

Intolerancia a la lactosa

Jorge L. Rosado*

Universidad Autónoma de Querétaro, CINDETEC A.C., Querétaro, Qro., México

Resumen

El problema más extendido que limita el consumo de leche es la intolerancia a la lactosa (IL), que se define como la experiencia de síntomas gastrointestinales debido a la ingestión de alimentos que contienen lactosa. Cuando los síntomas se presentan al consumir leche se trata de intolerancia a la leche y puede o no deberse a IL. La causa más común de IL es por deficiencia primaria de lactasa, que ocurre en el 30% de los adultos mexicanos cuando consumen una vaso de leche (12-18 gramos de lactosa). La IL cuando se ingiere esta dosis de lactosa debido a la deficiencia primaria de lactasa ocurre en menos del 15% de los adultos mexicanos. Otra forma de deficiencia de lactasa que puede ocasionar IL es cuando existe enfermedades que afectan la mucosa intestinal y disminuye la concentración de la enzima, y se conoce como deficiencia secundaria de lactasa. La IL puede disminuirse o eliminarse mediante la reducción o eliminación del consumo de leche y productos lácteos. Una causa adicional de intolerancia a la leche es la beta-casomorfin-7, que es un opioide que se produce por la hidrólisis de la β -caseína-A1 existente en la leche.

PALABRAS CLAVE: Intolerancia a la lactosa. Leche. Lácteos. Deficiencia de lactasa. México. β -casomorfin-7.

Abstract

The most common problem limiting milk consumption worldwide is lactose intolerance (LI), which is defined as the experience of gastrointestinal symptoms due to the intake of lactose-containing food. When symptoms ensue the intake of milk, the condition is referred as milk intolerance, and it may or may not be due to LI. The most common cause of LI is primary lactase deficiency which occurs in 30% of Mexican adults when one glass of milk is consumed (12-18 g of lactose). LI occurs in less than 15% of adults after the intake of this dose of lactose. Another cause of lactose intolerance is due to secondary lactase deficiency, which occurs because lactase is reduced due to diseases that affect the intestinal mucosa. Lactose intolerance can be eliminated or significantly reduced by elimination or reduction of the intake of milk and milk containing products. Recent studies demonstrate that when β -casein-A1 contained in milk is hydrolyzed it produces β -casomorphine-7 which is an opioid associated with milk intolerance. (Gac Med Mex. 2016;152 Suppl 1:67-73)

Corresponding author: Jorge L. Rosado, jlrosado@prodigy.net.mx

KEY WORDS: Lactose intolerance. Milk. Dairy products. Lactose deficiency. Mexico. β -casomorfin-7.

Correspondencia:

*Jorge L. Rosado
Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro
Av. de las Ciencias, s/n
C.P. 76230, Juriquilla, Querétaro, Qro., México
E-mail: jlrosado@prodigy.net.mx

La leche, por su calidad nutricia, propiedades físico-químicas y fácil adquisición representa un alimento muy importante para la mayoría de la población mundial. En las diferentes etapas de la vida, la leche es alimento exclusivo de mamíferos; a partir del destete, se convierte en una opción en la alimentación para los humanos, quienes aprendieron a consumirla de mamíferos, especialmente la de vaca, desde hace más de 10,000 años.

Actualmente se ha convertido en un alimento muy versátil, consumido en bebidas, productos lácteos o como ingrediente en diversos productos alimenticios.

En general, la intolerancia a la lactosa es la mayor limitante en el consumo de estos productos en la población. La lactosa es el hidrato de carbono presente en la leche, siendo la leche y productos derivados la única fuente de lactosa en la dieta (Tabla 1). La lactosa proveniente de productos lácteos tiene que digerirse para ser utilizada por células intestinales de los humanos y mamíferos. La β -galactosidasa, producida en los enterocitos del duodeno, hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa, mismas que son absorbidas por la mucosa intestinal. Sin este proceso de hidrólisis o digestión, la lactosa produce trastornos que se discutirán a continuación.

Intolerancia a la lactosa y deficiencia de lactasa

La intolerancia a la lactosa es un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal, náusea, flatulencia y/o diarrea y que se presentan debido a la ingestión de alimentos que contienen lactosa. La experiencia de los mismos depende de la cantidad de lactosa que se ingiera y de los alimentos o componentes que acompañen a la lactosa, de la concentración de lactosa que exista en la mucosa intestinal y de la sensibilidad individual que tenga la persona a la experiencia de los síntomas. Debe aclararse que existe, además, una entidad referida como intolerancia a la leche, que puede deberse a algún otro componente de la leche que no es lactosa, como se describe posteriormente.

La mala digestión de lactosa es una condición fisiológica atribuible a un desequilibrio entre la cantidad de enzima en la mucosa intestinal y la cantidad de lactosa ingerida que llega al tracto digestivo, de manera que el exceso de lactosa que no se digiere permanece en la luz de la mucosa intestinal. Cuando esta lactosa causa algunas o todas las alteraciones del cuadro clínico características es cuando se puede hablar de intolerancia a la lactosa, mencionada anteriormente.

Tabla 1. Contenido de lactosa en leche humana, leche de vaca y productos lácteos

Alimento	Contenido (%)
Leche humana	7.0
Leche de vaca fluida	5.0
Leche deslactosada	1.1
Leche de vaca en polvo	37.5
Leche de vaca en polvo sin grasa	51.3
Yogur	4.1
Crema	2.9
Quesos	1.7-4.2
Mantequilla	0.9
Helados	3.1-8.4

Fuente: USDA Food Composition Database. <https://ndb.nal.usda.gov/>. Acceso 25 de Julio del 2016.

La lactosa que no se absorbe atrae agua osmóticamente hacia el lumen intestinal, aproximadamente el triple del agua que normalmente existe, de manera que como el intestino no puede mantener un gradiente electroquímico elevado entre el contenido intestinal y la sangre, aumenta el contenido de agua y la fluidez de los contenidos intestinales. La lactosa que permanece en el lumen intestinal alcanza el colon, en donde se fermenta por acción de la microbiota intestinal. Los productos de la fermentación son ácidos grasos de cadena corta (metano, ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico) e hidrógeno. Tanto el metano como el hidrógeno alcanzan los pulmones por vía sanguínea y constituyen la base de la prueba de hidrógeno espirado que se utiliza, entre otras cosas, para diagnosticar mala digestión de lactosa. El ácido acético se usa como fuente de energía en la célula intestinal, mientras que los ácidos propiónico y butírico ingresan a la circulación y se transportan al hígado de manera que la lactosa no digerida por las enzimas intestinales tiene un aporte de energía al organismo mediante su fermentación. La mala digestión de lactosa, al ser una condición fisiológica, se mide con pruebas objetivas como el análisis de hidrógeno espirado o la actividad de lactasa en biopsia intestinal.

La deficiencia primaria de lactasa o no persistencia de lactasa se atribuye a la inexistencia parcial o total de la lactasa en la mucosa intestinal, se manifiesta en los niños a diferentes edades, dependiendo de la raza, y es la causa más común de mala digestión e

intolerancia a la lactosa. Se conoce también como hipolactasia en los adultos, y dado que la herencia normal es que el adulto tenga valores muy bajos de la enzima, se refiere más bien como una falta de persistencia de lactasa. La deficiencia de lactasa ocurre en el 70% de la población adulta del mundo. La producción intestinal de esta enzima empieza a declinar en los niños a partir de los dos años de edad, y entre los 5 y los 14 años la mayoría de la población experimenta una reducción acentuada en su síntesis, ya que está programada genéticamente, según se describe más adelante. En la mayoría de la población, los adolescentes mayores y los adultos tienen sólo un 5 a 10% de la concentración de lactasa que existía en la infancia. Contrario a lo que se cree, esta reducción no está relacionada con la ingestión de lactosa o de leche, y la aparición de los síntomas puede o no darse en la adolescencia o en la edad adulta.

La lactasa es la más superficial y sensible de las disacaridasas que se encuentran en la mucosa intestinal, por lo que ante cualquier cambio en la mucosa del duodeno, que es donde se localiza, se produce una deficiencia temporal de la enzima. Esta condición o deficiencia secundaria de lactasa es claramente distinta a la deficiencia primaria de lactasa que está determinada genéticamente. La pérdida de la síntesis de lactasa debida a afecciones en la mucosa intestinal se presenta consecutivamente a padecimientos como la gastroenteritis aguda, desnutrición, diarrea persistente, sobrecrecimiento bacteriano, infecciones por *Giardia lamblia* o *Ascaris lumbricoides* o condiciones que producen cambios en la mucosa del intestino como la enfermedad celiaca activa o la quimioterapia o radioterapia localizada en el abdomen. Este tipo de deficiencia puede presentarse en cualquier edad, pero es más común en la infancia. La característica más importante de la deficiencia secundaria de lactasa es que la enzima puede recuperarse relativamente rápido cuando se elimina el padecimiento o condición que la está causando, ya que la lactasa es una disacaridasa cuya capacidad de síntesis se recupera rápidamente, lo que mejora notablemente la intolerancia a la lactosa.

Existen otras formas de deficiencia de lactasa que son muy raras y ocurren sólo en casos muy específicos. La deficiencia congénita de lactasa afecta a recién nacidos que presentan diarrea persistente tan pronto como se alimentan al seno materno o se administran fórmulas infantiles a base de leche de vaca; generalmente se acompaña de deshidratación severa, por lo que puede ser muy grave. Otra variante es la deficiencia de lactasa por falta de desarrollo, que se

observa en los recién nacidos prematuros, de menos de 34 semanas de gestación. La lactasa en el intestino se desarrolla generalmente en las últimas etapas de la gestación, por lo que el prematuro no va a tener una expresión madura de la enzima; entre más prematuro sea el niño, mayor es el riesgo de esta deficiencia de lactasa, que desaparece generalmente conforme madura el intestino del bebé.

Características genéticas de la deficiencia primaria de lactasa

La deficiencia primaria de lactasa se hereda en forma autosómica recesiva siguiendo un esquema mendeliano². La expresión del gen que codifica para la lactasa se localiza en el cromosoma 2q21 y parece regularse por elementos que actúan en la posición cis⁻³. Por ejemplo, un estudio en la población de Finlandia identificó 2 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) asociados con la expresión de la persistencia de la lactasa C/T-13910 y G/A-22018, localizados ~14 kb y ~22 kb hacia arriba del que codifica la lactasa, respectivamente, dentro de los intrones 9 y 13 del gen del minicromosoma adyacente de mantenimiento 6 (MCM6)². En este estudio, los alelos T-13910 y A-22018 se asocian en un 100 y 97% con la persistencia de la lactasa, respectivamente, y en otros estudios de diferentes poblaciones europeas los alelos T-13910 y A-22018 se asocian en un 86 a 98% con la persistencia de la lactasa⁴⁻⁶. Esto ha sido descrito también para otras poblaciones, y se ha demostrado que los adultos en poblaciones que consumen leche pueden expresar variantes diferentes de la persistencia de la lactasa, enfatizando la importancia de mutaciones recientes en la evolución de los humanos⁷. En individuos con persistencia de lactasa homocigota, la concentración de lactasa en la vellosidades de la mucosa intestinal es 10 veces mayor que en homocigotos de no persistencia de lactasa o que en heterocigotos⁸.

Prevalencia de deficiencia primaria de lactasa e intolerancia a la lactosa en México

Los estudios para establecer la frecuencia de deficiencia primaria de lactasa que se han realizado en México se mencionan en la tabla 2. En ésta se presenta, para cada estudio, el tamaño de muestra estudiado, el intervalo de edad de los sujetos estudiados, la prueba diagnóstica que se utilizó para medir

Tabla 2. Estudios para establecer la prevalencia de deficiencia primaria de lactasa realizados en México

Autor	n	Grupo de edad (años)	Prueba diagnóstica	Dosis de lactosa	Prevalencia de mala digestión de lactosa (%)
Lisker ⁹	193	13-17	TL	50 g en agua	77
	100	18-72			74
	108	13-21	TL	50 g en agua	69
Lisker ¹⁰	105	23-68	TL	50 g en agua	73
Lisker ¹¹	94	17-80	TL	50 g en agua	46
	67	19-86			88
	11	4-5	TL	2 g/kg en agua	36
	38	6-7			58
	51	8-9			57
	82	10-11			77
Lisker ¹²	150	16-50	TL	50 g en agua	65
Lisker ¹³	200	15-50	TL	50 g en agua	66
Cifuentes ¹⁴	110	6-15	TL	2 g/kg en agua	78
Lisker ¹⁵	64	62-90	H2	12.5 g en agua	55
	38	50-81			29
Rosado ¹⁶	120	15-100	H2	18 g (360 ml leche)	32
	85				
Rosado ¹⁷	59	<4	H2	12 g (240 ml leche)	2
	78	4- <8			9
	59	8- <13		18 g (360 ml leche)	8
	58	Adultos			16
	56	<4	H2	12 g (240 ml leche)	9
	84	4- <8			26
	82	8- <13		18 g (360 ml leche)	43
	180	Adultos			33
	77	4- <8	H2	12 g (240 ml leche)	18
	86	8- <13		18 g (360 ml leche)	12
107	Adultos			33	
Moran ¹⁸	12	3-5	H2	12 g (240 ml leche)	41.7
	84	6-12		18 g (360 ml leche)	34.5
	42	13-17			21.4
	12	3-5	H2 + CH4	12 g (240 ml leche)	41.7
	84	6-12		18 g (360 ml leche)	46.4
	42	13-17			40.5

TL: Tolerancia a la lactosa; H₂: hidrógeno expirado; CH₄: metano expirado.
Adaptado de López, et al.¹⁹.

la deficiencia de lactasa y la dosis de lactosa administrada, ya sea diluida en agua o incluida en la leche, y desde luego la prevalencia de deficiencia primaria de lactasa encontrada. Aunque la mayoría de los estudios se realizaron hace más de 30 años y sólo un estudio es reciente, la información existente permite llegar a conclusiones concretas con las que se puede dimensionar la magnitud actual de la deficiencia de

lactasa en la población mexicana. La deficiencia primaria de lactasa cuando se evalúa con dosis farmacológicas de la misma (50 g lactosa diluidos en agua) ocurre en aproximadamente el 70% de los adultos; sin embargo, este valor se reduce notablemente a aproximadamente 30% de los adultos con deficiencia primaria de lactasa cuando se consume un vaso de leche (240 ml en niños y 360 ml en adultos), que apenas

Tabla 3. Estudios para establecer la prevalencia de intolerancia a la lactosa realizados en México

Primer autor	Zona	Edad (años)	n	Dosis lactosa	% de sujetos con síntomas
Lisker ¹⁰	Urbana	23-68	105	50g en bario	61
Lisker ⁹	Urbana	13-17	193	50 g en agua	66
	Rural	18-72	100	50 g en agua	68
		13-21	108		40
Lisker ¹³	Urbana	15-50	200	(250 a 1000 ml leche)	4 a 52
Lisker ¹²	Urbana	16-50	150	12.5 g (240 ml leche)	25
				37.5 g (240 ml leche)	57
				Sin lactosa	0.7
Lisker ²⁰	Urbana	5-7	240	12 g (240 ml leche)	63
	Rural	8-10	101	36 g (240 ml leche)	81
		11-14			50
Rosado ²¹	Urbana	19-53	50	18 g (360 ml leche)	30
Cifuentes ¹⁴	Rural	6-15	76	50 g en agua	75
Rosado ¹⁶	Urbana	15 a 100	120	18 g (360 ml leche)	10
	Rural		85		
Rosado ¹⁷	Urbana	<4	59	12 g (240 ml leche)	3
	Rural	4- <8	78		3
		8- <13	59	18 g (360 ml leche)	3
		>13	58		20
Rosado ¹⁷	Urbana	<4	56	12 g (240 ml leche)	11
	Rural	4- <8	84		13
		8- <13	82	18 g (360 ml leche)	20
		>13	180		21
Rosado ¹⁷	Urbana	4- <8	77	12 g (240 ml leche)	13
	Rural	8- <13	86	18 g (360 ml leche)	23
		>13	107		31

Adaptado de Palma, et al.²².

contiene 12 g de lactosa. En los niños menores de 4 años la deficiencia de lactasa es prácticamente nula y a partir de esta edad aparece y empieza a incrementarse gradualmente.

Si bien es importante conocer la proporción de individuos en México que presentan deficiencia de lactasa, desde el punto de vista práctico la pregunta relevante es ¿qué tanto limita el consumo de leche este 30% de adultos deficientes de lactasa? La respuesta se puede encontrar en la información contenida en la tabla 3, que muestra los estudios realizados en México para establecer la prevalencia de intolerancia a la lactosa, es decir, la proporción de individuos que presentan síntomas gastrointestinales cuando consumen lactosa o leche intacta. En la tabla 3 se observa la edad de los sujetos que se involucraron en cada estudio, el tamaño de la muestra estudiada en cada caso, la dosis de lactosa o de

leche que se utilizó y la proporción de sujetos que presentaron síntomas de intolerancia. De igual manera estos estudios se realizaron hace más de 30 años, pero permiten conocer la prevalencia de intolerancia a lactosa en el país. Cuando se emplean dosis farmacológicas de lactosa diluida en agua (recorremos, 50 g), más del 40% de los adultos presenta síntomas de intolerancia; sin embargo, con dosis habituales de leche estos valores se disminuyen notablemente, de manera que la intolerancia a la lactosa en la población sana no existe en los niños y se presenta en menos del 15% de los adultos. Estos estudios confirman que la gran mayoría de los adultos detectados como deficientes de lactasa pueden consumir un vaso de leche (12 g de lactosa) sin experimentar síntomas de intolerancia significativos. Esto ha sido comprobado en otros estudios en diferentes países²³.

Tratamiento de la intolerancia a lactosa

El tratamiento de la intolerancia a la lactosa más evidente cuando los síntomas son de tal importancia que merman la calidad de vida del paciente se basa en la eliminación del consumo de leche y de sus derivados; de hecho existe una tendencia en la población intolerante a tener cierto rechazo a la leche, y en algunas ocasiones también a otros productos lácteos. Cuando se evita el consumo de leche puede aumentar el riesgo de no alcanzar las recomendaciones de algunos nutrimentos como el calcio, y quizá también las proteínas, por lo que en este caso se debe cuidar que se consuman alimentos alternativos que aporten la cantidad suficiente de calcio. La leche, además, al ser adicionada de vitamina D es también una fuente importante de la misma, por lo que al restringir el consumo de leche el intolerante a la lactosa cubre con menos facilidad aún su requerimiento de esta vitamina. En México, un alimento que aporta cantidades importantes de calcio a la dieta es la tortilla; en estudios previos se ha demostrado que el calcio en la tortilla es razonablemente biodisponible, especialmente cuando se cuida que el proceso de nixtamalización se haga adecuadamente²⁴.

Otra forma de manejar la intolerancia a la lactosa es disminuyendo la cantidad de lactosa que se consume. Si se consume leche, esto se puede lograr evitando dosis elevadas en una sola toma y repartiendo la dosis total que se quiera tomar en cantidades más pequeñas. Otra opción es consumiendo otros productos lácteos que contienen menos lactosa de acuerdo con el tamaño de la porción, por ejemplo quesos o helado (Tabla 1). El yogur disminuye la intolerancia a la lactosa, ya que contiene microorganismos que sintetizan β -galactosidasa, generando un proceso de autodigestión de la lactosa (en el propio yogur).

En los últimos años muchas de las empresas que se dedican a la producción y comercialización de leche ofrecen a sus consumidores leche con la lactosa hidrolizada, comercialmente la denominan leche deslactosada. Ésta se elabora haciendo pasar la leche a través de un reactor que contienen β -galactosidasas microbianas. La enzima en el reactor digiere la lactosa en sus componentes monosacáridos: glucosa y galactosa; la glucosa tienen un poder edulcorante más alto que la lactosa original, lo que hace que estos productos sean más dulces. El proceso de digestión de lactosa no es totalmente eficiente debido a que la actividad de las β -galactosidasas microbianas se inhibe por la acumulación de los productos de la reacción glucosa

y/o galactosa. Este proceso de inhibición competitiva por los productos de la reacción es común a la mayoría de las enzimas, y es un mecanismo de control natural de la actividad enzimática. Por esta razón, el grado de hidrólisis de la mayoría de las «leches deslactosadas» que están en el mercado es de 70 a 85%, por lo que en realidad contiene menos lactosa que la leche original pero no eliminan la lactosa.

También existe una tendencia en el mercado a tener productos que simulan la composición de la leche, pero que se elaboran con otros alimentos. De esta manera se presentan, en muchas ocasiones, como «leche de soya, leche de almendras o leche de coco», por ejemplo. Si bien estos productos son efectivos para eliminar la intolerancia a la lactosa ya que naturalmente no la contienen, no tienen nada que ver con la leche. Sólo se le puede llamar leche a la sustancia que se excreta en la glándula mamaria de los mamíferos. Las demás son bebidas formuladas con diferentes propósitos, con una composición generalmente muy diferente a la de la leche.

Leche con β -caseína-A2 e intolerancia a la leche

Aunque de manera convencional se considera que la causa más importante de intolerancia a la leche es una concentración insuficiente de lactasa intestinal o deficiencia de lactasa, la evidencia resumida en una publicación reciente de un grupo de expertos convenidos por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, es que muchos individuos que se consideran intolerantes a la lactosa no presentan evidencias de mala digestión de lactosa, por lo que el origen de sus síntomas no se relaciona con la concentración de lactosa²³.

Diferentes estudios demuestran que la β -casomorфина-7 (BCM-7), que se forma por la hidrólisis de la β -caseína-A1 (BCA1), es también una sustancia que contribuye a la intolerancia a la leche. La BCM-7 activa los receptores opioides expresados en el tracto gastrointestinal y en el resto del organismo y se produce únicamente a partir de la digestión de la BCA1, pero no de la β -caseína-A2 (BCA2). La leche humana contiene básicamente BCA2. Los estudios en animales demuestran que la leche que contiene BCA1 incrementa significativamente el tránsito gastrointestinal, la producción de dipeptidil-peptidasa-4 y algunos marcadores de inflamación, como la mieloperoxidasa, comparada con la leche, que contiene BCA2²⁵. Un estudio doble ciego cruzado realizado en humanos

demonstró que la leche con BCA1 incrementó la inflamación gastrointestinal y los síntomas digestivos de intolerancia, retrasó el tiempo de tránsito intestinal y redujo la capacidad de procesamiento cognoscitivo. Todos estos efectos se atenuaron con el consumo de leche con BCA2, sugiriendo los beneficios de la ingestión de la leche con BCA2 en la disminución de la intolerancia a la lactosa y quizá otros padecimientos.

Bibliografía

1. USDA Food Composition Database. <https://ndb.nal.usda.gov/>. Acceso 25 de Julio del 2016.
2. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat. Genet.* 2002;30:233-7.
3. Wang Y, Harvey CB, Pratt WS, Sams VR, Sarner M, Rossi M, et al. The lactase persistence/non-persistence polymorphism is controlled by a *cis*-acting element. *Hum Mol Genet.* 1995;4:657-62.
4. Poulter M, Hollox E, Harvey CB, Mulcare C, Peuhkuri K, Kajander K, et al. The causal element for the lactase persistence/non-persistence polymorphism is located in a 1 Mb region of linkage disequilibrium in Europeans. *Ann Hum Genet.* 2003;67:298-311.
5. 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:371-6.
6. Ridefelt P, Hakansson LD. Lactose intolerance: Lactose tolerance test versus genotyping. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:822-6.
7. Wray GA, Hahn MW, Abouheif E, Balhoff JP, Pizer M, Rockman MV, et al. The evolution of transcriptional regulation in eukaryotes. *Mol Biol Evol.* 2003;20:1377-1419.
8. Enattah NS, Kuokkanen M, Forsblom C, Natah S, Oksanen A, Jarvela I, et al. Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3508-12.
9. Lisker R, López-Habib G, Daltabuit M, Rostenberg I, Arroyo P. Lactase deficiency in a rural area of Mexico. *Am J Clin Nutr.* 1974;27:756-9.
10. Lisker R, López G, Mora MA, Pitol A. Correlation in the diagnosis of intestinal lactase deficiency between the radiological method and the lactose tolerance test. *Rev Invest Clin.* 1975;27:1-5.
11. Lisker R, Amador A, Meza-Calix A. Intestinal lactase deficiency and milk drinking habits. *Rev Invest Clin.* 1976;28:109-12.
12. Lisker R, Aguilar L. Double blind study of milk lactose intolerance. *Gastroenterology.* 1978;74:1283-5.
13. Lisker R, Aguilar L, Zavala C. Intestinal lactase deficiency and milk drinking capacity in the adult. *Am J Clin Nutr.* 1978;31:1499-503.
14. Cifuentes GE, Flores SJ, Limón GNE. Deficiencia de lactasa intestinal en un pueblo nahua; alternativas para los programas de intervención nutricional en la región. *Rev Invest Clin.* 1985;37:311-5.
15. Lisker R, Cervantes G, Pérez-Briceño R, Alva G. Lack of relationship between lactose absorption and senile cataracts. *Ann Ophthalmol.* 1988;20:436-8.
16. Rosado JL, López P, Palma M. Mala digestión e intolerancia a la lactosa en adultos mexicanos. Importancia de evaluarlas con dosis habituales de leche. *Rev Invest Clin.* 1994;46:203-8.
17. Rosado JL, González C, Valencia ME, López P, Palma M, López B, et al. Lactose maldigestion and milk intolerance: a study in rural and urban Mexico using physiological doses of milk. *J Nutr.* 1994;124:1052-9.
18. Moran S, Mina A, Duque X, Anaya S, San-Martín U, Yañez P, et al. Prevalence of lactose malabsorption in Mexican children: importance of measuring methane in expired air. *Arch Med Res.* 2013;44:291-5.
19. López P, Rosado JL, Palma M, González C, Valencia ME. Mala digestión de la lactosa. Su definición, su prevalencia en México y sus implicaciones en el consumo de leche. *Rev Invest Clin.* 1996;48 Suppl:15-22.
20. Lisker R, Aguilar L, Lares Y, Cravioto J. Double blind study of milk lactose intolerance in a group of rural and urban children. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:1049-53.
21. Rosado JL, Solomons N, Lisker R, Bourges H. Enzyme replacement therapy for primary adult lactase deficiency. Effective reduction of lactose malabsorption and milk intolerance by direct addition of beta-galactosidase to milk at mealtime. *Gastroenterology.* 1984;87:1072-82.
22. Palma M, Rosado JL, López M, González C, Valencia ME. Intolerancia a la lactosa. Su definición, su prevalencia en México y sus implicaciones en el consumo de leche. *Rev Invest Clin.* 1996;48 Suppl:25-31.
23. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. *NIH Consensus State Sci Statements.* 2010;27:1-27.
24. Rosado JL, Díaz M, Rosas A, Griffith I, García OP. Calcium absorption from corn tortilla is relatively high and is dependent upon calcium content and liming in Mexican women. *J Nutr.* 2005;135:2578-81.
25. Pal S, Woodford K, Kukuljan S, Ho S. Milk Intolerance, Beta-Casein and Lactose. *Nutrients.* 2015;7:7285-97.