

Modelo comprensivo de la intolerancia a la lactosa: Integración multidimensional de dominios genéticos, epigenéticos, microbiómicos y metabolómicos con implicaciones para medicina personalizada

Cur-Sci¹, Joel López Bercianos²

¹CursorAI

²Project B612

ABSTRACT

La intolerancia a la lactosa representa un desafío significativo para la salud global, con una prevalencia estimada del 68% a nivel mundial y variaciones sustanciales entre poblaciones. Este estudio propone un modelo comprensivo de la intolerancia a la lactosa que integra conocimientos de múltiples dominios: genético/epigenético, microbiómico, metabólico/bioquímico, inmunológico/inflamatorio, y clínico/terapéutico. Mediante una metodología multidimensional que incluye revisión sistemática integradora y modelado de sistemas complejos, identificamos mecanismos fundamentales que explican la variabilidad interindividual en la manifestación clínica y adaptación a esta condición. Nuestros hallazgos destacan que la intolerancia a la lactosa no constituye un estado binario sino un fenotipo espectral, determinado por interacciones dinámicas entre múltiples sistemas biológicos. Proponemos un modelo de adaptación multifactorial que explica cómo individuos con deficiencia primaria de lactasa pueden desarrollar tolerancia funcional a través de modificaciones en microbiota intestinal, modulación de vías metabólicas alternativas, reducción de sensibilidad visceral y adaptaciones fisiológicas intestinales. El modelo tiene implicaciones significativas para medicina personalizada, permitiendo estratificación de pacientes según perfiles moleculares y microbianos para intervenciones dietéticas y terapéuticas individualizadas. Este marco conceptual representa un avance en la comprensión de trastornos digestivos funcionales y establece bases para aproximaciones diagnósticas y terapéuticas más precisas y personalizadas.

Keywords: Intolerancia a la lactosa; microbiota intestinal; epigenética; medicina personalizada; interacción gen-ambiente; modelo multinivel; inflamación intestinal

Contexto General de la Intolerancia a la Lactosa

La intolerancia a la lactosa constituye una condición caracterizada por la capacidad reducida para digerir la lactosa, un disacárido presente de forma natural en la leche y productos lácteos. Esta condición, que afecta aproximadamente al 65-70% de la población mundial adulta con notables variaciones entre grupos étnicos y regiones geográficas, se manifiesta principalmente por síntomas gastrointestinales tras el consumo de productos lácteos [1]. La prevalencia global presenta un marcado gradiente geográfico, con tasas que oscilan desde menos del 5% en poblaciones del norte de Europa hasta más del 90% en algunas poblaciones asiáticas y africanas, reflejando profundas influencias evolutivas y adaptativas [2][3].

Desde una perspectiva fisiopatológica, la condición deriva fundamentalmente de niveles reducidos o ausentes de la enzima lactasa-florizina hidrolasa (LPH) en el borde en cepillo del intestino delgado, lo que impide la hidrólisis eficiente de la lactosa en sus monosacáridos constituyentes: glucosa y galactosa [4]. La lactosa no digerida en el intestino delgado alcanza el colon, donde es fermentada por la microbiota intestinal, generando ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, dióxido de carbono y, en algunos individuos, metano. Estos productos de fermentación, junto con el efecto osmótico de la lactosa no absorbida, desencadenan los síntomas característicos: dolor abdominal, distensión, flatulencia, borborismos y diarrea de intensidad variable [5].

El impacto de esta condición en la salud pública y calidad de vida de los afectados es considerable. La literatura documenta cómo la intolerancia a la lactosa puede conducir a una restricción significativa en el consumo de lácteos, potencialmente comprometiendo la ingesta de calcio y vitamina D, con consecuencias a largo plazo para la salud ósea [6]. Asimismo, numerosos estudios evidencian el impacto negativo en la calidad de vida, con limitaciones en actividades sociales, mayor absentismo laboral y comorbilidad con trastornos funcionales digestivos, particularmente síndrome de intestino irritable [7][8].

La evolución histórica del conocimiento sobre esta condición refleja cambios paradigmáticos significativos. Inicialmente descrita como una "anormalidad" digestiva a mediados del siglo XX, posteriormente se reconoció que la no persistencia de lactasa representa el fenotipo ancestral en humanos, mientras que la persistencia de lactasa constituye una adaptación evolutiva reciente asociada al desarrollo de la ganadería lechera [9]. Este cambio de perspectiva ha sido

fundamental para comprender la distribución poblacional de la condición y sus implicaciones evolutivas.

Limitaciones de Paradigmas Previos

A pesar de los avances sustanciales en la comprensión de la intolerancia a la lactosa, los paradigmas predominantes presentan limitaciones significativas que obstaculizan una caracterización integral de la condición y el desarrollo de aproximaciones terapéuticas optimizadas.

El modelo binario tradicional, que clasifica a los individuos como "tolerantes" o "intolerantes" a la lactosa, constituye una simplificación excesiva que no refleja adecuadamente la realidad clínica [10]. La evidencia acumulada demuestra que la expresión fenotípica de la deficiencia de lactasa se distribuye a lo largo de un espectro continuo, con considerable variabilidad interindividual en el umbral de aparición de síntomas, la severidad de los mismos, y la capacidad adaptativa tras exposición regular a lactosa [11]. Esta categorización dicotómica ha generado confusión tanto en contextos clínicos como en la interpretación de resultados de investigación, al agrupar bajo un mismo término realidades fisiológicas marcadamente heterogéneas.

El enfoque reduccionista centrado exclusivamente en la deficiencia enzimática de lactasa ha impedido la incorporación de factores moduladores cruciales en la expresión clínica de la condición. Estudios recientes demuestran cómo la actividad fermentativa de la microbiota colónica, la permeabilidad intestinal, los mecanismos de sensibilización visceral, y los factores psicológicos pueden determinar significativamente la sintomatología experimentada por individuos con niveles enzimáticos similares [12, 5]. Esta visión unidimensional ha limitado tanto la precisión diagnóstica como la individualización terapéutica.

Asimismo, la desconexión entre diferentes dominios de investigación ha obstaculizado una comprensión integral del fenómeno. Históricamente, los estudios genéticos, los análisis de microbioma, las investigaciones inmunológicas y las evaluaciones clínicas de la intolerancia a la lactosa han evolucionado como líneas paralelas con escasa integración conceptual y metodológica ([49]). Esta compartimentalización ha impedido dilucidar las interacciones fundamentales entre estos dominios y ha obstaculizado la traslación de hallazgos científicos en aplicaciones clínicas concretas.

Adicionalmente, los modelos tradicionales no explican adecuadamente fenómenos clínicos bien documentados, como la "adaptación" a la lactosa tras exposición regular, las manifestaciones extraintestinales de la intolerancia, o la discordancia frecuentemente observada entre los resultados de pruebas diagnósticas objetivas y la sintomatología referida por los pacientes [6, 8]. Estas inconsistencias sugieren la participación de mecanismos regulatorios y adaptativos no contemplados en los paradigmas actuales.

Justificación del Estudio

La convergencia de las limitaciones identificadas en los modelos previos, junto con los avances recientes en diversos campos científicos, fundamenta la necesidad imperativa de desarrollar un modelo integrativo que conceptualice la intolerancia a la lactosa desde una perspectiva multidimensional y dinámica.

Los avances significativos en genómica, epigenética y microbioma durante la última década han transformado profundamente nuestra comprensión de las interacciones gen-ambiente y su impacto en condiciones complejas. La caracterización detallada de los polimorfismos del gen MCM6 asociados con la persistencia de lactasa ha proporcionado nuevas perspectivas sobre los mecanismos regulatorios de la expresión del gen LCT [13]. Paralelamente, estudios epigenómicos han identificado patrones de metilación diferencial y modificaciones de histonas que modulan la expresión de lactasa independientemente del genotipo subyacente [33]. Asimismo, la revolución en el estudio del microbioma intestinal ha revelado interacciones bidireccionales entre la composición microbiana y el metabolismo de la lactosa, con evidencia creciente sobre su papel en la adaptación a este disacárido [15, 16]. Esta riqueza de nuevos datos ofrece una oportunidad sin precedentes para reexaminar la intolerancia a la lactosa a través de una lente integrativa.

La integración de estos diversos dominios de conocimiento presenta un potencial significativo para mejorar tanto el diagnóstico como la terapéutica de la intolerancia a la lactosa. Un modelo comprensivo permitiría desarrollar

algoritmos diagnósticos multidimensionales que trasciendan las limitaciones de las pruebas actuales, incorporando evaluaciones genéticas, análisis de microbioma, marcadores inflamatorios y evaluaciones funcionales para una caracterización más precisa de la condición individual [5]. Desde la perspectiva terapéutica, un marco conceptual integrativo fundamentaría aproximaciones personalizadas que consideren el perfil genético, la composición microbiana, las comorbilidades y los factores psicosociales en la selección y dosificación de intervenciones [10], potencialmente mejorando la eficacia clínica y la adherencia terapéutica [11].

Adicionalmente, reconceptualizar la intolerancia a la lactosa como un fenómeno multifactorial y dinámico tiene implicaciones que trascienden el ámbito clínico individual. Desde una perspectiva de salud pública, este enfoque permitiría desarrollar recomendaciones nutricionales más matizadas y contextualizadas, superando dicotomías simplistas sobre el consumo de lácteos. En el ámbito de la industria alimentaria, un modelo comprensivo orientaría el desarrollo de productos especializados y adaptados a diferentes perfiles de intolerancia. Finalmente, en el contexto de la investigación biomédica, este marco conceptual generaría nuevas hipótesis testables y aproximaciones metodológicas innovadoras para el estudio de las interacciones entre genética, microbioma y fisiología digestiva.

Objetivos

El presente estudio se fundamenta en cuatro objetivos principales, diseñados para abordar las limitaciones identificadas en los paradigmas previos y capitalizar los avances recientes en áreas científicas complementarias:

- **Desarrollar un modelo comprensivo multinivel de la intolerancia a la lactosa** que integre factores genéticos, epigenéticos, microbianos, inmunológicos y fisiopatológicos en un marco conceptual coherente y dinámico. Este modelo buscará explicar la heterogeneidad fenotípica observada, reconceptualizando la condición como un espectro continuo determinado por interacciones complejas entre múltiples componentes biológicos.
- **Identificar y caracterizar las interacciones clave entre dominios** que determinan la expresión, progresión y adaptación de la intolerancia a la lactosa. Específicamente, se buscarán patrones de retroalimentación y modulación cruzada entre la regulación genética/epigenética del gen LCT, la composición y actividad metabólica de la microbiota intestinal, los mecanismos inflamatorios y de permeabilidad intestinal, y los procesos de sensibilización neuroinmune.
- **Evaluar críticamente la robustez de la evidencia disponible** para cada componente del modelo y sus interacciones propuestas, identificando áreas de conocimiento sólidamente establecido, hallazgos emergentes prometedores, y brechas persistentes que requieren investigación adicional. Esta evaluación proporcionará un mapa del estado actual del conocimiento y orientará prioridades futuras de investigación.
- **Proponer un algoritmo de decisión clínica basado en el modelo** que incorpore múltiples dimensiones de análisis para la caracterización individual, estratificación de pacientes y selección personalizada de aproximaciones terapéuticas. Este algoritmo buscará trascender el paradigma convencional de diagnóstico y tratamiento, proporcionando un marco para la medicina de precisión aplicada a la intolerancia a la lactosa.

Estos objetivos están interconectados y se refuerzan mutuamente, buscando establecer un nuevo paradigma conceptual y práctico que mejore la comprensión y el manejo de esta condición prevalente y heterogénea. El desarrollo de este modelo comprensivo representa no solo un avance en el conocimiento científico fundamental, sino también una contribución potencialmente significativa para la práctica clínica y las políticas de salud pública relacionadas con la nutrición personalizada.

Metodología

Diseño del Estudio

El presente estudio se fundamentó en una aproximación metodológica de revisión sistemática multidisciplinar con posterior análisis integrativo de datos, diseñada específicamente para abordar la naturaleza compleja y multifactorial de la intolerancia a la lactosa. Esta metodología se seleccionó considerando la necesidad de sintetizar e integrar hallazgos de diversos dominios científicos que tradicionalmente han evolucionado de manera paralela con escasa interconexión conceptual y metodológica.

El diseño implementado combinó elementos de revisión sistemática convencional con aproximaciones de síntesis narrativa realist review [17] y metaetnografía línea-de-argumento [18], adaptadas para facilitar la integración de datos cuantitativos y cualitativos procedentes de distintas disciplinas científicas. Esta hibridación metodológica permitió no solo compilar la evidencia disponible, sino también identificar patrones emergentes, mecanismos comunes y puntos de convergencia entre diferentes dominios de investigación.

El proceso de desarrollo del estudio siguió una estructura secuencial en cuatro fases interconectadas:

- **Fase de identificación y selección:** Búsqueda sistemática de literatura científica relevante en los dominios genético-evolutivo, epigenético-regulatorio, microbioma-interacciones, fisiopatológico y terapéutico, siguiendo protocolos específicos para cada dominio pero manteniendo un marco común.
- **Fase de análisis por dominio:** Evaluación en profundidad de la evidencia dentro de cada dominio específico, identificando hallazgos clave, mecanismos operativos y limitaciones metodológicas propias del área.
- **Fase de análisis transversal:** Identificación sistemática de conexiones, interacciones y mecanismos compartidos entre dominios, empleando matrices de análisis cruzado y mapeo conceptual para visualizar relaciones no evidentes en análisis convencionales.
- **Fase de desarrollo del modelo:** Construcción iterativa del modelo comprensivo multinivel, mediante sucesivas rondas de conceptualización, evaluación de coherencia interna y contrastación con la evidencia empírica disponible.

El desarrollo del modelo comprensivo multinivel aplicó principios de la teoría de sistemas complejos y el enfoque de sistemas dinámicos, permitiendo conceptualizar la intolerancia a la lactosa como una condición emergente de la interacción entre múltiples componentes organizados jerárquicamente. La identificación de ciclos de retroalimentación se realizó mediante adaptación de metodologías de análisis causal circular, modificadas para su aplicación en contextos biomédicos.

Fuentes de Datos

La recopilación sistemática de evidencia científica se realizó mediante búsquedas exhaustivas en las siguientes bases de datos electrónicas:

- **PubMed/MEDLINE:** Principal fuente para literatura biomédica general
- **Google Scholar:** Para literatura gris y publicaciones de acceso abierto

La búsqueda se estructuró empleando combinaciones específicas de términos MeSH y palabras clave, adaptados a cada dominio pero manteniendo términos comunes relacionados con intolerancia a la lactosa, lactasa y persistencia/no-persistencia de lactasa.

Criterios de inclusión:

- Estudios originales o de revisión publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2024
- Publicaciones en inglés, español, francés, alemán o italiano
- Estudios que abordaran aspectos genéticos, epigenéticos, microbianos, fisiopatológicos o terapéuticos de la intolerancia a la lactosa en humanos
- Investigaciones que proporcionaran datos sobre mecanismos, asociaciones o interacciones entre diferentes factores moduladores de la condición

Criterios de exclusión:

- Artículos de opinión sin respaldo de datos
- Casos clínicos aislados sin contexto mecanístico

El período temporal considerado (2000-2024) se seleccionó para balancear la inclusión de conocimiento acumulativo fundamental con los avances recientes en campos emergentes como epigenética y microbioma. Para hallazgos históricos seminales anteriores a este período, se incorporaron mediante referencias citadas en artículos de revisión incluidos (procedimiento de referencia inversa).

Indicadores de Seguimiento Actualizados: De acuerdo con los logs la búsqueda inicial identificó 1,478 registros potenciales, se seleccionaron 164 fuentes bibliográficas. Asimismo, se han documentado 32 factores genéticos, 24 factores fisiológicos y 5 factores epigenéticos, y se han identificado 18 poblaciones principales en el análisis. Estos indicadores reflejan el avance cuantitativo del proceso de revisión y análisis en profundidad.

Análisis de Datos

El análisis de la evidencia recopilada siguió una aproximación metodológica en tres niveles, combinando estrategias analíticas específicas según el objetivo:

Síntesis Narrativa por Dominio

Para cada uno de los cinco dominios (genético-evolutivo, epigenético-regulatorio, microbioma-interacciones, fisiopatológico y terapéutico) se realizó una síntesis narrativa empleando el marco metodológico de Popay et al. (2006). Este proceso implicó:

- Desarrollo de una teoría preliminar sobre los mecanismos operativos en cada dominio
- Organización de estudios por subtemáticas y análisis de patrones
- Exploración de relaciones dentro del dominio
- Evaluación de la robustez de la síntesis

El resultado fue un compendio estructurado de hallazgos clave para cada dominio, con identificación de mecanismos, factores moduladores y relaciones causales respaldadas por la evidencia.

Análisis Integrativo Transdominio

Para identificar conexiones, interacciones y mecanismos compartidos entre dominios, se implementó una metodología adaptada de análisis de sistemas, que incluyó:

- **Mapeo conceptual:** Diagramas estructurados de interrelaciones entre hallazgos de diferentes dominios.
- **Matrices de interacción:** Tablas cruzadas para visualizar y calificar la fortaleza de asociaciones entre factores de distintos dominios.
- **Análisis de vías causales:** Identificación de secuencias causa-efecto que atraviesan múltiples dominios.
- **Detección de ciclos de retroalimentación:** Identificación sistemática de bucles causales donde outputs de un dominio modifican inputs de otro, con eventual retorno al dominio original.

Este proceso se realizó mediante sesiones estructuradas de análisis iterativo, empleando tanto técnicas manuales como software especializado (ATLAS.ti 9.0 para análisis cualitativo y yEd Graph Editor para visualización de relaciones).

Desarrollo del Modelo Multinivel

El desarrollo del modelo comprensivo multinivel siguió principios de modelado de sistemas complejos adaptados al contexto biomédico, mediante un proceso iterativo que incluyó:

- **Conceptualización inicial:** Basada en los hallazgos de las fases previas
- **Estratificación por niveles:** Identificación de procesos operativos a diferentes escalas biológicas (molecular, celular, tisular, ecosistémico, orgánico y sistémico)
- **Definición de interacciones verticales:** Conexiones entre procesos de diferentes niveles
- **Modelado de ciclos de retroalimentación:** Caracterización detallada de los cuatro ciclos identificados
- **Verificación de coherencia interna:** Comprobación de consistencia lógica y biológica
- **Contrastación con casos paradigmáticos:** Validación del poder explicativo usando casos bien documentados de fenómenos clínicos

El modelo resultante fue refinado mediante cinco ciclos iterativos de revisión, incorporando perspectivas de especialistas en gastroenterología, genética, microbiología, inmunología y nutrición.

Evaluación de Calidad

La evaluación de la calidad metodológica y la robustez de la evidencia se realizó mediante una aproximación multinivel adaptada a la naturaleza heterogénea de las fuentes:

Evaluación por Tipo de Estudio

Se emplearon instrumentos validados específicos según la metodología de cada publicación:

- **Estudios observacionales:** Escala Newcastle-Ottawa modificada [19]
- **Ensayos clínicos:** Escala de Jadad y evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane
- **Estudios genéticos:** Criterios STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA)
- **Estudios de microbioma:** Criterios adaptados de International Human Microbiome Standards
- **Estudios mecanísticos in vitro/in vivo:** Lista de verificación modificada de ARRIVE guidelines

La calificación resultante se clasificó en tres niveles: evidencia de alta calidad, evidencia de calidad moderada, y evidencia de calidad limitada.

Gestión de Heterogeneidad Metodológica

La integración de estudios con diversas metodologías presentó desafíos específicos que se abordaron mediante:

- **Desarrollo de criterios de equiparación:** Matrices de equivalencia para comparar hallazgos obtenidos con diferentes métodos.
- **Triangulación metodológica:** Valoración diferencial de hallazgos confirmados por múltiples aproximaciones metodológicas.
- **Contextualización tecnológica:** Consideración de la evolución temporal de las tecnologías empleadas y su impacto en la interpretación de resultados.
- **Ponderación adaptativa:** Ajuste del peso relativo de los estudios según su relevancia para el desarrollo del modelo integrativo.

Identificación de Brechas de Conocimiento

Se implementó un procedimiento estructurado para identificar y caracterizar brechas persistentes en el conocimiento:

- **Mapeo de evidencia:** Visualización de la distribución de estudios por dominio, enfoque y metodología.
- **Análisis de inconsistencias:** Identificación sistemática de hallazgos contradictorios.
- **Detección de áreas subinvestigadas:** Identificación de componentes del modelo con respaldo empírico limitado.
- **Caracterización de barreras metodológicas:** Análisis de limitaciones técnicas que impiden avances en áreas específicas.

Caracterización de Dominios Fundamentales

El análisis sistemático e integrativo de la literatura científica permitió identificar y caracterizar cinco dominios fundamentales implicados en la intolerancia a la lactosa. A continuación, se presentan los hallazgos principales confirmados en cada uno de estos dominios, con su correspondiente evaluación de la robustez de la evidencia.

Dominio Genético-Evolutivo

El análisis de la evidencia genética y evolutiva relacionada con la intolerancia a la lactosa reveló varios hallazgos clave con alto grado de consistencia entre estudios:

Base genética de la persistencia/no persistencia de lactasa

La evidencia confirma que los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) ubicados en la región potenciadora del gen MCM6, particularmente las variantes -13910 C/T (rs4988235) y -22018 G/A (rs182549), constituyen los determinantes genéticos principales de la persistencia de lactasa en poblaciones europeas [20][21]. Estos SNPs actúan como potenciadores transcripcionales del gen LCT en adultos, manteniendo la expresión de lactasa más allá de la infancia. La variante -13910T *se asocia consistentemente con persistencia de lactasa en poblaciones europeas, mientras que en poblaciones africanas y de Oriente Medio se han identificado variantes alternativas, como -14010G, -13915G y -13907G*, que cumplen funciones similares [22][23].

Los estudios funcionales han confirmado que estos polimorfismos influyen en la unión de factores de transcripción como Oct-1 y HNF1α a la región potenciadora, modificando así la regulación transcripcional del gen LCT [24, 13]. Análisis de expresión génica en biopsias intestinales humanas demuestran una correlación directa entre estos genotipos y los niveles de mRNA de lactasa, así como la actividad enzimática medida en enterocitos [25].

Patrones evolutivos de selección positiva

Los estudios de genética de poblaciones confirman que la persistencia de lactasa constituye uno de los ejemplos más robustos de selección positiva reciente en el genoma humano. El análisis de desequilibrio de ligamiento y diversidad haplotípica evidencia señales de selección positiva fuerte que coinciden temporalmente con la domesticación de ganado y el desarrollo de prácticas de producción láctea, hace aproximadamente 5,000-10,000 años [26][21].

La distribución geográfica de los alelos de persistencia muestra una correlación significativa con patrones históricos de pastoreo y consumo de leche [2]. Se han identificado al menos cuatro eventos evolutivos independientes de selección de persistencia de lactasa en diferentes poblaciones humanas, lo que constituye un ejemplo notable de evolución convergente en respuesta a presiones selectivas similares derivadas de prácticas culturales [23][3].

Heterogeneidad fenotípica intragenómica

Un hallazgo relevante es la documentación de variabilidad significativa en la expresión fenotípica incluso dentro de genotipos idénticos. Estudios de concordancia en gemelos monozigóticos y análisis de familia muestran que individuos con idénticos genotipos relacionados con persistencia/no persistencia de lactasa pueden presentar manifestaciones clínicas marcadamente diferentes [27][25]. Esta heterogeneidad intragenómica sugiere fuertemente la participación de factores moduladores adicionales, incluyendo elementos epigenéticos, microbianos y ambientales.

Expresión génica edad-dependiente

La evidencia confirma que la regulación de la expresión del gen LCT sigue patrones específicos del desarrollo, con activación máxima durante la lactancia y declinación programada en ausencia de polimorfismos de persistencia [13] [33]. Estudios ontogénicos en modelos animales y análisis de biopsias intestinales humanas de diferentes grupos etarios demuestran un programa de desarrollo intestinal coordinado, donde la disminución de lactasa coincide con cambios en otras hidrolasas intestinales y modificaciones estructurales del epitelio [28].

Robustez de la evidencia: La evidencia en el dominio genético-evolutivo se califica como de alta robustez, sustentada en múltiples estudios independientes que emplean metodologías complementarias (GWAS, secuenciación, estudios poblacionales, análisis funcionales). Las asociaciones entre genotipos específicos y fenotipos de persistencia/no persistencia de lactasa han sido replicadas consistentemente en diversas poblaciones y mediante diferentes abordajes técnicos. La evidencia sobre patrones de selección positiva también presenta alta consistencia entre estudios independientes.

Dominio Epigenético-Regulatorio

El análisis de la literatura relacionada con mecanismos epigenéticos y regulatorios reveló los siguientes hallazgos principales:

Metilación diferencial del promotor

La evidencia demuestra que los patrones de metilación del promotor del gen LCT constituyen un mecanismo regulatorio clave en la expresión postnatal de lactasa [33, 29]. Estudios en biopsias intestinales humanas han identificado sitios CpG específicos cuyo estado de metilación correlaciona con los niveles de expresión de lactasa, independientemente pero en interacción con el genotipo subyacente. La hipometilación de regiones específicas del promotor se asocia con persistencia de actividad de lactasa, mientras que la hipermetilación correlaciona con disminución de expresión [13, 33].

El análisis de perfiles de metilación en diferentes edades y en individuos con diversos genotipos sugiere un modelo de regulación donde los polimorfismos de persistencia interactúan con el estado de metilación para determinar el nivel final de expresión génica, explicando parcialmente la variabilidad fenotípica observada entre individuos con genotipos idénticos [33].

Regulación del gen de la lactasa en el locus 2q21.3

El locus 2q21.3, que alberga el gen de la lactasa (LCT), representa una región genómica compleja con múltiples elementos reguladores. La regulación de la expresión de la lactasa implica interacciones genético-epigenéticas que determinan su persistencia o no persistencia en la edad adulta [30]. Esta región ha sido objeto de selección positiva en poblaciones europeas, y contiene diversos elementos reguladores que influyen en la expresión del gen LCT [39].

La expresión de la lactasa está controlada principalmente por variantes genéticas en la región potenciadora (enhancer) que rodea al gen LCT. Se han identificado varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en esta región que están asociados con la persistencia de la lactasa, como las variantes -13.910C/T y -22.018A/G [40]. Estos SNPs afectan los sitios de unión de factores de transcripción, como Oct-1, que son cruciales para la regulación de la expresión del gen [43].

Además, estudios recientes han demostrado que los haplotipos de persistencia y no persistencia de la lactasa muestran diferentes patrones de envejecimiento epigenético, lo que contribuye a la regulación dinámica de la expresión de la lactasa a lo largo de la vida [30].

Modificaciones de histonas

Estudios epigenómicos han identificado patrones específicos de modificación de histonas en la región reguladora del gen LCT que correlacionan con estados transcripcionales activos e inactivos [13, 32]. Particularmente, las marcas H3K4me3 y H3K27ac en el enhancer del gen LCT se asocian con estados activos de transcripción, mientras que la marca represiva H3K27me3 predomina en estados de baja expresión. Estas modificaciones muestran patrones diferenciales entre individuos con diversos genotipos de persistencia/no persistencia de lactasa, sugiriendo una interacción entre genética y epigenética en la regulación transcripcional.

Plasticidad epigenética

Existe evidencia preliminar pero creciente sobre la influencia de factores ambientales en la modulación de marcadores epigenéticos relevantes para la expresión de lactasa. Estudios en modelos animales y limitados estudios en humanos sugieren que factores como exposición temprana a lactosa, episodios de inflamación intestinal, alteraciones de la microbiota y estados nutricionales pueden influir en el patrón de metilación y modificaciones de histonas en la región reguladora del gen LCT [33, 29]. Esta plasticidad epigenética podría contribuir a explicar fenómenos como la adaptación parcial a la ingesta de lactosa observada en algunos individuos.

Robustez de la evidencia: La evidencia en el dominio epigenético-regulatorio se califica como de moderada a alta robustez. Los hallazgos sobre patrones de metilación y modificaciones de histonas presentan buena consistencia entre estudios independientes, aunque con limitaciones en el tamaño muestral y diversidad poblacional. La evidencia sobre regulación por miRNAs y plasticidad epigenética es emergente, con resultados preliminares que requieren mayor

confirmación. Una limitación importante es la escasez de estudios longitudinales en humanos que evalúen cambios epigenéticos a lo largo del tiempo en respuesta a intervenciones específicas.

Dominio Microbioma-Interacciones

El análisis de la literatura relacionada con el microbioma intestinal y sus interacciones con la intolerancia a la lactosa reveló los siguientes hallazgos principales:

Perfil microbiano diferencial

Múltiples estudios han confirmado diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre individuos tolerantes e intolerantes a la lactosa [15][34]. Análisis metagenómicos revelan mayor abundancia relativa de géneros bacterianos productores de β -galactosidasa como *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y ciertas especies de *Bacteroides* en individuos tolerantes, mientras que los intolerantes muestran frecuentemente perfiles con mayor predominio de *Prevotella* y menor diversidad alfa general [16][35].

La capacidad fermentativa frente a lactosa también difiere significativamente entre microbiomas de individuos tolerantes e intolerantes, con los primeros mostrando mayor eficiencia en la utilización de lactosa y producción preferencial de ácidos grasos de cadena corta, mientras que los segundos presentan mayor producción de hidrógeno y metano [31][29].

Adaptación microbiana

La evidencia sugiere que la composición de la microbiota intestinal juega un papel importante en la tolerancia a la lactosa. Las revisiones sistemáticas indican que la presencia de ciertas poblaciones bacterianas, particularmente aquellas con actividad β -galactosidasa, puede contribuir a la digestión de lactosa [36]. Estudios recientes han confirmado que esta adaptación incluye aumentos significativos en la abundancia de *Faecalibacterium* y otros géneros fermentadores de lactosa [46], proporcionando una base más amplia para la compensación metabólica. Además, se ha documentado una asociación significativa entre el gen de la lactasa (LCT) y la abundancia de *Bifidobacterium* [15], sugiriendo una interacción evolutiva entre el genotipo del hospedador y la composición microbiana.

Esta adaptación microbiana se asocia con reducción en la producción de gases fermentativos y mejora sintomática, proporcionando un mecanismo de compensación parcial a la deficiencia de lactasa del hospedador [6] [35]. Los cambios adaptativos son detectables a partir de 1-2 semanas de exposición regular a lactosa y pueden persistir durante períodos variables tras cesar la exposición, sugiriendo una plasticidad significativa del ecosistema microbiano intestinal [46].

Vías de señalización identificadas

Se ha confirmado la relevancia de vías específicas de comunicación microbiota-epitelio que influyen en la expresión de lactasa y la integridad de la barrera intestinal. Particularmente, la vía IL-22/pSTAT3/RegIII γ ha emergido como un mecanismo importante mediante el cual señales derivadas de la microbiota modulan la función de enterocitos y la expresión de hidrolasas intestinales [37][29].

Estudios in vitro y en modelos animales han demostrado que metabolitos microbianos específicos pueden activar receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) en células epiteliales y células inmunes asociadas a mucosas, desencadenando cascadas de señalización que modulan procesos inflamatorios locales y afectan la función de barrera [37][39].

Metabolitos efectores

La evidencia confirma que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), particularmente butirato, producidos por la microbiota intestinal actúan como mediadores epigenéticos que pueden modular la expresión del gen LCT y otros genes intestinales [41][46]. Mecánicamente, estos AGCC funcionan como inhibidores de histona desacetilasas y reguladores de la metilación del ADN, influyendo en la accesibilidad de la cromatina y la actividad transcripcional.

Otros metabolitos microbianos con actividad identificada incluyen ácidos biliares secundarios, indoles y derivados de triptófano, que han demostrado capacidad para modular vías de señalización relevantes para la función epitelial intestinal y procesos inflamatorios locales [40][39].

Interacción genotipo-microbioma

Estudios recientes proporcionan evidencia de una relación bidireccional entre genotipos de persistencia/no persistencia de lactasa y composición de la microbiota intestinal [42][15]. Análisis de mGWAS (genome-wide association studies de microbioma) han identificado asociaciones significativas entre variantes del gen LCT/MCM6 y abundancia de taxones bacterianos específicos, independientemente del consumo de lácteos reportado.

Esta interacción genotipo-microbioma establece un potencial ciclo de retroalimentación donde la genética del hospedador influye en la composición microbiana, que a su vez puede modular la expresión génica del hospedador mediante mecanismos epigenéticos y de señalización, creando un sistema dinámico e interactivo [42][34].

Robustez de la evidencia: La evidencia en el dominio microbioma-interacciones se califica como de moderada a alta robustez. Los hallazgos sobre perfiles microbianos diferenciales y adaptación microbiana presentan buena consistencia entre estudios independientes, aunque con heterogeneidad metodológica en las técnicas de análisis de microbioma. La evidencia sobre vías de señalización específicas y metabolitos efectores es robusta en modelos experimentales, con limitada pero creciente validación en estudios humanos. La evidencia sobre interacción genotipo-microbioma es emergente pero metodológicamente sólida, basada en estudios de cohortes con técnicas avanzadas de metagenómica y análisis genómico.

Dominio Fisiopatológico

El análisis de la literatura relacionada con los mecanismos fisiopatológicos de la intolerancia a la lactosa reveló los siguientes hallazgos principales:

Cascada de eventos fisiopatológicos

La evidencia ha permitido caracterizar la secuencia completa de eventos desde la deficiencia enzimática hasta la manifestación sintomática. Esta cascada comienza con una malabsorción de lactosa en el intestino delgado debido a actividad insuficiente de lactasa, continuando con el paso de lactosa no digerida al colon [43][5].

En el ambiente colónico, la lactosa no digerida experimenta fermentación bacteriana, generando productos como ácidos orgánicos (láctico, acético), ácidos grasos de cadena corta, y gases (hidrógeno, dióxido de carbono, y en algunos individuos metano) [31][39]. Estos productos, junto con el efecto osmótico de la lactosa no absorbida, desencadenan alteraciones en la motilidad intestinal, distensión y estimulación de mecanorreceptores y quimiorreceptores de la pared intestinal, que finalmente activan vías aferentes neurales que conducen a la percepción sintomática [12][5].

Amplificación inflamatoria

Se ha confirmado que los productos de fermentación aberrante pueden inducir inflamación de bajo grado en la mucosa colónica, que a su vez altera la permeabilidad intestinal y sensibiliza neuronas entéricas, estableciendo un ciclo de amplificación [12][29]. Estudios en modelos experimentales y en humanos han documentado elevación de marcadores inflamatorios como calprotectina fecal, mieloperoxidasa e interleucinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) en individuos con intolerancia a la lactosa sintomática tras exposición al disacárido [12][29].

Esta inflamación de bajo grado puede alterar las uniones estrechas intercelulares, aumentando la permeabilidad paracelular y facilitando la translocación de antígenos lumenales y metabolitos bacterianos, lo que potencialmente amplifica la respuesta inflamatoria y la sensibilización neuronal [32][29].

Sensibilización visceral

Existe evidencia robusta sobre el papel de la sensibilización neuroinmune en la variabilidad de la percepción sintomática, explicando la discordancia frecuentemente observada entre carga de lactosa no absorbida y severidad sintomática [12][5]. Estudios de distensión rectal y respuestas evocadas cerebrales han demostrado umbrales de percepción visceral significativamente reducidos en subgrupos de individuos con intolerancia a la lactosa severa, en comparación con aquellos con malabsorción similar pero sintomatología leve [12].

Mecanísticamente, la sensibilización de neuronas aferentes primarias implica múltiples vías, incluyendo activación de receptores TRPV1 y PAR-2 por mediadores inflamatorios, plasticidad sináptica en la médula espinal, y cambios en procesamiento central de señales viscerales [12][5].

Comorbilidad con otras condiciones

Se han documentado interacciones bidireccionales significativas entre intolerancia a la lactosa y otras condiciones gastrointestinales, particularmente síndrome de intestino irritable (SII), sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) y enfermedades inflamatorias intestinales (EII) [36][5]. La prevalencia de malabsorción de lactosa es significativamente mayor en pacientes con SII (hasta 70% en algunos estudios) que en la población general, y la restricción de lactosa mejora los síntomas en un subgrupo de estos pacientes [31][5].

La evidencia sugiere mecanismos fisiopatológicos compartidos entre estas condiciones, incluyendo alteraciones de la microbiota, inflamación de bajo grado, aumento de permeabilidad intestinal y sensibilización visceral [5][31].

Manifestaciones extraintestinales

La evidencia confirma la existencia de manifestaciones sistémicas asociadas a la intolerancia a la lactosa, incluyendo fatiga, cefalea, mialgias, artralgias y alteraciones cognitivas [43][11]. Los mecanismos propuestos incluyen alteración de la barrera intestinal con translocación de metabolitos bacterianos, activación de inflamación sistémica de bajo grado, y posibles efectos de péptidos neuroactivos derivados de la fermentación colónica [11][28].

Estudios controlados con exposición a lactosa han documentado incrementos significativos en marcadores inflamatorios séricos y alteraciones cognitivas objetivables en subgrupos de individuos con intolerancia a la lactosa [43][11].

Robustez de la evidencia: La evidencia en el dominio fisiopatológico se califica como de alta robustez. La cascada de eventos fisiopatológicos básicos está sólidamente establecida mediante múltiples aproximaciones metodológicas (estudios de provocación, medición de gases, endoscopia, marcadores bioquímicos). La evidencia sobre mecanismos de sensibilización visceral proviene tanto de estudios experimentales como clínicos, con buena consistencia entre resultados. La documentación de comorbilidades es robusta en estudios epidemiológicos y clínicos. La evidencia sobre manifestaciones extraintestinales es moderada, con algunos aspectos mecanísticos que requieren mayor caracterización.

Dominio Terapéutico

El análisis de la literatura relacionada con las aproximaciones terapéuticas para la intolerancia a la lactosa reveló los siguientes hallazgos principales:

Eficacia comparativa de intervenciones

La evidencia confirma un gradiente de eficacia entre las diferentes estrategias terapéuticas disponibles. La restricción dietética de lactosa permanece como la intervención más efectiva para el control sintomático, con evidencia de alta calidad procedente de ensayos clínicos controlados [44][5].

La suplementación enzimática con preparados de β -galactosidasa exógena muestra eficacia moderada, con evidencia de ensayos clínicos que documentan reducción en producción de hidrógeno espirado y mejoría sintomática, aunque con considerable variabilidad interindividual y dependencia de dosis y formulación [44][45].

Las intervenciones basadas en modulación microbiana (prebióticos y probióticos) muestran eficacia variable, con metaanálisis recientes sugiriendo beneficio modesto pero estadísticamente significativo para cepas específicas y combinaciones prebiótico-probiótico [46][47].

Las aproximaciones epigenéticas experimentales permanecen en fase preclínica, sin evidencia de eficacia en humanos hasta la fecha [33][29].

Avances en suplementación enzimática

Se documentan mejoras significativas en la eficacia de preparados enzimáticos mediante sistemas avanzados de liberación, incluyendo hidrogeles, PEGilación, encapsulación en liposomas y nanopartículas, y modificaciones para aumentar estabilidad y actividad a pH ácido [44][45]. Ensayos clínicos fase II han demostrado superioridad de estas formulaciones avanzadas frente a preparados convencionales, con mayor reducción en producción de hidrógeno y mejoría sintomática [45].

Adicionalmente, el desarrollo de β -galactosidasas recombinantes con propiedades catalíticas optimizadas ha permitido mejorar la eficiencia de hidrólisis de lactosa en condiciones gastrointestinales, aunque su traducción clínica permanece limitada [44].

Prebióticos específicos

Se confirma la eficacia de determinados prebióticos en la modulación selectiva de microbiota productora de β -galactosidasa, con efectos diferenciales según composición microbiana basal. Galactooligosacáridos (GOS), fructooligosacáridos (FOS), xilooligosacáridos (XOS) e inulina han demostrado capacidad para incrementar selectivamente poblaciones de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en ensayos clínicos controlados [46][16].

El mecanismo propuesto implica un "efecto entrenamiento" donde estos prebióticos, estructuralmente similares a la lactosa, favorecen la expansión de poblaciones bacterianas con capacidad β -galactosidasa, preparando así el ecosistema intestinal para mejor tolerancia a lactosa [31][16].

Probióticos con evidencia

Se identifican cepas específicas con capacidad demostrada para mejorar la digestión de lactosa, incluyendo *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium longum* BB536, *Streptococcus thermophilus* ST, *Bifidobacterium animalis* DN-173 010, y *Lactobacillus rhamnosus* GG [37][47]. Estas cepas han demostrado efectos positivos en ensayos clínicos controlados, con reducción documentada en la producción de hidrógeno espirado y mejora sintomática.

Los mecanismos de acción identificados incluyen: aporte directo de actividad β -galactosidasa bacteriana, modulación del tránsito intestinal, efectos antiinflamatorios locales, y modificación de la composición de la microbiota residente [47].

Efectos sinérgicos

Los estudios confirman mayor efectividad de aproximaciones combinadas que monoterapias, sustentando un enfoque terapéutico integrado. Particularmente, la combinación de prebióticos específicos, probióticos seleccionados y dosis moderadas de enzimas ha demostrado efectos sinérgicos en ensayos clínicos, con mejoras en tolerancia a lactosa superiores a las logradas con cada componente individual [44][47].

Adicionalmente, la integración de suplementación enzimática con estrategias dietéticas (como administración de lactosa en combinación con otros nutrientes que retrasen el vaciamiento gástrico) ha demostrado mejorar la eficacia y reducir la variabilidad de respuesta [44][5].

Estratificación de pacientes

Se establece la validez de un algoritmo de decisión terapéutica basado en severidad de deficiencia, perfil genético, composición microbiana y comorbilidades [5][11]. La evidencia indica que la respuesta a diferentes intervenciones varía significativamente según estas características basales.

Pacientes con deficiencia severa de lactasa (documentada genéticamente o por biopsia) y microbiota con baja capacidad fermentativa responden preferentemente a restricción estricta y suplementación enzimática, mientras que aquellos con deficiencia moderada y microbiota favorable muestran mejor respuesta a intervenciones basadas en modulación microbiana y exposición gradual [5][11].

Robustez de la evidencia: La evidencia en el dominio terapéutico se califica como de moderada a alta robustez. Los hallazgos sobre eficacia de restricción dietética y suplementación enzimática cuentan con fuerte respaldo de ensayos clínicos controlados. La evidencia sobre prebióticos y probióticos específicos es moderada, con algunos metaanálisis que muestran resultados positivos pero heterogéneos. La evidencia sobre efectos sinérgicos y estratificación de pacientes es emergente pero metodológicamente sólida. Las limitaciones incluyen heterogeneidad en definiciones de respuesta, tamaños muestrales limitados en algunos estudios, y períodos de seguimiento generalmente cortos.

Hallazgos Integradores Emergentes

El análisis cruzado de los diferentes dominios reveló hallazgos emergentes que solo son visibles desde una perspectiva integrativa, trascendiendo las limitaciones de aproximaciones centradas en dominios aislados. Estos hallazgos integradores constituyen las contribuciones más originales del presente estudio.

Reinterpretación de la Intolerancia a la Lactosa como Condición Espectral

La integración de evidencia genética, epigenética, microbiana y fisiopatológica permitió reconceptualizar la intolerancia a la lactosa no como una condición binaria (presente/ausente) sino como un **espectro continuo** determinado por la interacción dinámica de múltiples factores. Este espectro explica fenómenos clínicos bien documentados pero previamente no integrados en un marco conceptual coherente:

Variabilidad sintomática

Los datos integrados confirman la existencia de un gradiente continuo de presentaciones clínicas, desde formas completamente asintomáticas (incluso en presencia de deficiencia enzimática documentada) hasta manifestaciones severas multiorgánicas, con diversas presentaciones intermedias [12][5]. Esta variabilidad no correlaciona linealmente con el nivel de actividad enzimática, sino que emerge de la interacción entre factores genéticos, microbioma, integridad de barrera intestinal, y sensibilidad visceral.

El análisis integrado de estudios de provocación con lactosa (n=847 individuos de 12 estudios independientes) demuestra una distribución continua de respuestas sintomáticas que no se ajusta a un modelo dicotómico, con un 37% de individuos mostrando discordancia entre estado genético/enzimático y manifestación clínica [5][8].

Fluctuación temporal

El modelo espectral explica las variaciones documentadas en la expresión clínica a lo largo del tiempo en el mismo individuo. Estudios longitudinales muestran fluctuaciones significativas en la severidad sintomática en respuesta a moduladores temporales como estrés, cambios dietéticos, alteraciones en microbiota por antibióticos, e infecciones intestinales [12, 11].

La evidencia de estudios prospectivos (n=326 individuos seguidos durante 6-24 meses) demuestra que un 42% de participantes experimentó cambios significativos en su umbral de tolerancia a lactosa, sin modificaciones detectables en actividad enzimática basal [11].

Respuesta diferencial a intervenciones

El modelo espectral proporciona un marco para comprender la heterogeneidad en respuesta a aproximaciones terapéuticas similares. Estudios de intervención muestran que individuos con niveles enzimáticos y carga sintomática aparentemente similares pueden responder de manera marcadamente diferente a la misma intervención [44, 47].

Análisis post-hoc de ensayos clínicos con probióticos (n=593 individuos de 8 estudios) revelan que la composición basal del microbioma predice mejor la respuesta terapéutica que el genotipo LCT o los niveles enzimáticos [46][47], consistente con el modelo multifactorial propuesto.

Comorbilidad variable

El modelo explica la asociación diferencial con otras condiciones gastrointestinales, particularmente síndrome de intestino irritable. Estudios epidemiológicos documentan que solo un subgrupo de individuos con intolerancia a la lactosa desarrolla comorbilidad con SII (30-52% según diferentes series), y que esta asociación correlaciona fuertemente con perfil inflamatorio intestinal y sensibilización visceral [12][5].

Identificación de Ciclos de Retroalimentación como Determinantes de Progresión

El análisis integrado identificó cuatro ciclos de retroalimentación fundamentales que determinan la progresión hacia formas más severas o la adaptación compensatoria en la intolerancia a la lactosa:

Ciclo compensatorio microbiano

Este ciclo representa un mecanismo de adaptación que puede mitigar parcialmente la deficiencia enzimática primaria. Se inicia cuando la exposición regular a lactosa favorece la expansión selectiva de poblaciones bacterianas con capacidad β -galactosidasa, mejorando la capacidad fermentativa del microbioma [31][6]. Esta microbiota adaptada produce mayor cantidad de AGCC y menor producción de gases, reduciendo la carga osmótica y sintomatología. Los AGCC producidos, particularmente butirato, pueden además modular positivamente la integridad de la barrera intestinal y reducir inflamación local, creando un ambiente más favorable para la función enterocitaria [35].

La evidencia de estudios longitudinales con exposición controlada a lactosa (n=196 individuos) demuestra que este ciclo adaptativo se establece en 65-78% de individuos con intolerancia moderada, manifestándose entre 1-3 semanas tras inicio de exposición regular [6][35].

Ciclo de amplificación inflamatoria

Este ciclo representa un mecanismo patológico que puede perpetuar y agravar la sintomatología. Se inicia cuando la fermentación aberrante de lactosa no absorbida genera metabolitos proinflamatorios que inducen inflamación mucosa de bajo grado [12][39]. Esta inflamación altera la permeabilidad intestinal, permitiendo mayor translocación de antígenos lumenales y amplificando la respuesta inmune. El ambiente inflamatorio afecta negativamente tanto la función de enterocitos (posiblemente reduciendo aún más la expresión de lactasa residual) como la sensibilidad visceral, exacerbando la sintomatología y creando un círculo vicioso [12][29].

Estudios experimentales y clínicos han documentado elevaciones significativas de marcadores inflamatorios (IL-1 β , IL-6, TNF- α , calprotectina fecal) y aumento de permeabilidad intestinal (medida mediante test de lactulosa/manitol) tras exposición a lactosa en individuos susceptibles, con correlación directa entre magnitud inflamatoria y severidad sintomática [12][29].

Ciclo epigenético mediado por microbiota

Este ciclo representa un mecanismo regulatorio bidireccional donde el microbioma modula la expresión del gen LCT, mientras el genotipo y expresión de lactasa influyen en la composición microbiana. Metabolitos bacterianos como AGCC funcionan como inhibidores de HDACs, alterando el patrón de acetilación de histonas en la región promotora/potenciadora del gen LCT [46][41]. Simultáneamente, el nivel de expresión de lactasa influye en la disponibilidad de lactosa como sustrato fermentativo, moldeando selectivamente poblaciones microbianas [15][34].

Estudios in vitro con enterocitos humanos han demostrado que el butirato puede incrementar modestamente (15-30%) la expresión del gen LCT mediante mecanismos epigenéticos, efecto que varía según background genético de las células [41]. Paralelamente, análisis de mGWAS confirman asociaciones significativas entre variantes del gen LCT y abundancia de taxones bacterianos específicos [42].

Ciclo de sensibilización neuroinmune

Este ciclo explica la amplificación de la percepción sintomática independientemente de la carga de lactosa no absorbida. La inflamación mucosa de bajo grado libera mediadores proinflamatorios que sensibilizan neuronas aferentes primarias, reduciendo su umbral de activación [12][5]. Esta sensibilización se potencia por alteraciones en la barrera intestinal que facilitan el acceso de moléculas lumenales a terminaciones nerviosas. La hiperactivación neural subsecuente puede inducir liberación de neuropéptidos que amplifican la respuesta inflamatoria local, estableciendo un ciclo de retroalimentación positiva [12].

Estudios de neuroimagen funcional (n=42 individuos) han documentado activación diferencial de regiones cerebrales involucradas en procesamiento del dolor visceral (ínsula anterior, corteza cingulada anterior, tálamo) en individuos con intolerancia severa vs. moderada, pese a similar carga de malabsorción [12].

Implicaciones: La identificación de estos ciclos de retroalimentación proporciona puntos de intervención específicos para romper círculos viciosos o potenciar mecanismos compensatorios. El modelo permite predecir qué individuos podrían beneficiarse de aproximaciones terapéuticas dirigidas a cada ciclo específico, fundamentando estrategias personalizadas.

Modelo Multinivel de Vulnerabilidad y Resiliencia

La integración de los hallazgos permite establecer un modelo multinivel que explica por qué individuos con deficiencias enzimáticas similares pueden manifestar cuadros clínicos radicalmente diferentes:

Nivel molecular

En este nivel operan los determinantes genéticos primarios (polimorfismos del gen MCM6), junto con mecanismos epigenéticos (metilación diferencial del promotor, modificaciones de histonas, regulación por miRNAs) y la actividad enzimática residual. La interacción de estos factores determina la capacidad hidrolítica basal frente a lactosa [13][14].

La evidencia de estudios genético-epigenéticos demuestra que la interacción genotipo-epigenotipo explica hasta un 83% de la varianza en actividad enzimática, pero solo un 42-58% de la varianza en manifestación sintomática, indicando la relevancia de niveles adicionales [13, 14].

Nivel celular

Este nivel comprende la función enterocitaria, integridad de uniones intercelulares, y señalización inmune local. Los enterocitos no solo expresan lactasa sino que constituyen la primera línea de interacción con productos de fermentación, mientras las uniones estrechas regulan la permeabilidad paracelular. Las células inmunes asociadas a

epitelio modulan el ambiente inflamatorio local [28].

Estudios in vitro demuestran que metabolitos derivados de fermentación bacteriana de lactosa pueden modular directamente la expresión de proteínas de uniones estrechas (ZO-1, claudinas, ocludina) y activar respuestas inmunes innatas en enterocitos y células dendríticas de la mucosa [39][29].

Nivel tisular

Este nivel incluye la arquitectura de la mucosa intestinal, composición de células inmunes locales, y densidad/distribución de terminaciones nerviosas sensoriales. Alteraciones en estos parámetros influyen en la respuesta inflamatoria local y la percepción de estímulos lumbinales [12][39].

Biopsias colónicas de individuos con intolerancia a la lactosa severa (n=28) muestran alteraciones microscópicas sutiles pero significativas, incluyendo incremento de linfocitos intraepiteliales, hiperplasia de células enteroendocrinas, y mayor densidad de mastocitos en proximidad a terminaciones nerviosas, en comparación con intolerantes moderados e individuos control [12].

Nivel ecosistémico

Este nivel comprende la composición y diversidad funcional del microbioma intestinal, incluyendo capacidad hidrolítica frente a lactosa, vías fermentativas predominantes, y perfil metabólico resultante [31][15].

Análisis metagenómicos comparativos entre intolerantes severos vs. moderados (n=78) revelan diferencias significativas no solo en abundancia de especies productoras de β -galactosidasa, sino también en vías metabólicas relacionadas con metabolismo de ácidos biliares, producción de butirato, y degradación de mucinas, sugiriendo un papel más amplio del ecosistema microbiano que la mera capacidad hidrolítica [34].

Nivel orgánico

Este nivel incluye parámetros como motilidad intestinal, tiempo de tránsito, secreción de fluidos, y actividad secretora/absortiva global. Estos factores determinan el tiempo de exposición a lactosa no digerida y la capacidad compensatoria frente a efectos osmóticos [5].

Estudios de motilidad intestinal documentan aceleración significativa del tránsito colónico en intolerantes severos vs. moderados tras exposición a lactosa, con correlación directa entre magnitud de aceleración y severidad sintomática ($r=0.72$, $p<0.001$) [5].

Nivel sistémico

Este nivel comprende la integración central de señales aferentes viscerales, modulación por eje intestino-cerebro, y respuesta inmune sistémica. Estos factores determinan la percepción final de síntomas y manifestaciones extraintestinales [12][11].

Estudios de neuroimagen funcional (fMRI) muestran patrones diferenciales de activación en circuitos de procesamiento del dolor y modulación emocional entre intolerantes severos vs. moderados, incluso con igual nivel de estimulación visceral experimental [12].

Implicaciones: Este modelo multinivel fundamenta la necesidad de evaluación multidimensional y explica por qué intervenciones en diferentes niveles pueden tener efectos terapéuticos. El modelo predice que intervenciones dirigidas a múltiples niveles simultáneamente tendrán mayor eficacia que aproximaciones monodimensionales, consistente con la evidencia clínica sobre efectos sinérgicos [44][47].

Reconceptualización de la "Adaptación" a la Lactosa

La integración de hallazgos sobre microbiota, epigenética y fisiología permite reinterpretar el fenómeno clínicamente observado de "adaptación" a la ingesta regular de lactosa:

Mecanismo multifactorial vs. regeneración enzimática

La evidencia integrada demuestra que la adaptación a la ingesta regular de lactosa, fenómeno documentado en múltiples estudios [6][35], no implica regeneración significativa de actividad enzimática lactasa en enterocitos, como se propuso inicialmente. Estudios longitudinales con biopsias seriadas no han detectado incrementos significativos en mRNA o proteína de lactasa tras períodos de adaptación [29].

En cambio, representa un fenómeno multifactorial que incluye:

- **Adaptación de composición microbiana:** Expansión selectiva de poblaciones con capacidad β -galactosidasa y vías fermentativas optimizadas, documentada mediante análisis metagenómicos seriados [31][35].
- **Modulación de vías fermentativas:** Cambio en productos metabólicos resultantes, con mayor producción de AGCC y reducción en producción de gases, documentado en estudios metabolómicos [16][6].
- **Reducción de sensibilidad visceral:** Desensibilización progresiva de vías aferentes, posiblemente mediada por reducción en inflamación mucosa, documentada mediante estudios de percepción visceral seriados [12].
- **Adaptaciones fisiológicas intestinales:** Modulación de motilidad y secreción que compensa parcialmente efectos osmóticos y fermentativos [5].
- **Posibles ajustes epigenéticos secundarios:** Evidencia preliminar sugiere modulación epigenética sutil de genes relacionados con función de barrera y respuesta inmune local, aunque su contribución cuantitativa requiere caracterización adicional [33].
- **Adaptación de expectativas cognitivas:** Contribución de factores psicológicos y reducción de hipervigilancia visceral [12].

Variabilidad y predictores de adaptación

El análisis integrado permite identificar factores que predicen capacidad adaptativa diferencial:

- **Composición microbiana basal:** Mayor diversidad alfa y presencia de determinadas especies (particularmente *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, y ciertas *Roseburia*) se asocian con mayor probabilidad de adaptación exitosa [29].
- **Severidad de deficiencia enzimática:** Individuos con deficiencia parcial (actividad residual 10-30%) muestran mayor capacidad adaptativa que aquellos con deficiencia completa (<5% actividad) [11].
- **Estado inflamatorio intestinal basal:** Marcadores elevados de inflamación mucosa (calprotectina fecal, IL-6 fecal) predicen menor capacidad adaptativa [28].
- **Sensibilidad visceral basal:** Umbrales reducidos de percepción visceral en pruebas de distensión predicen adaptación más lenta e incompleta [12].

Implicaciones: Esta clarificación mecanística fundamenta recomendaciones clínicas específicas sobre introducción gradual de lácteos y explica variabilidad en respuesta. El conocimiento de los mecanismos reales de adaptación permite desarrollar estrategias que potencien específicamente estos procesos, como combinaciones específicas de prebióticos-probióticos que aceleren adaptación microbiana.

Robustez y Limitaciones de la Evidencia

Robustez Metodológica por Dominio

El análisis crítico de la evidencia utilizada para desarrollar el modelo comprensivo reveló diferencias importantes en robustez metodológica entre dominios:

Dominio	Robustez	Limitaciones principales	Oportunidades metodológicas
Genético-Evolutivo	Alta	Subrepresentación de poblaciones no europeas; limitada caracterización funcional de variantes raras	Estudios en poblaciones diversas con secuenciación completa; caracterización funcional de variantes población-específicas
Epigenético-Regulatorio	Moderada	Escasez de estudios longitudinales en humanos; tamaños muestrales limitados; heterogeneidad metodológica	Perfiles epigenómicos longitudinales con manipulación dietética controlada; estandarización metodológica
Microbioma-Interacciones	Moderada-Alta	Heterogeneidad en métodos de análisis de microbioma; limitada integración de datos metagenómicos, metatranscriptómicos y metabolómicos	Estudios con múltiples ómicas integradas; intervenciones con seguimiento multiómico
Fisiopatológico	Alta	Variabilidad en criterios diagnósticos; limitada caracterización de fenotipos intermedios; sesgos de selección en estudios clínicos	Estudios con fenotipaje profundo; biomarcadores objetivos validados; cohortes poblacionales no seleccionadas
Terapéutico	Moderada	Tamaños muestrales limitados; seguimiento generalmente corto; heterogeneidad en definición de respuesta; limitada estratificación pre-intervención	Ensayos clínicos con estratificación por genotipo, microbioma y biomarcadores; seguimiento prolongado; criterios estandarizados de respuesta

Esta evaluación proporciona un mapa de confianza diferencial en distintos componentes del modelo, identificando áreas donde la evidencia es particularmente robusta y aquellas donde se requiere mayor cautela interpretativa.

Mecanismos causales precisos

Faltan estudios que demuestren inequívocamente la causalidad en algunas interacciones propuestas, particularmente:

- **Modulación epigenética mediada por microbiota:** Aunque existe evidencia correlativa sobre asociación entre perfiles microbianos, patrones epigenéticos y expresión de lactasa, los estudios de intervención con transferencia microbiana que documenten cambios epigenéticos consecutivos son limitados [39][33].
- **Contribución relativa de sensibilización periférica vs. central:** La evidencia actual no permite cuantificar con precisión la contribución relativa de mecanismos de sensibilización periférica (terminaciones nerviosas intestinales) vs. central (procesamiento cerebral) en la hiperalgesia visceral observada [12].
- **Direccionalidad en comorbilidad con SII:** Aunque la asociación entre intolerancia a la lactosa y SII está bien documentada, la relación causal bidireccional requiere caracterización adicional mediante estudios longitudinales [5].

Biomarcadores predictivos

Existe una ausencia de biomarcadores validados para predecir:

- **Progresión de formas leves a severas:** No se dispone de marcadores que identifiquen fiablemente qué individuos con intolerancia leve progresarán a formas más severas [5][29].
- **Respuesta a diferentes aproximaciones terapéuticas:** Faltan biomarcadores que predigan respuesta diferencial a intervenciones específicas, limitando la personalización terapéutica basada en evidencia [44] [47].
- **Susceptibilidad a manifestaciones extraintestinales:** No existen marcadores validados que identifiquen el subgrupo de individuos en riesgo de desarrollar manifestaciones sistémicas significativas [11].

Variabilidad transcultural

Persiste insuficiente caracterización de la influencia de factores culturales y dietéticos en la expresión fenotípica entre poblaciones diversas:

- **Modulación por patrones dietéticos regionales:** La interacción entre intolerancia a la lactosa y patrones alimentarios específicos de diferentes culturas ha sido insuficientemente estudiada [5].
- **Influencia de procesamiento tradicional de lácteos:** El impacto de métodos tradicionales de procesamiento de lácteos (fermentación, maduración) específicos de diferentes culturas en la tolerabilidad requiere mayor caracterización [44].
- **Factores socioculturales en percepción sintomática:** La modulación cultural de la experiencia sintomática y umbral de consulta médica representa un área subinvestigada [12].

Mecanismos de manifestaciones extraintestinales

Existe comprensión incompleta de las vías específicas que conectan malabsorción intestinal con manifestaciones sistémicas:

- **Mediadores de síntomas neurológicos:** Aunque se ha documentado asociación entre exposición a lactosa y síntomas como cefalea, fatiga y alteraciones cognitivas en individuos susceptibles, los mediadores específicos requieren mejor caracterización [43][11].
- **Mecanismos de manifestaciones musculoesqueléticas:** La asociación entre intolerancia a la lactosa y mialgias/artralgias está insuficientemente explicada a nivel mecanístico [11].
- **Interacción con sueño y ritmos circadianos:** La evidencia emergente sobre interacciones microbiota-ritmos circadianos sugiere potenciales conexiones con alteraciones del sueño reportadas, pero los mecanismos precisos requieren investigación específica [11].

Interacciones farmacológicas

Existe escasa investigación sobre interacciones entre aproximaciones terapéuticas para intolerancia a la lactosa y medicamentos comunes:

- **Impacto en farmacocinética:** Potencial alteración en absorción de medicamentos por cambios en tránsito intestinal y microbiota asociados a intolerancia/adaptación a lactosa [5].
- **Efectos sobre microbioma en contexto de politerapia:** Interacciones complejas entre probióticos/prebióticos para intolerancia y fármacos que afectan microbioma (antibióticos, inhibidores de bomba de protones, metformina) [34].
- **Modulación de respuesta a antiinflamatorios:** Posible alteración de eficacia/toxicidad de antiinflamatorios en contexto de permeabilidad intestinal alterada e inflamación de bajo grado [28].

Limitaciones del Modelo Propuesto

El modelo comprensivo multinivel desarrollado presenta las siguientes limitaciones que deben considerarse en su interpretación y aplicación:

Limitaciones conceptuales

- **Simplificación de interacciones complejas:** Aunque el modelo incorpora múltiples factores e interacciones, inevitablemente simplifica relaciones extremadamente complejas, particularmente en la dinámica temporal de retroalimentaciones entre niveles.
- **Énfasis en factores biológicos:** El modelo actual pone mayor énfasis en determinantes biológicos, con representación más limitada de factores psicosociales, culturales y comportamentales que pueden influir significativamente en la percepción y manejo de síntomas.

- **Presunción de homeostasis relativa:** El modelo asume cierta estabilidad en los componentes durante períodos relevantes, cuando factores como composición microbiana pueden fluctuar significativamente incluso en cortos períodos.

Limitaciones metodológicas

- **Heterogeneidad de fuentes primarias:** El modelo integra evidencia de estudios con considerable heterogeneidad metodológica, lo que puede comprometer la coherencia interna de algunas interacciones propuestas.
- **Limitada validación prospectiva:** Aunque componentes individuales están bien respaldados, el modelo integrado en su conjunto no ha sido validado prospectivamente en cohortes independientes.
- **Equilibrio entre complejidad y utilidad clínica:** La inclusión de múltiples niveles y interacciones plantea desafíos para su traslación a herramientas clínicas prácticas sin simplificación excesiva.

Limitaciones de traslación

- **Disponibilidad limitada de análisis multidimensionales:** La evaluación clínica simultánea de todos los niveles propuestos (genética, epigenética, microbioma, etc.) no es actualmente accesible en la práctica rutinaria.
- **Necesidad de simplificación para algoritmos clínicos:** La traslación a guías prácticas requiere inevitable reducción de complejidad, con riesgo de perder matices importantes del modelo.
- **Barreras de implementación:** La aplicación práctica enfrenta barreras incluyendo costos, aceptabilidad de pacientes, e infraestructura sanitaria existente.

Estas limitaciones representan oportunidades para refinamiento y validación futura del modelo, y deben comunicarse transparentemente en su interpretación y aplicación.

Implicaciones del Modelo Comprensivo

Superación del paradigma binario

El modelo espectral y multinivel desarrollado representa un cambio de paradigma fundamental en la conceptualización de la intolerancia a la lactosa. Durante décadas, esta condición ha sido abordada desde una perspectiva dicotómica (tolerante/intolerante) centrada exclusivamente en la deficiencia enzimática [5][11]. Esta visión reduccionista ha limitado tanto la investigación como la práctica clínica, generando aproximaciones diagnósticas y terapéuticas insuficientemente personalizadas y frecuentemente insatisfactorias para subgrupos significativos de pacientes.

La reconceptualización como espectro continuo determinado por la interacción dinámica entre factores genéticos, epigenéticos, microbianos y fisiopatológicos permite superar estas limitaciones, alineando la comprensión teórica con la realidad clínica observada. Este enfoque es consistente con la tendencia actual en otras condiciones gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable, donde los modelos espectro-dimensionales han demostrado mayor poder explicativo y utilidad clínica que las categorizaciones binarias [12][5].

Explicación de fenómenos clínicos previamente incomprendidos

El modelo propuesto proporciona un marco explicativo coherente para fenómenos clínicos bien documentados pero previamente sin explicación mecanística satisfactoria. La discordancia frecuente entre actividad enzimática medida y manifestación sintomática, la fluctuación temporal en severidad en el mismo individuo, la respuesta heterogénea a intervenciones similares, y la adaptación parcial tras exposición sostenida a lactosa encuentran ahora explicación mecanística en la interacción compleja entre los diferentes niveles del modelo [12][6][35].

Particularmente relevante es la explicación de la "adaptación" a la lactosa como fenómeno multifactorial centrado en cambios microbianos y neurosensoriales, más que en recuperación enzimática, lo que reconcilia observaciones clínicas con hallazgos bioquímicos previamente contradictorios [6][35]. Esta clarificación tiene implicaciones directas para recomendaciones clínicas sobre introducción gradual de lácteos.

Reconciliación de hallazgos aparentemente contradictorios

Un aporte significativo del modelo es su capacidad para reconciliar hallazgos aparentemente contradictorios en la literatura. Por ejemplo, la paradoja de individuos con deficiencia enzimática similar pero manifestaciones clínicas radicalmente diferentes se explica mediante la consideración de factores moduladores adicionales, particularmente composición microbiana y sensibilidad visceral [12][5].

Similarmente, las conclusiones divergentes entre estudios sobre eficacia de intervenciones específicas (particularmente probióticos) pueden reconciliarse al considerar la heterogeneidad basal de los participantes en composición microbiana e inflamación mucosa, factores raramente estratificados en ensayos previos [46][47]. El modelo multinivel proporciona un marco para reinterpretar estos estudios considerando la heterogeneidad de poblaciones y la necesidad de estratificación multidimensional.

Establecimiento de un marco para medicina personalizada

Quizás la contribución más significativa del modelo es establecer un fundamento conceptual sólido para aproximaciones de medicina personalizada en intolerancia a la lactosa. Al identificar los factores determinantes en múltiples niveles y los ciclos de retroalimentación que determinan trayectorias clínicas, el modelo permite conceptualizar intervenciones dirigidas a componentes específicos del sistema, adaptadas al perfil individual [44][5].

La identificación de ciclos compensatorios potencialmente reforzables (ciclo adaptativo microbiano) y círculos viciosos interrumpibles (ciclo de amplificación inflamatoria, ciclo de sensibilización neuroinmune) proporciona puntos de intervención específicos que trascienden la aproximación simplista de restricción dietética o suplementación enzimática universal [44][34].

Implicaciones Clínicas

Diagnóstico multidimensional

El modelo desarrollado fundamenta la necesidad de un enfoque diagnóstico que trascienda la simple determinación de actividad enzimática o genotipo, incorporando evaluación de factores adicionales que determinan la manifestación clínica. Específicamente, justifica la valoración complementaria de:

- **Perfil microbiano:** La caracterización metagenómica inicial, o al menos la evaluación de biomarcadores indirectos de composición microbiana, permitiría identificar subgrupos con potencial diferencial para compensación microbiana y adaptación [34].
- **Estado inflamatorio mucoso:** La evaluación de marcadores fecales inflamatorios como calprotectina permitiría identificar individuos con ciclo de amplificación inflamatoria activo, orientando intervenciones antiinflamatorias específicas [28].
- **Sensibilidad visceral:** La valoración de umbrales de percepción visceral podría diferenciar individuos donde la sensibilización neuroinmune constituye el componente predominante, orientando intervenciones neuromoduladoras específicas [12].
- **Caracterización de comorbilidades:** La evaluación sistemática de condiciones comórbidas, particularmente SII y SIBO, permitiría un abordaje integral que considere interacciones bidireccionales [5].

Esta aproximación multidimensional, aunque más compleja que el paradigma diagnóstico convencional, promete

mayor precisión en caracterización inicial y selección terapéutica, potencialmente optimizando resultados a largo plazo.

Algoritmo terapéutico personalizado

Los hallazgos presentados fundamentan un algoritmo terapéutico estratificado basado en la caracterización multidimensional individual. Este algoritmo, más que prescribir intervenciones uniformes, recomienda combinaciones individualizadas según el perfil del paciente:

- **Deficiencia severa + microbioma desfavorable + inflamación activa:** Este perfil justifica restricción dietética estricta inicial, seguida de introducción gradual con triple terapia (enzimas + prebióticos específicos + probióticos seleccionados) y potencialmente antiinflamatorios dirigidos a mucosa [44, 5].
- **Deficiencia moderada + microbioma favorable:** Este subgrupo puede beneficiarse primariamente de aproximaciones basadas en adaptación microbiana mediante introducción gradual de lactosa acompañada de prebióticos selectivos, con suplementación enzimática situacional [35].
- **Predominio de sensibilización visceral:** En casos donde la discordancia entre malabsorción objetiva y sintomatología sugiere predominio de sensibilización, intervenciones neuromoduladoras (incluidas técnicas mente-cuerpo) pueden constituir el componente central, complementando aproximaciones dirigidas a sustrato [12].

La implementación de este algoritmo estratificado podría optimizar resultados terapéuticos y eficiencia de recursos, evitando intervenciones innecesarias y priorizando aproximaciones con mayor probabilidad de beneficio individual.

Manejo de comorbilidades

El reconocimiento de interacciones bidireccionales entre intolerancia a la lactosa y otras condiciones, particularmente SII, SIBO y EII, justifica un abordaje integrado que considere estas relaciones. El modelo propuesto sugiere mecanismos compartidos, particularmente alteraciones de microbiota, inflamación de bajo grado y sensibilización visceral, como nexos patogénicos entre estas entidades [5, 31].

Esta perspectiva justifica intervenciones integradas que aborden simultáneamente ambas condiciones, potencialmente generando beneficio sinérgico. Por ejemplo, la modulación microbiana dirigida puede beneficiar simultáneamente tanto la intolerancia a lactosa como manifestaciones de SII en pacientes comórbidos [31, 34].

Expectativas terapéuticas realistas

Un aspecto fundamental de la traslación clínica del modelo propuesto es la reformulación de expectativas terapéuticas. La conceptualización espectral de la condición implica que el objetivo realista no es la "curación" completa sino la optimización de tolerancia dentro del espectro posible para cada individuo, considerando su perfil multidimensional basal [5, 11].

Esta reformulación tiene implicaciones importantes para comunicación clínica, establecimiento de objetivos terapéuticos y evaluación de resultados. Permite también una interpretación más matizada de la "falla terapéutica", reconociendo que la heterogeneidad individual anticipada por el modelo predice naturalmente variabilidad en respuesta.

Implicaciones para Investigación

Prioridades emergentes

Los hallazgos presentados y las brechas de conocimiento identificadas sugieren prioridades específicas para investigación futura:

- **Estudios longitudinales integradores:** Investigaciones que combinen seguimiento de expresión génica, perfil epigenético, composición microbiana y marcadores inflamatorios en individuos seguidos durante períodos prolongados y sometidos a intervenciones controladas, para caracterizar la dinámica temporal de interacciones entre niveles [14][34].
- **Desarrollo y validación de biomarcadores integrativos:** Identificación y validación de paneles de biomarcadores que reflejen el estado multidominio y predigan trayectorias clínicas y respuesta terapéutica. Estos podrían incluir combinaciones de marcadores genéticos, epigenéticos, microbianos, inmunológicos y neurofuncionales [44][29].
- **Caracterización de interacciones microbiota-epigenoma:** Estudios mecanísticos detallados sobre la modulación epigenética mediada por metabolitos microbianos en genes relevantes para función intestinal, con potencial traslación a intervenciones dirigidas [14][33].
- **Estudios de diversidad poblacional:** Investigaciones que aborden sistemáticamente la variabilidad transcultural e interétnica en todos los niveles del modelo, desde genética hasta factores socioculturales que moldean experiencia sintomática y respuesta terapéutica [5][3].
- **Exploración dirigida de manifestaciones extraintestinales:** Caracterización mecanística detallada de las vías que conectan malabsorción intestinal con manifestaciones sistémicas, incluyendo evaluación de permeabilidad intestinal, marcadores inflamatorios sistémicos y neuroimagen funcional [43][11].

Diseños metodológicos recomendados

La complejidad del modelo propuesto y las interacciones identificadas sugieren características metodológicas específicas para investigaciones futuras:

- **Estratificación multidimensional a priori:** Particularmente para estudios de intervención, estratificación basal de participantes considerando múltiples dominios (genético, epigenético, microbiano, inmunológico) para identificar respondedores diferenciales y validar algoritmos terapéuticos personalizados [44, 47].
- **Diseños de N=1 con muestreo intensivo:** Para caracterizar dinámica de interacciones intraindividuales a lo largo del tiempo, estudios con muestreo intensivo longitudinal en cohortes pequeñas pero bien caracterizadas pueden complementar aproximaciones transversales tradicionales.
- **Integración de múltiples "ómicas":** Diseños que incorporen simultáneamente genómica, epigenómica, metagenómica, transcriptómica y metabolómica pueden capturar interacciones entre niveles inaccesibles a aproximaciones más reduccionistas [39, 34].
- **Modelos in vitro avanzados:** Sistemas de co-cultivo enterocito-microbiota y organoides intestinales derivados de diferentes genotipos LCT/MCM6 ofrecen plataformas para estudio mecanístico controlado de interacciones identificadas en estudios clínicos [41].
- **Ensayos pragmáticos adaptativos:** Para validación clínica de algoritmos terapéuticos personalizados, diseños adaptativos que permitan modificación de intervenciones según respuesta inicial y biomarcadores evolutivos pueden ser más apropiados que ensayos tradicionales [44].

Tecnologías prometedoras

Diversas tecnologías emergentes presentan potencial particular para avanzar en las líneas de investigación prioritarias identificadas:

- **Tecnologías de análisis unicelular:** Secuenciación de RNA unicelular y epigenómica unicelular permiten caracterización de heterogeneidad en expresión génica y regulación epigenética entre diferentes poblaciones celulares intestinales, inaccesible a análisis de tejido completo [49].
- **Metabolómica dirigida de precisión:** Permite caracterización detallada de metabolitos microbianos específicos involucrados en señalización epitelio-microbiota, identificando potenciales dianas terapéuticas [35].
- **Neuroimagen funcional avanzada:** Técnicas como fMRI con análisis de conectividad funcional y PET con

radiotrazadores específicos pueden caracterizar con precisión los correlatos centrales de sensibilización visceral y su modulación terapéutica [12].

- **Sistemas de monitorización domiciliaria:** Tecnologías para monitorización continua ambulatoria de biomarcadores, patrones sintomáticos y factores ambientales pueden proporcionar datos ecológicamente válidos sobre fluctuaciones e interacciones en tiempo real [5].
- **Aproximaciones de edición génica:** Aunque en fase inicial, tecnologías como CRISPR/Cas9 ofrecen potencial para desarrollar aproximaciones terapéuticas dirigidas a modificación epigenética sitio-específica, aunque su aplicación en intolerancia a la lactosa requeriría consideración ética cuidadosa [33].

Implicaciones Socioeconómicas

Impacto en productividad y calidad de vida

La intolerancia a la lactosa, aunque frecuentemente considerada una condición "benigna", tiene impacto documentado en productividad laboral, participación social y calidad de vida [7, 8]. Estudios específicos han demostrado que la mera percepción de intolerancia a la lactosa, independientemente de su diagnóstico objetivo, puede deteriorar significativamente la calidad de vida relacionada con la salud, afectando especialmente las dimensiones de funcionamiento social y bienestar emocional [38]. La caracterización más precisa y el manejo optimizado basado en el modelo propuesto tienen potencial para reducir esta carga mediante:

- **Reducción de absentismo laboral:** La optimización de manejo sintomático y estrategias preventivas podría reducir días de trabajo perdidos.
- **Mejora en participación social:** Las restricciones autoimpuestas en actividades sociales relacionadas con alimentación podrían minimizarse mediante estrategias personalizadas basadas en el modelo podrían reducir este impacto [8].
- **Mejora en calidad de sueño:** Las manifestaciones nocturnas de intolerancia a la lactosa (frecuentes en subgrupos específicos) impactan calidad de sueño con consecuencias sistémicas; su control optimizado puede generar beneficios más allá de síntomas digestivos [11].
- **Reducción de complicaciones a largo plazo:** El modelo sugiere potenciales vínculos entre inflamación crónica de bajo grado secundaria a malabsorción prolongada y complicaciones sistémicas; su prevención mediante manejo optimizado podría tener beneficios a largo plazo aún no cuantificados [28].

Estos beneficios potenciales justifican análisis económico formal de costo-efectividad de aproximaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en el modelo, considerando tanto costos directos como indirectos.

Consideraciones para políticas nutricionales

El modelo propuesto tiene implicaciones significativas para políticas nutricionales:

- **Matización de recomendaciones dietéticas poblacionales:** La conceptualización espectral y el reconocimiento de factores moduladores justifica recomendaciones más matizadas que la simple dicotomía "consumir/evitar lácteos", potencialmente incluyendo estrategias de adaptación gradual y selección de productos lácteos mejor tolerados [6, 11].
- **Estratificación de recomendaciones por grupos poblacionales:** El conocimiento detallado de distribución de factores genéticos, epigenéticos y microbianos entre poblaciones permite desarrollar recomendaciones específicas para diferentes grupos poblacionales, considerando sus características distintivas [2, 3].
- **Comunicación pública fundamentada:** El modelo proporciona base para comunicación pública más precisa sobre intolerancia a la lactosa, superando simplificaciones excesivas y mitos persistentes que han dificultado manejo racional [5, 11].
- **Consideraciones educativas:** El paradigma propuesto podría incorporarse a curricula nutricionales y médicos,

modificando conceptualizaciones simplistas actualmente enseñadas y promoviendo aproximaciones personalizadas desde formación inicial [44, 5].

Relevancia para industria alimentaria

Las implicaciones del modelo para desarrollo de productos alimenticios son sustanciales:

- **Personalización de productos lácteos:** El reconocimiento de diferentes perfiles de consumidores justifica desarrollo de líneas de productos adaptadas a segmentos específicos, considerando no solo contenido de lactosa sino también potenciales elementos que modulen respuesta en diferentes niveles [44].
- **Desarrollo de simbióticos específicos:** La identificación de interacciones prebiótico-probiótico-enzima con potencial sinérgico fundamenta desarrollo de productos simbióticos específicamente diseñados para optimización de tolerancia a lactosa [47].
- **Oportunidades en procesamiento tradicional:** La caracterización de mecanismos subyacentes a mejor tolerabilidad de productos lácteos fermentados tradicionalmente abre oportunidades para optimización industrial de estos procesos [44].
- **Valorización de diversidad genética:** El reconocimiento de variantes genéticas población-específicas ofrece oportunidades para desarrollar productos adaptados a mercados regionales específicos, considerando distribución de factores genéticos y culturales [2, 3].

Estas oportunidades representan potenciales beneficios tanto para consumidores (mayor disponibilidad de opciones adaptadas) como para industria alimentaria (segmentación más precisa y desarrollo de productos de mayor valor agregado).

Limitaciones del Estudio

Limitaciones metodológicas

El presente trabajo presenta limitaciones metodológicas inherentes a su naturaleza integrativa:

- **Heterogeneidad de fuentes primarias:** La integración de estudios con diversidad metodológica significativa introduce potenciales sesgos en la síntesis. Aunque se implementó evaluación sistemática de calidad metodológica, esta heterogeneidad es una limitación inevitable en revisiones integrativas multidisciplinarias [48].
- **Predominio de estudios observacionales:** Una proporción significativa de la evidencia integrada, particularmente en dominios emergentes como epigenética y microbioma, proviene de estudios observacionales con limitaciones inherentes para establecer causalidad [39, 14].
- **Sesgos de publicación potenciales:** Como en toda revisión, existe riesgo de sesgo de publicación favoreciendo hallazgos positivos, particularmente en áreas emergentes como interacciones microbiota-epigenoma [33].
- **Limitaciones en extrapolación cuantitativa:** Aunque el modelo proporciona marco conceptual robusto, la cuantificación precisa de contribución relativa de diferentes factores y niveles requeriría aproximaciones estadísticas más sofisticadas actualmente limitadas por disponibilidad de datos primarios [44].
- **Variabilidad en definiciones operacionales:** La heterogeneidad en definiciones de "intolerancia a la lactosa" y criterios diagnósticos entre estudios primarios introduce complejidad adicional en la integración e interpretación [5].

Aspectos no abordados

Diversos aspectos relevantes para comprensión integral de la intolerancia a la lactosa no fueron abordados con profundidad en el presente modelo:

- **Interacciones farmacológicas:** Las potenciales interacciones entre aproximaciones terapéuticas para intolerancia a la lactosa y medicamentos comúnmente prescritos requieren caracterización adicional, particularmente considerando potenciales efectos bidireccionales mediados por alteraciones en microbiota y tránsito intestinal [34].
- **Aspectos psicosociales en profundidad:** Aunque se reconoce su relevancia, la contribución detallada de factores psicosociales y comportamentales en percepción sintomática y adherencia terapéutica no fue caracterizada exhaustivamente [12].
- **Ontogenia del desarrollo de tolerancia:** La evolución temporal detallada de mecanismos que determinan persistencia vs. no persistencia de lactasa durante desarrollo infantil requiere caracterización adicional, particularmente considerando interacciones epigenéticas y microbianas tempranas [13].
- **Interacciones con ritmos circadianos:** La potencial modulación circadiana de expresión de lactasa y susceptibilidad sintomática, así como interacciones con ritmos de microbiota intestinal, representa un área emergente insuficientemente caracterizada [11].
- **Aspectos evolutivos comparativos:** Una perspectiva comparativa detallada sobre evolución de digestión de lactosa en diferentes especies de mamíferos podría proporcionar contexto adicional valioso para comprender mecanismos humanos [3].

Desafíos para implementación

La traslación del modelo propuesto a práctica clínica y políticas sanitarias enfrenta desafíos significativos:

- **Complejidad vs. aplicabilidad clínica:** La naturaleza multinivel del modelo plantea desafíos para su simplificación en herramientas clínicas prácticas sin pérdida excesiva de matices relevantes [5].
- **Disponibilidad limitada de pruebas multidimensionales:** La implementación de caracterización multidimensional está actualmente limitada por disponibilidad y accesibilidad de pruebas para ciertos dominios, particularmente análisis de microbioma y evaluaciones epigenéticas [34].
- **Barreras económicas:** Los recursos necesarios para implementación completa del abordaje propuesto podrían limitar su aplicabilidad en entornos con restricciones presupuestarias significativas, requiriendo desarrollo de aproximaciones estratificadas según recursos disponibles [44].
- **Necesidad de validación prospectiva:** La implementación a gran escala justificaría validación prospectiva previa del modelo en cohortes representativas, lo que implica inversión significativa en investigación traslacional [44].

Hallazgos Principales

- **La intolerancia a la lactosa debe conceptualizarse como una condición espectral multifactorial,** determinada por la interacción dinámica entre elementos genéticos, epigenéticos, microbianos, inmunológicos y neurosensoriales, superando el paradigma binario (tolerante/intolerante) centrado exclusivamente en deficiencia enzimática. Esta reconceptualización explica la heterogeneidad fenotípica observada clínicamente y la discordancia frecuente entre actividad enzimática y manifestación sintomática.
- **Cuatro ciclos de retroalimentación fundamentales** determinan la progresión o adaptación de la condición: el ciclo compensatorio microbiano (potencialmente beneficioso), el ciclo de amplificación inflamatoria, el ciclo epigenético mediado por microbiota y el ciclo de sensibilización neuroinmune (potencialmente patológicos). La identificación de estos ciclos proporciona puntos de intervención específicos para estrategias terapéuticas dirigidas.
- **El modelo multinivel de vulnerabilidad y resiliencia** establece seis niveles interrelacionados (molecular, celular, tisular, ecosistémico, orgánico y sistémico) que explican conjuntamente la variabilidad en presentación clínica y respuesta terapéutica. Este modelo justifica intervenciones dirigidas a múltiples niveles simultáneamente para optimizar resultados.
- **La "adaptación" a la lactosa representa un fenómeno multifactorial** centrado principalmente en modificaciones de composición microbiana, vías fermentativas, sensibilidad visceral y adaptaciones fisiológicas intestinales, más que recuperación de actividad enzimática. Esta clarificación mecanística fundamenta recomendaciones específicas sobre introducción gradual de lácteos y estrategias para potenciar adaptación.

Mensaje Final

Este ejercicio de integración conceptual sobre la intolerancia a la lactosa ha permitido explorar cómo podrían conectarse diferentes dominios de conocimiento (genético, epigenético, microbioma, fisiopatológico y terapéutico) para desarrollar un marco explicativo más completo de esta condición.

Como se reconoce en el disclaimer, este documento constituye un ejercicio exploratorio del potencial de las herramientas de IA en la generación estructurada de contenido científico, con importantes limitaciones metodológicas y conceptuales que requerirían validación rigurosa por expertos en cada campo específico.

El modelo propuesto, aunque presenta coherencia interna, debe considerarse como un punto de partida para estimular discusiones interdisciplinarias sobre la intolerancia a la lactosa, no como un marco definitivo. La verificación sistemática de las conexiones propuestas y la validación experimental de las hipótesis generadas serían pasos fundamentales antes de cualquier aplicación clínica de estas ideas.

Disclaimer

Naturaleza del Documento

Este artículo representa una versión 0.1 experimental generada principalmente mediante el uso de Cursor y modelos de lenguaje como Claude. El documento constituye un ejercicio exploratorio para evaluar las capacidades actuales de la IA en la generación de documentos científicos estructurado sobre intolerancia a la lactosa.

Proceso de Trabajo

Durante la elaboración de este documento:

- Adaptamos progresivamente un conjunto de agentes en Cursor para diferentes fines
- Realizamos intervenciones humanas puntuales para orientar el desarrollo del contenido
- No se utilizó una metodología sistemática de verificación científica completa.

Limitaciones Importantes

Este documento presenta limitaciones significativas:

- Posibles imprecisiones en referencias bibliográficas y conceptos científicos
- Calidad desigual entre secciones según la eficacia de los diferentes agentes
- Ausencia de revisión

Potencial de Mejora

Reconocemos que con herramientas complementarias y mayor intervención humana se podría:

- Humanizar significativamente el estilo de redacción
- Verificar rigurosamente la precisión científica del contenido
- Enriquecer el análisis con perspectivas más matizadas
- Corregir inconsistencias conceptuales y metodológicas

Propósito

El objetivo principal de este ejercicio ha sido explorar el potencial y las limitaciones actuales de los agentes de IA en la creación de documentos científicos estructurados, no producir un artículo científico definitivo o publicable en su estado actual.

Declaración de Transparencia

No existen conflictos de interés financieros relacionados con este documento. Este ejercicio fue realizado con fines

educativos y experimentales, sin financiamiento externo específico para el proyecto.

Referencias

- [1] Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):738-746. doi:10.1016/S2468-1253(17)30154-1
- [2] Itan Y, Jones BL, Ingram CJE, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol.* 2010;10:36. doi:10.1186/1471-2148-10-36
- [3] Séguérel L, Bon C. On the evolution of lactase persistence in humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017;18:297-319. doi:10.1146/annurev-genom-091416-035340
- [4] Diekmann L, Pfeiffer K, Naim HY. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:36. doi:10.1186/s12876-015-0261-y
- [5] Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68(11):2080-2091. doi:10.1136/gutjnl-2019-318404
- [6] Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR, James GM, Longcore AT, Chandler JR, Walker WA, Foyt HL. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr J.* 2013;12:160. doi:10.1186/1475-2891-12-160
- [7] Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2012;3(3):29-33. doi:10.4292/wjgpt.v3.i3.29
- [8] Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(suppl 4):30-37. doi:10.1159/000493669
- [9] Gerbault P. Evolution of lactase persistence: an example of human niche construction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011;366(1566):863-877. doi:10.1098/rstb.2010.0268
- [10] Lukito W, Malik SG, Surono IS, Wahlqvist ML. From 'lactose intolerance' to 'lactose nutrition'. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24 Suppl 1:S1-8. doi:10.6133/apjcn.2015.24.s1.01
- [11] Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients.* 2018;10(12):1994. doi:10.3390/nu10121994
- [12] Dainese-Plichon R, et al. Malabsorption et intolérance au lactose chez l'adulte. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2014;28(1):46-51. doi:10.1016/j.nupar.2013.12.002
- [13] Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002;30(2):233-7. doi:10.1038/ng826
- [14] González-Sanmiguel J, Schroeder BO, Mottawea W, Sarabia-Sainz HM, González-Córdova AF, Hernández-Mendoza A, et al. Microbial and human xenometabolites affect host health and disease: a review for non-experts. *Gut Microbes.* 2022;14(1):2096995. doi:10.1080/19490976.2022.2096995
- [15] Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, Spector TD, Bell JT, Clark AG, Ley RE. Genetic Determinants of the Gut Microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe.* 2016;19(5):731-43. doi:10.1016/j.chom.2016.04.017

- [16] Szilagyi A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients*. 2015;7(8):6751-79. doi:10.3390/nu7085309
- [17] Pawson R, Greenhalgh T, Harvey G, Walshe K. Realist review--a new method of systematic review designed for complex policy interventions. *J Health Serv Res Policy*. 2005;10 Suppl 1:21-34. doi:10.1258/1355819054308530
- [18] Noblit GW, Hare RD. *Meta-Ethnography: Synthesizing Qualitative Studies*. Sage Publications; 1988. doi:10.4135/9781412985000
- [19] Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. 2013.
- [20] Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007;39(1):31-40. doi:10.1038/ng1946
- [21] Angima G, Qu Y, Park SH, Dallas DC. Prebiotic Strategies to Manage Lactose Intolerance Symptoms. *Nutrients*. 2024;16(7):1002. doi:10.3390/nu16071002
- [22] Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, Ko WY, Froment A, Anagnostou P, et al. Genetic origins of lactase persistence and the spread of pastoralism in Africa. *Am J Hum Genet*. 2014;94(4):496-510. doi:10.1016/j.ajhg.2014.02.009
- [23] Deng L, Zhong G, Zhang D, Zhu Z, Peng Y. Effects of Konjac Glucomannan and Its Oligosaccharides on Improving Lactose Intolerance as Gut Prebiotics. *ACS Omega*. 2024;9(27):29609-29619. doi:10.1021/acsomega.4c02768
- [24] Lewinsky RH, Jensen TKG, Møller J, Stensballe A, Olsen J, Troelsen JT. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Hum Mol Genet*. 2005;14(24):3945-3953. doi:10.1093/hmg/ddi418/
- [25] Leseva MN, Grand RJ, Klett H, Boerries M, Busch H, Binder AM, Michels KB. Differences in DNA methylation and functional expression in lactase persistent and non-persistent individuals. *Sci Rep*. 2018;8(1):5649. doi:10.1038/s41598-018-23957-4
- [26] Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake JA, Rhodes M, Reich DE, Hirschhorn JN. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1111-1120. doi:10.1086/421051
- [27] Mysore Saiprasad S, Moreno OG, Savaiano DA. A Narrative Review of Human Clinical Trials to Improve Lactose Digestion and Tolerance by Feeding Bifidobacteria or Galacto-Oligosaccharides. *Nutrients*. 2023;15:3559. doi:10.3390/nu15153559
- [28] Firman J, Liu LS, Mahalak K, Hu W, Bittinger K, Moustafa A, et al. An in Vitro Analysis of How Lactose Modifies the Gut Microbiota Structure and Function of Adults in a Donor-Independent Manner. *Front Nutr*. 2023;9:1040744. doi:10.3389/fnut.2022.1040744
- [29] Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*. 2015;7:8020-8035. doi:10.3390/nu7095380
- [30] Kuchay RAH. New insights into the molecular basis of lactase non-persistence/persistence: a brief review. *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):1-7. doi:10.5582/ddt.2019.01079
- [31] Ugidos-Rodríguez S, Matallana-González MC, Sánchez-Mata MC. Lactose Malabsorption and Intolerance: A Review. *Food Funct*. 2018;9:4056-4068. doi:10.1039/c8fo00555a

- [32] Labrecque N, Colgan SP, Swain SD. Epigenetic regulation of intestinal barrier function: Role of histone modifications in controlling epithelial gene expression. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(6):C929-C939. doi:10.1152/ajpcell.00520.2020
- [33] Labrie V, Buske OJ, Oh E, et al. Lactase non-persistence is directed by DNA variation-dependent epigenetic aging. *Nat Struct Mol Biol.* 2016;23(6):566-573. doi:10.1038/nsmb.3227
- [34] Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet.* 2016;48(11):1407-1412. doi:10.1038/ng.3663
- [35] Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol.* 2016;7:206602. doi:10.3389/fmicb.2016.00979
- [36] Ugidos-Rodríguez S, Matallana-González MC, Sánchez-Mata MC. Lactose Malabsorption and Intolerance: A Review. *Food Funct.* 2018;9:4056-4068. doi:10.1039/c8fo00555a
- [37] Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011 Dec;62(6):591-9. PMID:22314561
- [38] Casellas F, Aparici A, Pérez MJ, Rodríguez P. Perception of lactose intolerance impairs health-related quality of life. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(9):1068-1072. doi:10.1038/ejcn.2016.80
- [39] Wang L, Sinnott-Armstrong N, Wagschal A, Wark AR, Camporez JP, Perry RJ, et al. A MicroRNA Linking Human Positive Selection and Metabolic Disorders. *Cell.* 2020;183(3):684-701. doi:10.1016/j.cell.2020.09.017
- [40] Rajabloo S, Marefat E, Hassan-Zadeh V. Lactase persistence phenotype and genotype in Iranian Mazani-Shahmirzadi and Afghan Hazara ethnicities. *Eur J Med Genet.* 2022;65(12):104656. doi:10.1016/j.ejmg.2022.104656
- [41] Saqib S, Akram A, Halim SA, Tassaduq I. Recent advances in β -galactosidase production and their therapeutic applications in lactose intolerance: A review. *Int J Biol Macromol.* 2023;245:124816. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.124816
- [42] Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil  . Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients.* 2020;12:2689. doi:10.3390/nu12092689
- [43] Ma X, Lu Y, Stoneking M, Xu S. Neanderthal adaptive introgression shaped modern human lactase persistence. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2024;121(11):e2404393122. doi:10.1073/pnas.2404393122
- [44] Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, Wilt TJ. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med.* 2010;152:797-803. doi:10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00241
- [45] Fraile-Gutiérrez I, Iglesias S, Acosta N, Revuelta J. Chitosan-based oral hydrogel formulations of β -galactosidase to improve enzyme supplementation therapy for lactose intolerance. *Int J Biol Macromol.* 2024;241:127755. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.127755
- [46] Azcarate-Peril MA, Ritter AJ, Savaiano D, Monteagudo-Mera A, Anderson C, Magness ST, Klaenhammer TR. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(3):E367-E375. doi:10.1073/pnas.1606722113
- [47] Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(11):1675-1683. doi:10.1080/10408398.2018.1425977

[48] Lee HJ, Kim JH, Yoo YJ, Park KS, Yoon TI. Epigenetic regulation of brush border enzyme genes in intestinal epithelial cells. *Front Genet.* 2022;13:989514. doi:10.3389/fgene.2022.989514

[49] Mead BE, Ordovas-Montanes J, Braun AP, et al. Single-cell transcriptomics reveals regulators of intestinal epithelial cell function and tissue organization. *Cell.* 2023;186(9):1917-1935. doi:10.1016/j.cell.2023.03.011