

Test del hidrógeno en el aliento y otras alternativas diagnósticas para la intolerancia a la lactosa

CT 2017/03

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Test del H₂ en el aliento y otras alternativas diagnósticas para la intolerancia a la lactosa

CT2017/03

Santiago de Compostela, agosto de 2017

Autores

Lucinda Paz Valiñas

Rosendo Bugarín González

Dirección avalia-t

Rosendo Bugarín González

Documentalista

Teresa Mejuto Martí

XUNTA DE GALICIA

SERVICIO GALLEGO DE SALUD

AGENCIA GALLEGA PARA EL CONOCIMIENTO EN SALUD (ACIS)

UNIDAD DE ASESORAMIENTO CIENTÍFICO-TÉCNICO (avalia-t)

Para citar este documento:

Paz-Valiñas, Lucinda. Bugarín González, Rosendo. **Test del H₂ en el aliento y otras alternativas diagnósticas para la intolerancia a la lactosa**. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) 2017. Consultas Técnicas; CT2017/03.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) agradece a la **Dra. Ana María Álvarez Castro, del Servicio de Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela**, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t
Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS
Servicio Gallego de Salud

San Lázaro, s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541831 **Fax:** 881 542854

Página web: <http://avalia-t.sergas.es>

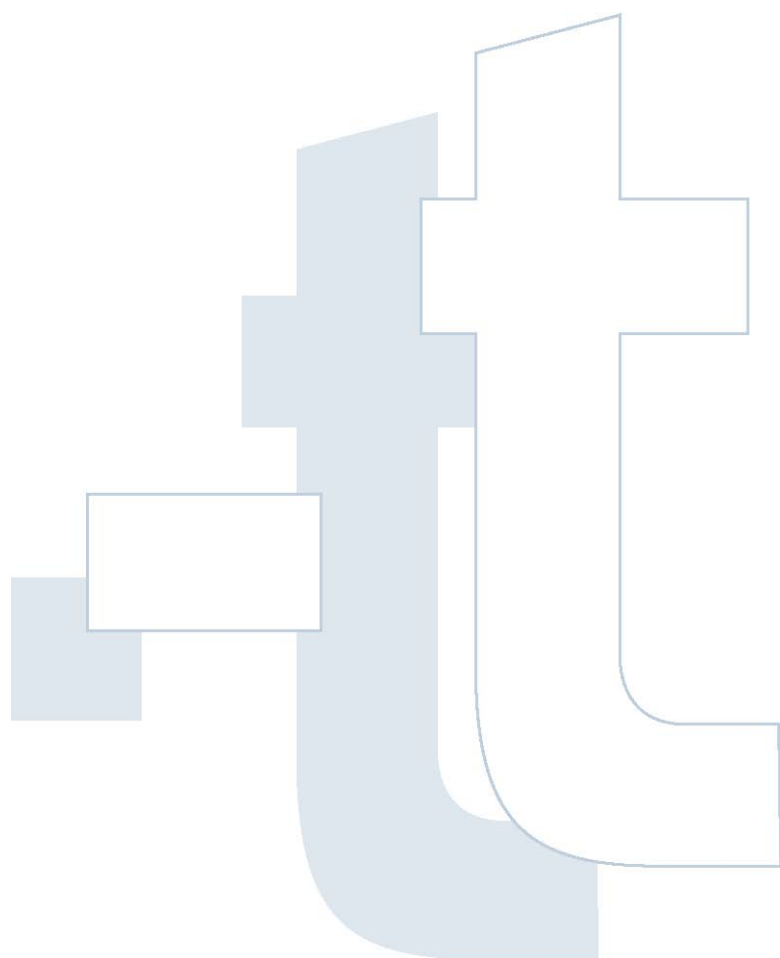
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

DL: C 1766-2017

INDICE

INDICE	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	9
JUSTIFICACIÓN	11
RESUMEN	13
SUMMARY	17
1 INTRODUCCIÓN	19
1.1 La patología	19
1.2 Epidemiología	21
1.3 Diagnóstico	22
1.4 Manejo de los pacientes diagnosticados con intolerancia a la lactosa	23
2 OBJETIVOS	25
3 MÉTODOS	27
3.1 Revisión de la literatura	27
3.2 Extracción y evaluación de la calidad y clasificación de los resultados	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios	29
4.2 Pruebas de intolerancia a la lactosa	30
4.2.1 Prueba diagnóstica de la actividad de la lactasa en biopsia del yeyuno	30
4.2.2 Test del hidrógeno (H ₂) espirado (test del aliento)	30
4.2.3 Test de tolerancia a la lactosa	36
4.2.4 Test genético	37
4.2.5 Intolerancia a la lactosa auto-informada	39
4.2.6 Test Gaxilosa en orina y en sangre	40
4.2.7 Test rápido de la lactosa	40
4.3 Efectos adversos/complicaciones	41
4.4 Costes	45
5 DISCUSIÓN	47
5.1 Búsqueda de la literatura	47
5.2 Estudios incluidos	47
5.3 Pruebas para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa	48

5.3.1	<i>Eficacia/Efectividad</i>	48
5.3.2	<i>Seguridad de las pruebas</i>	54
5.4	Costes.....	54
6	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	57
7	BIBLIOGRAFÍA	61
8	ANEXOS	65
	ANEXO A. BASES DE DATOS CONSULTADAS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	65
	ANEXO B. NIVELES DE EVIDENCIA DEL “OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE”.	69
	ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA.	71



LISTA DE ABREVIATURAS

CH₄: metano

CO₂: dióxido de carbono

g: gramos

H₂: hidrógeno (molécula)

kg: kilogramos

mL: mililitros

NPL: no persistencia a la lactasa

PL: persistencia de la lactasa

ppm: partes por millón

S: segundos

SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

SII: síndrome de intestino irritable

VAS: escala analógica visual

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión de estudios.....	28
Tabla 2: Parámetros de diagnóstico recomendados del test del aliento y duración de los síntomas tras su consumo.....	34
Tabla 3: Características y resultados de los principales test empleados para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa.	43

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Diferencias entre la actividad intestinal normal y la intolerancia a la lactosa. A) La lactasa degrada la lactosa. B) La lactosa no absorbida causa síntomas de la intolerancia..... 21
- Figura 2:** Frecuencia del fenotipo de la malabsorción a la lactosa en el hemisferio este..... 22
- Figura 3:** Diagrama de flujo de los estudios seleccionados..... 29
- Figura 4:** Ejemplo de equipamiento para la detección del H₂ en el aliento. 31

JUSTIFICACIÓN

La *Subdirección General de Ordenación Asistencial e Innovación Organizativa de la Consellería de Sanidad* ha solicitado una consulta sobre el uso e indicaciones del test del H₂ en el aliento para la intolerancia a la lactosa, así como otras pruebas alternativas más coste-efectivas.

Esta solicitud surge por la elevada población diana que puede ser susceptible de emplear esta prueba diagnóstica y su introducción puede tener un gran impacto en la asistencia sanitaria a nivel de las listas de espera y/o recursos humanos y económicos.

RESUMEN

Introducción. La intolerancia a la lactosa viene determinada por la falta del enzima lactasa que se encarga de hidrolizar la lactosa en sus componentes monosacáridos para su rápida absorción en el intestino delgado. La causa más frecuente, o primaria, de la malabsorción es la no persistencia de la lactasa también conocida como hipolactasia de tipo adulto, y las causas secundarias se deben a enfermedades de la mucosa del intestino delgado, como la enfermedad celíaca, gastroenteritis, enfermedad de Crohn, etc. que pueden conllevar una intolerancia transitoria de la lactasa. La prevalencia de la hipolactasia es elevada y depende del área geográfica, con porcentajes del 5% en el noroeste de Europa hasta casi el 100% en algunos países asiáticos.

Hoy en día están disponibles diferentes test o pruebas para detectar la deficiencia de la lactasa. Sin embargo, en lo referente al diagnóstico de la intolerancia a la lactosa en sí, los test son menos definitivos y se requiere la evaluación coincidente de mala digestión de la lactosa y la existencia de síntomas gastrointestinales.

Objetivos. Localizar la evidencia científica sobre la sensibilidad y especificidad, uso, indicaciones, efectos adversos y costes del test del H₂ en el aliento y otras alternativas para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa.

Métodos. Búsqueda exhaustiva de la literatura biomédica en marzo de 2017 y sin límite temporal en las siguientes en bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: HTA (Health Technology Assessment) DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) o la Cochrane Library; y generales como Medline, Embase e Base de datos ISI.

Resultados y discusión. Se incluyeron un total de 22 estudios de las 457 publicaciones recuperadas de la búsqueda de la literatura.

Las pruebas de intolerancia son de carácter no invasivo, salvo el *gold estándar*, que consiste en la realización de una biopsia intestinal, aunque no suele emplearse en la práctica clínica, y para evitar esta prueba invasiva se han desarrollado diferentes test. Entre estos, el test del H₂ en el aliento es el más ampliamente empleado, pero además se realizan otras pruebas como el de tolerancia a la lactosa en sangre, de la gaxilosa en orina y sangre, el test autoinformado y métodos genéticos que actualmente presenta un número creciente de estudios, muchos de ellos aplicados a la práctica clínica.

En general, los test presentan una buena sensibilidad y especificidad para detectar la intolerancia a la lactosa, salvo la detección por síntomas autoinformados con una sensibilidad y especificidad variable de entre 30-71% y del 25-87% respectivamente. El test con mejores resultados fue el genético con una sensibilidad del 97-100% y especificidad entorno al 92%. En cuanto al test del H₂ en el aliento, presenta unos buenos porcentajes de sensibilidad (78-98%) y de especificidad (76-100%).

Existe poca información sobre los costes de los diferentes test disponibles y no se recuperó ningún estudio de coste-efectividad.

Conclusiones. La evidencia disponible difiere en función del test evaluado. Así, para el test de H₂ en el aliento, test genéticos y síntomas autoinformados, se localizaron revisiones sistemáticas con un buen nivel de evidencia científica. Para el test de la gaxilosa se recuperó un ECA, y el resto de los estudios incluidos fueron de tipo observacional, por tanto, con una calidad metodológica inferior.

El test del H₂ en el aliento presenta un buen nivel de evidencia científica y se considera una prueba fiable y no invasiva que presenta una buena sensibilidad y una óptima especificidad. Actualmente se considera el método de elección para el diagnóstico de la malabsorción e intolerancia a la lactosa tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Sin embargo, no está recomendado en sujetos con síndrome de intestino irritable.

El análisis del polimorfismo de la persistencia o no persistencia C/T13910 es un test genético con una buena sensibilidad y especificidad para la población caucasica, sencilla y con una buena adherencia.

El test de la tolerancia a la lactosa, con la medición de glucosa en sangre, se realiza de forma frecuente, pero presenta una menor sensibilidad y especificidad que el test de H₂ en el aliento.

El test de Gaxilosa en orina presenta una evidencia limitada a los datos de un único ECA que señala que es una prueba sencilla, no invasiva y con una buena validez diagnóstica.

El test a través de los síntomas auto-informados presenta unos intervalos de sensibilidad y especificidad muy amplios, y dada su inconsistencia, no es posible sacar una conclusión para recomendar su uso en la práctica clínica sin realizar otra prueba objetiva.

Los efectos adversos de las pruebas son debidos a la carga de lactosa ingerida para realizar el test, que no son de carácter grave. Destacan, la hinchazón y dolor abdominal, distensión, diarreas y vómitos, todas ellas relacionadas con la ingesta de lactosa. El test genético no presenta efectos adversos.

SUMMARY

Introduction. Lactose intolerance is caused by a lack of the enzyme lactase, which is responsible for hydrolysing lactose into its monosaccharide components for quick absorption in the small intestine. The most frequent or primary cause of malabsorption is lactase non-persistence, also known as adult-type hypolactasia, and the secondary causes are due to diseases of the mucosa of the small intestine, such as celiac disease, gastroenteritis, or Crohn's disease, which may involve a transitory intolerance to lactase. The prevalence of hypolactasia is high and depends on the geographic area, ranging from percentages of 5% in north-west Europe, through to nearly 100% in some Asian countries.

Today, a variety of tests are available to detect lactase deficiency. However, in terms of diagnosing lactose intolerance itself, these tests are less precise, and require a simultaneous evaluation of poor lactose digestion, and the existence of gastrointestinal symptoms.

Aims. To locate scientific evidence on the sensitivity and specificity, use, indications, adverse effects, and costs of the H₂ breath test and other alternatives for diagnosing lactose intolerance.

Methods. An exhaustive search of the biomedical literature in March 2017, without any time limit, in the following databases specialising in systematic reviews: HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) or the Cochrane Plus library; and general databases such as Medline, Embase, and the ISI database.

Results and discussion. A total of 22 studies were included from the 457 publications obtained from the literature search.

The intolerance tests are non-invasive, except for the gold standard, which consists of carrying out an intestinal biopsy, although this is not normally used in clinical practice, and other tests have been developed in order to avoid this invasive procedure. Amongst these, the H₂ breath test is the most widely used, although other tests are performed, such as the blood lactose tolerance test, the galactose test in urine and blood, the self-reported test, and genetic methods that are appearing in a growing number of studies, many of which are applied to clinical practice.

In general, the tests have a good degree of sensitivity and specificity for detecting lactose intolerance, except for the self-reported symptom detection test, which has a sensitivity and specificity that vary between 30-71% and 25-87% respectively. The test that provided the best results was the genetic test, with a sensitivity of 97%-100%, and a specificity of around 92%. In the case of the H₂ breath test, this provides good percentages for both sensitivity (78-98%) and specificity (76-100%).

Little information is available about the costs of the different tests in use, and no studies were found that refer to their cost effectiveness.

Conclusions. The available evidence differs depending on the test being evaluated. In the case of the H₂ breath test, genetic tests, and self-reported symptom tests, systematic reviews were found with a good level of scientific evidence. In the case of the gaxilose test, one RCT was found, while the rest of the studies included were observational in nature, and are therefore of a lower methodological quality.

- The H₂ breath test offers a good level of scientific evidence, and is considered to be a reliable, non-invasive test with good sensitivity and maximum specificity. Today it is considered as the method of choice for the diagnosis of malabsorption and intolerance to lactose, both in adults and in paediatric patients. However, it is not recommended for patients with irritable bowel syndrome.
- The analysis of the polymorphism for C/T13910 persistence or non-persistence is a genetic test with a good degree of sensitivity and specificity for the Caucasian population, which is simple to use and with good adherence.
- The lactose tolerance test, which involves measuring blood glucose levels, is carried out frequently, but offers less sensitivity and specificity than the H₂ breath test.
- The Gaxilose test in urine provides limited evidence, the data from an RCT indicated that it is a simple, non-invasive test, with good diagnostic validity.
- The self-reported symptoms test has very wide sensitivity and specificity intervals, and due to its inconsistency, it is not possible to arrive at a conclusion to recommend its use in clinical practice, without carrying out another objective test.

The adverse effects of the tests are due to the amount of lactose ingested in order to carry out the test, which are not serious. These include abdominal pain and swelling, distension, diarrhoea and vomiting, all associated with ingesting lactose. No adverse effects have been reported for the genetic test.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 . La patología

La leche y algunos productos lácteos contienen elevadas concentraciones de lactosa, un disacárido formado por galactosa y glucosa. La absorción intestinal de la lactosa requiere que sea hidrolizada en sus componentes monosacáridos por el enzima lactasa (beta-galactosidasa) que se localiza en las microvellosidades del intestino delgado, donde son rápidamente absorbidos (1, 2).

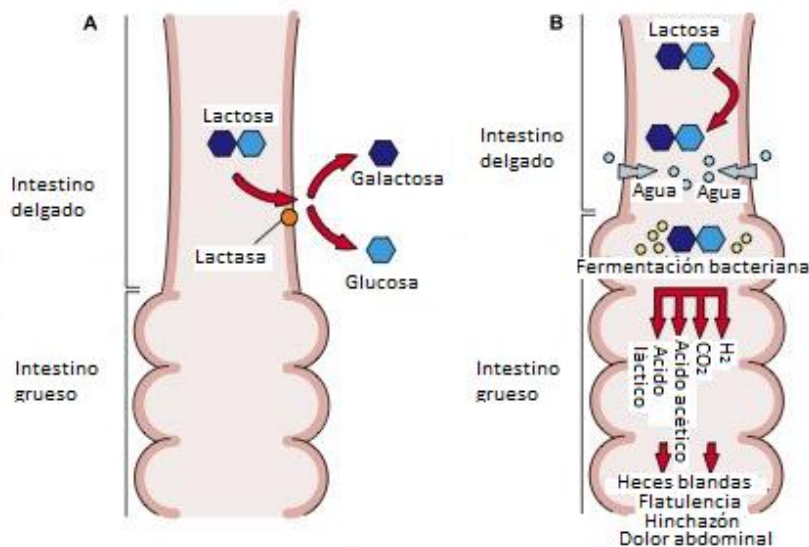
La causa más frecuente, o primaria, de la malabsorción es la no persistencia de la lactasa también conocida como hipolactasia de tipo adulto. Es una condición autosómica recesiva común derivada del descenso fisiológico de la actividad de la lactasa-florizina hidroxilasa en las células intestinales tras la lactancia y durante la maduración. Sin embargo, algunos individuos continúan expresando altos niveles de lactasa en la edad adulta, que son los que presentan la persistencia de lactasa. Por otra parte, las causas secundarias de hipolactasia se deben a enfermedades de la mucosa del intestino delgado, como la enfermedad celíaca, gastroenteritis, enfermedad de Crohn, etc. que pueden conllevar una intolerancia transitoria de la lactasa, con síntomas similares a la malabsorción primaria de la lactosa (1, 3). Por tanto, es importante diferenciar entre las causas primarias y secundarias, principalmente en niños (4).

En la patología de la intolerancia/malabsorción de la lactosa se emplean diferentes terminologías en función de la actividad de la lactasa y las causas que conllevan a los diferentes tipos de deficiencia, y que, aunque muchas veces se emplean indiscriminadamente, no son intercambiables. A continuación se definen los principales términos empleados (1-3, 5, 6):

- **No persistencia de la lactasa (NPL):** (insuficiencia de lactasa) hace referencia a que la actividad de la lactasa en las microvellosidades está reducida en relación con los niveles de la infancia. Esta situación es la más frecuente y en algunos individuos puede causar síntomas (4, 5).
- **Persistencia de la lactasa (PL):** persistencia de una elevada actividad de la enzima lactasa en la edad adulta. Este fenotipo facilita la digestión de grandes cantidades de lactosa.
- **Malabsorción de la lactosa:** en este caso, una cantidad considerable de lactosa no es absorbida en el intestino delgado llegando al colon. Puesto que la malabsorción suele ser el resultado de bajos niveles de lactasa, está en estrecha relación con la no persistencia de la lactasa. La mala absorción no implica el desarrollo de síntomas de intolerancia, sino que solo el 30-50% son

- intolerantes (4).
- **Intolerancia a la lactosa:** la lactosa no absorbida, osmóticamente va a atraer fluidos al contenido intestinal, y al pasar al colon es fermentada por las diferentes bacterias produciendo ácidos grasos de cadena corta y gases (CO_2 , CH_4 , H_2) que van a desencadenar síntomas gastrointestinales como diarrea, malestar abdominal, distensión (hinchazón) y flatulencia. Se debería enfatizar que siempre existe una correspondencia lineal entre la gravedad de los síntomas con el grado de malabsorción, ya que pueden observarse grandes diferencias interindividuales que hacen que la percepción subjetiva del cuadro clínico sea muy variable (figura 1). A igual de malabsorción y de consumo de lactosa, los síntomas pueden ser completamente distintos en diferentes pacientes. Por ello, no hay una buena correlación entre dicha sintomatología y los resultados de las pruebas de malabsorción. De hecho, el principal factor limitante de productos lácteos no es la existencia de una malabsorción objetiva sino la impresión que tiene individuo sobre si se considera tolerante o no (7).
 - **Deficiencia primaria:** se corresponde con la NPL y es el tipo de deficiencia más común. En estas personas la producción de lactasa disminuye a lo largo del tiempo, normalmente a partir de los dos años de edad, aunque puede ser más tarde, incluso los niños que presentan esta deficiencia podrían no experimentar síntomas hasta la adolescencia o la edad adulta.
 - **Deficiencia secundaria:** es consecuencia de los daños que se producen en el intestino delgado por determinadas infecciones, enfermedades, u otros problemas. Con el tratamiento de estas patologías subyacentes normalmente se mejora la tolerancia a la lactosa.
 - **Deficiencia del desarrollo:** podría ocurrir en niños prematuros. Normalmente dura solo un corto periodo de tiempo después del nacimiento.
 - **Deficiencia congénita:** es una enfermedad rara en la que el intestino delgado no produce lactasa, o en muy pequeña cantidad desde el nacimiento. Es una enfermedad hereditaria.

Figura 1: Diferencias entre la actividad intestinal normal y la intolerancia a la lactosa. A) La lactasa degrada la lactosa. B) La lactosa no absorbida causa síntomas de la intolerancia.



Fuente: adaptado de Pratt et al. 2013 (8).

Las dietas ricas en lactosa de los países occidentales pueden causar síntomas en individuos con NPL, dichos síntomas pueden deberse al efecto osmótico de la lactosa no absorbida (diarrea) o al hiperperistaltismo que provoca (cólico abdominal). Además, la liberación de metabolitos provocará una acidificación de las heces que puede ocasionar flatulencia o borborigmos. Por otro lado, también podrá manifestarse sintomatología derivada de la evitación de los productos lácteos, como puede ser la osteoporosis.

En definitiva, como ya se señaló anteriormente, es importante señalar que la malabsorción de lactosa (por NPL) no es sinónimo de intolerancia a la lactosa. En muchos casos la malabsorción no conlleva síntomas clínicos. El desarrollo de estos va a depender de muchos factores individuales como como la dieta, el tiempo de tránsito intestinal, la distribución y la capacidad de fermentación de la flora intestinal, la sensibilidad a la estimulación química y mecánica del intestino, además de factores psicológicos.

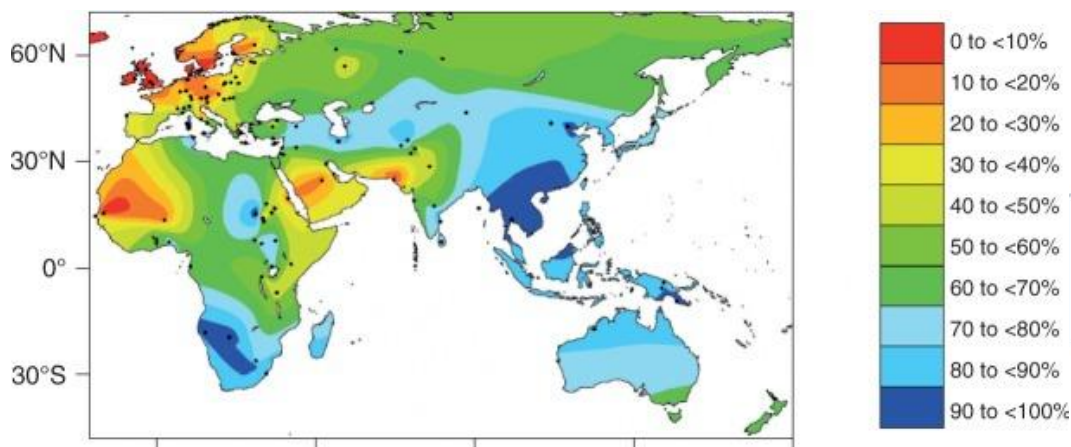
1.2 Epidemiología

No es fácil conocer la prevalencia real de la intolerancia a la lactosa, ya que los diferentes estudios emplean diferentes criterios. En ocasiones hace referencia a la malabsorción y en otros casos a la intolerancia autoinformada, en lugar de una definición adecuada y precisa de intolerancia a la lactosa.

A pesar de todo se considera que la intolerancia a la lactosa presenta una prevalencia elevada a nivel global y es una de los desórdenes gastrointestinales más frecuentes. La prevalencia de la hipolactasia es muy variable, con porcentajes del 5% en el noroeste de Europa hasta casi el 100% en algunos países asiáticos (9). Su inicio está correlacionado con la edad y depende de la etnia.

Una elevada proporción de la población humana, especialmente la caucásica del norte de Europa (o sus descendientes) mantiene elevadas concentraciones de lactasa en la edad adulta (persistencia de la lactasa). Tanto la PL como la NPL, son fenotipos normales en humanos. La prevalencia de la persistencia es elevada en la mayor parte de Escandinavia, en las Islas Británicas y Alemania (90-95%). Sin embargo, en la población india adulta es del 20-40%, en negros africanos, en México es del 30% y del menos del 10% en adultos del sudeste asiático (figura 2) (5).

Figura 2: Frecuencia del fenotipo de la malabsorción a la lactosa en el hemisferio este.



Los puntos significan la localización de la recogida de muestras. En regiones con pocos datos (como Australia) este mapa puede ser menos fiable. Fuente: Missewitz, et al. 2013 (5).

En poblaciones en las que el 80-90% de la hipolactasia en adultos es de tipo primaria, la investigación de causas secundarias podría no ser necesaria, mientras que en aquellas con una baja prevalencia, el diagnóstico diferencial es crucial (4). La prevalencia de NPL y la malabsorción podrían ser mayor a la prevalencia de los intolerantes a la lactosa en aquellas poblaciones en las que se ingieren escasas cantidades de lactosa (1).

1.3 Diagnóstico.

El diagnóstico es complejo y, como se comentó previamente, y muestra múltiples aristas de controversia.

En primer lugar, mencionar el autodiagnóstico, es decir, la manifestación del paciente de que sufre síntomas cuando ingiere productos lácteos. Hay que tener en cuenta que es una realidad el hecho de que muchos pacientes que se consideran intolerantes a la lactosa y evitan el consumo de dichos alimentos, cuando se le dan cantidades significativas de lactosa, en relación con la prueba diagnóstica, las toleran perfectamente sin molestias.

Por otra parte, ya se comentó que no existe una correspondencia en el gradiente de malabsorción y sintomatología. Las diferentes pruebas confirmatorias existentes tratan de objetivar la malabsorción de lactosa o, lo que es lo mismo, un déficit en la actividad de la enzima que degrada la lactosa, ya sea de forma invasiva (biopsia intestinal) o no invasivas.

En muchas de estas pruebas no están perfectamente delimitada sus condiciones de realización de tal manera que pueden variar por ejemplo la cantidad de sustrato (lactosa) a administrar o el tiempo de monitorización y de toma de muestras.

Todo ello trae como consecuencia que en nuestro país exista una amplia variabilidad en el diagnóstico de esta patología de ahí que estén justificados los objetivos de la presente revisión sistemática.

1.4 Manejo de los pacientes diagnosticados con intolerancia a la lactosa.

La evidencia disponible en relación a la exclusión de lácteos de la dieta a largo plazo sobre el intestino y los huesos es escasa. El manejo de la intolerancia a la lactosa se basa, principalmente, en dos opciones clínicas que no son mutuamente excluyentes: dieta y administración de fármacos (1, 10):

- Evitar la lactosa en la dieta, es normalmente la pauta habitual que lógicamente se lleva a cabo con la disminución de productos lácteos. Sin embargo, esta restricción podría conllevar a una reducción de la ingesta de calcio, fósforo y vitaminas que podría repercutir en la densidad mineral ósea. De ahí que se aconseja esta dieta solo en aquellos pacientes con sintomatología de intolerancia (diarrea, dolor y/o distensión abdominal, flatulencia) y no en los que presenten simplemente malabsorción a la lactosa. Sin embargo, no se encontró evidencia rigurosa que relacionara el bajo consumo de lactosa con un incremento de riesgo de fracturas óseas. En adultos es habitual, como test empírico, emplear la retirada de lactosa de la dieta, si bien en niños, no es una práctica no recomendable. Ante la no disponibilidad de test de intolerancia a la lactosa y en ausencia de otro motivo para estudio endoscópico (cuyo objetivo sería descartar otra

enfermedad, no confirmar la intolerancia) la opción de dieta de exclusión empírica con posterior valoración de respuesta clínica es la opción disponible en la mayor parte de centros hospitalarios.

En la hipolactasia primaria, la leche y sus productos derivados están prohibidos durante entre 2-4 semanas que es el tiempo necesario para la remisión de los síntomas. Tras este periodo, se recomienda una reintroducción gradual con productos con bajos en lactosa hasta que se alcance el umbral de tolerabilidad de cada paciente. La mayoría de los pacientes sintomáticos pueden tolerar hasta 12g de lactosa que equivalen a una taza de leche, sin presentar síntomas (o mínimos), sobre todo si es consumida con comida. En cuanto a la evidencia, no fue suficiente para determinar si la reducción de lactosa en productos lácteos, producen una mejora clínica importante en los síntomas gastrointestinales en aquellos individuos que deseen consumir más de 12g. de lactosa.

En la hipolactasia secundaria, debido a que está asociada a diversas patologías digestivas, la dieta es necesaria hasta que la remisión de dichas enfermedades adquiridas.

- La terapia farmacológica con suplementos enzimáticos con lactasa de origen no humana parece hidrolizar la lactosa en glucosa y galactosa, facilitando una mejor absorción.
- La administración de probióticos dotados con actividad β -galactosidasa parece ser útil en pacientes con intolerancia.

Aunque los probióticos, la leche baja en lactosa y los suplementos de lactasa presentan una gran expectación y aceptación pública, su evidencia sobre su efectividad es escasa y no está basada en estudios rigurosos.

2 OBJETIVOS

Localizar la evidencia científica sobre la sensibilidad y especificidad, uso, indicaciones, efectos adversos y costes del test del H₂ en el aliento y otras alternativas para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa.

3 MÉTODOS

3.1 Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura biomédica en marzo de 2017 y sin límite temporal en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: HTA (Health Technology Assessment) DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHS EED (Economic Evaluation Database del National Health Service) o la Biblioteca Cochrane Plus.
- Bases de datos generales: como Medline, Embase e Base de datos ISI.

Con la finalidad de identificar los ensayos clínicos en marcha se revisó, también la base de datos: clinicaltrials.gov. específica para este tipo de información.

La estrategia de búsqueda incluyó los términos: "Lactose Tolerance Test", "Lactose Intolerance" "Breath Test", "Comparison", entre otros, (en el Anexo 1 figuran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos).

A mayores se realizó una revisión manual de las citas incluidas en los estudios seleccionados para no perder información que pudiera ser relevante. Finalmente, también se llevó a cabo, una búsqueda general en internet (organizaciones, sociedades científicas, etc.) con el fin de buscar otra información de interés.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.8), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Criterios de selección de los estudios

Los artículos fueron seleccionados atendiendo a una serie de criterios de inclusión/exclusión previamente predefinidos y basados en la pregunta de investigación PICOD (pacientes, intervención, comparación, resultados y diseño del estudio) (tabla 1). La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios de selección previamente establecidos que a continuación se detallan.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Aspecto	Criterio inclusión/exclusión
Población	Sujetos con sintomatología de intolerancia a la lactosa, primaria (genéticas) o secundarias (postenteritis, postantibiótica, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca, etc.).
Intervención	Test del H ₂ en el aliento para la intolerancia a la lactosa.
Comparación	Otros test para diagnosticar la intolerancia a la lactosa.
Medidas de resultados	Sensibilidad y especificidad de los test para el diagnóstico de lactosa. Requerimientos de uso e información de costes.
Diseño del estudio	Se priorizará su selección en función de la calidad de la evidencia científica localizada, priorizando las revisiones sistemáticas y meta-análisis, y otras publicaciones con revisión por pares. No se incluirán cartas al editor, congresos ni revisiones narrativas.
Idioma	Castellano, inglés, francés, portugués e italiano

3.2 Extracción y evaluación de la calidad y clasificación de los resultados

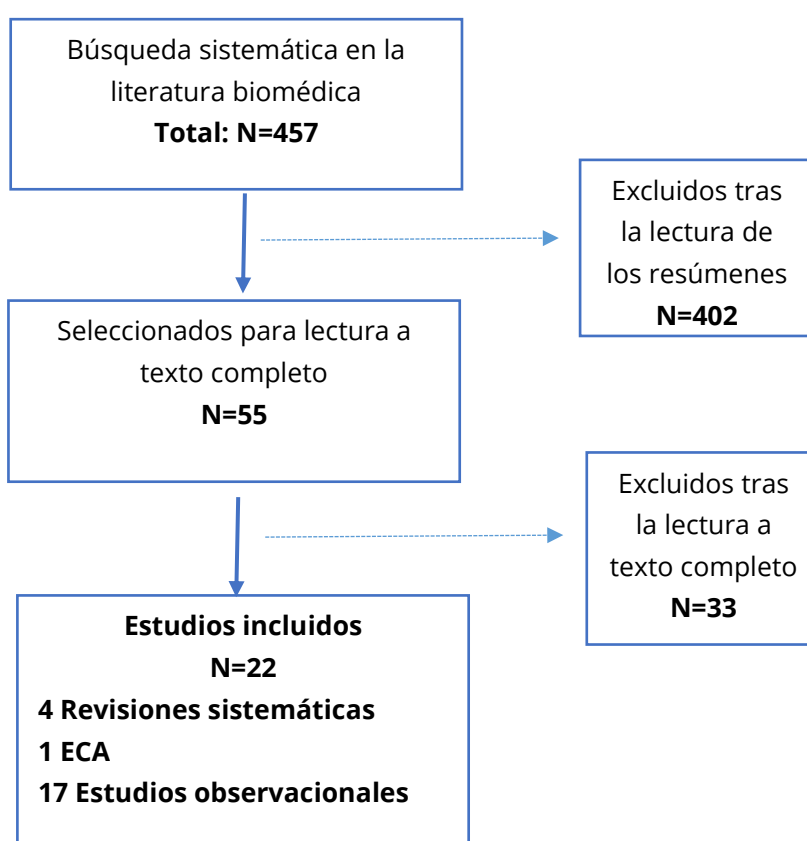
La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según su diseño metodológico, de acuerdo con la escala empleada por el "Oxford Center for Evidence-Based Medicine" (11) (anexo 2). Las tablas de evidencia de los estudios finalmente incluidos se muestran en el anexo 3.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de estudios

La búsqueda de la literatura científica, en las bases de datos biomédicas indicadas, recuperó un total de 457 publicaciones, tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 40 para su lectura a texto completo, de los cuales cumplieron con los criterios para ser incluidos un total de 22 estudios (figura 3). No se localizó ningún estudio en marcha.

Figura 3: Diagrama de flujo de los estudios seleccionados.



Para la realización de este informe se incluyeron 4 revisiones sistemáticas que abordaban directa o indirectamente las diferentes opciones de pruebas diagnósticas para la malabsorción/intolerancia a la lactosa (4, 5, 12, 13), un ECA multicéntrico (14) y 17 estudios observacionales (9, 15-18) (19-30), de los cuales dos aportan datos económicos (15, 16), pero sin realizar análisis de coste-efectividad.

4.2 Pruebas de intolerancia a la lactosa

Hoy en día están disponibles diferentes test que presentan una buena sensibilidad y especificidad para detectar la deficiencia de la lactasa. Sin embargo, en lo referente al diagnóstico de la intolerancia a la lactosa en sí, los test son menos definitivos y se requiere la evaluación coincidente de mala digestión de la lactosa y la existencia de síntomas gastrointestinales.

En general, las pruebas de intolerancia a la lactosa son de carácter no invasivo, salvo el *gold estándar*, que consiste en la realización de una biopsia intestinal. Con el fin de evitar una endoscopia con la subsecuente toma de muestra (biopsia), se han desarrollado diferentes test para determinar esta intolerancia, como el test del H₂ en el aliento, que es uno de los más ampliamente empleados. Pero, además, existen otros métodos, desde el test de tolerancia a la lactosa en sangre, hasta métodos más recientes como los genéticos que detectan los polimorfismos implicados en la expresión fenotípica de la lactasa, y que actualmente presenta un número creciente de estudios de su uso en la práctica clínica. En el apartado siguiente se detallan las diferentes opciones diagnósticas para la intolerancia a la lactosa, con sus características más destacables.

4.2.1 Prueba diagnóstica de la actividad de la lactasa en biopsia del yeyuno

Según la literatura, el ensayo de la actividad de la lactosa mediante biopsia del yeyuno se ha propuesto como la prueba de referencia o "*gold estándar*", pero es una prueba invasiva que, además, puede estar influenciada por la distribución irregular de la actividad de la lactasa a lo largo de la mucosa del intestino delgado (4). Destacar que no suele emplearse en la práctica clínica y la disponibilidad de la actividad enzimática en dichas muestras no se realiza en la mayor parte de los centros hospitalarios. Como ventaja presentaría la posibilidad de excluir otras patologías que pueden causar una malabsorción de la lactosa, pero la necesidad de endoscopia digestiva alta con toma de biopsias (sobre todo espécimen de intestino delgado) es una indicación de estudio en pacientes adultos para descartar atrofia vellositaria (es decir sospecha de cuadro de malabsorción secundaria como la enfermedad celíaca).

4.2.2 Test del hidrógeno (H₂) espirado (test del aliento)

La evidencia comunicada por la publicación de Gasbarrini et al. (4) recopila las conclusiones y recomendaciones para el test del aliento realizadas por la Conferencia de consenso de Roma en el año 2009, tras realizar una revisión sistemática y un consenso de expertos. Este documento se ha tomado como de referencia para este test y sus principales resultados se muestran a continuación.

La medición del H₂ como herramienta diagnóstica para la intolerancia a la lactosa se basa en la producción de gases intraluminales como consecuencia de una mala absorción de carbohidratos. En este sentido, la composición estos gases varía a lo largo del tracto intestinal, siendo los más frecuentes el CO₂, el H₂ y el CH₄. Estos son producidos principalmente por tres fuentes: aire ingerido, producción intraluminal (reacciones químicas y metabolismo bacteriano, este último se caracteriza tanto por el consumo como la producción de gases) y la difusión de gas desde el torrente sanguíneo al lumen. Cuando existen enfermedades del intestino delgado, la absorción de los carbohidratos puede verse disminuida llegando al colon elevadas concentraciones donde son fermentadas por la flora bacteriana y producen gases que, si no son empleados por las bacterias, se absorben y excretan por las heces o en el aliento. En particular, el H₂ se absorbe rápidamente, pasa al torrente sanguíneo y es excretado por los pulmones.

Para medir el H₂ en el aliento existen dos tipos principales de dispositivos, los que emplean sensores en estado sólido y aquellos con sensores electroquímicos. Los de estado sólido fueron los primeros y parecen ser los más estables, pero los electroquímicos presentan la ventaja de ser normalmente portátiles y, tan tanto, pueden transportarse fácilmente.

Figura 4: Ejemplo de equipamiento para la detección del H₂ en el aliento.



Fuente: información de página web de una casa comercial (31).

El test del aliento representa una prueba indirecta para la malabsorción de la lactosa y generalmente se considera una de las técnicas más fiables, aplicable tanto en adultos como en niños, menos invasiva y menos costosa. Los diferentes estudios señalan que la sensibilidad de este test es buena, entre 78-98% y con una especificidad que oscila entre 76-100% (4, 13, 25). Para evaluar de forma crítica la utilidad de este test en pacientes con malabsorción, hay que comprobar que

también existe sintomatología de intolerancia a la lactosa, tanto en niños como en adultos.

✓ Aspectos metodológicos en adultos

No existe un acuerdo en cómo realizar el test del aliento en cuanto a la dosis de lactosa a administrar, el establecimiento de los puntos de corte, los intervalos de muestreo o la duración del test. Muchos de los estudios de validación del test del aliento han utilizado la dosis de 50g de lactosa. Sin embargo, esta cantidad que se corresponde con la cantidad de lactosa contenida en un litro de leche, se considera demasiado elevada y no se corresponde con la cantidad de lactosa que se ingiere de forma normal en una sola vez. Con lo cual, los pacientes con intolerancia a la lactosa podrían experimentar molestias con estas elevadas cantidades de lactosa como dolor abdominal y diarrea.

En los últimos años se ha enfatizado en emplear dosis más fisiológicas, en torno a los 20-25g de lactosa (equivalente a 400-500mL de leche), que prácticamente produce los mismos niveles de respuesta de H₂ que 50g de lactosa. De hecho, la mayoría de los estudios recientes sugieren emplear 25g de lactosa, en solución acuosa. El empleo de leche como sustrato no está lo suficientemente avalado por estudios, sin olvidar las personas que pueden ser alérgicas a la proteína de la leche (1-3%) en especial, niños. La leche contiene más sustratos fisiológicos que la lactosa, lo que retrasa el vaciado gástrico y puede mejorar la absorción de lactosa debido al contacto prolongado entre los sustratos y las enzimas intestinales residuales.

Se han descrito diferentes opciones de recogida de muestras, con intervalos de 15, 30 y 60 minutos, y con una duración de entre 2-5 horas o más, dependiendo del protocolo. Los puntos de corte varían entre 10 o 20 ppm por encima de los valores basales para que sean indicativos de malabsorción de lactosa (tabla 2). Para optimizar la realización del test se intenta reducir el largo tiempo de muestreo, así, en el estudio de Yang et al 2015 (25) se pretende validar su realización en solo 4 muestras. Para esto realizaron un ensayo cruzado en el que se reclutaron 63 pacientes con síndrome intestinal irritable y 60 voluntarios sanos, en los que se realizó el test genético para varios polimorfismos (C/T-13910, C/G-13907, T/G-13915, G/C-14010) como gold estándar para confirmar la existencia de la deficiencia de la lactasa y el test del H₂ en el aliento con diferentes dosis de lactosa: 10, 20 y 40 gramos. Además, también recogieron los datos de la sintomatología como consecuencia de la ingesta de estas dosis de lactosa. Todos los pacientes con mala absorción presentaron el genotipo C/C-13910 y el aumento de la dosis de lactosa incrementó la tasa de detección tanto para la malabsorción como para la intolerancia a la lactosa, así como los picos de H₂ producidos. Se observó que tanto

en el grupo de pacientes como en el control (y para todas las dosis) el punto de diagnóstico se centró en los 150-180 minutos tras la toma de la solución de lactosa. Comparado con el test del aliento estándar, el test de 4 muestras (0, 90, 120, 180 minutos) presentó una sensibilidad del 91-98% y una especificidad del 100%, y en el grupo de voluntarios la sensibilidad fue del 90-100% y una especificidad del 100%, en tres de las dosis de lactosa, por tanto, con un nivel alto de concordancia (97-100%, con un kappa: 0,875-0,942).

✓ Aspectos metodológicos en niños

Los niveles de lactasa intestinales no comienzan a disminuir hasta los 5 años, por lo que un test anormal de lactosa en niños menores de esta edad podría reflejar una mucosa intestinal anormal o sobrecrecimiento bacteriano que requieren un seguimiento y una mayor evaluación. A pesar de que la malabsorción de lactosa es una situación clínica común, el diagnóstico exacto en pacientes pediátricos podría ser complicado debido a que los resultados de los test disponibles son, algunas veces, contradictorios. En este sentido, y para ayudar en la decisión de si un resultado positivo en el test del H₂ indica intolerancia a la lactosa, algunos estudios se han centrado en investigar si en edades pediátricas se debería realizar conjuntamente más pruebas además de la detección de H₂, como la detección de metano (CH₄), la medida de glucosa en sangre y el registro de síntomas durante la realización del test.

En pacientes menores de 18 años, Parra et al. en el año 2015 (27), realizaron un análisis descriptivo del test del aliento, con la finalidad de analizar las frecuencias de intolerancia y malabsorción a la lactosa, y el rendimiento de la prueba del aliento relacionando los síntomas clínicos y los niveles de H₂ y CH₄, encontraron que el test asociado a los síntomas puede ser empleado para investigar la presencia de malabsorción e intolerancia a la lactosa.

Como el test del H₂ presenta también falsos negativos, Ruzsanyi et al., en el año 2016 (26) investigó en niños a mayores el análisis adicional de CH₄, la medida de glucosa en sangre y el registro de síntomas durante la realización del test. Encontraron que el test de H₂ en el aliento fue positivo indicando malabsorción en el 37,5% de los pacientes, de los que solo el 41,7% presentaron síntomas clínicos durante la prueba (indicando intolerancia a la lactosa). En pacientes con un test del H₂ positivo, el 83,3% mostró niveles elevados de CH₄, mientras que en aquellos con un resultado negativo del test del H₂, los niveles de CH₄ fueron elevados solo en el 23,5% de pacientes, que mostraron síntomas a pesar del resultado negativo en el test del H₂ en el aliento. Finalmente referencian que en estos casos sería necesario

realizar una investigación genética para aclarar las causas de los síntomas abdominales.

Al igual que en adultos, no existe un acuerdo en edad pediátrica en cuanto a unos estándares concretos para realizar el test del aliento. Los estudios realizados en niños han empleado dosis de lactosa con rangos entre 0,5-2,0g/kg a una concentración del 10% o 20%. La recomendación de la dosis fisiológica de lactosa es válida también en niños. La evidencia señala que el debería ser realizada con una dosis estandarizada de 1g/kg hasta un máximo de 25g. En cuanto al empleo de leche como sustrato, no está recomendado su uso, sobre todo en niños. Para mejorar la estandarización del diagnóstico de malabsorción, un test con una duración de 3 horas a intervalos de 30 minutos y con un punto de corte de 20 ppm sería recomendable en la práctica clínica. La duración de 3 horas se ha establecido teniendo en cuenta que los niños no toleran periodos prolongados de ayunas y por el tránsito intestinal más corto a estas edades (tabla 2).

✓ Síntomas registrados en la realización del test

La mala absorción de la lactosa no siempre está asociada a los síntomas por intolerancia y solo un tercio de los sujetos que no absorben bien la lactosa presentan síntomas con la dosis empleada en el test. Se desconocen los motivos de estos síntomas, pero se cree que están relacionados con la hipersensibilidad visceral. En base a los síntomas surgidos tras la realización del test, podrían diferenciarse los que absorben mal la lactosa y los que pueden tolerar diferentes dosis de lactosa. No existe un acuerdo en tiempo de seguimiento y la sintomatología a tener en cuenta, pero en general, se proponen 4 síntomas: dolor abdominal, distensión, flatulencia y diarrea durante las 8 horas posteriores al test. En la tabla 2 se resumen los aspectos metodológicos del test del aliento para la tolerancia a la lactosa en niños y adultos.

Tabla 2: Parámetros de diagnóstico recomendados del test del aliento y duración de los síntomas tras su consumo.

Test del aliento H ₂	Dosis de lactosa	Muestras	Duración	Puntos de corte	Síntomas
Adultos	25g	30 min	4 horas	20 ppm	12 horas
Niños	1g/kg (máximo 25g)	30 min	3 horas	20 ppm	12 horas

- Condiciones de uso

Para obtener la mejor precisión en el test del aliento, se debe seguir el protocolo de forma correcta, teniendo en cuenta una serie de consideraciones que se describen a continuación:

- **Instrumentación para la medida de H₂ en el aliento.** Puede ser realizada con analizadores fijos o portátiles. Los fijos son considerados el “gold estándar”, con datos validados de reproducibilidad y linealidad.
- **Dispositivos para el muestreo.** El objetivo de la toma de muestras del aliento es la recogida del aire alveolar. Por tanto, un dispositivo eficiente debe ser capaz de excluir el aire espirado del espacio muerto. El tubo *Haldane-Priestley*, la pieza en “Y”, y el sistema con dos bolsas permite una correcta recogida de las muestras, y la comparación de estas tres técnicas no muestra diferencias en su eficacia. En pacientes pediátricos, si pueden colaborar, se emplea el mismo sistema que en adultos. En caso contrario las muestras se podrían recoger con la ayuda de sondas nasales, en donde, una alternativa menos invasiva podría ser el empleo de una máscara con un detector respiratorio.
- **Recogida de muestras.** En el aire alveolar los niveles de CO₂ son muy constantes alrededor del 5%, por tanto, podría ser considerado un parámetro de un muestreo correcto. La comparación de CO₂, H₂ y CH₄ obtenida por diferentes medios, mostró que una inspiración máxima seguida de 15 segundos de apnea y con una espiración prolongada, presenta una buena reproducibilidad.
- **Almacenaje de las muestras.** Desde que se recogen las muestras, el almacenaje es un punto importante en el manejo de las mismas. La estabilidad es crucial y solo cuando la demora sea de más de 6 horas, las muestras deberían conservarse a -20°C.
- **Antibióticos.** La fisiología del H₂ implica que el colon presente una flora normal. La toma previa de antibióticos podría alterar la flora y producir falsos resultados tanto aumentado como disminuyendo la excreción de H₂. No existe información sobre el tiempo necesario para que la flora bacteria vuelva a sus niveles normales. Debería esperarse sobre 4 semanas. Hay que decir que independientemente del antecedente de ingesta o no de antibióticos, no todas las personas tienen una microbióta con capacidad de producir H₂ y en consecuencia puede ser una fuente de falsos negativos.
- **Laxantes y limpieza del colon.** Pueden intervenir en la estabilidad de la flora del colon. De hecho, se ha observado que la limpieza del colon para realizar una colonoscopia, modifica la excreción de H₂. No existe información sobre

- el tiempo necesario para que la flora bacteria vuelva a sus niveles normales. Debería esperarse sobre 4 semanas.
- **Dieta.** Los carbohidratos no absorbidos se fermentan en el colon. Por tanto, se recomienda una dieta restringida (solo arroz y carne). Se recomienda el ayuno desde la noche anterior.
 - **Fumar.** El consumo de cigarrillos interfiere en la excreción de H₂. No existen datos del tiempo necesario para la normalización de los niveles del aliento tras fumar cigarrillos.
 - **Enjuagues bucales.** La flora bacteriana de la cavidad oral podría fermentar los carbohidratos ingeridos, interfiriendo con la medida del H₂ colónico. Los enjuagues bucales con solución con sacarosa, incrementan la producción de H₂ a los 10 minutos y soluciones con clorhexidina previene su incremento.
 - **Hiperventilación y ejercicio físico.** La excreción de H₂ se modifica por la frecuencia respiratoria, y es evidente una reducción de su excreción durante la hiperventilación. El H₂ se reduce durante el ejercicio físico y se incrementa durante la fase de recuperación.
 - **Excreción de metano.** La producción de CH₄ representa la principal vía intraluminal para el consumo de hidrógeno y se detecta en pacientes con diferentes patologías, tanto malignas como benignas y también en pacientes sanos voluntarios. La excreción de CH₄ podría mejorar la precisión diagnóstica del test del H₂ en el aliento en no productores de H₂, representando un marcador gaseoso alternativo. Desafortunadamente, no existen conclusiones evidentes ni en adultos ni en población pediátrica.

4.2.3 Test de tolerancia a la lactosa

Se basa en la medición de los niveles de glucosa antes y después de ingerir oralmente 50 g de lactosa en agua. Existe tolerancia a la lactosa si el incremento de glucosa en suero es mayor o igual a 20mg/dL. Aunque es ampliamente utilizada, su sensibilidad y especificidad es menor que el test de H₂ en el aliento, con un 69-94% y 78-90% respectivamente. De forma general, se toman muestras de sangre capilar o venosa para determinar la glucosa en suero. Existe variabilidad de muestreo, se suele realizar tras tomar la solución de lactosa (basal) y a los 30, 60 y 120 minutos de realizar el test. La digestión de lactosa determina la elevación de la glucosa en sangre, la ausencia de tal incremento indica fallo en la absorción de la lactosa. Como desventajas, este test puede desencadenar síntomas graves gastrointestinales en pacientes con intolerancia a la lactosa debido a las altas dosis administradas, y presenta un carácter relativamente invasivo, ya que se requiere la extracción de múltiples pruebas de sangre, así como un tiempo prolongado (120 minutos) (16). Además, puede tener problemas de interpretación en los pacientes diabéticos.

A raíz de algunas publicaciones que indicaban que, los resultados del test convencional a los 120 minutos, podría ser realizado a los 60 minutos sin alterar de forma significativa al resultado final; se desarrolló en nuestro país un estudio que valoró la factibilidad y ventajas de poder acortar el tiempo del test de 60 a 30 min, así como observar el impacto económico que conllevaría (16). Incluyeron un total de 270 pacientes que realizaron una dieta sin lactosa predefinida durante 7 días. Posteriormente se les sometió al test con la administración en ayunas de 50g/250mL de lactosa, se extrajo sangre venosa a tiempo 0 (basal) y a los 30 y 60 minutos en los que se analizaron los niveles de glucemia (mg/dL). Se consideró mala absorción en aquellas determinaciones iguales o menores a 20mg/dL respecto a los niveles basales. Estos autores encontraron una elevada concordancia entre las muestras tomadas a los 30 y 60 minutos, e indican que la determinación de glucemia a los 60 minutos tan solo sobrevaloraba el diagnóstico de malabsorción (falsos positivos) y que suprimiendo este muestreo se podría ahorrar costes.

En un estudio realizado en el año 2009 por Ghoshal et al. (29), en 192 pacientes con SII, mostraron que el test de la tolerancia a la lactosa (muestras obtenidas por punción dérmica en el dedo) mostró una buena concordancia con el test del aliento. Con resultados significativos en los picos de H₂ en los pacientes con test de tolerancia a la lactosa positivos en relación con los negativos (P<0,01), y el nivel de H₂ tuvo una correlación inversa con el cambio de la glucosa en sangre tras la ingestión de lactosa (p<0,001).

4.2.4 Test genético

Recientemente se han identificado los polimorfismos genéticos determinantes del fenotipo de la persistencia de la lactasa (PL) o de la no persistencia a la lactasa (NPL). Normalmente se analizan dos polimorfismos del gen MCM6 asociados con la persistencia de la actividad de la lactasa en adultos: C/T13910 y G/A22018. El polimorfismo C/T13910 es el principal determinante de PL/NPL en Europa. El genotipo CC indica NPL, el TT indica PL y el heterocigoto C/T se asocia a un defecto intermedio (9). Existen diferentes pruebas comerciales para la caracterización de estos polimorfismos que pueden ser analizados tanto en sangre como en frotis bucal. Según algunos estudios, la correlación entre los test genéticos y el test del aliento es buena pero no perfecta, pero los primeros no representan un nuevo “gold estándar” para la malabsorción de la lactosa, aunque se caracterizan por tener un elevado valor predictivo positivo (9, 18).

Un meta-análisis realizado en el año 2012 analizó la capacidad del test del aliento y de tolerancia a la lactosa para determinar la correlación del genotipo europeo C/T-13910 con el fenotipo (13). Los resultados referenciaron una sensibilidad y especificidad global del test de H₂ del 88% (IC95%: 0,82-0,87) y del 85% (IC95%: 0,82-

0,87) para este polimorfismo; mientras que en el test de la tolerancia a la lactosa fue del 94% (IC95%: 0,9-0,94) y del 90% (IC95%: 0,84-0,95) respectivamente. En relación al polimorfismo G/A-2208 el test del aliento presentó una sensibilidad y especificidad del 87% y 76% respectivamente.

Diversos estudios observacionales compararon el test genético del polimorfismo C/T-13910 con el test del H₂ en el aliento, tomando este como gold standar. Ya en el año 2005, Högenauer et al. (20) en 123 pacientes encontraron que para NPL el test genético presentaba un VPP del 97%, un VPN del 86%, una sensibilidad del 75% y una especificidad del 99%, con una excelente correlación entre el C/C-13910 y menor para el genotipo C/T o TT. En el año 2008, Krawczyk et al. (21), en 58 pacientes, observaron que el test del aliento en relación al genético para el polimorfismo C/C-13910, presentaba una sensibilidad del 100%, una especificidad del 95%, un VPN del 100% y un VPP del 88%. En el 2010, Pohl et al. (22) encontraron una excelente concordancia entre estos test en 201 pacientes con sospecha de deficiencia de lactasa, observaron que el genotipo C/C-13910, presentó una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95%. En esta línea, y también para el C/C-13910, otro estudio publicado por Rollán et al., en el 2012, encontraron porcentajes del 97% y 93% para la sensibilidad y especificidad respectivamente. Si el punto de corte del test del aliento se situaba en >15ppm, estos autores observaron que la sensibilidad y especificidad fueron ambas del 93% (18).

Con la finalidad de mejorar la precisión diagnóstica, algunos estudios midieron, además del H₂, el CH₄ en el aliento. Así, un estudio realizado por Waud et al., en el año 2008 (23) se propone encontrar el mejor protocolo para pacientes sensibles a la lactosa. Tras el análisis genético de los polimorfismos C/T-13910 y G/A-20018, de los pacientes (n=200) realizan el test combinado del H₂ y el CH₄, y recogen los síntomas causados por la sensibilidad a la lactosa. Todos los pacientes con genotipo homocigótico CC y GG (NPL) fueron clasificados como sensibles a la lactosa, el 100% presentó elevadas concentraciones de H₂, y el 25% de CH₄. El análisis de CH₄ no añadió datos a mayores en este grupo. Sin embargo, el empleo del test del aliento combinado, a las 6 horas, mejoró considerablemente la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de los pacientes. Así, este test consiguió una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 70%, 55%, 90% y 24% respectivamente en el genotipo C/T y G/A, y del 69%, 86%, 95% y 41% respectivamente para el genotipo T/T y A/A (PL). Otro trabajo realizado por Enko et al. (19) en el año 2014 y que comparó el test combinado del H₂ y CH₄ en el aliento con el test genético para el polimorfismo C/T-13910. Tomaron como *gold* estándar el test del aliento combinado, y en relación a este, la sensibilidad del test genético fue del 79%, la especificidad del 87%, el VPP del 60% y el VPN del 98%.

En pacientes con SII, Bernardes-Silva et al. (28) midieron el poder predictivo de las variaciones genéticas: C/T-13910, G/A-22018, en pacientes con SII correlacionándolos con el fenotipo de intolerancia a la lactosa. En su estudio de casos (N=75) y controles sanos (N=272) analizaron los genotipos en todos los participantes y realizaron el test del H₂ en el aliento en los pacientes con SII. De estos últimos, 41% presentó malabsorción a la lactosa, y dentro de estos el 90% referenciaron síntomas y por tanto fueron diagnosticados como intolerantes a la lactosa. Tomando de referencia el polimorfismo C/T-13910 como test de diagnóstico para la prueba de intolerancia en estos pacientes, el genotipo CC presenta una sensibilidad del 100%, una especificidad del 83%, un VPP del 76% y un VPN del 100%. Por su parte, si se toma de referencia el polimorfismo G/A-22018, se observa una sensibilidad del 96%, una especificidad del 79%, un VPP del 73% y un VPN del 97%. También en pacientes con SII, Kerber et al (30) compararon el análisis genético frente a los resultados del test del aliento. En 120 pacientes encontraron que la concordancia entre el genotipo de lactasa no persistente y los resultados positivos del test del H₂ en el aliento era elevada con un 97,4% para el polimorfismo C/T-13910 y un 100% para el G/A-22018. Para el genotipo indicativo de la persistencia a la lactasa y los resultados negativos del test del aliento, la coincidencia fue más baja con un 72% para el C/T-13910 y 71,4% para el G/A-22018. En los heterocigotos se observó un incremento significativo en la proporción de positivos del test del aliento con la edad.

4.2.5 Intolerancia a la lactosa auto-informada

Se localizó una revisión sistemática del año 2010 que evaluó los síntomas gastrointestinales y la intolerancia a la lactosa autoinformada (12). Los resultados de sensibilidad se situaron entre 30-71% y la especificidad entre 25-87%. El riesgo para la malabsorción de lactosa entre los que auto-informaron síntomas, o que comunicaron no consumir leche o en pocas cantidades fue de 62-92%. Mientras que el riesgo de entre los que comunicaron ser tolerantes o normales varió de 32-79%. Por tanto, los resultados diagnósticos de los síntomas asociados con la intolerancia a la lactosa (diarrea, dolor abdominal, hinchazón, flatulencia) fueron muy variables. La asociación más firme estaba relacionada con la etnia, donde la mala absorción es más probable en poblaciones de origen no caucásica. Los síntomas tras realizar el test de H₂ en aliento fueron observados tanto en los que autoinformaron ser tolerantes e intolerantes. La presencia de estos síntomas estuvo más asociada con los resultados positivos del test del aliento que con los negativos. Este estudio señaló que el valor del diagnóstico autoinformado de la intolerancia a la lactosa es todavía controvertido ya que mucha gente atribuye su sintomatología la ingesta de lactosa que no es confirmada por una prueba objetiva. Mientras que, por otra parte, existen intolerantes que no asocian su sintomatología al consumo de lactosa.

En el año 2015, se publicó un estudio que evaluó a 910 pacientes con síntomas del tracto digestivo inferior que fueron divididos en dos grupos: los auto-informados con síntomas de intolerancia a la lactosa (n=411) y los que no eran autoinformados (n=499). Tomando de referencia o *gold estándar* el test del aliento, para los síntomas auto-informados de intolerancia a la lactosa, encontraron una sensibilidad, especificidad, un VPP y un VPN del 48,8%, 55,1%, 59,9% y 43,9% respectivamente (24).

4.2.6 Test Gaxilosa en orina y en sangre.

El test de la gaxilosa se basa en la medida de la D-xilosa (tras la ruptura de la lactosa) en la orina o en el suero tras la administración oral de un disacárido sintético (4-galactosilxilosa) que se desdobla en xilosa y galactosa, lo que se relaciona con la actividad enzimática de la lactasa intestinal. Esta prueba no tiene las limitaciones de una microbiota productora H₂. Hay algunas situaciones en las que se desaconseja su uso en niños, en diabéticos y en pacientes con enfermedad renal grave.

Un ECA multicéntrico realizado en España en el año 2014 (14) evaluó la validez diagnóstica de un este test que mide la gaxilosa en orina (n=205) y sangre (n=203), frente al test del H₂ en el aliento y el test de la tolerancia a la lactosa (n=211). Como *gold estándar* emplearon la biopsia de la mucosa intestinal (n=222). Todos los pacientes presentaron al menos un síntoma de intolerancia a la lactosa (hinchazón, dolor abdominal, dolor abdominal y/o diarrea).

El test de la orina se realizó durante 4-5 horas, tras una única dosis de gaxilosa de 0,45 gramos tras ayuno durante la noche y con la vejiga vacía (de 30 a 60 minutos) antes de la administración. Las muestras de orina fueron recogidas a tiempo 0, a las 4 y 5 horas. Para el test de la gaxilosa en sangre, se administra 2,7g de gaxilosa tras una noche de ayuno y las muestras se toman inmediatamente y a los 90 minutos. Todas las muestras fueron congeladas inmediatamente y enviadas a un laboratorio central y las concentraciones de D-xilosa medidas mediante un método colorimétrico. El test del aliento y el de la glucosa en sangre se realizaron siguiendo los protocolos estándar. Los autores referenciaron buenos resultados de este nuevo test, tanto en orina como en sangre, con una sensibilidad y especificidad superiores al 90% (ver tabla 3).

4.2.7 Test rápido de la lactosa

Es un método para el diagnóstico endoscópico de la hipolactasia en adultos y se basa en una reacción colorimétrica que se produce al incubar con lactosa una biopsia del duodeno postbulbar en una placa de ensayo. La reacción colorimétrica se produce a los 20 minutos tras la hidrólisis de la lactosa en pacientes con

normolactasia, y no se desarrolla en pacientes con hipolactasia grave. Un estudio indicó que era una prueba sensible y específica para diagnosticar a pacientes con hipolactasia con valores en torno al 100% (17). Señala que en los pacientes con síntomas y con test del aliento negativo, el test rápido de la lactosa podría emplearse como segunda línea de diagnóstico, pero se trata de una técnica invasiva.

4.3 Efectos adversos/complicaciones

Los estudios incluidos no informaron de efectos adversos graves entre los diferentes test de intolerancia a la lactosa.

Tras la realización de biopsia de la mucosa intestinal, un estudio referenció un 6,3% de efectos adversos, de los cuales en un caso fue grave por la aparición de una gastritis, si bien no se considera vinculada a la prueba (14).

En el test del H₂ en el aliento, tras la ingesta de 50g de lactosa se produjeron efectos adversos en el 18,5% de los pacientes. Entre ellos, destacan la hinchazón y dolor abdominal, los vómitos y la diarrea. Síntomas que son comunes tras la ingesta de elevadas concentraciones de lactosa (4, 5).

Los mismos efectos fueron descritos por los estudios que analizaron el H₂ y CH₄ en el aliento, mostrando síntomas el 21,7% de los pacientes: el 45,6% presentaron dolor abdominal, el 22,8% hinchazón, y el 19,2% diarrea tras la ingesta de 50g de lactosa (19). En estudios en los que se administraron 25g de lactosa, también se observaron síntomas, siendo los más frecuentes el dolor abdominal (83%), borborigmo (58%), y meteorismo (55%) y con menor frecuencia se referenció diarrea (6%) y vómitos (2%) (27).

Aunque en el test de la gaxilosa no se administra lactosa, también se reportaron los mismos efectos adversos en el 2,4% de los pacientes (hinchazón, dolor abdominal, vómitos y diarrea).

Por su parte, los test genéticos no producen ningún efecto adverso o complicación (tabla 3).

Tabla 3: Características y resultados de los principales test empleados para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa.

	Test del H ₂ en el aliento	Test de tolerancia a la lactosa	Test genético del Genotipo C/T-13910	Gaxilosa en orina/suero	Síntomas autoinformados	Actividad de la lactasa en el yeyuno
Principio del test	Incremento del H ₂ en el aire respiratorio tras la prueba de tolerancia a la lactosa.	Incremento de azúcar en la sangre tras la prueba de tolerancia a la lactosa.	El polimorfismo genético 13910 del gen de la lactasa.	Medición de la D-xilosa (tras la ruptura de la lactosa) en la orina o en el suero tras la administración oral de 4-galactoxilxilosa.	Pacientes que referencian síntomas tras la ingesta de lactosa. Medición a través de entrevistas	La actividad enzimática de la lactasa en una biopsia de la mucosa del intestino delgado.
Sensibilidad	≥20ppm: 78-98% ≥15ppm: 93%	69-94%	97-100%	Orina: 4 horas: 90,7% 5 horas: 93,5% Suero: 90 min.: 92,5%	30-71%	Gold estándar
Especificidad	≥20ppm: 76-100% ≥15ppm: 93%	78-90%	93-95%	Orina: 4 horas: 92,8% 5 horas: 91,8% Suero: 90 min: 92,7%	25-87%	Gold estándar
Punto de corte	>20ppm 4 horas (adultos) >20ppm 3 horas (niños)	<1,1mmol/L en 3 horas	13910C/C indica la no persistencia de la lactasa.	Orina: 4 horas: >27,58mg/dL 5 horas: >37,87mg/dL Suero:	-	<17-20 IUg

	Test del H ₂ en el aliento	Test de tolerancia a la lactosa	Test genético del Genotipo C/T-13910	Gaxilosa en orina/suero	Síntomas autoinformados	Actividad de la lactasa en el yeyuno
				90 min. >0,97mg/dL de D-xilosa.		
Disponibilidad/ accesibilidad	Buena	Excelente	Variable	-	Buena	Rara
Falsos positivos	14,4% Rápido tránsito gastrointestinal, bajo sobrecrecimiento bacteriano	21,6% Rápido tránsito gastrointestinal, tolerancia deficiente a la glucosa.	Raro (<5%) en caucásicos.	Orina: 4 horas: 7,2% 5 horas: 8,2% Suero: 90 min.: 7,2%	Elevado	raro.
Falsos negativos	26,9% No productores de H ₂ . Adaptación colónica completa.	30,6% Fluctuaciones en la azúcar sanguíneo.	Todas las causas secundarias de malabsorción.	Orina: 4 horas: 9,3% 5 horas: 6,5% Suero: 90 min.: 7,4%	No procede	Expresión enzimática irregular.
Efectos adversos/complicaciones	18,5% (con 50g de lactosa) Diarrea, hinchazón y dolor abdominal, etc.	Diarrea, hinchazón y dolor abdominal, etc.	Sin efectos	2,4% Diarrea, hinchazón y dolor abdominal, etc.	Ninguno	3,3% (1 grave: gastritis).
Costes	Bajo	Bajo	Alto	-	Bajo	Alto

4.4 Costes

La información recuperada de la literatura sobre los costes de los test de intolerancia a la lactosa es escasa. No se localizó ningún estudio de coste-efectividad y los que los que aportan datos económicos, solo presentan una estimación de los mismos (15, 16). Una revisión hace alusión a los costes de los diferentes test, pero solo señala si es más alto o bajo sin especificar las cifras (5). Tabla 3.

En nuestro país, el estudio de Domínguez et al (16) hace un análisis sobre la viabilidad de realizar el test de la lactosa en sangre en solo 30 minutos en lugar de 60, aunque el tiempo generalizado de realización de esta prueba realmente es de 120 minutos. Para la estimación de costes tomaron de referencia el año 2011 en los que realizaron 2267 test. Si se hubiera suprimido el muestreo a los 60 minutos se podrían haber ahorrado unos 7726€ aproximadamente. Solo tuvieron en cuenta los costes directos (extracción adicional, materiales fungibles como agujas, sistemas de vacío, tubos de bioquímica, algodón, esparadrapo; y personal: enfermería y técnicos especialista de laboratorio) y no los costes indirectos derivados del tiempo perdido por el enfermo, ni los atribuibles a los falsos positivos y negativos, y la realización de pruebas adicionales.

Un estudio realizado en Italia comparó los costes de diferentes test del aliento, incluido el de la medición de H₂ para la intolerancia a la lactosa (15). En este trabajo se analiza el dispositivo con sensor de estado sólido, el coste de este analizador de H₂ se sitúa entre 10 000€ y 18 000€. En su análisis estimaron una depreciación del coste a un tiempo virtual de 8 años, que se incluyó en el análisis de sensibilidad, y con un mantenimiento anual de entre 10 y 20% del coste total del dispositivo. Tuvieron en cuenta el tiempo empleado por el médico (desde explicar cómo hacer el test, hasta dar los resultados), de enfermería (realización del test, lectura y resultados de dispositivos). Además, sumaron los costes del producto sanitario requerido para realizar el test. El porcentaje de test de intolerancia a lactosa realizados se corresponde con el 30% del total de las pruebas del aliento realizadas en el Servicio de digestivo. Encontraron que los costes medios estimados fueron de media 30,29€ y a mayores se plantearon dos estrategias, una con el peor escenario (realización al año de 200 test, es más barato, pero con mayor tiempo de trabajo y mayor precio del medicamento) y la segunda con el mejor escenario (realización de 5000 test es más costosa, pero se economiza al disminuir el tiempo de trabajo y el precio del medicamento). Con el mejor escenario el coste total por test fue de 22,8€ y el en peor de 45,3€. En el test del H₂ para la intolerancia a la lactosa, la principal fuente de gasto fue el tiempo que el personal de enfermería emplea en la detección de la prueba, mientras que el medicamento no es la mayor carga del coste global de este test.

5 DISCUSIÓN

5.1 Búsqueda de la literatura

Para recuperar la mayor parte de la información disponible se optó por realizar una búsqueda bibliográfica con una alta sensibilidad y baja especificidad, es decir, que la búsqueda está enfocada a localizar un elevado número de referencias a expensas de ser menos específicas. El objetivo de esta estrategia es evitar la pérdida de información relevante para la realización del informe, aunque esto supone revisar un elevado número de estudios, de los cuales muchos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión previamente establecidos (el protocolo y la estrategia de búsqueda se muestra en el anexo 1). A mayores, se realizó una búsqueda manual de las citas bibliográficas referenciadas por los estudios seleccionados y en páginas web de organismos o sociedades oficiales a través de los diferentes buscadores de internet.

5.2 Estudios incluidos

La mayoría de los estudios evaluaron el test del H₂ en el aliento, y los test genéticos, que van ganando protagonismo en las publicaciones de los últimos años; encontrándose poca información sobre el test de la gaxilosa o del diagnóstico en realizado en heces.

Para dar respuesta a este informe se tomaron de referencia las revisiones sistemáticas (4, 5, 12), meta-análisis (13) y ECA localizados (14), que son las publicaciones que presentaron un mejor nivel de evidencia científica. Estas se actualizaron con los estudios publicados con posterioridad y no incluidos en las mismas o que aportaban información no contenida en estas. Estos estudios son de tipo observacional que, si bien, presentan un nivel medio-bajo de calidad metodológica, fue la única evidencia recuperada.

En este sentido, para la evaluación de la validez del test del H₂ en el aliento, se ha tomado de referencia el documento de consenso de Roma del año 2009 (4) que basa sus conclusiones en los resultados de una revisión sistemática y un panel de expertos estableciendo recomendaciones basadas en la evidencia. En el test genético, se empleó un meta-análisis que analizó el polimorfismo europeo C/T-13910 (13); para el diagnóstico auto-informado se ha tomado una revisión sistemática (12), y para el test de la gaxilosa un ECA multicéntrico (14). El resto de los estudios incluidos actualizaban los documentos anteriores o aportaban información relevante no aportada en los mismos (5, 9, 17-30). Para la estimación de costes se han empleado dos estudios, uno sobre el test de la tolerancia a la

lactosa (16) y el otro sobre el test del H₂ en el aliento (15) (ver tablas de evidencia en el anexo C).

Cuando se localizaron publicaciones de estudios de continuación (aquellos que engloban más pacientes y publican sus resultados) solo se incluyeron aquellos más recientes y que mostraban los resultados con mayor número de pacientes incluidos, los estudios con resultados anteriores y menor número de pacientes fueron excluidos (18, 32, 33).

En relación con los conflictos de interés, la mayoría de los estudios no manifestaron ningún conflicto (4, 5, 9, 12, 15, 17, 19-24, 26, 27). En una publicación es posible que uno de los autores presente algún conflicto por su relación con la empresa (13) y finalmente en 7 artículos no hay ninguna información al respecto (14, 16, 18, 25, 28-30).

5.3 Pruebas para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa

5.3.1 Eficacia/Efectividad

Hoy en día están disponibles diferentes test que presentan una buena sensibilidad y especificidad para la deficiencia a la lactasa. Sin embargo, en lo referente al diagnóstico de la intolerancia a la lactosa en sí, es menos definitivo, y requiere la evaluación coincidente de mala digestión de la lactosa y la existencia de síntomas digestivos.

La biopsia del yeyuno para determinar la actividad de la lactasa en el intestino, se considera el *gold estándar* en el diagnóstico de la mala absorción de lactosa, pero resulta una prueba invasiva para realizarla de forma rutinaria.

Por este motivo, en los últimos años, se han desarrollado diferentes test para la detección de la malabsorción de la lactosa y que, salvo el test genético, en general requieren la ingestión de una carga de lactosa e incluyen un estudio dinámico de la glucemia, como el test del H₂, CH₄ o ¹³CO₂ en el aliento, de la ¹³C-glucosa en suero, el análisis del pH de heces, o la galactosa en orina (34). En nuestro medio, la que más se emplea es el test de H₂ en el aliento con lactosa, que es utilizado por el 53% de los gastroenterólogos. No obstante, la elección de uno u otro test, dependerá del profesional sanitario o de la disponibilidad de las pruebas (35).

El test de H₂ en el aliento se considera el método de elección para diagnosticar la intolerancia a la lactosa y es el que se emplea con mayor frecuencia por las ventajas que presenta entre las que destaca su carácter no invasivo, con ausencia de riesgos y puede ser empleado tanto en niños como en adultos (2).

Además, presenta unos buenos rangos de sensibilidad y especificidad que varían entre del 78-98% y 76-100% respectivamente. A mayores, la detección de H₂ en el aliento es una prueba, relativamente barata y, también, puede ser empleada para la detección del exceso de bacterias en el intestino delgado, y para la estimación del tiempo del tránsito intestinal. No obstante, también presenta desventajas entre las que cabrían señalar la aparición de falsos negativos, generalmente debido a la excreción de metanol, o por la posible incapacidad de la flora bacteriana del colon para producir H₂ después de la ingestión de carbohidratos no absorbibles (es decir que su sensibilidad se ve influenciada por la prevalencia de la no excreción de H₂ en la población estudiada); o tras la administración reciente de antibióticos. Por estos motivos, algunos estudios han sugerido que la medición del metano junto con el H₂ en el aliento, podrían reducir los falsos negativos, como señalan algunos estudios que han evaluado la posibilidad de combinar la detección de ambos gases con la finalidad de elevar el potencial diagnóstico de la prueba (26, 27). En cuanto a los falsos positivos, son menos frecuentes y son debidos, principalmente, a la elevada proliferación de bacterias en el intestino delgado, alrededor del 20% de los pacientes presentan un sobrecrecimiento bacteriano, por tanto en estos casos podría no resultar viable, al igual que en personas diabéticas (6, 34).

Otra cuestión a tener en cuenta, es que el test del H₂ en el aliento no es suficiente para llegar al diagnóstico de malabsorción a la lactosa, entre otros motivos porque los pacientes con mala absorción también pueden dar resultados negativos, como se ha observado que en individuos con flora metanogénica. Por tanto, en caso de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO), la medida concomitante de CH₄ podría mejorar la exactitud del test del H₂ tal y como señalan diversos estudios (26, 36, 37). De hecho, algunos trabajos van más allá y proponen un protocolo del análisis del polimorfismo C/T-13910 junto con el test del H₂ y CH₄ en el aliento y con el registro de síntomas clínicos, señalando que este protocolo podría ser utilizado como la "mejor práctica actual" para la investigación bioquímica de la sensibilidad a la lactosa (23). No debe olvidarse que para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa deben coexistir también síntomas debidos a una malabsorción de la lactosa.

Entre otros factores que pueden afectar a los resultados de sensibilidad y especificidad, están los puntos de corte establecidos a la hora de realizar el test, en donde un punto de corte por debajo de 20ppm (p.e.:10ppm) incrementaría la sensibilidad del test, pero empeorarían su especificidad. Además, se ha observado que una duración mayor de 4 horas parece reducir la sensibilidad. En este sentido, otra limitación importante asociada a esta prueba es la necesidad de que el paciente realice restricciones dietéticas previas (o ingesta de medicamentos como antibióticos o laxantes), así como la duración del test, que puede ser de hasta seis

horas y que puede requerir numerosas determinaciones (1 cada 15min) dependiendo del protocolo (20). Es, por tanto, un proceso tedioso con un impacto negativo sobre su empleo y el cumplimiento por parte del paciente. Por este motivo, se están desarrollando procesos para acortar estos largos periodos de tiempo, ya que como indican algunos estudios, el acortamiento en el tiempo mejoraría el uso de los recursos médicos y, además, optimizaría su implementación en la práctica clínica (25).

Aunque el test del H₂ en el aliento parece ser el más extendido y del que más bibliografía se ha recuperado, algún estudio señala que en numerosos centros hospitalarios se carece del equipo necesario para su determinación, por lo que se sigue empleando **el test de tolerancia a la lactosa** ya que no necesita una infraestructura compleja y es de bajo coste (16). Algunos estudios incluso señalan que este test es comparable, e incluso mejor, que el de H₂ en el aliento para el diagnóstico de la malabsorción a la lactosa (29). El metanálisis de Marton et al (13), encontraron buena sensibilidad y especificidad de este test y el test genético, con valores del 94 y 90% respectivamente, pero están calculadas en base a pocos estudios. En este sentido, otros trabajos recientes indican lo contrario y resaltan que los resultados de sensibilidad y especificidad son variables, y además no muy elevados. Por tanto, según algunos autores, el test de la tolerancia a la lactosa está cada vez más en desuso en la práctica clínica (10).

El análisis genético se está incorporando con mayor frecuencia como prueba diagnóstica desde el año 2000 en el que fue desarrollado a raíz del descubrimiento en Europa de 2 de los principales polimorfismos asociados a la intolerancia a la lactosa. El primero es el C/T-13910 que es el asociado a la no persistencia de la lactasa (NPL), en donde el 100% de los homocigotos para el alelo C/C-13910 son deficientes de la actividad de la lactasa en las biopsias intestinales, y en los que existe una excelente correlación con el test del H₂. En los sujetos heterocigotos (C/T-13910) suelen presentar un fenotipo con niveles de lactasa normales y su correlación con el test del H₂ es menor, al igual que el T/T-13910. El segundo polimorfismo, el G/A-22018, parece tener una menor concordancia con la presencia de la deficiencia a la lactasa (20). Además de estos polimorfismos, también existen diferentes grados de actividad de lactasa, tal y como descubrió un trabajo que realizó un estudio genético de la actividad de este enzima en biopsias intestinales, y que observó tres niveles de actividad, sugiriendo la posible existencia de un fenotipo fisiológico intermedio que podría indicar que los heterocigotos C/T y TT, que se clasifican como lactasa-persistentes, difieren en su respuesta fisiológica a la ingesta de lactosa, lo que produciría diferencias en el fenotipo que podrían repercutir en la clínica de la enfermedad (Dzialanski 2016).

Diferentes trabajos señalan que el test del polimorfismo C/T-13910 presenta un rendimiento comparable (21) y una concordancia excelente con el test de H₂ en el aliento (22). Alguno de ellos incluso indica que es superior al test del aliento y señalan que presenta claras ventajas de administración e interpretación (18), siendo, además, una prueba menos pesada para el paciente que el test del aliento. Otro aspecto a tener en cuenta es que la edad parece influenciar de forma significativa sobre los resultados del test del aliento en los pacientes con persistencia a la lactasa, especialmente en los heterocigotos (30). La sensibilidad y especificidad del test genético para el polimorfismo C/T-13910 se sitúa entre el 97-100% y 93-95% respectivamente y al igual que para el test del aliento, el test genético se caracteriza por elevado valor predictivo positivo (9, 18).

No obstante, este polimorfismo es representativo de la población europea, y su validez estaría limitada en otras poblaciones que proceden de África, Arabia o Asia, necesiándose que se desarrollen test adaptados a ellas (5). Por tanto, si se pretende emplear el test genético en poblaciones que no sean de procedencia europea, deberían analizarse otros polimorfismos implicados en la PL o NPL y que están próximos al C/T-13910 y asociados al desarrollo de la intolerancia a la lactosa en otras poblaciones, como el C7G-13907, T/G-13915, G/C-14010 y el G/A-13914 (38).

Un punto a destacar es que los test genéticos serán negativos en los pacientes con causas secundarias de deficiencia de lactasa, además de no obtener información sobre los síntomas clínicos de la intolerancia de la lactosa con el empleo de test genéticos (5). Otros autores señalan que estos test identifican más la malabsorción de lactosa que la intolerancia a la lactosa en sí (13). Por este motivo, el empleo exclusivo del análisis genético no puede ser considerado el gold estándar para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa, no obstante, si puede ser considerada una excelente prueba para indicar la persistencia o no de la lactasa. Por ello, algunos autores indican que, en casos particulares y para la diferenciación de la hipolactasia de tipo adulto frente a la intolerancia secundaria a la lactosa, el test del H₂ en el aliento debería estar apoyada en el análisis genético. De esta manera, el análisis genético podría ser una de las primeras líneas para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa en pacientes con síntomas abdominales no explicados (39). Teniendo en cuenta esta hipótesis, la exactitud diagnóstica del test genético para la hipolactasia en adultos fue evaluada mediante un algoritmo en el que se realiza el análisis genético del polimorfismo C/T-13910 y solo en aquellos casos en los que se detecta esta mutación u otras, serían derivados para realizar el test del H₂ en el aliento. Por tanto, empleando este protocolo, con un análisis genético como primera prueba, se podría evitar la realización del test del aliento en más del 50% de los pacientes, con el subsecuente ahorro para el sistema sanitario.

También podría ser de útil en población pediátrica, donde un estudio encontró que el 23,5% de los pacientes presentaban síntomas a pesar del obtener un resultado negativo en el test del aliento y falta de producción de metano; en estos pacientes el análisis genético de la no persistencia a la lactasa podría esclarecer la causa de los síntomas intestinales (26).

En el diagnóstico a través de los **síntomas auto-informados**, hay que reseñar que presenta unos intervalos de sensibilidad y especificidad muy amplios, entre 30-71% y 25-87% respectivamente (12, 24); con un VPP del 59,9% y un VPN del 43,9% (24). Además, el riesgo de malabsorción entre aquellos que referenciaron síntomas de intolerancia fue de 0,62-0,92 mientras que entre aquellos que se auto-determinaron como tolerantes fue de 0,32 a 0,79. Por tanto, teniendo en cuenta estos resultados inconsistentes, la restricción de lactosa en la dieta en base a los síntomas auto-informados sin una prueba objetiva podría no ser necesaria, e incluso ser contraproducente para la salud. Además, deberían descartarse otras patologías como el cáncer colorrectal, enfermedad intestinal inflamatoria, etc. (12). En esta línea, en nuestro país, un trabajo, analizó la efectividad diagnóstica de los síntomas pre-test, la mejoría con dieta sin lactosa y los síntomas tras la sobrecarga oral (40). Encontraron que hasta un 57,2% de los enfermos con síntomas presentó intolerancia a la lactosa, pero señalan que con la sintomatología pre-test por sí sola es difícil hacer un diagnóstico correcto, de hecho, algún estudio indica que se puede observar una sobreestimación en el 30% de los sujetos (34).

El único estudio localizado que empleó un test diagnóstico para **la intolerancia a la lactosa en la orina fue el del test de la gaxilosa**, que fue evaluado por un ECA publicado en el año 2014 y realizado por un equipo multicéntrico de investigadores de nuestro país (14). Según los autores, el test de la gaxilosa aporta una medida más exacta de la actividad de la lactasa a través de todo el intestino, a diferencia de la biopsia que depende de la porción del intestino en que se tome la muestra. Los valores de sensibilidad y especificidad para el test de la gaxilosa fueron elevados (> del 90%), pero presenta la desventaja de ser una prueba de larga duración que requiere, además del ayuno de la noche anterior, permanecer en ayuno durante las 4-5 horas que dura el test. Como alternativa, sobre todo en niños, estos autores proponen realizar la medición de la D-Xilosa en una única muestra de sangre a los 90 minutos. De esta manera, se evitaría el ayuno prolongado y se realizaría, además, en un tiempo más reducido que en el test del aliento, por ejemplo.

En cuanto el **test rápido de la lactosa**, y aunque algún estudio ha sugerido que presenta una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa (41), no se debe obviar el carácter invasivo de esta prueba.

Las técnicas de monitorización de la ^{13}C -glucosa en suero o del $^{13}\text{CO}_2$ exhalado en aire tras la ingesta de ^{13}C -lactosa se desarrollaron en los años 2000, pero no se emplean de forma rutinaria. Algún estudio señaló que presentaba buenos resultados comparados con el test del aliento (42), pero no se observaron estudios recientes que evaluaran este test.

No se localizaron estudios que analizaran el **test de acidez en heces** (pH), solo alguna reseña que indicaba que la lactosa no digerida creaba ácido láctico y otros ácidos grasos que podían ser detectados en un test de acidez en heces. El pH en heces es fácil de analizar, pero su fiabilidad podría verse alterada por la motilidad intestinal y por la reabsorción de agua (34). A veces se emplea en niños y adolescentes, pero está en desuso, al igual que el análisis de la galactosa en la orina, que según algún estudio presenta una sensibilidad y especificidad variable con un 77-96% y 88-100% respectivamente (34).

Finalmente, indicar que hoy en día están en investigación otras herramientas como la monitorización de la cinética del cociente respiratorio y la oxidación de carbohidratos y lípidos que, tras la ingesta de sacarosa y lactosa dependen de la capacidad del hospedador para absorber azúcares (34) pero son investigaciones preliminares y apenas hay estudios que hagan referencia a estas técnicas.

- Síndrome de intestino o colon irritable

El síndrome de intestino irritable (SII) es una enfermedad, que de acorde con los Criterios de Roma III, se define como un dolor o incomodidad abdominal recurrente de al menos 3 días al mes en los 3 últimos meses asociado a uno o más de los siguientes síntomas: mejora del dolor abdominal al defecar, su inicio está asociado con cambios en la frecuencia de defecación y de cambios de la apariencia de las heces (Rana 2014). Aunque los síntomas son similares a la intolerancia a la lactosa, en pacientes con SII no está clara que la causa sea la ingesta de lactosa, y parece que una dieta libre de este disacárido no aminora los síntomas en estos pacientes. Por ello, en el documento de consenso de Roma, el test del H_2 en el aliento en sujetos con SII no estaría recomendado (4). No obstante, un estudio señaló que los individuos intolerantes a la lactosa presentan un mayor riesgo de desarrollar SII, ya que la sensibilidad intestinal a la lactosa en su intestino es mayor que los sujetos tolerantes a la lactosa. En este sentido, un estudio reportó una prevalencia estimada del 45% de los pacientes con SII que presentan intolerancia a la lactosa. Por tanto, se deberían realizar un test diagnóstico de intolerancia a la lactosa, en donde la medición de CH_4 mejoraría los resultados del test del H_2 , (36). Pero, además, para descartar la presencia de SII, se debería detectar el exceso de bacterias en el intestino delgado, evaluar la mala digestión de carbohidratos y para la estimación

del tiempo del tránsito intestinal (36). Para agilizar el protocolo del test del H₂ en pacientes con SII y diarrea, un estudio investigó la posibilidad de reducir a 4 el número de muestras para realizar la prueba e indicó que podría ser un método válido, con la subsecuente ganancia de tiempo, mayor adherencia por parte de los pacientes y más coste-efectivo (25).

5.3.2 Seguridad de las pruebas

En general, los efectos adversos o complicaciones comunicadas por los estudios incluidos son de carácter leve para los diferentes test de intolerancia a la lactosa. Los síntomas son similares en todos los test que requieren la ingesta de elevadas concentraciones de lactosa, como es el caso del test del H₂ en donde se emplean 50g de lactosa (equivalente a la ingesta de 1L de leche), afectando hasta el 18,5% de los pacientes (14), con hinchazón y dolor abdominal, distensión, diarreas, vómitos. Sin embargo, para evitar esta situación, actualmente se recomienda administrar una menor concentración de lactosa, como señala la Conferencia de Consenso de Roma (4) en la que se señala que con 25g no varía de forma significativa la sensibilidad y especificidad de la prueba, pero los síntomas son menores ya que esta cantidad es, fisiológicamente, mejor asimilada. El test de la tolerancia a la lactosa con medición de glucosa en sangre y la prueba de la gaxilosa también informa de los mismos síntomas, sin datos de porcentaje para la primera y con un 2,4% de efectos adversos tras la ingesta de gaxilosa. En este estudio se informó de la aparición de prurito y urticaria en un paciente, pero que también desarrolló los mismos síntomas con el test del aliento). Por su parte, los test genéticos no producen ningún efecto adverso.

En cuanto a la aparición de efectos graves, solo se comunicó la aparición de una gastritis como consecuencia de la realización de una biopsia en la mucosa intestinal, aunque los efectos adversos generales por la realización de esta prueba de referencia rondan los 6,3% (14).

5.4 Costes

La elevada demanda de los test del H₂ en muchas patologías gastrointestinales, genera un gran interés a nivel de la repercusión económica desde el punto de vista de los sistemas sanitarios públicos. Los estudios recuperados son simples aproximaciones de coste, y el único que aporta datos comparativos de las diferentes alternativas solo señala que es más cara o más barata, sin especificar los costes.

En cuanto al test del aliento, los datos económicos comunicados fueron por un estudio realizado en Italia (15). Tras hacer un análisis de los costes directos totales (medicamento, recursos humanos, mantenimiento del dispositivo, etc.), señalaron que el mejor escenario sería aquel en el que se realizara un mayor número de test.

De esta manera, estimaron que, con un consumo anual de aproximadamente 5000 test el coste unitario sería de 22,8€, frente a 45,3€ si se solo se realizan 200 por año. Teniendo en cuenta estos datos, y aunque no se ajustan exactamente a nuestro contexto, cada servicio debería llevar a cabo una estimación del número de test se prevén realizar a lo largo de un año para abaratar costes, planteándose también la sustitución del test de tolerancia a la lactosa por el del aliento, en caso de ser posible.

Por otra parte, si como indica el trabajo realizado por Domínguez et al. (16) el acortamiento del tiempo de realización del test de lactosa de 60 a 30 minutos se pudiera realizar de una forma viable con una buena sensibilidad y especificidad; se podrían ahorrar hasta 7726€ y ser una opción económica para el abaratamiento de los costes de este test. No obstante, este estudio presenta una serie de limitaciones, destacando que no ha comparado la prueba a los 30 minutos con el gold estándar, por lo que no se ha valorado esta técnica para el diagnóstico de la malabsorción a la lactosa. Por tanto, serían necesarios más estudios bien diseñados que valoraran esta opción de muestreo a los 30 minutos frente a la biopsia de mucosa intestinal. Es evidente que acortar los tiempos beneficia a los pacientes evitando una muestra y se reduce el tiempo de espera. De hecho, en comparación con el test se reduciría una octava parte del tiempo con respecto al test del aliento (240 minutos). Sin embargo, habría que tener en cuenta la sensibilidad y especificidad de este test (relativamente bajas) para poder realizar un análisis de coste-efectividad con el resto de pruebas para determinar su validez diagnóstica real.

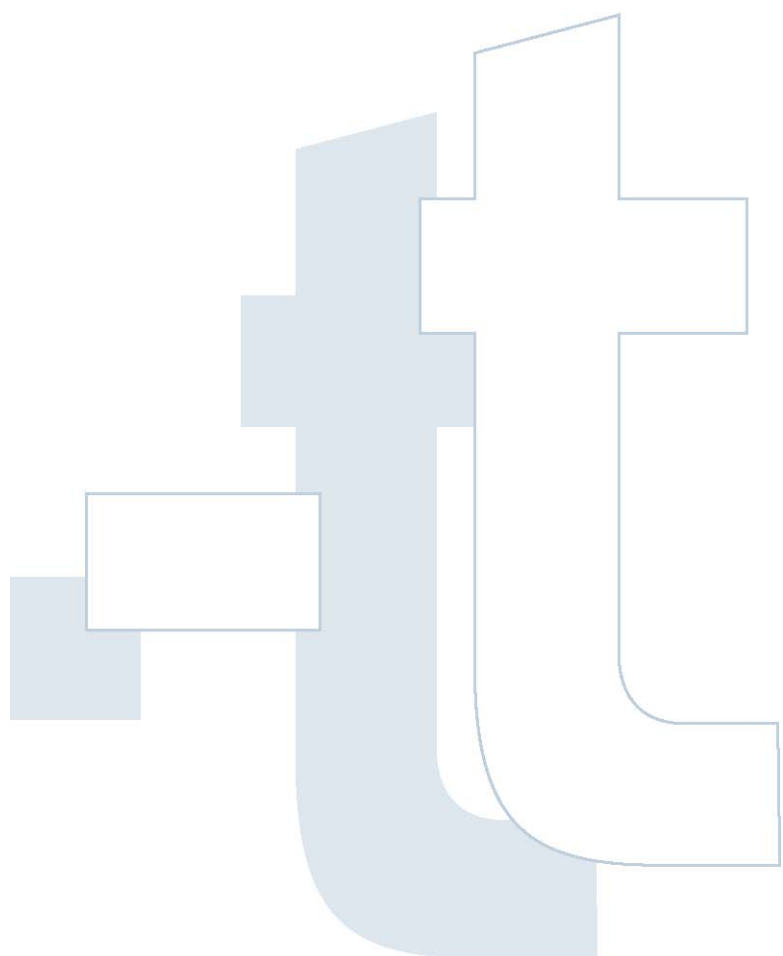
No se localizaron datos sobre los costes de los test genéticos, pero si bien se consideran más costosas que el test del aliento y que el test de la lactosa (5), algunos autores señalaron que su coste no era superior al test del H₂ en el aliento, y que por tanto podrían ser coste-efectivos, no obstante. No incluyen datos sobre los costes ni realizan ninguna evaluación de coste-efectividad (21).

Algún estudio indicó que el test rápido de la lactosa es una prueba sencilla y poco costosa (10), aunque algunos autores señalaron que eran más caros que los test genéticos (41), y no deja de ser, además, una prueba invasiva que necesita la realización de una endoscopia con toma de biopsia.

En este sentido, la realización de cualquier test de intolerancia a la lactosa ahorraría la realización de endoscopias digestivas altas (con el carácter invasivo, molestia para el paciente, y coste de personal y material).

Por tanto, y debido a la falta de información al respecto, lo más adecuado sería realizar estudios de coste-efectividad de las diferentes pruebas de diagnóstico

intolerancia a la lactosa para poder aportar una información más precisa y permitiera tomar decisiones basados en estudios de calidad.



6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La evidencia disponible sobre las pruebas existentes para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa difiere en función del test evaluado. Así, para el test de H₂ en el aliento, test genéticos y síntomas autoinformados, se localizaron revisiones sistemáticas con un buen nivel de evidencia científica. Para el test de la gaxilosa se recuperó un ECA y el resto de los estudios incluidos fueron de tipo observacional, por tanto, con una calidad metodológica inferior.

Se debe diferenciar entre la malabsorción y la intolerancia a la lactosa, para el diagnóstico de esta última se requiere la confirmación concomitante de síntomas clínicos tras la ingesta de lactosa y no solo malabsorción de la misma.

El test de la actividad de lactasa en la biopsia de la mucosa del intestino delgado es el gold estándar para determinar la mala absorción de lactosa, tanto primaria como secundaria, pero no se emplea de forma rutinaria en la práctica clínica. Se trata de una prueba invasiva y sus resultados pueden estar influenciados por la diseminación irregular de la lactasa a lo largo del intestino delgado.

El test del H₂ en el aliento presenta un buen nivel de evidencia científica y se considera una prueba fiable y no invasiva que presenta una buena sensibilidad y una óptima especificidad. Actualmente se considera el método de elección para el diagnóstico de la malabsorción e intolerancia a la lactosa tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Sin embargo, no está recomendado en sujetos con síndrome de intestino irritable.

- En este test, la cantidad de 50g de lactosa es la más empleada, pero la dosis más ajustada fisiológicamente parece ser la de 25g en una solución de agua al 10%.
- En edad pediátrica, se recomienda la dosis de 1g/kg (dosis más aproximada a la dosis fisiológica) hasta un máximo de 25g en una solución acuosa al 10%.
- Para el diagnóstico de la malabsorción de lactosa, se recomienda un punto de corte de 20 ppm de H₂ sobre los niveles basales, con un muestreo cada 30 minutos, durante un periodo de 4 horas en adultos (en edad pediátrica la duración debería ser de 3 horas).
- Se debe evaluar el inicio y la gravedad de los síntomas (dolor abdominal, meteorismo, flatulencia y diarrea) durante la duración del test y a las 8 horas posteriores, para determinar la intolerancia a la lactosa tanto en adultos como en niños.
- Los antibióticos, la limpieza intestinal antes de pruebas colonoscópicas o radiológicas, cirugías, fumar cigarrillos, los enjuagues bucales, la

hiperventilación y la realización de ejercicio físico modifican la excreción de H₂. Por tanto, se deben evitar o retrasar la prueba en caso necesario.

- Actualmente se está incorporando la cuantificación de CH₄ de forma conjunta con la medición de H₂, para mejorar el potencial diagnóstico de la prueba, con buenos resultados.

El análisis del polimorfismo de la persistencia o no persistencia C/T13910 es un test genético con una buena sensibilidad y especificidad para la población caucásica, sencilla y con una buena adherencia. Se utiliza cada vez con mayor frecuencia, pero no se ajusta bien a otras poblaciones en las que sería necesario determinar el polimorfismo más prevalente. La concordancia entre el test del H₂ y el genético es excelente para el genotipo de C/C-13910 (NPL) y menores para los genotipos C/T-13910 o T/T-13910. Para pacientes no caucásicos, es necesario analizar los polimorfismos más prevalentes en la población diana.

Aunque cada vez se existe más evidencia científica que avala este test, por el momento, no es considerado como el nuevo gold estándar y no se recomienda en pacientes con malabsorción o intolerancia secundaria.

El test de la tolerancia a la lactosa, con la medición de glucosa en sangre se realiza de forma frecuente, pero presenta una menor sensibilidad y especificidad que el test de H₂ en el aliento, que está desplazando en su uso al de tolerancia a la lactosa.

El test de Gaxilosa en orina presenta una evidencia limitada a los datos de un único ECA que señalan que es una prueba sencilla, no invasiva y con una buena validez diagnóstica.

El test a través de los síntomas auto-informados presenta unos intervalos de sensibilidad y especificidad muy amplios, y dada su inconsistencia, no es posible sacar una conclusión para recomendar su uso en la práctica clínica sin realizar otra prueba objetiva.

La información sobre las pruebas de la ¹³C-glucosa en suero, del ¹³CO₂ exhalado en aire tras la ingesta de ¹³C-lactosa o del test de acidez en heces es muy limitada y no permite sacar conclusiones.

Salvo el test genético de los polimorfismos relacionados con persistencia o no la lactosa, las pruebas de intolerancia a la lactosa requieren la realización en ayunas, ingesta de una carga de lactosa (25-50g), y un muestreo que se prolonga entre 4-6 horas dependiendo del protocolo.

Los efectos adversos de las pruebas son debidos a la carga de lactosa ingerida para realizar el test, que no son de carácter grave. Destacan, la hinchazón y dolor

abdominal, distensión, diarreas y vómitos, todas ellas relacionadas con la ingesta de lactosa. Actualmente se recomienda la ingesta de 25g que disminuye los síntomas y mantiene su exactitud diagnóstica. El test genético no presenta efectos adversos.

Existe poca información sobre los costes de los diferentes test disponibles, y ningún dato de coste-efectividad que apoye la elección de una u otra prueba.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Wilt TJ, Shamliyan TA, Taylor BC, MacDonald R, Tacklin J, Rutks I, et al. Lactose Intolerance and Health. Minnesota: Agency for Health Research and Quality; 2010. Informe N°.: 10-E004. [citado 21 ago 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44616/>.
2. Ibrahim SA, Gyawali R. Lactose intolerance. Milk and Dairy Products in Human Nutrition: Production, Composition and Health: John Wiley & Sons; 2013.
3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Lactose Intolerance. Bethesda. Maryland (MD): National Institute of Digestive Diseases Information Clearinghouse 2014. Informe N°.: 14-7994. [citado 21 ago 2017]. Disponible en: https://www.niddk.nih.gov/-/media/Files/Digestive-Diseases/Lactose_Intolerance_508.pdf?la=en.
4. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2009;29 Suppl 1:1-49.
5. Misselwitz B, Pohl D, Fruhauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. United European Gastroenterol J. 2013;1(3):151-9.
6. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. Nutrients. 2016;8(3):157. PubMed PMID: 26978392.
7. Fernandes-Banares F. Intolerancia a la lactosa: definiciones y epidemiología. En: Argüelles Arias F, Casellas Jordá F, editores. Puesta al día en común en la intolerancia a la lactosa: FEAD; 2017.
8. Pratt CW, Voet D, Voet JG. Carbohydrates. Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level. 4th ed: John Wiley and Sons, Inc; 2013. p. 224.
9. Di Stefano M, Terulla V, Tana P, Mazzocchi S, Romero E, Corazza GR. Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption? Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2009;41(7):474-9.
10. Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. European review for medical and pharmacological sciences. 2013;17 Suppl 2:18-25. PubMed PMID: 24443063.
11. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence Oxford: Oxford University. Medical Sciences División; 2011 [citado 24 oct 2016]. Disponible en:

<http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.

12. Jellema P, Schellevis FG, Windt DA, Kneepkens CM, Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance (Provisional abstract). *Quarterly Journal of Medicine* [Internet]. 2010; (8):[555-72 pp.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12010006036/frame.html>.

13. Marton A, Xue X, Szilagy A. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910 (Provisional abstract). *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2012; (4):[429-40 pp.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12012006723/frame.html>.

14. Aragon JJ, Hermida C, Martinez-Costa OH, Sanchez V, Martin I, Sanchez JJ, et al. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III nonrandomized trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014;48(1):29-36. PubMed PMID: 23722657.

15. Volpe M, Scaldaferri F, Ojetti V, Poscia A. Breath tests sustainability in hospital settings: cost analysis and reimbursement in the Italian National Health System. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2013;17 Suppl 2:99-104.

16. Domínguez-Jiménez JL, Fernández-Suárez A, Ruiz-Tajuelos S, Puente-Gutiérrez JJ, Cerezo-Ruiz A. Lactose tolerance test shortened to 30 minutes: An exploratory study of its feasibility and impact. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2014;106(6):381-5.

17. Perets TT, Shporn E, Aizic S, Kelner E, Levy S, Bareli Y, et al. A diagnostic approach to patients with suspected lactose malabsorption. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(5):1012-6.

18. Rollán A, Vial C, Quesada S, Espinoza K, Hatton M, Puga A, et al. Diagnóstico de intolerancia a la lactosa en adultos: rendimiento comparativo de la clínica, test de hidrógeno espirado y test genético. *Rev Med Chile*. 2012;140:1101-8.

19. Enko D, Rezanka E, Stolba R, Halwachs-Baumann G. Lactose Malabsorption Testing in Daily Clinical Practice: A Critical Retrospective Analysis and Comparison of the Hydrogen/Methane Breath Test and Genetic Test (C/T-13910 Polymorphism) Results. *Gastroenterol Res Pract*. 2014:6.

20. Hogenauer C, Hammer HF, Mellitzer K, Renner W, Krejs GJ, Toplak H. Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005;17(3):371-6.

21. Krawczyk M, Wolska M, Schwartz S, Gruenhage F, Terjung B, Portincasa P, et al. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008;17(2):135-9.

22. Pohl D, Savarino E, Hersberger M, Behlis Z, Stutz B, Goetze O, et al. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *The British journal of nutrition*. 2010;104(6):900-7.
23. 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. *Annals of clinical biochemistry*. 2008;45(Pt 1):50-8.
24. Zheng X, Chu H, Cong Y, Deng Y, Long Y, Zhu 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(8):1138-46.
25. Yang JF, Fox M, Chu H, Zheng X, Long YQ, Pohl D, et al. Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(24):7563-70. PubMed PMID: 26140004.
26. Ruzsanyi V, Heinz-Erian P, Entenmann A, Karall D, Muller T, Schimkowitzsch A, et al. Diagnosing lactose malabsorption in children: Difficulties in interpreting hydrogen breath test results. *Journal of breath research*. 2016;10 (1) (no pagination)(016015).
27. Parra PA, Furio CS, Arancibia AG. Análisis de test de aire espirado en niños con sospecha de intolerancia a la lactosa. *Revista chilena de pediatría*. 2015;86(2):80-5. PubMed PMID: 26235686.
28. Bernardes-Silva CF, Pereira AC, de Fatima Alves da Mota G, Krieger JE, Laudanna AA. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T_13910 and G/A_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. *Clin Chim Acta*. 2007;386(1-2):7-11.
29. Ghoshal UC, Kumar S, Chourasia D, Misra A. Lactose hydrogen breath test versus lactose tolerance test in the tropics: does positive lactose tolerance test reflect more severe lactose malabsorption? *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2009;30(2):86-90. PubMed PMID: 19760990.
30. Kerber M, Oberkanins C, Kriegshauser G, Kollerits B, Dossenbach-Glaninger A, Fuchs D, et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: a matter of age? *Clin Chim Acta*. 2007;383(1-2):91-6.
31. Medical Expo. Analizador de hidrógeno/CH4/espirado. GastroCH4ECK™Gastrolyzer Marsella: VirtualExpo; Cop 2016 [citado 21 ago 2017]. Disponible en: <http://www.medicaexpo.es/prod/bedfont-scientific/product-67743-420397.HTML>.
32. Domínguez Jiménez JL, Fernández Suárez A. Can we shorten the lactose tolerance test? *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(1):106-8. PubMed PMID: 24281312.

33. Hermida C, Guerra P, Martinez-Costa OH, Sanchez V, Sanchez JJ, Solera J, et al. Phase I and phase IB clinical trials for the noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxylose (gaxilose). *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(6):501-8. PubMed PMID: 23328304.
34. Alexandre V, Davila AM, Bouchoucha M, Bertin C, Even P, Lamberto C, et al. Agreement between indirect calorimetry and traditional tests of lactose malabsorption. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2013;45(9):727-32. PubMed PMID: 23816697.
35. Casellas Jordá F. Reconocimiento de la intolerancia a la lactosa. En: Argüelles Arias F, Casellas Jordá F, editores. *Puesta al día en común en la intolerancia a la lactosa FEAD*; 2017.
36. Rana SV, Malik A. Breath tests and irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(24):7587-601. PubMed PMID: 24976698.
37. de Lacy Costello BP, Ledochowski M, Ratcliffe NM. The importance of methane breath testing: a review. *Journal of breath research*. 2013;7(2):024001. PubMed PMID: 23470880.
38. Santonocito C, Scapaticci M, Guarino D, Annicchiarico EB, Lisci R, Penitente R, et al. Lactose intolerance genetic testing: is it useful as routine screening? Results on 1426 south-central Italy patients. *Clin Chim Acta*. 2015;439:14-7. PubMed PMID: 25281930.
39. Haberkorn BC, Ermens AA, Koeken A, Cobbaert CM, van Guldener C. Improving diagnosis of adult-type hypolactasia in patients with abdominal complaints. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(1):119-23.
40. Domínguez Jiménez JL, Cerezo-Ruiz A, Puente-Gutiérrez JJ, Pérez de-Luque DJ, Bernal-Blanco E, Castillo-Molina L, et al. Intolerancia a la lactosa: características epidemiológicas y eficacia diagnóstica de los parámetros clínicos en adultos. *RAPD ONLINE*. 2013;36(6):413-20.
41. Mattar R, Basile-Filho A, Kemp R, Santos JS. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. *Acta Cir Bras*. 2013;28 Suppl 1:77-82.
42. Vonk RJ, Lin Y, Koetse HA, Huang C, Zeng G, Elzinga H, et al. Lactose (mal)digestion evaluated by the ¹³C-lactose digestion test. *European journal of clinical investigation*. 2000;30(2):140-6.

8 ANEXOS

ANEXO A. BASES DE DATOS CONSULTADAS Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

- **BASES DE DATOS**

- **Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias**

INAHTA <http://www.inahta.org>

HTA <http://www.nhsacd.york.ac.uk>

DISEMINATION CENTRE <http://www.dc.nihr.ac.uk/>

PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

- **Bases de datos de resúmenes de revisiones sobre efectividad**

DARE <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>

NEED <http://www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm>

- **Revisiones sistemáticas**

- BASE DE DATOS COCHRANE <http://www.update-software.com>

- **Buscadores generales**

Google y Google scholar

- **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

- **HTA: 0 Ref revisiones sistemáticas**

- **Disemination Centre: 0 Ref**

("Lactose Tolerance test") OR ("Lactose Intolerance") OR ("Lactose 0 Malabsortion")

- **Prospero**

("Lactose Tolerance test") OR ("Lactose Intolerance") OR ("Lactose 0 Malabsortion")

- **Cochrane**

("Lactose Tolerance test") OR ("Lactose Intolerance") OR ("Lactose 5 Malabsortion")

- **Medline (Pubmed)**

[#8](#) Search #4 AND #5 Filters: Clinical Trial; Review

[222](#)

[#6](#) Search #4 AND #5

[1180](#)

#5	Search #1 OR #2	3742
#4	Search "Test" [TW] or "Testing" [TW] or "Tested" [TW]	2286357
#2	Search "Lactose" [TW] AND ("Tolerance" [TW] OR "Intolerance" [TW] OR "Malabsortion" [TW])	3690
#1	Search "Lactase" [TW] AND ("Tolerance" [TW] OR "Intolerance" [TW] OR "Malabsortion" [TW])	996

○ **Embase (Ovid SP)**

1	(Lactose or Lactase).ab,hw,kw,sh,ti,tw.	34903
2	(Tolerance or Intolerance or malabsortion).ab,hw,kw,sh,ti,tw.	374522
3	1 and 2	5155
4	(Test or Tested or Testing).ab,hw,kw,sh,ti,tw.	3602088
5	3 and 4	1739
6	limit 5 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	167
7	limit 6 to (evidence based medicine or meta analysis or outcomes research or "systematic review")	9
8	limit 7 to ("reviews (maximizes sensitivity)" or "reviews (maximizes specificity)" or "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" and "review")	4
9	6 or 7 or 8	167

○ **ISI Web of Science**

11	#10 OR #6 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	123
#	#9 AND #5 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	82
10		
# 9	#8 OR #7 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	1,294,522
# 8	TS=(Meta-analysis OR Metaanalysis) OR TI=(Meta-analysis OR Metaanalysis) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	199,322
# 7	TS=(Trial OR Trials) OR TI=(Trial OR Trials) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	1,173,440
# 6	#4 AND #3 Refined by: DOCUMENT TYPES: (REVIEW) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	50
# 5	#4 AND #3 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	693
# 4	TS=(Test OR Testing OR Tested) OR TI=(Test OR Testing OR Tested) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	3,132,351
# 3	#2 AND #1 Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	2,222
# 2	TS=(Tolerance OR Intolerance OR Malabsortion) OR TI=(Tolerance OR Intolerance OR Malabsortion) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=All years	336,382

1 TS=(Lactase OR Lactose) OR TI=(Lactase OR Lactose) Indexes=SCI-EXPANDED [28,600](#)
Timespan=All years

- o **Google y google scholar**

Se realizaron múltiples búsquedas, con los términos anteriormente descritos, con la intención de localizar revisiones en .pdf en las páginas gubernamentales de diferentes países (.gov; .ca; uk; nz; es. etc.).

ANEXO B. NIVELES DE EVIDENCIA DEL “OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE”.

Pregunta	Nivel 1*	Nivel 2*	Nivel 3*	Nivel 4*	Nivel 5
¿Es una enfermedad frecuente?	Encuestas locales recientes de muestras aleatorias de pacientes (o censos).	Revisión sistemática de encuestas que permitan el ajuste al contexto local.†	Muestra local no aleatoria.†	Serie de casos. †	n/a
¿El test diagnóstico o de monitorización es preciso (exacto)? (Diagnóstico)	Revisión sistemática de estudios transversales con prueba de referencia en toda la muestra y cegamiento.	Estudios individuales de carácter transversal con prueba de referencia en toda la muestra y cegamiento.	Estudios no consecutivos, o estudios sin que la prueba de referencia se aplique de forma consistente en toda la muestra.†	Estudios de casos y controles o la prueba de referencia es mala o no es independiente.†	Razonamiento basado en “suposiciones”.
¿Qué ocurrirá si no se administra la terapia? (Pronóstico)	Revisión sistemática de estudios de cohorte incipientes (inception cohort studies).	Estudios de cohorte incipientes (inception cohort studies).	Estudio de cohorte o brazo control de ensayos aleatorizados.†	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudio de cohortes de pronóstico de baja calidad.†	n/a
¿La intervención puede ayudar? (Beneficio del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos clínicos n de 1 (N=1)	Ensayo aleatorizado o estudios observacionales con efecto dramático.	Estudio de cohorte controlada no aleatorizada/ estudio de seguimiento.†	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudios históricos controlados.†	Razonamiento basado en “suposiciones”.

Pregunta	Nivel 1*	Nivel 2*	Nivel 3*	Nivel 4*	Nivel 5
¿Cuáles son daños más FRECUENTES? (Efectos adversos del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados, revisión sistemática de estudios de casos y controles anidados, ensayo n de 1 (n=1) con paciente que presenta la cuestión con objeto de investigación o estudios observacionales con un efecto dramático.	Ensayo aleatorizado individual o (excepcionalmente) estudio observacional con un efecto dramático.	Estudio de cohorte controlada no aleatorizada/ estudio de seguimiento (vigilancia post-comercialización) que aporta suficiente información para descartar un efecto adverso frecuente. (Para efectos adversos que aparecen a largo plazo debe existir un seguimiento suficiente).	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudios históricos controlados.†	Razonamiento basado en “suposiciones”.
¿Cuales son los efectos adversos RAROS? (Efectos adversos del tratamiento)	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados o de ensayos n de 1 (N=1)	Ensayo aleatorizado o (excepcionalmente) estudio observacional con efecto dramático.			
¿La prueba (detección precoz) es válida?	Revisión sistemática de ensayos aleatorios.	Ensayo aleatorizado	Estudio de cohorte controlada no aleatorizada/ estudio de seguimiento.†	Serie de casos o estudios de casos y controles, o estudios históricos controlados.†	Razonamiento basado en el “suposiciones”.

Fuente: nivel de evidencia del “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine” (11).

*El nivel de evidencia podría disminuir en función de la calidad del estudio, imprecisión, sin relación directa (el PICO del estudio o se corresponde con las preguntas PICO), inconsistencia entre los estudios, o porque el efecto absoluto es muy pequeño; el nivel podría aumentar si hay un efecto grande o muy grande.

†: Generalmente una revisión sistemática es mejor que un estudio individual.

ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA.

Referencia	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Revisiones sistemáticas y meta-análisis					
Misselwitz, 2013 (5)	Describir la patogénesis, diagnóstico y el tratamiento en la malabsorción y la intolerancia a la lactosa	Diseño: Revisión sistemática Fecha de búsqueda bibliográfica Hasta 2012	Criterios de inclusión: Revisiones sistemáticas e informes de evaluación. Test evaluado: -Test del H ₂ en el aliento. -Test de la tolerancia a la lactosa. -Test genético europeo C/T-13910. -Actividad de la lactasa en la mucosa del yeyuno (biopsia).	Hoy en día están disponibles test sensibles y específicos para la deficiencia a la lactasa. El diagnóstico de la intolerancia a la lactosa es menos definitivo y requiere la evaluación concurrente de la digestión de la lactosa y los síntomas abdominal. Debido a las elevadas tasas de intolerancias auto-informadas y el hecho de que los intolerantes a la lactosa pueden tolerar hasta 20g de lactosa, estos test deberían ser realizados como procedimientos ciegos a diferentes dosis.	1 [†]
Marton, 2012 (13)	Realizar un meta-análisis de los estudios disponibles que comparen el polimorfismo genético europeo C/T-13910 con	Diseño: Revisión sistemática y meta-análisis. Fecha de búsqueda bibliográfica	Criterios de inclusión: Estudios publicados en inglés, solo incluyeron estudios con polimorfismo genético europeo C/T-13910.	La exactitud diagnóstica de ambos test, de forma individual reflejan el genotipo/fenotipo cuando las poblaciones están bien definidas.	1

Referencia	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
	y el test de del H ₂ en el aliento, para predecir las relaciones entre genotipo y fenotipo.	1974-2010	Test evaluado: -Test del H ₂ en el aliento.		
Jellema, 2010 (12)	Buscar la evidencia disponible sobre la validez del método de los síntomas intestinales y la tolerancia a la lactosa auto-informada.	Diseño: Revisión sistemática de la literatura. Fecha de búsqueda bibliográfica Hasta 2008	Criterios de inclusión: Búsqueda sin límite temporal y hasta 2008. Solo incluyeron a adultos (≥18 años) y excluyeron aquellos estudios que solo incluían a sujetos con intolerancia a la lactosa auto-informada sin comparar con otro test diagnóstico. Test evaluado: Intolerancia a la lactosa auto-informada.	Los síntomas gastrointestinales comunicados como método diagnóstico de malabsorción a la lactosa fueron muy variables. Los estudios son de mala calidad y no es posible sacar conclusiones para la práctica clínica. Dada la inconsistencia de los resultados diagnósticos de la intolerancia a la lactosa auto-informada, esta revisión no reporta evidencia de que los pacientes con intolerancia auto-informada deberían ser prescritos con una dieta restrictiva en lactosa.	1

Referencia	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Gasbarrini, 2009 (4)	Realizar recomendaciones para la práctica clínica sobre las indicaciones y métodos del test del H ₂ en el aliento en las enfermedades gastrointestinales. (consenso de ROMA)	<p>Diseño: Revisión sistemática y panel de expertos para realizar un consenso sobre recomendaciones e indicaciones del test del H₂ en el aliento en las enfermedades gastrointestinales.</p> <p>Fecha de búsqueda bibliográfica 2004-2009.</p>	<p>Criterios de inclusión: Estudios publicados en inglés, con un límite temporal de cinco años.</p> <p>Test evaluado: -Test del H₂ en el aliento.</p>	En relación con el test del H ₂ en el aliento para determinar la intolerancia a la lactosa, concluyen que, este test es simple, seguro y útil para el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa en adultos y en niños.	1 [†]

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Estudios primarios					
Parra, 2015 (27) Chile	Realizar un análisis descriptivo del test del aliento, con la finalidad de analizar las frecuencias de intolerancia y malabsorción a la lactosa, y el rendimiento de la prueba del aliento relacionando los síntomas clínicos y los niveles de H ₂ y CH ₄ .	Diseño: Serie de casos retrospectiva. Periodo de realización: 01-2010/09-2012	Población: N=194 pacientes, media de edad: 9,1 años. Criterios de inclusión: Pacientes con síntomas de malabsorción. Test evaluados: - test del aliento combinado H ₂ y CH ₄ (hasta 25g de lactosa). Punto corte H ₂ : ≥20ppm Punto corte H ₂ + CH ₄ x2: ≥34ppm -Registro de síntomas. Medidas de resultados: -Rendimiento del test de H ₂ .	El test del aliento con H ₂ /CH ₄ junto con la aplicación del cuestionario simultáneo de síntomas, es una forma fácil, coste-efectiva y no invasiva en la evaluación de niños con síntomas gastrointestinales, cuya indicación deber ser realizada idealmente por especialistas para aumentar su rendimiento.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Ruzsanyi, 2015 (26) Austria	Investigar en edades pediátricas si, a mayores del H ₂ , la detección de metano (CH ₄), la medida de glucosa en sangre y el registro de síntomas durante la realización del test, pueden ayudar en la decisión de si un resultado positivo en el test del H ₂ indica intolerancia a la lactosa	Diseño: Serie de casos prospectiva. Periodo de realización: No indicado.	Población: N=32 pacientes, media de edad: 10,3 años. Criterios de inclusión: Pacientes con síntomas de malabsorción. Test evaluados: - test del aliento combinado H ₂ y CH ₄ (20g de lactosa). Punto corte H ₂ : ≥20ppm Punto corte CH ₄ : ≥10ppm -Test de glucosa en sangre. Punto de corte: glucosa >20mg/dL. -Registro de síntomas. Medidas de resultados: -Rendimiento del test de H ₂ .	Además de determinar el H ₂ en el test del aliento, el registro de los síntomas clínicos, la medida de glucosa en sangre y la determinación de las concentraciones de CH ₄ podría ser de ayuda para identificar de forma correcta lo pacientes con malabsorción a la lactosa clínicamente relevante.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Yang, 2015 (25) China	Validar el test del H ₂ en el aliento con 4 muestras frente al de 13 muestras que es el empleado como estándar.	Diseño: Ensayo cruzado. Periodo de realización: 09-2009/08-2010	Población: N=63 pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea. N=64 voluntarios sanos. Criterios de inclusión: Pacientes con síndrome de intestino irritable con diarrea. Criterios de exclusión: Con patología intestinal estructural. Test evaluados: -test del H ₂ en el aliento. -análisis genético, polimorfismos: C/T-13910, C/G-13907. T/G-13915, G/C-14010 Medidas de resultados: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (test del aliento como gold estándar).	Los hallazgos mostraron un elevado nivel de concordancia entre el test del aliento estándar con 13 muestras y el test con 4 muestras para diagnóstico clínico de la intolerancia y la malabsorción a la lactosa.	3

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Zheng, 2015 (24) China	Determinar la prevalencia, los factores de riesgo en los pacientes con síntomas auto-informados. Y evaluar la asociación entre un análisis objetivos y auto informado de los síntomas.	Diseño: Cohorte prospectiva. Periodo de realización: No indicado.	Población: N=910 Criterios de inclusión: Pacientes con sintomatología del tracto digestivo inferior sin síntomas alarmantes. Criterios de exclusión: Pacientes con historial de enfermedades gastrointestinales orgánicas (ulceras pépticas, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, abuso de drogas, adicción al alcohol, y con historial de cirugía abdominal, excepto apendicitis, colecistomía, y cirugía de hernia. Test evaluados: -Cuestionarios: SF-8 (versión corta del SF-36), FBD, HADS, LEST, FFQ, Self-reported Lactose intolerance, e información general. -Test del H ₂ en el aliento (20g de lactosa). -Análisis genético, polimorfismos: C/T-13910, C/G-13907. T/G-13915, G/C-14010. Medidas de resultados: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (test del aliento como gold estándar).	La intolerancia a la lactosa auto-informada no predijo los síntomas de la ingesta de 20g de lactosa del test del aliento, y presentó una percepción subjetiva de intolerancia no objetiva de malabsorción de lactosa que afecta a su dieta. Estos sujetos evitan la lactosa y productos como legumbres o frutos secos debido a que le causan hinchazón y flatulencia.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Aragón, 2014 (14) España	Evaluar la validez diagnóstica y la seguridad del test basado en la medición en sangre y orina de la X-xilosa por la ruptura de la lactosa tras administrar oralmente gaxilosa (4-galactosilxilosa).	Diseño: ECA multicéntrico en fase IIb/III. Periodo de realización: Abril 2007-junio 2009	N =203 gaxilosa en sangre N =205 gaxilosa en orina N =211 H ₂ en el aliento Criterios de inclusión: Pacientes con síntomas sugestivos de intolerancia a la lactosa. Test evaluados: -Test medición D-xilosa en orina -Test medición D-xilosa en sangre -Test del H ₂ en el aliento -Test de la glucosa en sangre Medidas de resultado: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Seguridad.	El test de la gaxilosa presenta una excelente validez diagnóstica y podría ser una buena alternativa para el diagnóstico de la hipolactasia en pacientes con síntomas de intolerancia a la lactosa. Es un test simple y no invasivo que indica la discapacidad para la digestión de la lactosa en el intestino delgado.	2

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Domínguez, 2014 (16) España	Valorar la factibilidad y las ventajas de poder acortar y simplificar el test de tolerancia a la lactosa a 30 minutos, así como el impacto económico que conllevaría.	<p>Diseño: Estudio observacional transversal y multicéntrico.</p> <p>Periodo de realización: Noviembre 2011-septiembre de 2012.</p>	<p>N= 277 participantes.</p> <p>Criterios de inclusión: ≥ 16 años Sospecha clínica de intolerancia a la lactosa.</p> <p>Criterios de exclusión: Antecedentes personales de celiaquía, hiper/hipotiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal en brote, ingesta reciente de antibióticos/probióticos (< 30 días) consumo reciente de inhibidores de la bomba de protones/procinéticos (< 7 días), cirugía mayor abdominal, etilismo <60g de alcohol al día y diabetes mellitus.</p> <p>Test evaluado: -Test del H₂ en el aliento -Test de tolerancia a la lactosa</p> <p>Medidas de resultado: -Diferencias diagnósticas del test de tolerancia a la lactosa a los 30 y 60 minutos. -Estimación de costes directos.</p>	La reducción del test de tolerancia a la lactosa a 2 determinaciones (basal y a los 30 minutos) no implica apenas cambios en el resultado final del test, sin embargo, conllevaría un ahorro de tiempo, material y personal.	3

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Enko, 2014 (19) Austria	Analizar y comparar el test del aliento combinado: H ₂ /CH ₄ y el test genético del polimorfismo C/T-13910.	<p>Diseño: Serie de casos retrospectivo.</p> <p>Periodo de realización: 07-2007/ 07-20210</p>	<p>Población: N=298 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes que realizaron test para la malabsorción de lactosa: de forma paralela el test del aliento combinado: H₂/CH₄ y el test genético.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con tratamiento antibiótico.</p> <p>Test evaluado: -test del aliento H₂/CH₄ (50g de lactosa) -test genético polimorfismo C/T-13910.</p> <p>Medidas de resultados: Sensibilidad y especificidad (como gold estándar se tomó el test del aliento).</p>	Este estudio muestra una concordancia moderada entre el test del aliento combinado de H ₂ /CH ₄ y el test genético del polimorfismo C/T-13910 en la práctica clínica habitual. Y deberían ser realizados, por una parte, para verificar pacientes con malabsorción secundaria de lactosa y por otra parte para detectar falsos positivos del test del aliento.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Perets, 2014 (17) Israel	Evaluar el papel del test del H ₂ en el aliento y el test rápido de la intolerancia a la lactosa.	<p>Diseño: Estudio observacional. Serie de casos consecutivos.</p> <p>Periodo de realización: 2011-2012</p>	<p>N=69</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes consecutivos que realizaron el test del aliento y fueron derivados a endoscopia gastrointestinal.</p> <p>Criterios de exclusión: Historial de cirugía gástrica o intestinal, enfermedad celíaca, enfermedad intestinal inflamatoria o pancreatitis crónica.</p> <p>Test evaluado: -Test rápido de la intolerancia a la lactosa (biopsia).</p> <p>Medidas de resultado: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.</p>	El test del H ₂ en el aliento sirve como prueba diagnóstica para la malabsorción de lactosa. Los pacientes sintomáticos con resultados del test del aliento negativo, podrían ser referenciados al test rápido de la intolerancia a la lactosa, como segunda línea de diagnóstico.	3

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Volpe, 2013(15) Italia	Medir los costes del test de la urea C ¹⁵ y de los test del aliento en para determinar los aspectos clave de los costes y reembolsos del hospital.	<p>Diseño: Análisis de costes de diferentes test del aliento en el contexto ambulatorio.</p> <p>Periodo de realización: Costes estimados del año 2013.</p>	<p>Criterios de inclusión: Se incluyó la información de costes de los diferentes test en el ámbito ambulatorio (salario medio de médicos y enfermería, costes del test y su preparación, materiales necesarios, y la depreciación de la instrumentación a lo largo del tiempo). Esta información fue incluida en el análisis de sensibilidad.</p> <p>Test evaluados: -Test de la urea C¹³ y de los test del aliento para patologías gastrointestinales.</p> <p>Medidas de resultado: Costes de diferentes test como el C¹³, H₂ para la lactosa y H₂ para la lactulosa.</p>	Dada la elevada demanda de test diagnósticos no invasivos en gastroenterología, los estudios de costes son clave para la organización de asistencia sanitaria pública. Contextualizado en Italia, señala que los test de H ₂ en el aliento son cubiertos por el sistema sanitario, pero no es el caso del test C ¹³ , particularmente el test de urea en el aliento.	No aplicable.

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Rollán, 2012 (18) Chile	Comparar el campo diagnóstico del test genético, del H ₂ , y la vigilancia estructurada de los síntomas.	<p>Diseño: Estudio observacional. Serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: No indicado.</p>	<p>N=61</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes con sospecha clínica de intolerancia a la lactosa derivados a realizar el test del H₂ en el aliento.</p> <p>Criterios de exclusión: No indicados</p> <p>Test evaluado: -Test genético (C/C-13910) -Test del H₂ del aliento -Encuesta de los síntomas</p> <p>Medidas de resultado: Rendimiento de los métodos diagnóstico de intolerancia a la lactosa (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo).</p>	Los síntomas informados tras la ingesta de leche y lactosa, no son lo suficientemente precisos como método diagnóstico. El test del H ₂ en el aliento y los test genéticos son sencillos y con similar exactitud diagnóstica para la intolerancia a la lactosa en adultos.	3

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Pohl, 2010 (22) Suiza EE.UU. Italia	<p>Evaluar la concordancia entre el test genético del polimorfismo C/T-13910 con el test del H₂ en el aliento.</p> <p>Evaluar la utilidad de la recogida de datos de los síntomas, extraintestinales e intrainestinales, tras 48 horas de la toma de la lactosa oral.</p>	<p>Diseño: Serie de casos prospectivo.</p> <p>Periodo de realización: No indicado.</p>	<p>Población: N= 201 pacientes</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes con sospecha clínica de intolerancia a la lactosa.</p> <p>Test evaluados: -test del aliento H₂ (25g de lactosa). -test genético polimorfismo C/T-13910.</p> <p>Medidas de resultado: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (test del aliento como gold estándar).</p>	<p>Los resultados muestran que el análisis genético podría convertirse en un test de primera línea para la investigación de pacientes con síntomas subjetivos de intolerancia a la lactosa.</p> <p>La duración y autolimitación de los síntomas provocados por la lactosa del test del aliento, es una información importante para compartir con los pacientes y, en caso de dolor, administrar medicación. Los cuestionarios extendidos de síntomas no aportan información importante sobre los pacientes con deficiencia a la lactasa.</p>	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Di Stefano, 2009 (9) Italia	Comparar los test genéticos con el test del H ₂ en el aliento.	<p>Diseño: Estudio observacional. Serie de casos.</p> <p>Periodo de realización: No indicado.</p>	<p>N=32</p> <p>Criterios de inclusión: Presencia de síntomas como hinchazón, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea. Pacientes con intolerancia a la lactosa secundaria.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes sin cirugía abdominal, con tratamiento antibiótico o medicamentos que interfieran con la motilidad y sensibilidad del intestino en los meses previos al estudio.</p> <p>Test evaluado: -Test genético (-13910 y -22018). -Test del H₂ en el aliento</p> <p>Medidas de resultado: Correlación entre los resultados de los test y el manejo clínico de los pacientes.</p>	Existe una buena correlación entre los test genéticos y el test del H ₂ en el aliento, particularmente en adultos jóvenes. El test genético no representa el nuevo gold estándar para la malabsorción de la lactosa.	3

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Ghoshal, 2009 (29) India	Estudiar: la concordancia entre el test de la lactosa y el de H ₂ en el aliento en pacientes con SII, el nivel de H ₂ en el aliento en relación a los test de lactosa positivo, y la relación entre los síntomas tras la ingesta de lactosa y máximo nivel de H ₂ en el aliento.	Diseño: Serie de casos. Periodo de realización: 12-2006/03-2008	Población: N=197 pacientes. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de SII (criterios Roma II) Test evaluados: - test del aliento H ₂ (50g de lactosa). - test de intolerancia a la lactosa (medida de azúcar tras la ingesta de lactosa para el test del aliento, mediante punción capilar). Medidas de resultados: Rendimiento de los test.	El test de lactosa con resultado positivo está asociado con un nivel más elevado de H ₂ en el aliento que los resultados negativos. Existe una tendencia a desarrollar síntomas con mayor frecuencia tras la ingesta de lactosa en los que presentan un test de la lactosa positivo, que con los que son positivos para el test del H ₂ en el aliento. El test de la tolerancia a la lactosa es un test sencillo y eficiente para para el diagnóstico de la malabsorción a la lactosa.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Krawczyk, 2008 (21) Polonia Alemania Italia	Comparar los resultados del test genético del polimorfismo C/T-13910 con el test del H ₂ en la detección de la no persistencia a la lactosa.	Diseño: Serie de casos prospectivo. Periodo de realización: 04-2005/07-2007.	Población: N= 58 pacientes Criterios de inclusión: Pacientes con sospecha clínica de intolerancia a la lactosa. Test evaluados: -test del aliento H ₂ (50g de lactosa). -test genético polimorfismo C/T-13910. Medidas de resultado: Sensibilidad y especificidad (test del aliento como referencia).	En individuos portadores de del polimorfismo CC-13910, el test del H ₂ en el aliento se correlaciona perfectamente con el genotipo, y el test genético presenta resultados ambiguos. En individuos con test del aliento positivo y con un test genético negativo, existen buenas razones para sospechar una causa secundaria de la deficiencia de la lactasa.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Waud, 2008 (23) Reino Unido	Establecer la mejor práctica clínica para la detección pacientes con baja tolerancia a la lactosa	Diseño: Estudio de casos y controles prospectivo. Periodo de realización: No indicado.	Población: N= 200 pacientes con sensibilidad a la lactosa. N=15 controles Criterios de inclusión: Pacientes con síntomas intestinales no explicados y problemas sistémicos. Test evaluados: -test del aliento combinado H ₂ y CH ₄ (50g de lactosa). -test genético polimorfismo C/T-13910 y G/A-22018. Medidas de resultado: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (test del aliento como gold estándar).	La mejor práctica para determinar pacientes con sensibilidad a la lactosa sería: primero genotipar a los pacientes, aquellos identificados como CC con síntomas deberían realizar una dieta sin lactosa durante 12 semanas. Los CT o TT deberían realizar el test del aliento combinado (H ₂ - CH ₄), los positivos a este test con síntomas, y aquellos que solo presentan síntomas, también deberían hacer una dieta sin lactosa. Aquellos con elevadas cantidades de H ₂ y sin síntomas, deberían ser investigados para establecer una causa diferente a la sensibilidad a la lactosa.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Bernardes-silva, 2007 (28) Brasil	Verificar el poder predictivo de las variaciones genéticas: C/T-13910, GA/-22018, en pacientes con SII y correlacionarlas con el fenotipo de intolerancia a la lactosa.	Diseño: Casos y controles. Periodo de realización: No indicado.	Población: N=75 pacientes. N=272 controles. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de SII (criterios Roma II). Test evaluados: - test del aliento H ₂ (25g de lactosa). -Análisis genético, polimorfismos: C/T-13910, GA/-22018. Medidas de resultados: Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN (tomando los polimorfismos como gold estándar).	En pacientes con SII, y con polimorfismos C/T-13910, GA/-22018, se pronostica los síntomas gastrointestinales tras la ingesta de lactosa y son una herramienta diagnóstica para la intolerancia a la lactosa.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Kerber, 2007 (30) Austria	Comparar los resultados del análisis genético de los polimorfismos C/T-13910, GA/-22018 con los del test del aliento en pacientes con SII y analizar la existencia de la dependencia de la edad entre ambas pruebas.	Diseño: Serie de casos. Periodo de realización: 12-2006/03-2008	Población: N=120 pacientes. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de SII. Test evaluados: - test del aliento H ₂ (50g de lactosa). - Análisis genético, polimorfismos: C/T-13910, GA/-22018. Medidas de resultados: Rendimiento de los test.	Los resultados confirman que en pacientes austríacos con SII el análisis genético de los polimorfismos: C/T-13910, GA/-22018 es un buen indicador para la presencia de malabsorción de lactosa. Tanto la edad como causas secundarias (enfermedad celíaca) pueden influir en los resultados del test del aliento. Es útil la combinación del análisis genético y del test del aliento en la evaluación diagnóstica de pacientes con SII.	4

Referencia País	Objetivos	Tipo de estudio	Población/estudios	Conclusiones de los autores	Calidad de la evidencia
Högenauer, 2005 (20) Austria	Comparar el análisis del polimorfismo C/T-13910 con el test del H ₂ en el aliento para el diagnóstico de la no persistencia a la lactosa.	Diseño: Serie de casos prospectivo. Periodo de realización: No indicado.	Población: N=123 pacientes Criterios de inclusión: Pacientes con sospecha clínica de malabsorción a la lactosa. Test evaluados: -test del aliento H ₂ (50g de lactosa). -test genético polimorfismo C/T-13910. Medidas de resultado: Sensibilidad y especificidad (como gold estándar se tomó el test del aliento).	Existe una excelente correlación entre el genotipo CC y el test de H ₂ positivo. No obstante, la correlación del test del aliento negativo frente al genotipo CT o TT es menos fuerte. El análisis de la variante C/T-13910 podría considerarse como un test para predecir la no persistencia a la lactosa en pacientes con sospecha de malabsorción a la lactosa.	4

SII: síndrome de intestino irritable.

*: solo se reportan los datos relacionados con la intolerancia a la lactosa.

†: No cumple con los criterios de calidad

galicia

Axencia de
Coñecemento en
Saúde



avalia-t

38

Análise e Estudos

¶