

Comparación del incremento del perímetro abdominal con la prueba de hidrógeno espirado como predictor clínico de intolerancia a la lactosa

Comparison of an increased waist circumference with a positive hydrogen breath test as a clinical predictor of lactose intolerance

Dr. Carlos A. Zapata-Castilleja^a, Dr. Fernando F. Montes-Tapia^a,
Dra. Consuelo Treviño-Garza^a, Dra. María C. Martínez-Cobos^a, Dr. Jesús García-Cantú^a,
Dr. Vincenzo Arenas-Fabbrì^a, Dra. Norma de la O-Escamilla^a y Dr. Manuel de la O-Cavazos^a

RESUMEN

Introducción. La intolerancia a la lactosa es una afección frecuente en pediatría, cuyo diagnóstico erróneo conlleva morbilidad. El objetivo primario del estudio fue evaluar la utilidad del incremento del perímetro abdominal durante la prueba de hidrógeno espirado como predictor de intolerancia a la lactosa. El objetivo secundario fue analizar la influencia del índice de masa corporal, de la medida de la cintura y de la edad en la distensión abdominal de pacientes intolerantes a la lactosa.

Población y métodos. Se incluyó a 138 sujetos de entre 3 y 15 años de edad a los cuales se les realizaron mediciones seriadas del perímetro abdominal y determinaciones de hidrógeno espirado cada 30 minutos por 3 horas, durante la prueba de hidrógeno espirado.

Resultados. Del total de la muestra, 35 (25,4%) resultaron intolerantes a la lactosa. El incremento de 0,85 cm en el perímetro abdominal comparado con el perímetro abdominal basal tiene sensibilidad del 88% y especificidad del 85% para predecir intolerancia a la lactosa (OR 42,14; IC 95%: 13,08-135,75; $p \leq 0,001$). El índice de masa corporal y la medida de la cintura no afectaron la distensibilidad del abdomen ($p = NS$); sin embargo, la edad modificó el momento de la distensión.

Conclusiones. El incremento del perímetro abdominal de 0,85 cm en relación con el perímetro abdominal basal durante la prueba de hidrógeno espirado es un parámetro útil para diagnosticar la intolerancia a la lactosa en pediatría. Las variaciones en relación con el índice de masa corporal y la cintura no modificaron la utilidad del incremento del perímetro abdominal a diferencia de la edad.

Palabras clave: intolerancia a la lactosa, circunferencia abdominal, diagnóstico, hidrógeno espirado, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.148>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.eng.148>

Cómo citar: Zapata-Castilleja CA, Montes-Tapia FF, Treviño-Garza C, et al. Comparación del incremento del perímetro abdominal con la prueba de hidrógeno espirado como predictor clínico de intolerancia a la lactosa. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(2):148-154.

INTRODUCCIÓN

La intolerancia a la lactosa (IL) es una afección en la que existe deficiencia de la enzima lactasa intestinal. Esta deficiencia ocasiona que la lactosa que llega al colon sea fermentada por bacterias que sintetizan ácidos grasos de cadena corta (propiónico, butírico), hidrogeniones y metano, que son responsables de los signos y síntomas,¹ entre los cuales se incluyen distensión abdominal (79%), dolor abdominal (47%), diarrea (45%), náuseas, vómitos (10%) y flatulencias.² Los pacientes intolerantes con flora intestinal productora de metano pueden presentar estreñimiento.³

La prevalencia de IL se ve afectada por variables como la edad y la raza.⁴ J. N. Keith et al. reportaron una prevalencia de IL entre afroamericanos, hispanoamericanos y americanos europeos de alrededor de 20%, 10% y 8%, respectivamente.⁵ Datos en una población infantil de Indonesia muestran una prevalencia de malabsorción de lactosa de 21,3% en niños de 3-5 años de edad, de 57,8% en niños de 6-11 años de edad y de 73% en niños de 12-14 años;⁶ mientras que, en la población mexicana, se reporta una prevalencia de IL de 41,7%, 46,4% y 40,5% en grupos de edad preescolar (3-5 años), escolar (6-12 años) y adolescentes (13-17 años), respectivamente,³ lo que demuestra las variaciones según la edad.

Existen diferentes métodos diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad; sin embargo,

a. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Correspondencia:
Dr. Manuel de la O-Cavazos,
delaocavazos@yahoo.com

Financiamiento:
Este estudio recibió apoyo financiero del Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica (PAICYT) de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 6-6-2016
Aceptado: 6-10-2016

la mayoría son costosos, invasivos o poco accesibles para la población general. Entre ellos se encuentra la prueba de tolerancia a la lactosa, en la cual se administra lactosa por vía oral para, posteriormente, realizar determinaciones de glicemia. Esta prueba tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96%.

Otro método utilizado es la determinación de actividad enzimática de biopsia yeyunal, que reporta sensibilidad del 95% y especificidad del 90%.⁷ La determinación genética de polimorfismos tiene sensibilidad del 68,5% y especificidad del 92,5%.⁸ Recientemente, se introdujo la prueba de gaxilosa urinaria, que consiste en administrar gaxilosa por vía oral para después determinar el monosacárido (xilosa) en la orina.^{9,10} Tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 92,8%. Finalmente, la prueba de hidrógeno espirado, considerada el *gold standard* y la prueba más utilizada, tiene sensibilidad de 90%-100% y especificidad de 70%-100%.^{11,12}

En pacientes intolerantes a la lactosa, el incremento en el perímetro abdominal (PA) secundario a la ingesta de lactosa representa un signo que puede ser medido con una cinta métrica y resulta ser accesible, económico y no invasivo. La literatura reporta la distensión abdominal como una manifestación de IL hasta en un 79%;² sin embargo, no hay antecedentes en los que se realicen mediciones cuantitativas para establecer un punto de corte en el diagnóstico de IL, por lo que establecer un valor de referencia para poder determinar la presencia o ausencia de patologías gastrointestinales, como la IL, toma mayor relevancia. Desconocemos la influencia de la obesidad en la distensibilidad del abdomen, de modo que esta variable será considerada en el análisis.

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio fue evaluar la utilidad del incremento del PA durante la prueba de hidrógeno espirado como predictor de IL. El objetivo secundario fue analizar la influencia del índice de masa corporal (IMC), de la medida de la cintura y de la edad en la distensión abdominal de pacientes intolerantes a la lactosa.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, transversal y comparativo. Se incluyó una muestra de pacientes de 3 a 15 años de edad referidos al Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", de Monterrey,

Nuevo León, México, para su estudio por síntomas gastrointestinales, que incluían dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento y flatulencias en el período comprendido entre octubre de 2014 y octubre de 2015. El tamaño de la muestra se calculó de acuerdo con la fórmula para una prueba diagnóstica con una confianza del 95% bilateral, un valor Z de 1,96 bilateral, con una sensibilidad esperada del 90% y una precisión para la sensibilidad de 0,10, que requirió un mínimo de pacientes de 138. Los criterios de inclusión fueron pacientes previamente sanos, sin antecedentes de antibioticoterapia 2 semanas antes del estudio y un ayuno de 8 horas. Los criterios de exclusión fueron pacientes con patología pulmonar o neurológica.

La muestra fue clasificada por el puntaje z según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en peso bajo, eutrófico, sobrepeso y obesidad.¹³ Los pacientes fueron analizados para determinar la influencia del estado nutricional en la distensión abdominal.

El consentimiento informado de los padres y el asentimiento por parte del paciente fueron obtenidos antes del inicio del estudio. Este fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Prueba de hidrógeno espirado

El hidrógeno espirado se determinó utilizando el equipo Gastro + Gastrolyzer^{MR} (Bedfont Scientific Ltd., Kent, England), siguiendo el protocolo del fabricante. El personal médico instruyó a los pacientes para realizar correctamente la técnica de espiración en la boquilla del equipo, y no presentaron dificultades para el seguimiento de instrucciones. El paciente más joven contaba con 56 meses de edad y obtuvo en el primer intento una muestra adecuada. Antes del inicio de la prueba, se les solicitó a los pacientes que acudieran a orinar para evitar la presencia de micciones durante el estudio. La muestra basal de hidrógeno espirado se obtuvo antes de la ingesta de lactosa calculada en 1 gramo por kilogramo de peso y diluida al 10% en agua a temperatura ambiente.¹⁴ Los pacientes permanecieron en reposo para evitar la variabilidad de la excreción de hidrogeniones. La concentración de hidrógenos espirados fue expresada en partes por millón (ppm) de la muestra basal y a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos.^{15,16} Los pacientes se mantuvieron sin ingerir alimentos durante las 3 horas de duración del test y obtuvieron como único

aporte calórico la lactosa ingerida al inicio del estudio. Los pacientes retomaron su almuerzo al terminar el estudio y realizaron, así, todas las determinaciones en una sola visita.

La muestra se dividió en dos grupos: intolerantes a la lactosa, que incluyó a aquellos pacientes que presentaron un incremento de 20 ppm de hidrógeno espirado entre la determinación basal y cualquiera de las 6 determinaciones realizadas durante el estudio, y en no intolerantes a la lactosa (NIL), que incluyó a aquellos en quienes no ocurrió lo antes mencionado.^{17,18}

Medición del perímetro abdominal

Un personal capacitado realizó las mediciones del PA utilizando una cinta métrica no deformable (*Lufkin Executive Thinline 2m/6ft W606Me*; Apex Tool Group, LLC, Sparks, MD) con una discriminación de 0,1 cm. Dichas mediciones se efectuaron a la par de las realizadas para la obtención de hidrógeno espirado, tomando una basal y después cada 30 minutos por 3 horas. Los pacientes se colocaron de pie con los brazos elevados y el abdomen descubierto, y fueron medidos al final de una espiración normal a nivel de una línea imaginaria que pasaba por el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, de acuerdo con la técnica estandarizada internacional.¹⁹ Cada medición se realizó en 3 ocasiones y se consideró el promedio de estas. Las mediciones del PA fueron realizadas por personal que permaneció ciego a los valores de hidrógeno espirado.

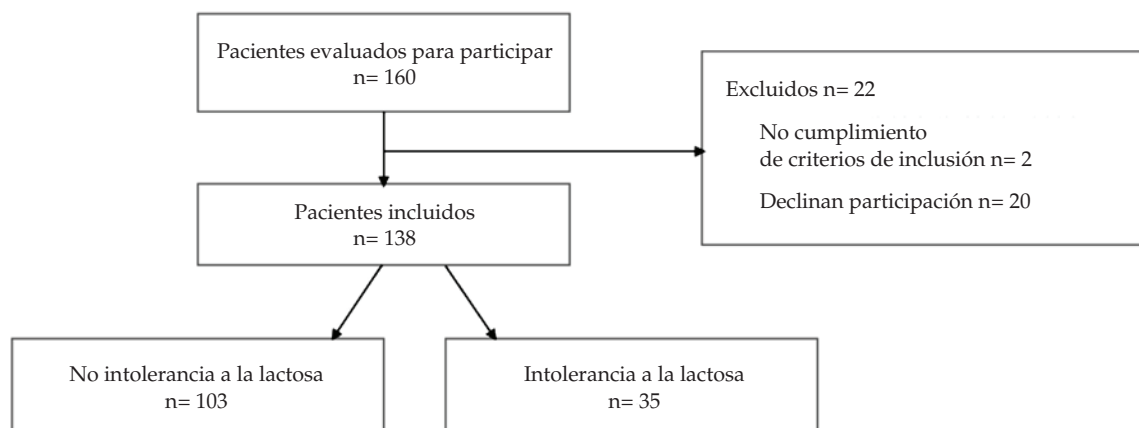
Análisis estadístico

El análisis se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics, versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó estadística descriptiva para las variables cuantitativas distribuidas normalmente y se describió su media y desviación estándar. Para el análisis bivariado de las categóricas, se utilizó chi cuadrado y, para las numéricas, t de Student para muestras independientes. Para la comparación de más de dos grupos, se utilizó el análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) o H de Kruskal Wallis. Se utilizó una prueba de Friedman para comparar la evolución de cada uno de los grupos de acuerdo con los hidrogeniones y el PA. Para determinar el valor de corte del incremento del PA, se utilizó la curva Receiver Operating Characteristic (ROC). Se empleó *odds ratio* (OR) para calcular la razón de asociación entre un test de hidrógeno espirado positivo/negativo y el aumento o no de PA a los 120 minutos (IC del 95%). Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se evaluaron 160 pacientes, y fueron excluidos 22 (*Figura 1*). Se incluyeron 138 pacientes que completaron el estudio, de los cuales 103 (74,6%) fueron incluidos en el grupo de NIL y 35 (25,4%), en el grupo con IL de acuerdo con su resultado en la prueba del hidrógeno del aliento (*Figura 1*). Las características demográficas se reportan en la *Tabla 1*.

FIGURA 1. Flujo de pacientes del estudio



Incremento del perímetro abdominal en pacientes intolerantes a la lactosa vs. no intolerantes a la lactosa

En pacientes intolerantes a la lactosa, se encontró el mayor incremento de hidrógeno espirado a los 120 minutos de la prueba (Figura 2), que coincidió con el pico de incremento del PA, que también sucedió a los 120 minutos (Figura 3).

En relación con el incremento del PA, se obtuvo un valor de corte en 0,85 cm en relación con el PA basal a los 120 minutos del test, y se mostró una sensibilidad de 88% y una especificidad de 85% con un área bajo la curva ROC de 0,922 y una $p \leq 0,001$ (Figura 4). El valor

predictivo positivo y negativo fue de 64% y 93%, respectivamente. El OR fue de 42,14 con un IC 95%: 13,08-135,75. El rango de incremento del PA fue entre 0,0 cm y 3 cm.

En el análisis realizado por grupo de edad, los puntos de corte fueron distintos a los de la población general, lo que mostró diferencias estadísticamente significativas. Los puntos de corte se exponen en la Tabla 2.

Prevalencia de intolerancia a la lactosa por grupos de edad

Los niños fueron clasificados en 3 grupos para determinar la prevalencia de IL de acuerdo

TABLA 1. Características demográficas de ambos grupos de estudio

	N (138)	No intolerantes a la lactosa (n= 103)	Intolerantes a la lactosa (n= 35)	p
Edad (a)	7,59 ± 3,44	7,11 ± 3,43	9,03 ± 3,12	0,004
Masculino, n (%)	61 (44,2)	42 (40,8)	19 (54,3)	NS
Femenino, n (%)	77 (55,7)	61 (59,2)	16 (45,7)	
Peso (kg)	31,02 ± 18,67	29,92 ± 19,22	34,26 ± 16,79	NS
Estatura (m)	1,24 ± 0,20	1,22 ± 0,20	1,29 ± 0,19	NS
IMC (kg/m ²)	18,40 ± 5,08	18,14 ± 5,22	19,18 ± 4,61	NS

Los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE).

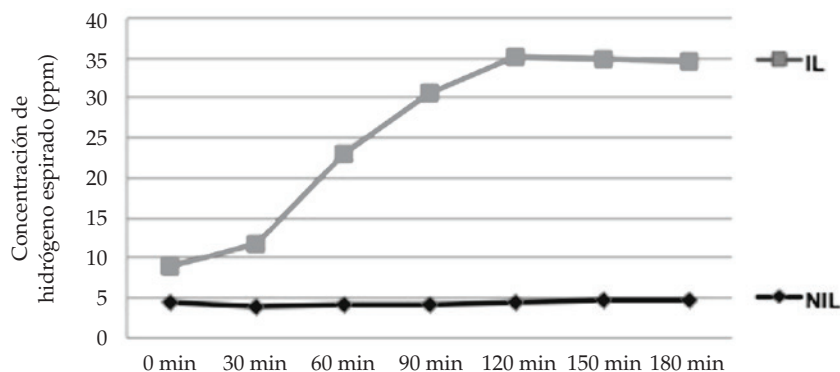
NS: no significativo; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 2. Resultados del análisis de la curva Receiver Operating Characteristic en la población total y por grupos de edad

Grupo de edad	n	Incremento de PA (cm)	Tiempo (minutos)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Área bajo la curva ROC	p
Población total	138	0,85	120	88	85	0,922	< 0,001
3-5 años	81	1,25	180	80	100	0,903	0,001
6-12 años	33	0,85	120	88	88	0,912	< 0,001
> 12 años	24	0,95	60	100	75	0,933	0,006

PA: perímetro abdominal; cm: centímetros; ROC: Receiver Operating Characteristic.

FIGURA 2. Medias de concentración de hidrogeniones espirados (partes por millón) en el grupo de intolerancia a la lactosa (n= 35) y en el grupo de no intolerancia a la lactosa (n= 103)

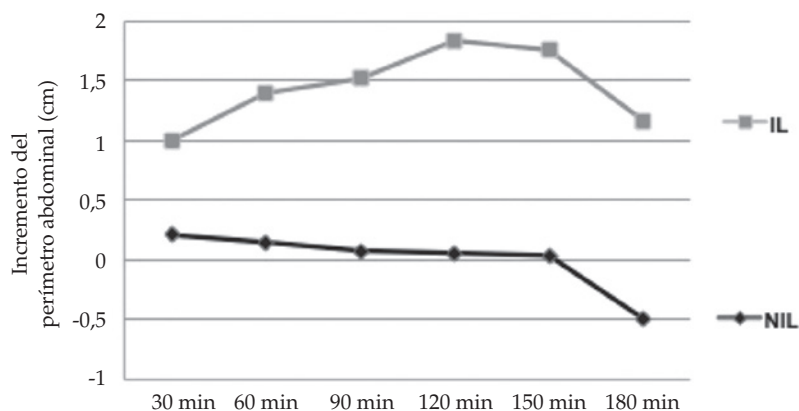


IL: intolerancia a la lactosa; NIL: no intolerantes a la lactosa; ppm: partes por millón.

con grupos de edad: en el grupo de 3-5 años, la prevalencia fue de 9,3% (5); en el grupo de 6-12 años, fue de 37,3% (25) y, en el grupo de mayores de 12 años, fue de 29,4% (5). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p < 0,002$).

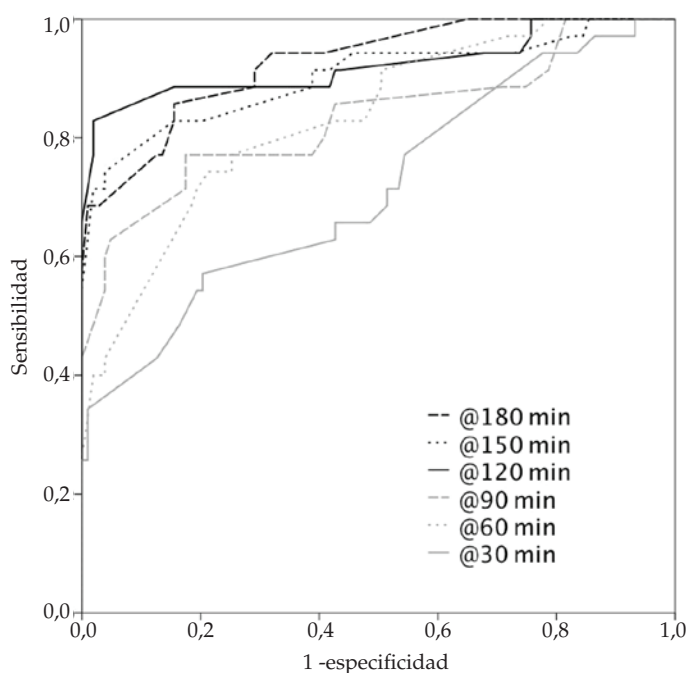
La media de edad de pacientes con NIL fue de $7,11 \pm 3,43$ años, mientras que, en el grupo de IL, fue de $9,03 \pm 3,12$ años, que presentó diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,004$) con un rango de edad de 4,8 años a 15,3 años.

FIGURA 3. Medias de incremento del perímetro abdominal (cm) durante la prueba de hidrógenos espirados en el grupo de intolerancia a la lactosa ($n= 35$) y en el grupo de no intolerancia a la lactosa ($n= 103$)



IL: intolerancia a la lactosa; NIL: no intolerantes a la lactosa.

FIGURA 4. Curva Receiver Operating Characteristic para la determinación de puntos de corte para el incremento del perímetro abdominal



Un incremento de 0,85 cm a los 120 minutos mostró una sensibilidad de 88% y una especificidad de 85%.
Min: minutos.

En relación con el objetivo secundario:

Intolerancia a la lactosa y cintura

No se conoce la influencia de panículo adiposo en la distensibilidad del abdomen. Para analizar esta variable, se analizaron 3 grupos de acuerdo con el tamaño de la cintura: en el grupo de entre 40 y 60 cm, 54,3% (19) presentaron IL; en el grupo de entre 60,01 y 80 cm, 34,3% (12); y, en el grupo superior a 80,01 cm, 11,4% (4). No existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = NS$).

Intolerancia a la lactosa y estado nutricional

Se analizaron 4 grupos de acuerdo con el puntaje z para evaluar la influencia que podría tener el sobrepeso y la obesidad en la distensión del abdomen en la población estudiada: 2,85% (1) de pacientes con peso bajo, 60% (21) eutróficos, 22,8% (8) con sobrepeso y 14,28% (5) con obesidad. No se encontraron diferencias significativas ($p = NS$).

DISCUSIÓN

Realizar el diagnóstico oportuno de IL es de gran relevancia, pues corresponde a un padecimiento frecuente en pediatría cuyo diagnóstico erróneo conlleva repercusiones nutricionales y psicológicas.^{20,21} Por estos motivos, actualmente, se cuenta con numerosos métodos diagnósticos con buena sensibilidad y especificidad. Sin embargo, tales métodos pueden llegar a ser costosos, poco accesibles o invasivos, por lo que se limita su uso en pediatría.^{22,23} De ahí la importancia de determinar un indicador de uso clínico con el que se pueda realizar el diagnóstico de IL de una manera sencilla, económica y accesible.

En nuestro estudio, la prevalencia de IL se mostró aumentada en el grupo de 6-12 años con un 37,3%, comportamiento no mostrado por la población infantil de Indonesia, en donde la prevalencia a la edad de 12-14 años mostró el mayor aumento con un 73%,²⁴ ni en la población infantil de China, en donde la mayor prevalencia fue mostrada en el grupo de 7-8 años con 33,1%.^{6,24} Para explicar estas diferencias, se ha descrito previamente que la actividad de la lactasa varía entre localizaciones geográficas y poblaciones mundiales. Algunos estudios han sugerido que el polimorfismo genético heterocigoto puede ser un factor determinante de que un individuo sea tolerante o intolerante a la lactosa. Incluso estudios en familias han sugerido que la IL es heredada como un rasgo autosómico recesivo.²⁵ Mientras tanto, en un estudio en población infantil mexicana, la mayor prevalencia fue en

el grupo de 6-12 años con un 46,4% (4), el mismo comportamiento que nuestra muestra.³

Se encontró que la media de edad del grupo de IL fue mayor en comparación con los NIL y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Este hallazgo es compatible con lo reportado en la literatura, donde se ha encontrado un claro aumento de la prevalencia de IL conforme los pacientes envejecen.²⁶

En el presente estudio, se encontró que un incremento de 0,85 cm del PA durante la prueba de hidrógeno espirado fue sensible y específico para realizar el diagnóstico de IL, sin encontrar antecedentes que permitieran comparar estos resultados.

En nuestra población de estudio, se observó que la distensión abdominal era un signo que se había presentado en mayor magnitud en pacientes con IL, comparados con el grupo de NIL, el cual también presentó un incremento del PA, probablemente, secundario al volumen de líquido ingerido.

En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en menores de cinco años es de 9,7%. Para la población en edad escolar (5-11 años), la prevalencia combinada de dichos padecimientos es de 34,4% y, en adolescentes (12-19 años), de 35%.²⁷ Los pacientes obesos cuentan con mayor panículo adiposo, por lo que se analizó el impacto que este podría tener en la distensibilidad y se encontró que el IMC y/o el tamaño de la cintura no influyeron de manera significativa en la magnitud de la distensión abdominal entre pacientes tolerantes e intolerantes a la lactosa.

Se realizó un análisis dividiendo a la población en 3 grupos de edad (3-5 años, 6-12 años y más de 12 años) con el fin de determinar si había una diferencia en el incremento del PA en relación con la edad. Dicho análisis muestra que la edad no influyó de manera significativa en la magnitud de incremento de PA; sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el momento en el que se encontraron los puntos de corte más rentables de incremento del PA en cada grupo. Los pacientes del grupo de 3-5 años presentaron el punto de máximo incremento del PA de manera tardía (180 minutos).

Por el contrario, el grupo de pacientes mayores de 12 años presentaron un pico de incremento temprano (60 minutos). De manera análoga a lo observado en la población general, los pacientes en el grupo de 6-12 años también presentaron un punto de corte más rentable a los 120 minutos.

Este comportamiento que muestra una aparición más temprana del máximo incremento del PA a mayor edad (3-5 años: 180 minutos; 6-12 años: 120 minutos; y < 12 años: 60 minutos)

sugiere que factores ya conocidos, como diferencias en la cantidad de bacterias, en el tránsito intestinal por edad²⁸ y la disminución en la actividad de la lactasa relacionada con la edad,⁶ podrían ser sus causas.

Una debilidad de nuestro estudio radica en que no contempló a pacientes que presentan flora no productora de hidrogeniones, por lo que es necesario realizar estudios que incluyan la determinación de metano. Además, la muestra es pequeña, más aún cuando se subdivide en edades. Sin embargo, hay que mencionar que este es un estudio enfocado en evaluar las diferencias del incremento del PA durante la prueba de hidrógeno espirado en pacientes pediátricos con IL y es el único que evalúa la rentabilidad de utilizar dicho signo como predictor clínico.

CONCLUSIÓN

El incremento del PA en 0,85 cm en relación con el PA basal a los 120 min de la prueba de hidrógeno espirado es un signo accesible y no invasivo que puede ser utilizado como predictor clínico en niños con sospecha de IL, en los que el estado nutricional y la cintura no modifican la utilidad del incremento del PA y la edad modifica solo su momento de aparición. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración en el análisis estadístico al Dr. M. C. Neri Alejandro Álvarez-Villalobos y en la traducción al Dr. Sergio Lozano, así como a nuestros pacientes y sus padres que aceptaron participar en el estudio.

REFERENCIAS

- He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, et al. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest* 2008;38(8):541-7.
- Zahid A, Shaukat A, Mahmood KT. Lactose Intolerance. *J Biomed Sci and Res* 2010;2(4):290-4.
- Moran S, Mina A, Duque X, Anaya S, et al. Prevalence of Lactose Malabsorption in Mexican Children: Importance of Measuring Methane in Expired Air. *Arch Med Res* 2013;44(4):291-5.
- Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, et al. Lactose intolerance and health. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010. [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/evidence-based-reports/lactint-evidence-report.pdf>.
- Keith JN, Nicholls J, Reed A, Kafer K, et al. The Prevalence of Self-reported Lactose Intolerance and the Consumption of Dairy Foods Among African American Adults Are Less Than Expected. *J Natl Med Assoc* 2011;103(1):36-45.
- Hegar B, Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(Suppl 1):S31-40.
- Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:113-21.
- Nilsson TK, Olsson LA. Simultaneous genotyping of the three lactose tolerance-linked polymorphisms LCT -13907C>G, LCT -13910C>T and LCT -13915T>G with Pyrosequencing technology. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(1):80-4.
- Hermida C, Guerra P, Martínez-Costa OH, Sánchez V, et al. Phase I and phase IB clinical trials for the noninvasive evaluation of intestinal lactase with 4-galactosylxylose (gaxilose). *J Clin Gastroenterol* 2013;47(6):501-8.
- Aragón JJ, Hermida C, Martínez-Costa OH, Sánchez V, et al. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-Galactosylxylose (Gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III nonrandomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(1):29-36.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(Suppl 1):1-49.
- Hovde O, Farup PG. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption—which one is the best? *BMC Gastroenterol* 2009;9:82.
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: apps.who.int/iris/bitstream/10665/43413/1/924154693X_eng.pdf.
- Heyman MB, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006;118(3):1279-86.
- Kerber M, Oberkanins C, Kriegshäuser G, Kollerits B, 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.
- Carter SL, Attel S. The diagnosis and management of patients with lactose intolerance. *Nurse Pract* 2013;38(7):23-8.
- Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut* 2006;55(3):297-303.
- Ghoshal UC. How to Interpret Hydrogen Breath Tests. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(3):312-7.
- WHO. Chronic diseases and health promotion. STEPwise approach to surveillance (STEPS). [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/chp/steps/en/>.
- Vilotte JL. Lowering the milk lactose content in vivo: potential interests, strategies and physiological consequences. *Reprod Nutr Dev* 2002;42(2):127-32.
- Buchowski MS, Semanya J, Johnson AO. Dietary calcium intake in lactose maldigesting intolerant and tolerant African-American women. *J Am Coll Nutr* 2002;21(1):47-54.
- Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006;136(4):1107-13.
- Kenny P. Dolor abdominal funcional en niños. *Arch Argent Pediatr* 1998;96(5):334-43.
- Barling PM. Lactose tolerance and intolerance in Malaysians. *IeJ SME* 2012;6(Suppl 1):S12-23.
- Perino A, Cabras S, Obinu D, Cavalli Sforza L. Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41(1):3-16.
- Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, Scarpa M, et al. Decline of lactase activity and c/t-13910 variant in Sardinian childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(4):503-6.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012. [Acceso: 7 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
- Merchant HA, Liu F, Orlu GM, Basit AW. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm* 2016 [Epub ahead of print].