5 cucharadas	2.9
Queso Chihuahua	40 gr	2.2
Crema	1 cucharada	2.1
Queso panela	40 g	2.0
Queso de aro (molido o ranchero)	40 g	2.0
Queso manchego	40 g	1.9
Crema baja en grasa	2 cucharadas	1.8
Queso cottage	3 cucharadas	1.7
Queso menonita	25 g	1.4
Queso requesón	40 g	1.2
Queso Oaxaca	40 g	1.2
Queso asadero	40 g	1.1
Crema ácida	2 cucharadas	0.9
Queso Mozzarella reducido en grasa	30 g	0.8
Queso cotija	40 g	0.5
Crema agria	1 cucharada	0.4
Crema entera	1 cucharada	0.4
Queso Monterrey	40 g	0.3

Pérez Lizaur et al.[99].

Calidad de la evidencia: Baja.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención.

El tratamiento de la IL transitoria (como en el caso posterior a diarrea aguda de origen infeccioso) consiste principalmente en reducir y/o eliminar la cantidad de lactosa en la dieta hasta que desaparezcan los síntomas. También se puede optar por productos deslactosados o la ingestión de lactasa. Se recomienda una reintroducción gradual de 30–60 mL de leche por día y aumentar hasta un máximo de 250 mL, e ir valorando de acuerdo con la tolerancia de cada paciente[98].

17. **Algunas personas con IL pueden tolerar alimentos de bajo contenido de lactosa como yogurt, kéfir y quesos maduros distribuidos a lo largo del día.**

Porcentaje de acuerdo: 94.7% totalmente de acuerdo, 5.3% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Baja.

Fuerza de la recomendación: Débil a favor de la intervención.

La lactosa presente en los productos lácteos fermentados por lo general contiene menos lactosa, que la misma cantidad de leche, a su vez, productos como el yogur contienen bacterias lácticas que reducen muy poco el contenido de lactosa. Los productos lácteos deslactosados se basan en la hidrólisis de la lactosa para obtener glucosa y galactosa mediante la adición industrial de la lactasa. Para eliminar el contenido de la lactosa de la leche, obteniendo leche sin lactosa, se procesa la leche a ultrafiltración a través de una membrana[100] que permite a las personas intolerantes a la lactosa disfrutar del sabor de los lácteos sin experimentar los síntomas intestinales que ocurren después de la ingestión de lactosa. Generalmente, se requiere que el contenido de lactosa sea inferior a 1 g/100 g en productos bajos en lactosa e inferior a 10 mg/100 g en productos sin lactosa. Los productos lácteos sin lactosa pueden proporcionar los nutrimentos indispensables presentes en los productos lácteos normales, como el calcio y las vitaminas[102].

18. **En personas con IL y mayores requerimientos de calcio, como adolescentes, mujeres embarazadas, en lactancia o en perimenopausia y adultos mayores, puede ser necesaria la suplementación de calcio, considerando también fuentes dietéticas alternativas.**

Porcentaje de acuerdo: 89.5% totalmente de acuerdo, 11.5% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Moderada.

Fuerza de la recomendación: Débil a favor de la intervención.

Los requerimientos de calcio son los mismos para hombres y mujeres durante los primeros 50 años de vida (uno a tres años: 700 mg Ca/día; cuatro a ocho años y 19-50 años: 1,000 mg Ca/día), con la ingestión máxima recomendada durante la adolescencia, cuando se produce el crecimiento máximo de los huesos (nueve a 18 años: 1,300 mg Ca/día); estos valores comienzan a diferir con el inicio de la menopausia: la ingesta recomendada de calcio para mujeres aumenta a 1,200 mg Ca/día, este valor se iguala cuando ambos sexos alcanzan los 70 años, con una ingestión diaria recomendada de 1,200 mg Ca/día, para prevenir el desarrollo de osteoporosis[103] (tabla 5). La restricción de los lácteos en IL conlleva a una reducción en la ingestión de calcio, por lo que se debe incrementar la ingesta de otros alimentos ricos en calcio como tortillas, charales, sardinas, brocoli, vegetales de hoja verde, pescados y frutos secos para evitar deficiencias nutrimentales al limitar una de las fuentes principales de calcio. También se puede optar por el consumo de alimentos deslactosados (tabla 6).

19. **En pacientes con IL, se recomienda el uso de enzimas exógenas (lactasa) para la reducción de síntomas gastrointestinales asociados a su consumo.**

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Baja.

Fuerza de la recomendación: Débil a favor de la intervención.

El uso de enzimas exógenas es una opción de tratamiento en pacientes con IL que desean seguir consumiendo leche y productos lácteos. En algunos estudios, el consumo de estas enzimas se ha asociado a una mejoría en los síntomas gastrointestinales y una disminución de la emisión de H_2 en las pruebas de aliento con la administración de 1,500 U/día de β-galactosidasa en el 40% de los pacientes, sin embargo, el 60% restante, presenta una mejoría discreta a pesar de la reducción de H_2 excretado[104]. Por lo tanto, se requieren más estudios con respecto a la eficacia de estas enzimas exógenas. La lactasa se puede obtener de levaduras, como *Kluyveromyces lactis*, u hongos, como *Aspergillus oryzae* y *Aspergillus niger*[105]. Sin embargo, vale la pena señalar que se han reportado reacciones alérgicas a los productos obtenidos de estos microorganismos[106]. La lactasa se debe administrar aproximadamente 5-30 minutos antes de la ingestión de alimentos que contengan lactosa[107]. Estas enzimas se encuentran en múltiples presentaciones farmacéuticas, incluyendo tabletas, cápsulas, películas orodispersables, soluciones líquidas y formulaciones gastrorresistentes, lo que facilita su adaptación a distintos escenarios clínicos[108,109]. La eficacia clínica está sólidamente documentada: se observa mejoría en la digestión de lactasa (disminución del H_2 expirado del 100% al 48.9%), mejoría sintomática (pacientes sintomáticos del 51.1% al 13.3%) y aumento en la tolerancia a productos lácteos (capacidad de consumir hasta 400 mL de leche sin síntomas), con impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes[110,111]. La lactasa exógena, tienen un excelente perfil de seguridad con décadas de uso clínico documentado. Son clasificadas como «*Generally Recognized as Safe*» (GRAS) por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. y tienen estatus similar en regulaciones internacionales. En México afortunadamente existe disponibilidad de estas enzimas. En la presentación de tabletas, la β-galactosidasa es una de las formas más comunes y prácticas para adultos con IL, ya que permite una dosificación rápida y adaptable al contenido de lactosa en los alimentos. La dosis recomendada varía entre 3,000 y 9,000 unidades *Food Chemical Codex* (FCC) por comida, y se debe ingerir antes o al mismo tiempo que se consume el alimento lácteo.

20. **La evidencia del uso de probióticos para mejorar los síntomas de la IL es insuficiente.**

Tabla 5 Ingestión diaria de calcio recomendada para la población mexicana

Grupo de población	Ingesta diaria sugerida (mg/día)	Observaciones
Lactantes 0–6 meses	210	Basada en aporte de leche materna
Lactantes 7–12 meses	270	130 mg de leche materna + 140 mg de otros alimentos
Niños 1–3 años	500	Suficiente para retención aproximada de 100 mg/día
Niños 4–8 años	800	Mantener máxima retención de calcio
Adolescentes 9–18 años	1,300	Etapa de máxima retención y formación de masa ósea
Adultos 19–50 años	1,000	Mantener masa ósea alcanzada
Adultos 51–70 años	1,200	Mayor pérdida ósea con la edad; en mujeres posmenopáusicas no previene totalmente pérdida por falta de estrógenos
Adultos mayores >70 años	1,200	Misma recomendación que 51–70 años
Embarazo < 18 años	1,300	Cubrir mineralización fetal regulada hormonalmente
Embarazo 19–50 años	1,000	Cubrir mineralización fetal regulada hormonalmente
Lactancia < 18 años	1,300	Misma que en embarazo; pérdida ósea temporal se recupera tras destete
Lactancia 19–50 años	1,000	Misma que en embarazo; pérdida ósea temporal se recupera tras destete

Bourges RH et al.[101].

Porcentaje de acuerdo: 100% totalmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Baja.

Fuerza de la recomendación: Débil a favor de la intervención.

Los probióticos son definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como «microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped», recientemente el uso de cepas específicas de probióticos, sobre todo aquellas que son capaces de expresar la actividad enzimática de la galactosidasa, se han propuesto como una alternativa en el tratamiento de la IL, o bien como tratamiento adyuvante, debido a su capacidad para modular la microbiota, promoviendo la digestión de la lactosa[112]. También se ha descrito que los probióticos secretan lactasas fuera de sus membranas celulares, generando una mayor actividad a nivel intestinal, según estos informes, los probióticos sensibles a la bilis se pueden utilizar para el transporte de lactasa u otros componentes activos al tracto gastrointestinal, es decir los probióticos que llegan al sistema digestivo actúan como una fuente de β-galactosidasa y aumentan la capacidad hidrolítica general y la fermentación colónica[113]. Estos beneficios dependen de la especificidad de la cepa del probiótico utilizado, las cepas más estudiadas a la fecha son los lactobacilos y las bifidobacterias. En el estudio de Besseling-van der Vaart et al.[114], se evaluó *in vitro* la actividad enzimática de galactosidasa de cepas específicas de bifidobacterias y de lactobacilos encontrando mayor actividad en *Lactobacillus acidophilus* W22 y W70, *Lactobacillus salivarius* W24, *Streptococcus thermophilus* W69, y en menor medida en *Bifidobacterium lactis* W52 y W51. La presencia de lactasa en los probióticos es la principal razón por la que pueden fermentar lácteos, ya que, durante el proceso de digestión en el tracto gastrointestinal, los probióticos son lisados por la bilis en el intestino delgado, lo que libera enzimas capaces de hidrolizar lactosa[115]. En el más reciente metaanálisis de Ahn et al.[116,117], del 2023, se mostró que la administración de probióticos mejoró los síntomas de IL, en específico el dolor abdominal, la diarrea y las flatulencias. En la prueba meta-ANOVA, el dolor abdominal y los síntomas totales disminuyeron con la administración de probióticos monocepa. Se utilizó *Lactobacillus acidophilus* en tres casos y *Bifidobacterium* sp. en seis casos. En otro estudio de Gingold-Belfer et al.[118], utilizaron la combinación de *Limosilactobacillus reuteri*, *Lacticaseibacillus casei Shirota*, *Streptococcus thermophilus* y *L. delbrueckii* spp. *Bulgaricus* como combinaciones probióticas, también se evaluaron *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus rhamnosus*, y se encontró que, en comparación con los puntajes basales, la frecuencia de la mayoría de los síntomas incluyendo distensión y flatulencias mejoraron después del tratamiento, además, 25% de los individuos normalizaron su prueba de aliento. Por otra parte, solo en un estudio, en el que se administraron *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium animalis*, no se observaron diferencias significativas en las manifestaciones clínicas. En otro estudio, *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis Bi-07[119] fue superior al placebo en dos ensayos clínicos controlados, en cuanto a disminuir el área bajo la curva en las pruebas de aliento, sin embargo, durante la evaluación de los síntomas, no hubo cambios significativos entre ambos grupos. En México, el estudio de Cano-Contreras

Tabla 6 Contenido de calcio en alimentos por porción

Grupo De Alimentos	Alimento	Porción	Contenido de Calcio (mg)
Alimentos de origen animal	Acociles	50 g	1137.5
	Charales frescos	30 g	637.2
	Charales secos	11 g	480.6
	Huevo de iguana	54 g	248
	Boquerón crudo	45 g	203.83
	Proteína de suero de leche	30 g	180
	Sardinas en aceite	36 g (3 piezas)	137.5
	Sardinas en tomate	38 g (1 pieza)	91.2
	Pata de res	120 g	55.8
	Anchoas en lata	6 piezas	55.7
	Camarón cocido	40 g	41.4
	Perca fileteada	38 g	30.4
	Salmón en aceite	35 g	27.5
	Pulpo cocido	25 g	26.5
	Arenque marinado	46 g	26.2
	Pancita de res	45 g	25.7
	Trucha fresca	35 g	23.5
	Huevo cocido	1 pieza	22
	Jaiba cocida desmenuzada	47 g	20.1
	Carpa cocida	30 g	15.5
	Jumiles	20 g	15.2
	Cecina de cerdo cruda	40 g	14
	Robalo cocido	30 g	12.7
	Pescado blanco cocido	30 g	9.9
	Chicharrón de cerdo	15 g	9
	Jamón de pavo	40 g	8
	Filete de pescado	40 g	7.1
	Ostión cocido	35 g	5.8
	Milanesa de pollo	30 g	3.6
	Carne molida de res	40 g	2.6
	Lomo de cerdo	40 g	2.4
Lácteos	Queso Brie	30 g	55.7
	Queso crema	45 g	50.4
	Queso de cabra suave	35 g	49
	Leche descremada en polvo	30 g (4 cdas)	377
	Queso cottage	48 g	32.9
	Leche descremada	1 taza	302
	Leche entera	1 taza	286.2
	Leche semidescremada	1 taza	284
	Yogurt natural	1 taza	274
	Queso panela	40 g	273.6
	Queso fresco	40 g	260.1
	Queso Cotija	30 g	258
	Queso parmesano duro	20 g	236.8
	Queso gouda	30 g	210
	Queso feta	40 g	197.2
	Queso asadero	30 g	187
	Queso mozzarella	35 g	176
	Queso añejo	25 g	172
	Queso menonita	25 g	165.2
	Queso chihuahua	25 g	162.8
	Queso Camembert	35 g	137.5
	Queso cheddar bajo en grasa	30 g	126.4
	Queso ricotta bajo en grasa	45 g	122.3
	Requesón promedio	40 g	38.6
	Queso de soya	56 g	106

Tabla 6 (*continuación*)

Grupo De Alimentos	Alimento	Porción	Contenido de Calcio (mg)
Leguminosas	Alubia cocida	90 g (1/2 taza)	80.6
	Soya texturizada	30 g	62.1
	Proteína aislada de soya	30 g	53.4
	Garbanzo cocido	82 g (1/2 taza)	40
	Haba seca cocida	85 g (1/2 taza)	30.6
	Hummus	75 g (5 cdas)	28.5
	Frijol cocido	86 g (1/2 taza)	23.2
	Lenteja cocida	99 g (1/2 taza)	19
Oleaginosas	Almendra	10 piezas	59.6
	Avellana tostada	11 g (8 piezas)	22
	Ajonjolí tostado	10 g (4 cditas)	17.2
	Pistache	13 g (18 piezas)	15.3
	Semilla de girasol	12 g (4 cditas)	14.6
	Nuez	9 g (3 piezas)	6.8
	Cacahuate tostado	12 g (13 piezas)	6.3
	Nuez de la india sin sal	11 g (7 piezas)	5.9

Se consideran alimentos con adecuada fuente de calcio cuyo contenido sea $\geq$ 180 mg/porción.
Pérez Lizaur et al.[99].

et al.[120] evaluó una fórmula compuesta con tres cepas de probióticos: *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 y CECT7485) y *Pediococcus acidilactici* (CECT7483), previamente estudiada en pacientes con SII en quienes mostró mejoras en la calidad de vida y en los puntajes de ansiedad. En esta ocasión, la fórmula fue probada en pacientes con IL mediante un estudio aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó a 48 participantes. Los resultados evidenciaron una disminución estadísticamente significativa en el puntaje total de síntomas (−5.11 vs. −1.00; $p < 0.001$), dolor abdominal ($p = 0.045$) y flatulencias ($p = 0.004$) comparado con placebo, además de tener un adecuado perfil de seguridad. Sin embargo es importante mencionar que se ha descrito que las diferencias entre el estilo de vida, región, dieta y consumo de agua puede generar diferencias a la respuesta con probióticos, por lo que se requieren más estudios al respecto, a su vez la cantidad de lactosa ingerida es un importante factor en la aparición de síntomas de malabsorción, así como la actividad residual de lactasas de cada individuo, la capacidad de absorción de agua a nivel colónico y la composición microbiana, entre otros factores. Por lo que la modulación del microbioma mediante cepas con actividad de galactosidasa podría ser un abordaje eficaz para el tratamiento de personas con IL, esto podría mejorar la tolerancia a pequeñas cantidades de lactosa, con un efecto prolongado, sin necesidad de tomar medicamentos justo antes de cada comida y con importantes beneficios para la calidad de vida del paciente[94].

21. **Incrementar el consumo de lactosa no estimula la producción de lactasa intestinal.**

Porcentaje de acuerdo: 94.7% totalmente de acuerdo, 6.3% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Alta.

Fuerza de la recomendación: Fuerte en contra de la intervención.

Los estudios en humanos que han intentado estimular la producción de lactasa intestinal han fracasado. Administrar lactosa no induce la síntesis de lactasa intestinal, ni suspender el consumo de lactosa la disminuye[121]. Sin embargo, la alimentación con lactosa puede inducir el crecimiento de bacterias intestinales que la digieren (Lactobacillus y Bifidobacterium), provocando una mejor tolerancia a este carbohidrato (adaptación colónica). Reducir la administración de lactosa, puede disminuir su tolerancia al disminuir la microbiota adecuada.

22. **El tratamiento de la sobrepoblación bacteriana en pacientes con SII y digestión deficiente de lactosa puede mejorar la tolerancia a la misma.**

Porcentaje de acuerdo: 84.2% totalmente de acuerdo, 15.8% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Baja.

Fuerza de la recomendación: Débil a favor de la intervención.

La sobrepoblación bacteriana podría reducir la actividad enzimática intestinal, incluyendo la lactasa del borde en cepillo[122]. En un estudio piloto, prospectivo con 25 pacientes con IL y sobrepoblación bacteriana demostradas por prueba de aire espirado, se observó que después de la administración de rifaximina, mejoró la actividad de la lactasa y se redujo la digestión deficiente de lactosa[92].

Tratamiento de intolerancia a lactosa en niños

La IL en pediatría es generalmente transitoria; su tratamiento requiere una evaluación y diagnóstico preciso de la causa subyacente. Porcentaje de acuerdo: 94.7% totalmente de acuerdo, 6.3% parcialmente de acuerdo. Calidad de la evidencia: Alta. Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención. Los pacientes pediátricos con IL frecuentemente presentan una causa subyacente que provoca la pérdida de lactasa de manera transitoria, como la enteritis de tipo infeccioso, por lo que el tratamiento dietético debe siempre individualizarse[123]. Este debe enfocarse en resolver la causa subyacente (como infecciones o enteropatías), y una vez resuelto, debe reincorporarse la lactosa a la dieta para evitar deficiencia nutricional. En la etiología de la causa, debe tomarse en cuenta, el grupo de edad al que pertenece el paciente. Por ejemplo, en niños menores de un año, debemos sospechar patología como alergia a la proteína de la vaca, con la presencia de IL secundaria. Dado que la IL y la alergia a la proteína de la leche de vaca pueden presentar síntomas gastrointestinales similares, es fundamental una correcta diferenciación diagnóstica para evitar restricciones dietéticas excesivas o el uso innecesario de fórmulas extensamente hidrolizadas o a base de aminoácidos[124]. En escolares y adolescentes, una causa frecuente de IL es la gastroenteritis infecciosa, tanto de tipo viral (rotavirus) como bacteriana o parasitaria. Tratando el agente etiológico, y considerando que esta causa en su mayoría se autolimita, la restricción de lactosa debe ser transitoria. La lactosa juega un papel fundamental en la nutrición de lactantes y niños, ya que favorece el desarrollo de una microbiota rica en bifidobacterias, aporta galactosa, la cual es fundamental para el crecimiento, la formación de glucógeno hepático y la síntesis de macromoléculas esenciales, como los galactocerebrósidos los cuales son esenciales en el desarrollo cerebral[125]. El uso de leche o fórmulas lácteas sin lactosa, se encuentran adicionadas con sustitutos como maltodrextrinas, que tienen un alto índice glucémico.

23. **El tratamiento de la IL en pediatría debe enfocarse en una reducción moderada de la ingestión de lácteos, permitiendo el consumo de productos fermentados como el yogur y quesos maduros, que son mejor tolerados y contribuyen a una adecuada alimentación.**

    Porcentaje de acuerdo: 89.5% totalmente de acuerdo, 10.5% parcialmente de acuerdo.

    Calidad de la evidencia: Moderada.

    Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención.

    En niños en edad escolar y adolescentes con IL, se recomienda una dieta personalizada que incluya productos lácteos con bajo contenido de lactosa o fermentados, como el yogur, para asegurar un adecuado aporte de Calcio y vitamina D. De no poder consumir estos productos se debe valorar siempre la suplementación de calcio y vitamina D. En una cohorte de más de 2,000 niños y adolescentes suizos, el 16% informó evitar alimentos debido a intolerancias, mientras que el 12% evitó ciertos alimentos con el fin de mejorar su salud; sin embargo, más de la mitad de los participantes que reportaron intolerancia no recibieron asistencia médica para realizar el diagnóstico adecuado. Aunque la causa subyacente, ya sea intolerancia, enfermedad funcional o estilo de vida, este estudio pone de manifiesto que el número de niños y adolescentes que evitan alimentos sin orientación profesional es considerable, lo que puede tener un impacto negativo en la salud de los menores, y subraya la necesidad de que los pediatras tomen conciencia de la situación y aseguren que la evitación de alimentos y las dietas específicas sean abordadas adecuadamente. Es crucial que se recomiende asesoramiento por parte de un nutriólogo cuando sea necesario en este grupo de edad[126]. En lactantes nunca debe de suspenderse la lactancia materna para intentar reducir el consumo de lactosa, el uso de fórmulas infantiles reducidas en lactosa debe individualizarse y se realizará con indicaciones precisas[123].

24. **El uso de la enzima lactasa es una estrategia recomendada para mejorar la digestión de la lactosa en mayores de un año con IL.**

    Porcentaje de acuerdo: 78.9% totalmente de acuerdo, 21.1% parcialmente de acuerdo.

    Calidad de la evidencia: Baja.

    Fuerza de la recomendación: Débil a favor de la intervención.

    La suplementación con lactasa reduce síntomas como distensión abdominal, flatulencia y diarrea y es una opción viable para los niños mayores de seis meses y menores de dos años. Se debe recordar que dicha intolerancia suele ser transitoria y secundaria a un evento agudo, por lo que el tratamiento va dirigido a la etiología de esta. En niños menores de seis meses, se ha propuesto el uso de lactasa para el tratamiento del cólico infantil, sin embargo, esta indicación aún carece de evidencia clara, por lo que su uso en esta patología es controversial[127]. Aún así, las dosis :recomendadas son

- Lactantes y niños pequeños (< 6 años): 3,000-9,000 unidades FCC por toma de leche o productos lácteos.
- Niños mayores (> 6 años): 6,000-12,000 unidades FCC por toma, ajustando según la cantidad de lactosa ingerida y la respuesta clínica. Se puede encontrar como:
- Gotas: Se pueden agregar a la leche antes de su consumo, idealmente dejando reposar por 30-60 minutos para una mejor hidrólisis de la lactosa
- Tabletas/masticables: Se administran justo antes de ingerir productos lácteos, permitiendo la acción de la enzima en el intestino delgado.
- Cápsulas: Se pueden usar en niños mayores según la facilidad de deglución y la tolerancia individual.

25. **En pediatría, siempre que se suspendan los lácteos, debe darse una suplementación de vitamina D y calcio.**

Porcentaje de acuerdo: 84.2% totalmente de acuerdo, 15.8% parcialmente de acuerdo.

Calidad de la evidencia: Moderada.

Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención.

En niños en edad escolar y adolescentes con IL, se recomienda una dieta personalizada que incluya productos lácteos con bajo contenido de lactosa o fermentados, como el yogur, para asegurar un adecuado aporte de calcio y vitamina D. De no poder consumir estos productos valorar siempre la suplementación de vitamina D y calcio. Aunque la causa subyacente, ya sea intolerancia, enfermedad funcional o estilo de vida, sigue sin estar claro, muchos niños y adolescentes evitan alimentos sin orientación profesional, lo que puede tener un impacto negativo en la salud de los menores, lo que subraya la necesidad de que los pediatras tomen conciencia de la situación, y aseguren que la evitación de alimentos y las dietas específicas sean abordadas adecuadamente. Es crucial que se recomiende asesoramiento nutricional cuando sea necesario en este grupo de edad[126].

Desde el punto de vista nutricional, las bebidas de origen vegetal, que simulan leche, no substituyen los lácteos. Porcentaje de acuerdo: 84.2% totalmente de acuerdo, 15.8% parcialmente de acuerdo. Calidad de la evidencia: Alta. Fuerza de la recomendación: Fuerte a favor de la intervención. A pesar de la gran demanda de la población por utilizar bebidas de origen vegetal como sustituto de la leche y otros derivados lácteos ya sea por intolerancias a la lactosa o alergia a la proteína de la leche su contenido nutrimental no es equivalente al de los lácteos por ende no debe recomendarse como un sustituto de la leche, ya que no aporta los nutrimentos necesarios en cantidad o calidad para garantizar un adecuado crecimiento o desarrollo[128]. Se debe incluso informar que estos productos no se recomiendan en menores de cinco años como sustitutos de leche. Estos productos deben ser adicionados con vitaminas y minerales para crear un perfil nutrimental similar, ya que por naturaleza estos productos no son altos en calcio, ni en otros micronutrimentos esperados de la leche de vaca. Es importante aclarar que las bebidas vegetales tampoco son similares a las fórmulas infantiles a base de arroz o de soya especiales para menores de 12 meses, ya que estas fórmulas lácteas contienen los nutrientes necesarios para alimentar a un lactante y tienen indicaciones precisas. Además, la reducción de lactosa en la dieta infantil no debe comprometer la ingesta calórica (evitar diluir las fórmulas infantiles o suspender la leche materna)[129]. En cuanto al uso de prebióticos y probióticos en niños con IL, no existe evidencia suficiente para su recomendación.

Conclusión

La presente guía establece un referente esencial para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los TRIL, al promover un enfoque individualizado, fundamentado en evidencia y adaptado al contexto mexicano. A pesar de estos avances, persisten importantes áreas de oportunidad que deben ser atendidas. Una de ellas es la necesidad de actualizar los estudios epidemiológicos en México, utilizando definiciones modernas y pruebas estandarizadas, que permitan estimar con mayor precisión la prevalencia real de hipolactasia, intolerancia clínica y sensibilidad a la lactosa en distintas regiones y grupos étnicos. Asimismo, la validación de pruebas consideradas como estándares como la prueba de aliento, y de nuevas metodologías como la medición de xilosa en orina tras la administración de gaxilosa. Fortalecer estas líneas de investigación permitirá optimizar los recursos diagnósticos disponibles, evitar restricciones dietéticas innecesarias y garantizar una atención más efectiva, equitativa y centrada en personas con este padecimiento.

Consentimiento informado

Para la redacción de esta Guía clínica no fue necesario solicitar consentimiento informado de ninguna clase, ya que no se incluyeron datos confidenciales de pacientes ni de seres vivos de ningún tipo.

Financiación

No hemos recibido financiamiento para este trabajo

Consideraciones éticas

No existen aspectos éticos a considerar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Costa SL, Rossi NP, Maldonado RR. Evaluation of Lactose in Milk and Dairy Products. Int J Innov Educ Res. 2013;1:56–9, http://dx.doi.org/10.31686/ijier.vol1.iss3.115.

2. Uscanga-Domínguez LF, Orozco-García IJ, Vázquez-Frias R, et al. Posición técnica sobre la leche y derivados lácteos en la salud y en la enfermedad del adulto de la Asociación Mexicana de Gastroenterología y la Asociación Mexicana de Gerontología y Geriatría. Rev Gastroenterol Mex. 2019;84:357–71, http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.03.002.

3. Adam AC, Rubio-Texeira M, Polaina J. Lactose: The Milk Sugar from a Biotechnological Perspective. Crit Rev Food Sci Nutr. 2004;44:553–7, http://dx.doi.org/10.1080/10408690490931411.

4. Francis R. Intolérance au lactose et déficit en lactase intestinale: aspects physiopathologiques, nutritionnels et biochimiques. Nutr Clin Metab. 1988;2:65–75, http://dx.doi.org/10.1016/S0985-0562(88)80060-8.

5. Shafi A, Husain Q. Intolerance to Milk Lactose, Diagnostic Tests and Dietary Management: A Recent Update. Avicenna J Med Biochem. 2022;10:71–81, http://dx.doi.org/10.34172/ajmb.2022.10.

6. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. Gut. 2019;68:2080–91, http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404.

7. Gerbault P, Liebert A, Swallow DM, et al. Lactose malabsorption and nutrition. Adv Nutr Diet Gastroenterol. 2014:202–9, http://dx.doi.org/10.1002/9781118872796.ch3.15.

8. Wanes D, Husein DM, Naim HY. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. Nutrients. 2019;11:461, http://dx.doi.org/10.3390/nu11020461.
9. López P, González C, Valencia ME. Mala digestión de lactosa. Su definición, su prevalencia en México y sus implicaciones en el consumo de leche. Rev Invest Clin. 1996;Suppl 48:15–22.
10. Rosado JL, Gonzalez C, Valencia ME, et al. Lactose Maldigestion and Milk Intolerance: A Study in Rural and Urban Mexico Using Physiological Doses of Milk. J Nutr. 1994;124:1052–9, http://dx.doi.org/10.1093/jn/124.7.1052.
11. Rosado JL. Intolerancia a la lactosa. Gac Med Mex. 2016;152 Suppl 1:67–73.
12. Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: A narrative review. Medicine (Baltimore). 2023;102:e32829, http://dx.doi.org/10.1097/MD. 0000000000032829.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924–6, http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad.
14. Oñate-Ocaña LF, Ochoa-Carrillo FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. Cir Cir. 2009;77:417–9.
15. Sahi T. Genetics and Epidemiology of Adult-type Hypolactasia. Scand J Gastroenterol Suppl. 1994;29 Suppl 202:7–20, http://dx.doi.org/10.3109/00365529409091740.
16. Martínez JA, Labayen I. Bacterias probióticas y deficiencia de lactasa. Gastroenterol Hepatol. 2003;26:64–72.
17. Arasi S, Cafarotti A, Fiocchi A. Cow's milk allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2022;22:181–7, http://dx.doi.org/10.1097/ACI. 0000000000000823.
18. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. Nutrients. 2015;7:8020–35, http://dx.doi.org/10.3390/nu7095380.
19. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. Curr Gastroenterol Rep. 2017;19:23, http://dx.doi.org/10.1007/s11894-017-0558-9.
20. Itan Y, Powell A, Beaumont MA, et al. The Origins of Lactase Persistence in Europe. PLoS Comput Biol. 2009;5:e1000491, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000491.
21. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. Nat Genet. 2007;39:31–40, http://dx.doi.org/10.1038/ng1946.
22. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil Á. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. Nutrients. 2020;12:2689, http://dx.doi.org/10.3390/nu12092689.
23. Ingram CJE, Mulcare CA, Itan Y, et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. Hum Genet. 2009;124:579–91, http://dx.doi.org/10.1007/s00439-008-0593-6.
24. Mulcare C. The Evolution of the Lactase Persistence Phenotype. London: University College London; 2006 [Doctoral thesis].
25. Curry A. Archaeology: The milk revolution. Nature. 2013;500:20–2, http://dx.doi.org/10.1038/500020a.
26. Swallow DM. Genetics of Lactase Persistence and Lactose Intolerance. Annu Rev Genet. 2003;37:197–219, http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genet.37.110801.143820.
27. Enattah NS, Trudeau A, Pimenoff V, et al. Evidence of still-ongoing convergence evolution of the lactase persistence T-13910 alleles in humans. Am J Hum Genet. 2007;81:615–25, http://dx.doi.org/10.1086/520705.
28. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, et al. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterol J. 2013;1:151–9, http://dx.doi.org/10.1177/2050640613484463.
29. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, et al. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. Am J Hum Genet. 2006;78:339–44, http://dx.doi.org/10.1086/500053.
30. Järvelä IE. Molecular genetics of adult-type hypolactasia. Ann Med. 2005;37:179–85, http://dx.doi.org/10.1080/07853890510007359.
31. Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, et al. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III non-randomized trial. J Clin Gastroenterol. 2014;48:29–36, http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e318297fb10.
32. Mądry E, Fidler E, Walkowiak J. Lactose intolerance – current state of knowledge. Acta Sci Pol Technol Aliment. 2010;9:343–50.
33. Szilagyi A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evalution of Diseases. Nutrients. 2015;7:6751–79, http://dx.doi.org/10.3390/nu7085309.
34. Montalva Rivera N. Adaptation to Milk Drinking and Evolution of Lactase Persistence in Pastoralist Goat Herders in Central-Northern Chile. London: University College London; 2015 [Thesis].
35. Ingram CJE. The Evolutionary Genetics of Lactase Persistence in Africa and the Middle East. London: University College London; 2008, http://dx.doi.org/10.1007/S00439-006-0291-1 [Thesis].
36. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. Am J Gastroenterol. 2017;112:775–84, http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.46.
37. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, et al. Methodology and Indications of H2-Breath Testing in Gastrointestinal Diseases: the Rome Consensus Conference. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29 Suppl 1:1–49, http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x.
38. Misselwitz B. Lactose intolerance: new insights due to blinded testing? Digestion. 2014;90:72–3, http://dx.doi.org/10.1159/000365144.
39. Levitt M, Wilt T, Shaukat A. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. J Clin Gastroenterol. 2013;47:471–80, http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182889f0f.
40. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health. Ann Intern Med. 2010;152:792–6, http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00248.
41. Martínez-Vázquez SE, Nogueira-de Rojas JR, Remes-Troche JM, et al. The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2020;85:321–31, http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmxen.2020.03.002.
42. Zheng X, Chu H, Cong Y, et al. Self-reported lactose intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: Prevalence, risk factors, and impact on food choices. Neurogastroenterol Motil. 2015;27:1138–46, http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12602.
43. Saberi-Firoozi M, Khademolhosseini F, Mehrabani D, et al. Subjective lactose intolerance in apparently healthy adults in southern Iran: Is it related to irritable bowel syndrome? Indian J Med Sci. 2007;61:591–7.
44. Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, et al. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose

malabsorption. Neurogastroenterol Motil. 2007;19:887–95, http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.00973.x.
45. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, et al. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Curr Gastroenterol Rep. 2011;13:308–15, http://dx.doi.org/10.1007/s11894-011-0195-7.
46. Amieva-Balmori M, Coss-Adame E, Rao NS, et al. Diagnostic Utility of Carbohydrate Breath Tests for SIBO, Fructose, and Lactose Intolerance. Dig Dis Sci. 2019;65:1405–13, http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05889-9.
47. Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. Scand J Gastroenterol. 2004;39:645–9, http://dx.doi.org/10.1080/00365520410005405.
48. Midenfjord I, Polster A, Sjövall H, et al. Associations among neurophysiology measures in irritable bowel syndrome (IBS) and their relevance for IBS symptoms. Sci Rep. 2020;10:9794, http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-66558-w.
49. Böhmer CJM, Tuynman HARE. The clinical relevance of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:1013–6, http://dx.doi.org/10.1097/00042737-199610000-00015.
50. Carroccio A, Soresi M, Mantia B, et al. Whole cow's milk but not lactose can induce symptoms in patients with self-reported milk intolerance: evidence of cow's milk sensitivity in adults. Nutrients. 2021;13:3833, http://dx.doi.org/10.3390/nu13113833.
51. Catanzaro R, Sciuto M, Singh B, et al. Irritable bowel syndrome and lactose intolerance: the importance of differential diagnosis. A monocentric study. Minerva Gastroenterol (Torino). 2020;67:72–8, http://dx.doi.org/10.23736/S2724-5985.20.02734-8.
52. Ben Halima Y, Kefi R, Sazzini M, et al. Lactase persistence in Tunisia as a result of admixture with other Mediterranean populations. Genes Nutr. 2017;12:20, http://dx.doi.org/10.1186/s12263-017-0573-3.
53. Hubácek JA, Adámková V, Šedová L, et al. Frequency of adult type-associated lactase persistence LCT-13910C/T genotypes in the Czech/Slav and Czech Roma/Gypsy populations. Genet Mol Biol. 2017;40:450–2, http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2016-0071.
54. Hassan HY, Van Erp A, Jaeger M, et al. Genetic diversity of lactase persistence in East African populations. BMC Res Notes. 2016;9:8, http://dx.doi.org/10.1186/s13104-015-1833-1.
55. Ingram CJE, Elamin MF, Mulcare CA, et al. A novel polymorphism associated with lactose tolerance in Africa: multiple causes for lactase persistence? Hum Genet. 2007;120:779–88, http://dx.doi.org/10.1007/s00439-006-0291-1.
56. Morales E, Azocar L, Maul X, et al. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case–control and population-based study. BMJ Open. 2011;1:e000125, http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000125.
57. Celi A, Trelis M, Ponce L, et al. Food-Intolerance Genetic Testing: A Useful Tool for the Dietary Management of Chronic Gastrointestinal Disorders. Nutrients. 2024;16:2741, http://dx.doi.org/10.3390/nu16162741.
58. Gerbault P, Moret C, Currat M, et al. Impact of Selection and Demography on the Diffusion of Lactase Persistence. PLoS One. 2009;4:e6369, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0006369.
59. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. Am J Hum Genet. 2004;74:1111–20, http://dx.doi.org/10.1086/421051.
60. Palma M, Rosado JL, López P, et al. Lactose intolerance. Its definition, its prevalence in Mexico, and its implications in milk consumption. Rev Invest Clin. 1996;Suppl 48:25–31.
61. Cabrera-Acosta GA, Milke-García MP, Ramírez-Iglesias MT, et al. Deficient lactose digestion and intolerance in a group of patients with chronic nonspecific ulcerative colitis: a controlled, double-blind, cross-over clinical trial. Rev Gastroenterol Mex. 2012;77:26–30.
62. Woteki C, Weser E, Young E. Lactose malabsorption in Mexican-American children. Am J Clin Nutr. 1976;29:19–24, http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/29.1.19, doi: 10.1093/ajcn/29.1.19.
63. Bedolla-Pulido A, Morales-Romero J, Hernández-Colín DD, et al. Prevalencia de alergia a la leche de vaca e intolerancia a la lactosa en adolescentes tardíos mexicanos. Rev Alerg Mex. 2023;69:105–8, http://dx.doi.org/10.29262/ram.v69i3.1120.
64. Pop A, Popa SL, Pop DD, et al. Self-Perceived Lactose Intolerance Versus Confirmed Lactose Intolerance in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. J Gastrointestin Liver Dis. 2024;34:90–7, http://dx.doi.org/10.15403/jgld-5836.
65. Tomczonek-Moruś J, Wojtasik A, Zeman K, et al. 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. United European Gastroenterol J. 2019;7:210–6, http://dx.doi.org/10.1177/2050640618814136.
66. Coluccia E, Iardino P, Pappalardo D, et al. Congruency of Genetic Predisposition to Lactase Persistence and Lactose Breath Test. Nutrients. 2019;11:1383, http://dx.doi.org/10.3390/nu11061383.
67. Couce ML, Sánchez-Pintos P, González-Vioque E, et al. Clinical Utility of *LCT* Genotyping in Children with Suspected Functional Gastrointestinal Disorder. Nutrients. 2020;12:3017, http://dx.doi.org/10.3390/nu12103017.
68. Maiuri L, Rossi M, Raia V, et al. Morphological method for the diagnosis of human adult type hypolactasia. Gut. 1994;35:1042–6, http://dx.doi.org/10.1136/gut.35.8.1042.
69. Dahlqvist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. Anal Biochem. 1964;7:18–25, http://dx.doi.org/10.1016/0003-2697(64)90115-0.
70. Ojetti V, La Mura R, Zocco MA, et al. Quick test: a new test for the diagnosis of duodenal hypolactasia. Dig Dis Sci. 2008;53:1589–92, http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-0027-7.
71. Kemple B, Rao SSC. Disaccharidase Enzyme Deficiency in Adult Patients With Gas and Bloating. Clin Transl Gastroenterol. 2025;16:e00809, http://dx.doi.org/10.14309/ctg.0000000000000809.
72. Wasuwanich P, Choudry H, Ingviya T, et al. A retrospective study on the association of gastrointestinal symptoms in children with low lactase activity and low activity of other disaccharidases. BMC Gastroenterol. 2020;20:331, http://dx.doi.org/10.1186/s12876-020-01443-4.
73. Shrestha A, Barnett MPG, Perry JK, et al. Evaluation of breath, plasma, and urinary markers of lactose malabsorption to diagnose lactase non-persistence following lactose or milk ingestion. BMC Gastroenterol. 2020;20:204, http://dx.doi.org/10.1186/s12876-020-01352-6.
74. Schneider C, Wutzke KD, Däbritz J. Methane breath tests and blood sugar tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. Sci Rep. 2020;10:18972, http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-75987-6.
75. Domínguez-Jiménez JL, Fernández-Suárez A, Muñoz-Colmenero AÚ, et al. Primary hypolactasia diagnosis: Comparison between the gaxilose test, shortened lactose tolerance test, and clinical parameters corresponding to the C/T-13910 polymorphism. Clin Nutr. 2017;36:471–6, http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.006.
76. Monsalve-Hernando C, Crespo L, Ferreiro B, et al. Phase IV noninferiority controlled randomized trial to evaluate

the impact on diagnostic thinking and patient management and the test-retest reproducibility of the Gaxilose test for hypolactasia diagnosis. Medicine (Baltimore). 2018;97:e13136, http://dx.doi.org/10.1097/MD. 0000000000013136.
77. Waud JP, Matthews SB, Campbell AK. Measurement of breath hydrogen and methane, together with lactase genotype, defines the current best practice for investigation of lactose sensitivity. Ann Clin Biochem. 2008;45:50–8, http://dx.doi.org/10.1258/acb.2007.007147.
78. Rosado JL, Solomons NW. Sensitivity and specificity of the hydrogen breath-analysis test for detecting malabsorption of physiological doses of lactose. Clin Chem. 1983;29:545–8, http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/29.3.545.
79. Perets TT, Shporn E, Aizic S, et al. A diagnostic approach to patients with suspected lactose malabsorption. Dig Dis Sci. 2014;59:1012–6, http://dx.doi.org/10.1007/s10620-013-2980-7.
80. Kurt İ, Ghoush MWA, Haşimi A, et al. Comparison of Indirect Methods for Lactose Malabsorption. Turk J Med Sci. 2003;33:103–10.
81. Eisenmann A, Amann A, Said M, et al. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. J Breath Res. 2008;2:046002, http://dx.doi.org/10.1088/1752-7155/2/4/046002.
82. Hegar B, Buller HA. Breath Hydrogen Test in Lactose Malabsorption. Paediatr Indones. 1995;35:161–71, http://dx.doi.org/10.14238/pi35.7-8.1995.161-71.
83. Sciarretta G, Giacobazzi G, Verri A, et al. Hydrogen breath test quantification and clinical correlation of lactose malabsorption in adult irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 1984;29:1098–104, http://dx.doi.org/10.1007/BF01317083.
84. Asberg A. The hydrogen breath test in the diagnosis of primary lactase deficiency. Tidsskr Nor Laegeforen. 1989;109:1097–8.
85. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, et al. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. N Engl J Med. 1975;293:1232–6, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197512112932405.
86. Rocco A, Compare D, Sgamato C, et al. Blinded Oral Challenges with Lactose and Placebo Accurately Diagnose Lactose Intolerance: A Real-Life Study. Nutrients. 2021;13:1653, http://dx.doi.org/10.3390/nu13051653.
87. Hammer J, Sonyi M, Engeßer KM, Riedl G, Luong S, Hammer HF. Carbohydrate-induced gastrointestinal symptoms: development and validation of a test-specific symptom questionnaire for an adult population, the adult Carbohydrate Perception Questionnaire. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33:171–7, http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001880.
88. Zhu Y, Zheng X, Cong Y, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. Am J Gastroenterol. 2013;108:1516–25, http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.198.
89. Hermida C, Corrales G, Martínez-Costa OH, et al. Noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxylose: comparison with 3- and 2-galactosylxylose and optimization of the method in rats. Clin Chem. 2006;52:270–7, http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.058446.
90. Hermida C, Guerra P, Martínez-Costa OH, et al. Phase I and phase IB clinical trials for the noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxylose (gaxilose). J Clin Gastroenterol. 2013;47:501–8, http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e318272f507.
91. Sánchez-Moreno I, Monsalve-Hernando C, Godino A, et al. Analytical Validation of a New Enzymatic and Automatable Method for d-Xylose Measurement in Human Urine Samples. Biomed Res Int. 2017;2017:8421418, http://dx.doi.org/10.1155/2017/8421418.
92. García-Cedillo MF, Villegas-García FU, Arenas-Martínez JS, et al. Rifaximin-Alpha Increases Lactase Activity in Patients with Irritable Bowel Syndrome Without Constipation and Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Dig Dis Sci. 2025;70:360–6, http://dx.doi.org/10.1007/s10620-024-08767-1.
93. Facioni MS, Raspini B, Pivari F, et al. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. J Transl Med. 2020;18:260, http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02429-2.
94. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. Nutrients. 2018;10:1599, http://dx.doi.org/10.3390/nu10111599.
95. Fernández-Bañares F. Carbohydrate Maldigestion and Intolerance. Nutrients. 2022;14:1923, http://dx.doi.org/10.3390/nu14091923.
96. Dekker PJT, Koenders D, Bruins MJ. Lactose-Free Dairy Products: Market Developments, Production, Nutrition and Health Benefits. Nutrients. 2019;11:551, http://dx.doi.org/10.3390/nu11030551.
97. Mallary M. Lactose Intolerance – A practical approach, Part 2 An approach to foods. Dis Mon. 2024;70:101824, http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2024.101824.
98. McCain HR, Kaliappan S, Drake MA. Invited review: Sugar reduction in dairy products. J Dairy Sci. 2018;101:8619–40, http://dx.doi.org/10.3168/jds.2017-14347.
99. Pérez Lizaur AB, Palacios González B. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 5a ed Ciudad de México: Fomento de Nutrición y Salud A.C.; 2022.
100. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Diary Avoidance, and Treatment Options. Nutrients. 2018;10:1994, http://dx.doi.org/10.3390/nu10121994.
101. Bourges RH, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. En: Bases fisiológicas. Tomo 2: Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. México: Instituto Danone; Editorial Médica Panamericana; 2005.
102. Li A, Zheng J, Han X, et al. Advances in Low-Lactose/Lactose-Free Dairy Products and Their Production. Foods. 2023;12:2553, http://dx.doi.org/10.3390/foods12132553.
103. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:53–8, http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2704.
104. Ibba I, Gilli A, Boi MF, et al. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance. Biomed Res Int. 2014;2014:680196, http://dx.doi.org/10.1155/2014/680196.
105. Corgneau M, Scher J, Ritie-Pertusa L, et al. Recent advances on lactose intolerance: Tolerance thresholds and currently available answers. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57:3344–56, http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2015.1123671.
106. Voisin MR, Borici-Mazi R. Anaphylaxis to supplemental oral lactase enzyme. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016;12:66, http://dx.doi.org/10.1186/s13223-016-0171-8.
107. Montalto M, Nucera G, Santoro L, et al. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study. Eur J Clin Nutr. 2005;59:489–93, http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602098.

108. Miller JB, Munro V. The effectiveness of 50% lactose-reduced milk in alleviating milk intolerance. Asia Pac J Clin Nutr. 1992;1:245–8.
109. Park SH, Chang YW, Kim SJ, et al. Efficacy of Lactose-free Milk in Korean Adults with Lactose Intolerance. Korean J Gastroenterol. 2016;67:22–7, http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2016.67.1.22.
110. Savaiano D, Hertzler S, Jackson KA, et al. Chapter 40. Nutrient Considerations in Lactose Intolerance. En: Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease; 2001. p. 563–75, http://dx.doi.org/10.1016/B978-012193155-1/50039-8.
111. Renner E. Dietary approaches to alleviation of lactose maldigestion. Food Sci Technol Int. 1997;3:71–9, http://dx.doi.org/10.1177/1082013297003002.
112. Singh RK, Chang H-W, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med. 2017;15:73, http://dx.doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y.
113. He T, Priebe MG, Zhong Y, et al. Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects. J Appl Microbiol. 2008;104:255–63, http://dx.doi.org/10.34894/VQ1DJA.
114. Besseling-Van der Vaart I, Heath MD, Guagnini F, et al. *In vitro* evidence for efficacy in food intolerance for the multispecies probiotic formulation Ecologic® Tolerance (Syngut™). Benef Microbes. 2016;7:111–8, http://dx.doi.org/10.3920/BM2015.0051.
115. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. Antonie Van Leeuwenhoek. 2002;82:279–89.
116. Ahn S-I, Kim MS, Park DG, et al. Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: A meta-analysis. J Dairy Sci. 2023;106:4489–501, http://dx.doi.org/10.3168/jds.2022-22762.
117. Leis R, de Castro M-J, de Lamas C, et al. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. Nutrients. 2020;12:1487, http://dx.doi.org/10.3390/nu12051487.
118. Gingold-Belfer R, Levy S, Layfer O, et al. Use of a Novel Probiotic Formulation to Alleviate Lactose Intolerance Symptoms-a Pilot Study. Probiotics Antimicrob Proteins. 2020;12:112–8, http://dx.doi.org/10.1007/s12602-018-9507-7.
119. Rasinkangas P, Forssten SD, Marttinen M, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bi-07 supports lactose digestion *in vitro* and in randomized, placebo- and lactase-controlled clinical trials. Am J Clin Nutr. 2022;116:1580–94, http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqac264.
120. Cano-Contreras AD, Minero-Alfaro IJ, Medina-López VM, et al. Efficacy of i3.1 Probiotic on Improvement of Lactose Intolerance Symptoms: A Randomized, Placebo-controlled Clinical Trial. J Clin Gastroenterol. 2022;56:141–7, http://dx.doi.org/10.1097/MCG. 0000000000001456.
121. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: Intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. Am J Clin Nutr. 2019;110:273–9, http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz104.
122. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. Expert Opin Investig Drugs. 2009;18:349–58, http://dx.doi.org/10.1517/13543780902780175.
123. Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. Nutrients. 2016;8:157, http://dx.doi.org/10.3390/nu8030157.
124. Darma A, Sumitro KR, Jo J, et al. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. Nutrients. 2024;16:414, http://dx.doi.org/10.3390/nu16030414.
125. Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, et al. The Importance of Lactose in the Human Diet: Outcomes of a Mexican Consensus Meeting. Nutrients. 2019;11:2737, http://dx.doi.org/10.3390/nu11112737.
126. Légeret C, Lohmann C, Furlano RI, et al. Food intolerances in children and adolescents in Switzerland. Eur J Pediatr. 2022;182:867–75, http://dx.doi.org/10.1007/s00431-022-04755-7.
127. Nau AL, Bassan AS, Cezar AB, et al. Lactase for infantile colic: A systematic review of randomized clinical trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024;79:855–62, http://dx.doi.org/10.1002/jpn3.12231.
128. Drewnowski A. Most Plant-Based Milk Alternatives in the USDA Branded Food Products Database Do Not Meet Proposed Nutrient Standards or Score Well on Nutrient Density Metrics. Nutrients. 2022;14:4767, http://dx.doi.org/10.3390/nu14224767.
129. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006;118:1279–86, http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-1721.