

# Intolerancia a la lactosa

## Laktosariko intolerantzia

J.C. Vitoria

Hospital Infantil de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU. Barakaldo, Bizkaia.

### INTRODUCCIÓN

Los hidratos de carbono son uno de los principios inmediatos más importantes de la dieta, de tal forma que proporcionan más del 50% de las calorías de una dieta bien equilibrada. Se ingieren principalmente en forma de polisacáridos (almidones), disacáridos (lactosa y sacarosa) y en menor cantidad como monosacáridos (fructosa y glucosa). La lactosa es el carbohidrato principal de la leche y es producida sólo por la glándula mamaria. Es un disacárido constituido por la unión de la glucosa y galactosa mediante un enlace 1-4 en posición beta (Fig. 1). Durante el período de la lactancia es uno de los carbohidratos principales de la dieta, después su consumo varía con la edad y las costumbres de las diferentes culturas y grupos raciales<sup>(1)</sup>.

### FISIOLOGÍA DE LA DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE LA LACTOSA

Para la digestión y posterior absorción de la lactosa se precisa de una enzima que se halla en el borde en cepillo del enterocito, que se denomina lactasa, y de un mecanismo de transporte activo que absorbe los monosacáridos resultantes de esta digestión (Fig. 2).

La lactasa es una glicoproteína que se

sintetiza en el retículo endoplasmático del enterocito con actividad beta-galactosidasa, una de cuyas características es su localización superficial en las microvellosidades intestinales. Su actividad es máxima en las células maduras del vértice de la vello­sidad, siendo nula en el fondo de las criptas. Su distribución por la superficie intestinal es irregular. La concentración es máxima en las primeras porciones de yeyuno, es más baja en duodeno y yeyuno distal, mínima en íleon terminal y nula en estómago y colon.

La actividad lactásica comienza en el enterocito en el tercer mes de la gestación, su actividad se incrementa progresivamente hasta alcanzar el máximo al final del embarazo. Es la última disacaridasa en aparecer y madurar. Esta enzima, en los mamíferos, muestra su máxima actividad en el momento del nacimiento y durante el período de lactancia para declinar tras el destete a menos de una décima parte de la capacidad funcional máxima. La especie humana es una excepción a la regla al mostrar algunos grupos étnicos como el indoeuropeo una persistencia de su actividad de forma indefinida (fenotipo lactasa persistente), aunque en otras etnias la actividad lactásica comienza a descender a partir de los 4-5 años hasta llegar a valores mínimos (fenotipo lactasa deficiente). Este rasgo genético se debe a una mutación a nivel de un

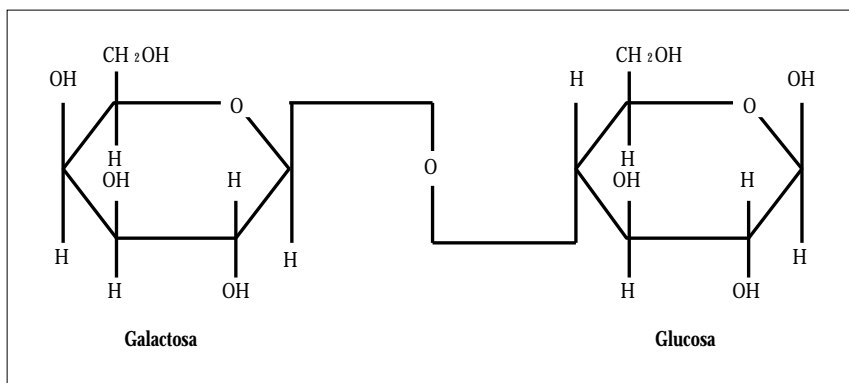


Figura 1. Lactosa.

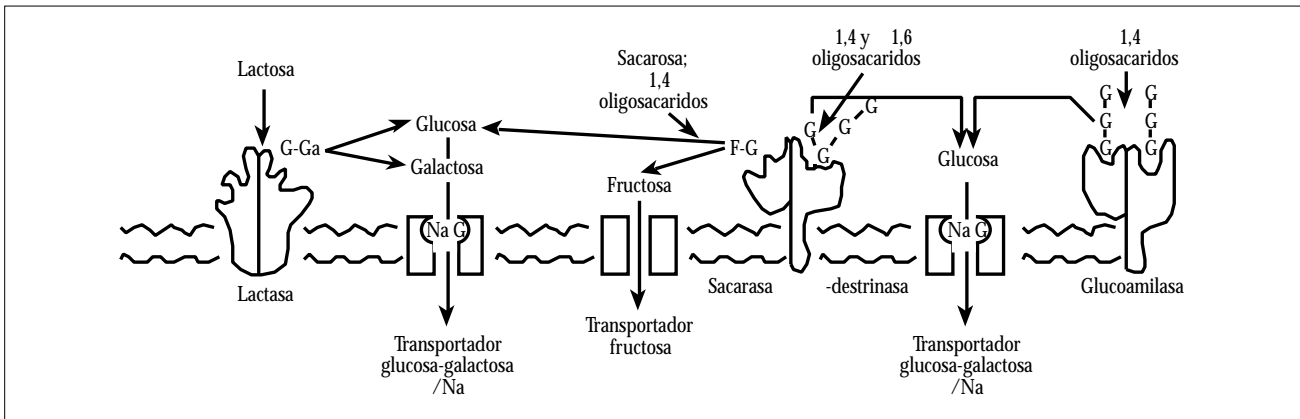


Figura 2. Digestión y absorción de los hidratos de carbono en la membrana del enterocito.

gen regulador, encargado de determinar el momento de la reducción de la síntesis de la lactasa intestinal. Los dos fenotipos de lactasa en adultos humanos son atribuibles a dos alelos diferentes de un locus autosómico. El fenotipo lactasa persistente se hereda de forma autosómica dominante y el fenotipo lactasa deficiente en forma recesiva<sup>(2-8)</sup>.

Los monosacáridos resultantes de la hidrólisis de la lactosa precisan para su absorción por el enterocito de un mecanismo de transporte activo. Esto implica el consumo de energía y la existencia de un transportador, lo que hace que el mecanismo sea saturable y que muestre una inhibición competitiva entre las moléculas que lo comparten. En el caso de la glucosa y la galactosa ambos participan del mismo mecanismo de transporte en el enterocito, que, además, debe estar saturado con el ion sodio. Este transportador es una proteína determinada genéticamente y situada en la membrana de las microvellosidades del enterocito<sup>(2)</sup>.

Este sistema de transporte de los monosacáridos funciona en estrecha colaboración con la lactasa de tal forma que la hidrólisis de la lactosa y la absorción intestinal de sus monosacáridos debe considerarse una unidad funcional totalmente integrada. Por ello la lactosa es digerida y absorbida si la lactasa y los sistemas de trans-

porte responsables de la absorción de los monosacáridos están presentes y son activos en la membrana del enterocito y son suficientes en relación a la cantidad de disacáridos ingeridos.

#### IMPORTANCIA NUTRICIONAL DE LA LACTOSA

La lactosa es un carbohidrato de gran importancia en la alimentación del recién nacido y del lactante, ya que suministra galactosa, que es un componente esencial de los mucopolisacáridos de la pared vascular, de los galactósidos de la membrana celular y de los gangliósidos y cerebrósidos del sistema nervioso. Asimismo, forma parte del ácido condroitinsulfúrico de la sustancia fibrilar del tejido conectivo. Interviene en las reacciones de detoxicación hepática, estando la vía metabólica de utilización de la galactosa mucho más abierta, tanto en el hepatocito, como en el hematíe del recién nacido que incluso la de la propia glucosa. Se ha comprobado que la concentración en lactosa de la leche materna de los distintos mamíferos tiene una relación directa con la velocidad del crecimiento cerebral de los mismos<sup>(9-11)</sup>.

La lactosa actúa como un agente selectivo sobre la flora bacteriana saprofita del

intestino, facilitando la proliferación de *Lactobacillus acidophilus* que interviene como agente facilitador de la absorción de calcio, magnesio y otros minerales; de ahí su influencia en la mineralización ósea. Se ha comprobado que pacientes sometidos a dietas exentas de lactosa presentan una menor masa ósea<sup>(12-17)</sup>.

#### TERMINOLOGÍA

**Malabsorción de monosacáridos de transporte activo.** Definimos así la situación que tiene lugar cuando existe objetivamente un defecto de la absorción de la glucosa y/o de la galactosa. Ésta puede ser temporal o permanente.

**Intolerancia a monosacáridos de transporte activo.** Es la manifestación clínica con síntomas que se presenta después de la ingestión de glucosa, galactosa o lactosa en los casos de malabsorción de dichos monosacáridos.

**Hipolactasia o déficit de lactasa.** Definimos así la situación en que se demuestran, mediante biopsia intestinal, niveles de actividad de la lactasa en la mucosa intestinal inferiores a los normales, ya sea de forma temporal o permanente.

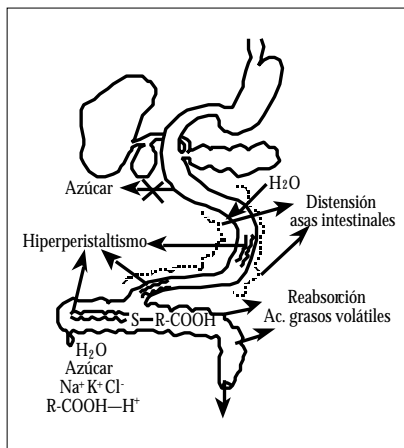
**Malabsorción de lactosa.** Se define así la situación en la que hay una maldigestión

y malabsorción objetiva de disacáridos. Se produce cuando existe un defecto en la hidrólisis de la lactosa que impide su absorción, perdiéndose ésta a lo largo del tubo digestivo.

**Intolerancia a la lactosa.** Es la manifestación clínica con síntomas que se presenta después de la ingestión de lactosa en algunos casos de malabsorción de la misma<sup>(18)</sup>.

#### FISIOPATOLOGÍA

La intolerancia a la lactosa es un trastorno que se presenta como consecuencia de su malabsorción en el tubo digestivo, debida a un déficit de lactasa o a un defecto en el transporte de los monosacáridos resultantes de su digestión. La llegada del azúcar no absorbido al colon da lugar a que éste sea fermentado por las bacterias colónicas, con la consiguiente degradación a glucosa y ácidos grasos de cadena corta (acético, pirúvico, láctico), así como a la producción de gases como el hidrógeno, metano, etc. El aumento de la osmolaridad intraluminal que se produce tiene como consecuencia un atrapamiento de agua en el colon. Esto puede dar lugar, si se sobrepasa la capacidad de reabsorción de agua de éste, a una diarrea, como ocurre en los lactantes, con heces líquidas, ácidas, y que contienen azúcares (glucosa, lactosa) y gran cantidad de ácido láctico, o cuadros dispépticos y de dolor abdominal, como ocurre en los niños mayores y adolescentes. No siempre que hay malabsorción de lactosa existe intolerancia a la misma; sólo podremos hablar de ésta, cuando se presenten síntomas digestivos, como consecuencia del defecto de su absorción en el intestino delgado (Fig. 3). La madurez del colon y su capacidad de compensación y rescate de carbohidratos, reabsorbiendo agua y ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico, etc.),



**Figura 3.** Fisiopatología de la malabsorción de azúcares.

es probablemente el factor más importante, juntamente con la cantidad de lactosa ingerida, en determinar la presencia o no de síntomas<sup>(18)</sup>.

#### CLASIFICACIÓN DE LA MALABSORCIÓN DE LACTOSA

Desde un punto de vista genérico y práctico se pueden establecer dos grandes grupos: las malabsorciones primarias o congénitas y las secundarias o adquiridas. Entre las primeras tenemos:

**Malabsorción de glucosa-galactosa congénita<sup>(19)</sup>.** Poco frecuente; de comienzo en el período neonatal inmediato; la sintomatología no cesa hasta la retirada de la glucosa y de la galactosa de la alimentación. Evolucionan bien con dietas cuyo único carbohidrato es la fructosa.

**Déficit congénito de lactasa.** Descrito por Holzel y cols.<sup>(20)</sup> en 1959, es absolutamente excepcional y pocos casos de los descritos en la literatura resisten una crítica severa. La serie más larga descrita hasta ahora es de 16 casos en Finlandia<sup>(21)</sup> y en total sólo se han descrito unos 40 casos en la literatura mundial<sup>(22)</sup>. Este cuadro es de comienzo inmediato en el neonato, tan pronto comienza la alimentación con leche ma-

terna o artificial. Responde a la retirada de la lactosa de la dieta, tolerando adecuadamente la glucosa y sus polímeros. Este cuadro debe distinguirse de la intolerancia congénita a la lactosa con lactosuria, descrita por Durand en 1958<sup>(23)</sup>, en el que parece existir un aumento de la permeabilidad gástrica a la lactosa. Este cuadro es, asimismo, excepcional.

**Deficiencia congénita de lactasa del prematuro.** Propia de la inmadurez del mismo, es una consecuencia derivada de que la actividad lactasa adquiere valores significativos sólo durante el tercer trimestre de la gestación. Es una situación transitoria y, por lo general, poco sintomática<sup>(24)</sup>. Se corrige espontáneamente, al aumentar la síntesis de lactasa por parte del retículo endoplasmático del enterocito.

**Déficit congénito de lactasa de comienzo tardío o hipolactasia primaria tipo adulto.** Es debido al descenso fisiológico de la actividad lactásica que ocurre en todos los mamíferos con la edad. La persistencia de la lactasa en la raza caucásica se debe considerar una excepción probablemente relacionada con su pasado como grupo «pastor»<sup>(25)</sup>. Dependiendo de las razas que se estudien la prevalencia de malabsorción de lactosa es más o menos importante y su comienzo en la infancia más o menos precoz. El cuadro se presenta en el niño mayor, por lo general, a partir de los 4-5 años y en el adulto. En estos casos la malabsorción no siempre se acompaña de intolerancia (sintomatología) y ésta puede manifestarse por cuadros de dolor abdominal, diarrea o síntomas dispépticos en general (distensión abdominal, gases, molestias digestivas inespecíficas, etc.). En nuestro país se ha venido estudiando desde hace muchos años este problema<sup>(26, 27)</sup>. Recientemente en España (Galicia), utilizando el test de hidrógeno espirado, se ha comunicado una prevalencia de malabsorción de lactosa del 32,5% cuando se administraban 2 g/kg de

lactosa. Esta prevalencia disminuía a 13,7% cuando el test de hidrógeno espirado se realizaba de forma más fisiológica, tras la administración de 250 ml de leche entera y a 3,8% tras la administración de 250 ml de yogurt<sup>(28)</sup>. Este cuadro, por lo general, responde a dietas exentas o con bajo contenido en lactosa, o a la adición de lactasa (enzima) a la leche de consumo<sup>(29)</sup>. Últimamente se está valorando el papel que juegan los *lactobacillus acidophilus* bifidobacterias en la nutrición y tolerancia a la lactosa de estos pacientes<sup>(30)</sup>.

Las formas secundarias de malabsorción de lactosa son mucho más frecuentes y pueden agruparse bajo dos epígrafes:

**Malabsorción de glucosa galactosa adquirida.** Presente en las diarreas graves prolongadas con sobredesarrollo bacteriano y lesión de la pared intestinal<sup>(31, 32)</sup>; su fisiopatología es compleja, así como su tratamiento.

**Déficit secundario de lactasa.** Es un hecho que con frecuencia acompaña a numerosas enfermedades que cursan con lesión de la pared intestinal<sup>(33)</sup>; por ejemplo, enfermedad celíaca, enteropatía inducida por proteínas de leche de vaca u otras proteínas, gastroenteritis aguda, parasitación por *Giardia lamblia* etc.

En los pacientes celíacos el hecho de presentar un déficit de lactasa en los enterocitos obtenidos por biopsia intestinal, no siempre es indicativo de una malabsorción/intolerancia a la lactosa. Hoy en día, en gran parte de los pacientes, las pruebas de hidrógeno espirado realizadas con leche entera arrojan resultados normales y la tolerancia a la leche también es normal. En estos pacientes sólo se debe retirar la lactosa de la dieta en los casos con diarrea muy importantes y clara intolerancia a la misma. Una vez establecida la dieta sin gluten la tolerancia a la lactosa se restablece por lo general en 2-4 semanas<sup>(34)</sup>.

La intolerancia a la lactosa que presen-

tan los pacientes con enteropatías sensibles a proteínas de leche de vaca está en relación con la lesión intestinal producida y se recupera rápidamente tras la retirada de las proteínas de leche de vaca de la dieta. Las pruebas de sobrecarga de lactosa realizadas tras 4-6 semanas de tratamiento con dieta exenta de dichas proteínas son, en la mayoría de los casos, normales<sup>(35)</sup>. La alergia a leche de vaca mediada por IgE, que no se acompaña de enteropatía, no presenta intolerancia a la lactosa.

La intolerancia a la lactosa secundaria a gastroenteritis aguda (rotavirus, adenovirus, etc.) también está en relación con la lesión intestinal que se produce en estos casos. Generalmente, es muy fugaz, de escasos días de duración y solamente los cuadros que se producen en niños malnutridos y con deshidratación justificarían el uso de fórmulas exentas de lactosa para su tratamiento. En el metaanálisis realizado por Brown y cols.<sup>(36)</sup> se pone de manifiesto que no existen diferencias entre administrar o no una leche sin lactosa en lactantes con gastroenteritis aguda sin deshidratación o con deshidratación leve. En un trabajo de Wall y cols.<sup>(37)</sup> se constata que las fórmulas con lactosa inducen mayor pérdida de peso y mayor duración de la diarrea en lactantes con gastroenteritis aguda, por lo que en su opinión puede estar indicado el uso de fórmulas sin lactosa en lactantes pequeños, con deshidratación o malnutrición.

De una forma esquemática podemos decir que la intolerancia a la lactosa tiene dos periodos de presentación a lo largo de la vida: los recién nacidos y lactantes con formas primarias o secundarias a enfermedades que cursan con lesión importante en la mucosa intestinal y cuya sintomatología va a ser la diarrea, los vómitos, el eritema perianal, la distensión abdominal; y los niños mayores de 4-5 años, con formas de hipolactasia primaria tipo adulto y síntomas como flatulencia, distensión abdo-

minal ocasional y esporádicamente expulsión de heces anormales, con algias abdominales de tipo cólico.

#### DIAGNÓSTICO DE LA MALABSORCIÓN DE LACTOSA

El diagnóstico de la malabsorción/intolerancia a la lactosa puede sospecharse según la historia clínica de diarreas y/o dolores abdominales asociados, por lo general, a otros síntomas digestivos. Existen algunas pruebas clínicas, como son la que determina el incremento de glucemia después de la administración de una sobrecarga de lactosa (1 g/kg sin sobrepasar 50 g, equivalentes a un litro de leche) si la glucemia sube en más de 20 mg/ml con respecto al valor basal, se considera la prueba como de una digestión eficaz de lactosa<sup>(38)</sup>. En el lactante con sospecha de intolerancia a la lactosa es fácil obtener una muestra de heces frescas mediante la realización de un tacto rectal y allí, en su parte más líquida, realizar la determinación del pH mediante tiras reactivas que discriminen de medio en medio punto y la determinación de cuerpos reductores y/o glucosa mediante pastillas de Clinitest o tiras reactivas de Clinistix. Las pruebas de hidrógeno espirado tras sobrecarga con leche entera es el método más eficaz y más en boga en el momento actual, para el diagnóstico de malabsorción de lactosa. Un aumento del H<sub>2</sub> espirado en una cuantía superior a 20 ppm, sobre la determinación basal, se considera como prueba evidente de mala digestión de la lactosa.

#### TRATAMIENTO DE LA INTOLERANCIA

El tratamiento consistiría en la retirada de la lactosa de la dieta, así como de otros elementos (gluten, proteínas de leche de vaca, etc.) que estuviesen contribuyendo a al-

terar la estructura del enterocito y, por tanto, a su dotación enzimática. El tratamiento deberá estar limitado a la duración de la intolerancia, por lo que se deberán reevaluar los pacientes con cierta frecuencia. El trastorno es, sobre todo, cuantitativo (cantidad de actividad enzimática residual) y, por lo tanto, hay pacientes que pueden tolerar ciertas cantidades de lactosa<sup>(39)</sup>. En el caso de los pacientes de mayor edad se puede recurrir también a la utilización de lactasa añadida a la leche de consumo<sup>(29)</sup>. La utilización del yogurt como aporte lácteo puede ser muy interesante para gran número de pacientes<sup>(30)</sup>. Por lo general, la mayor parte de los pacientes toleran ciertas cantidades de leche, y si se les da fraccionada a lo largo del día no presentan síntomas de intolerancia.

La leche es un elemento básico de la alimentación y en consecuencia su retirada de la alimentación no es un hecho intrascendente y, por tanto, debe ser bien meditada y documentada.

Hoy en día en nuestro país son muy escasas las situaciones que requieran un tratamiento con una dieta exenta de lactosa. La gastroenteritis aguda y sus complicaciones, que eran la mayor causa de intolerancia a la lactosa, hoy no suponen un problema relevante en nuestro medio, ya que las situaciones donde está realmente indicada una fórmula exenta de lactosa, prácticamente han desaparecido. Las deshidrataciones graves han disminuido tanto que prácticamente son una rareza<sup>(40)</sup>, y las malnutriciones también podemos decir que son una excepción. Los pacientes celíacos también se presentan clínicamente hoy de forma diferente: la edad de presentación es cada vez más tardía, su sintomatología es más atípica, los síntomas menos relevantes y la necesidad de retirar la lactosa de la dieta es una situación cada vez más excepcional. Cuando ésta existe, por lo general, es de muy corta duración, 2-4 semanas. La enteropatía sensible a las proteínas de leche de

vaca también es un proceso en franca regresión. Los casos que todavía se presentan deben recibir fórmulas a base de hidrolizados proteicos y la tolerancia a la lactosa se restablece como hemos dicho en 4-6 semanas tras la retirada de las proteínas de leche de vaca de la dieta. Por ello, las fórmulas para su tratamiento, pasada la primera fase de la enfermedad, podrían contener lactosa como carbohidrato.

Podemos decir que los lactantes que precisan la retirada completa de la lactosa de la dieta son escasos, y, por lo general, con problemas complejos tributarios de diagnóstico y tratamiento hospitalario. En el niño mayor con formas de déficit congénito de lactasa de comienzo tardío (tipo adulto) muchas veces es suficiente con disminuir la ingesta de este azúcar, mediante la utilización de yogurt o dar tomas de leche más pequeñas y repetidas. También se puede adicionar lactasa a la leche de consumo normal. Este cuadro es probablemente hoy en día el más frecuente y excluir la lactosa por completo de la dieta es, cuando menos, discutible<sup>(41)</sup>.

En nuestro medio, hasta ahora, se han utilizado en demasía las fórmulas sin lactosa, a pesar de las distintas recomendaciones acerca de su uso. El sistema nacional de salud financiaba estas fórmulas sin haberse establecido la correcta regulación de esta financiación. Recientemente ha sido publicado un real decreto (Real Decreto 63/1995, de 20 de enero) y una Orden Ministerial de 30 de abril de 1997, por los que se regulan los tratamientos dietoterápicos complejos de individuos con trastornos metabólicos congénitos de hidratos de carbono o aminoácidos. La disposición segunda de la Orden dice: «La indicación de estos tratamientos se realizará por medio de médicos especialistas de unidades hospitalarias, expresamente autorizados para este fin por los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas o por el Instituto Na-

cional de la Salud...». Parece comprensible esta disposición cuando se trata de tratamientos de alto precio con indicaciones escasas y en situaciones tributarias de ser tratadas a nivel hospitalario.

## CONCLUSIONES

- La intolerancia a la lactosa es un trastorno que puede obedecer a diversas causas primarias y secundarias.
- La hipolactasia primaria tipo adulto es probablemente la forma que con mayor frecuencia lo produce.
- Las intolerancias a la lactosa secundarias a trastornos gastrointestinales (gastroenteritis aguda, enfermedad celíaca, intolerancia a proteínas de leche de vaca, etc.) están disminuyendo francamente en nuestro medio.
- El diagnóstico se debe realizar mediante la determinación del pH y azúcares reductores en las heces recién emitidas y/o test de H<sub>2</sub> espirado tras sobrecargas con leche.
- El tratamiento se realizará con la eliminación o disminución de la lactosa de la dieta mediante la utilización de fórmulas exentas o pobres en este azúcar.
- Sólo deben recibir fórmulas especiales sin lactosa aquéllos en los que se haya establecido un correcto diagnóstico de intolerancia a la lactosa o los niños con gastroenteritis aguda malnutridos y/o con deshidratación grave.
- En la hipolactasia primaria tipo adulto pueden ser tratados disminuyendo el volumen y aumentando el número de tomas de leche, el uso de yogurt o la utilización de lactasa añadida a las fórmulas normales de consumo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lebenthal E. Deficiencia de disacaridasas en el

- intestino delgado. *Pediatr Clin North Am* (esp) 1975; **22**: 761-771.
2. Gray GM. Carbohydrate digestion and absorption. Role of the small intestine. *N Engl J Med* 1975; **292**: 1225-1230.
  3. Potter J, Ho MW, Bolton H y cols. Human lactase and the molecular basis of lactase persistence. *Biochem Genet* 1985; **23**: 423-439.
  4. Semenza G, Auricchio S. The lactase story: from physiopathology to biochemistry, molecular and cell biology and back?. En: Kretchmer N, Rossi E (ed.). *Sugar in Nutrition Nestlé Nutrition Workshop series* vol. 25. New York: Nestlé Ltd., Vevey/Raven Press Ltd. 1991; 93-102.
  5. Auricchio S, Semenza G. Late-onset hypolactasia and persistent high lactase activity in humans. En: Gracey M, Kretchmer N, Rossi E (ed.). *Sugar in Nutrition* editado por Nestlé Nutrition Workshop series, vol. 25. New York: Nestlé Ltd., Vevey/Raven Press Ltd. 1991; 241-248.
  6. Walker-Smith J. *Diseases of the small intestine in childhood* Second edition. London: Ed. Pitman Medical, 1979.
  7. Nordstrom C, Dahlquist A. Quantitative distribution of some enzymes along the villi and crypts of human small intestine. *Scand J Gastroenterol* 1973; **8**: 407-412.
  8. Alpers DH. Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. En: Johnson LR (ed). *Physiology of the Gastrointestinal Tract* Second edition. New York: Raven Press, 1987; 1469-1488.
  9. Beckman L. Sobre el papel de los carbohidratos en la alimentación del lactante y del niño. *Medizin und Ernährung* 1965; **6**: 153.
  10. Tood RM. *Sugars in breast milk and artificial formulas*. B.P.A. Council MEIU Joint Meeting, 1974.
  11. R. Lawrence RA. *Breast-feeding. A Guide for the medical Profession* Third Edition. Saint Louis: The C.V. Mosby Company, 1986.
  12. Sang RC, Mimouni. *Calcium nutrition for mothers and children. Carnation nutrition education series*. vol. 3. New York: Carnation Co. E. Raven Press, 1992.
  13. Kobayashi A. Effects of the diet-lactose and one lactose-preparation on intestinal calcium and magnesium absorption in normal infants. *Am J Med Nutr* 1975; **28**: 681-688.
  14. Cochet B, Jung A, Griessen M y cols. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology* 1983; **84**: 935-940.
  15. Moya M, Cortés E, Ballester MI. Short-term polycose substitution for lactose reduces calcium absorption in healthy term babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; **14**: 57-61.
  16. Honkanen R, Pulkkinen P, Jarvinen R y cols. Does lactose intolerance predispose to low bone density? *Bone* 1996; **19**: 23-28.
  17. Honkanen R, Kröger H, Alhava E y cols. Lactose intolerance associated with fractures of weight-bearing bones in Finnish women aged 38-57 years. *Bone* 1997; **21**: 473-477.
  18. Walker-Smith J. Lactosa intolerance. En: Gracey M, Walker-Smith JA (ed.) *Diarrheal Disease*. editado por Nestlé Nutrition Workshop series, vol. 38. Philadelphia: Nestlé Ltd., Vevey/Lippincott-Raven Publishers, 1997; 171-189.
  19. Lindquist B, Meeuwisse G. Chronic diarrhoeas caused by monosaccharide malabsorption. *Acta Paediatr* 1962; **51**: 674-685.
  20. Holzel A, Schwarz V, Sutcliffe KW. Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy. *Lancet* 1959; **I**: 1126-1128.
  21. Savilahti E, Launiala K, Katuinen P. Congenital lactase deficiency: A clinical study on 16 patients. *Arch Dis Child* 1983; **58**: 246-252.
  22. Erdman SH, Udall JN. Maldigestion and malabsorption. En: Wyllie R y Hyans JS (eds). *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management* Philadelphia: WB Saunders, 1993; 514-527.
  23. Durand P. Lactosuria idiopática en una paciente con diarrea crónica ed acidosis. *Minerva Pediatr* 1958; **10**: 706-711.
  24. MacLean WC, Fink BB. Lactose malabsorption by premature infants: Magnitude and clinical significance. *J Pediatr* 1980; **97**: 383.
  25. Simoons FJ. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. *Amer J Dig Dis* 1970; **15**: 695-710.
  26. Vázquez C, Escobar H, Polanco I, Codoceo R, Vitoria JC. Malabsorción de los hidratos de carbono en el niño. *An Esp Pediatr* 1975; **8**: 105-194.
  27. Vázquez C, Escobar H, Vitoria JC, Carrasco S, Suárez L. *Malabsorption of lactose in Spanish adults and children* 9th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology. Weimar-German Democratic Republik, 1976.
  28. Leis R, Tojo R, Pavón P, Douwes A. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **25**: 296-300.
  29. Suárez FL, Savaiano DA, Levitt MD. Review article: the treatment of lactose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; **9**: 589-597.
  30. Vesa TH, Marteau P, Zidi S, Briet F, Pochart P, Rambaud JC. Digestion and tolerance of lactose from yoghurt and different semi-solid fermented dairy products containing *Lactobacillus acidophilus* and bifidobacteria in lactose maldigesters: is bacterial lactase important? *Eur J Clin Nutr* 1990; **50**: 730-733.
  31. Coello-Ramírez P, Lifshitz F. Enteric microflora and carbohydrate intolerance in infants with diarrhea. *Pediatrics* 1972; **49**: 233-242.
  32. Klish WJ, Udall JN, Rodríguez JT, Singer DB, Nichols BL. Intestinal surface area in infants with acquired monosaccharide intolerance. *J Pediatr* 1978; **92**: 566-571.
  33. Lee PC. Transient carbohydrate malabsorption and intolerance in diarrheal disease of infancy. En: Lebenthal (ed). *Chronic diarrhea in children*. Nestlé Nutrition Workshop series, vol. 17. New York: Raven Press, 1984; 149-162.
  34. Troncone R, Auricchio S. Celiac disease. En: Wyllie R, Hyans JS (eds). *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 544-554.
  35. Vitoria JC, Camarero C, Solaguren R, Aranjuelo M, Oliveros R, Navajas A, Rodríguez-Soriano J. Cow's milk protein sensitive enteropathy. Clinical and histological results of the cow's milk provocations test. *Helv Paediatr Acta* 1979; **34**: 309-318.
  36. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of non-human milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: A meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1993; **93**: 17-27.
  37. Wall CR y cols. The nutritional management of acute diarrhea in young infants: effect of carbohydrate ingested. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; **19**: 170-174.
  38. Committee on Nutrition of American Academy of Pediatrics. Practical significance of lactose intolerance in children. *Pediatrics* 1990; **86** (Suppl): 643-644.
  39. Vesa TH, Korpela RA, Sahi T. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. *Am J Clin Nutr* 1996; **64**: 197-201.
  40. Vitoria JC, López O, Eizaguirre J, López R, Freijo C, Sojo A, Rodríguez Soriano J. Incidencia de la deshidratación hipermatémica en la gastroenteritis aguda infantil. *An Esp Pediatr* 1982; **17**: 271-276.
  41. Rings EH, Grand RJ, Büller HA. Lactose intolerance and lactase deficiency in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; **6**: 562-567.