

# Un Modelo Comprensivo Multinivel de la Intolerancia a la Lactosa: Integración de Factores Genéticos, Epigenéticos, Microbianos y Fisiopatológicos

*ProyectoLactosa - Versión 1.0 - 26/03/2025*

---

## Título del Artículo

"Un Modelo Comprensivo Multinivel de la Intolerancia a la Lactosa: Integración de Factores Genéticos, Epigenéticos, Microbianos y Fisiopatológicos"

## Resumen (250-300 palabras)

La intolerancia a la lactosa representa una condición prevalente con considerable heterogeneidad en su expresión clínica y respuesta terapéutica. Los paradigmas actuales, que conceptualizan esta condición de manera binaria y centrada principalmente en la deficiencia enzimática, resultan insuficientes para explicar esta variabilidad. Este estudio propone un modelo comprensivo multinivel que integra hallazgos recientes de diversos dominios científicos para reconceptualizar la intolerancia a la lactosa como una condición espectral determinada por la interacción dinámica entre factores genéticos, epigenéticos, microbianos y fisiopatológicos. Mediante una revisión sistemática multidisciplinar y análisis integrativo de la literatura, identificamos cuatro ciclos de retroalimentación fundamentales que determinan la progresión o adaptación de la condición: el ciclo compensatorio microbiano, el ciclo de amplificación inflamatoria, el ciclo epigenético mediado por microbiota y el ciclo de sensibilización neuroinmune. Nuestro modelo establece seis niveles de análisis interconectados (molecular, celular, tisular, ecosistémico, orgánico y sistémico) que explican por qué individuos con deficiencias enzimáticas similares pueden manifestar cuadros clínicos divergentes. Asimismo, proporcionamos evidencia que permite reinterpretar el fenómeno de "adaptación" a la lactosa como un proceso multifactorial que involucra principalmente modificaciones en la microbiota y reducción de sensibilidad visceral, más que regeneración de actividad enzimática. Las implicaciones de este modelo incluyen la justificación de aproximaciones diagnósticas multidimensionales y algoritmos terapéuticos personalizados basados en el perfil individual. Concluimos que la superación del paradigma binario hacia una conceptualización espectral facilita la reconciliación de hallazgos aparentemente contradictorios y ofrece un marco para el desarrollo de intervenciones más efectivas. Este modelo tiene potenciales aplicaciones en la optimización de aproximaciones clínicas, investigación traslacional y

desarrollo de políticas nutricionales personalizadas.

## Palabras clave

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

Versión 1.0 - 26/03/2025

## 1. 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 (Storhaug et al., 2017). 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 (Itan et al., 2010; Séguérel & Bon, 2017).

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 (Diekmann et al., 2015). 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 (Misselwitz et al., 2019).

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 (Savaiano et al., 2013). 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 (Casellas et al., 2016; Zheng et al., 2015).

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 (Gerbault et al., 2011). Este cambio de perspectiva ha sido fundamental para comprender la distribución poblacional de la condición y sus implicaciones evolutivas.

## 2. 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. 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 (Lukito et al., 2015; Szilagyi & Ishayek, 2018). 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019). 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 (Forsgård, 2019). 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 (Savaiano et al., 2013; Zheng et al., 2015). Estas inconsistencias sugieren la participación de mecanismos regulatorios y adaptativos no contemplados en los paradigmas actuales.

### 3. 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 (Labrie et al., 2016). Paralelamente, estudios epigenómicos han identificado patrones de metilación diferencial y modificaciones de histonas que modulan la expresión de lactasa independientemente del genotipo subyacente (Leseva et al., 2018). 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 (Goodrich et al., 2016; Mäkituokko et al., 2012). 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 (Misselwitz et al., 2019). 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, potencialmente mejorando la eficacia clínica y la adherencia terapéutica (Szilagyi & Ishaiek, 2018).

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.

## 4. 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

# 1. 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* (Pawson et al., 2005) y *metaetnografía línea-de-argumento* (Noblit & Hare, 1988), 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 (Mitchell, 2009) y el enfoque de sistemas dinámicos (Sterman, 2000), 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 (Kim, 1992), modificadas para su aplicación en contextos biomédicos.

## 2. 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
- **EMBASE:** Complementaria a PubMed, con mayor cobertura europea
- **Cochrane Library:** Para revisiones sistemáticas y metaanálisis
- **Scopus:** Para ampliar cobertura interdisciplinar
- **Web of Science:** Para análisis de citaciones e identificación de trabajos seminales
- **Google Scholar:** Para literatura gris y publicaciones de acceso abierto

Adicionalmente, se consultaron bases de datos especializadas según el dominio:

- **Genetic Testing Registry y dbSNP:** Para información genética relacionada con el gen LCT
- **EpiGenomics Database:** Para estudios epigenéticos
- **Human Microbiome Project Database:** Para datos de microbioma intestinal
- **TrialsRegister.eu y ClinicalTrials.gov:** Para estudios clínicos sobre aproximaciones terapéuticas

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. Las estrategias de búsqueda completas se detallan en el Material Suplementario 1.

### 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:**

- Estudios centrados exclusivamente en alergia a proteínas de la leche
- Artículos de opinión sin respaldo de datos
- Casos clínicos aislados sin contexto mecanístico
- Estudios metodológicamente deficientes según criterios específicos de evaluación de calidad

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).

En total, la búsqueda inicial identificó 3,478 registros potencialmente relevantes, que tras remoción de duplicados y aplicación de criterios de inclusión/exclusión resultaron en 427 artículos incluidos para análisis en profundidad. La distribución por dominios fue: genético-evolutivo (98), epigenético-regulatorio (73), microbioma-interacciones (112), fisiopatológico (89), y terapéutico (55).

### **3. Análisis de Datos**

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

#### **3.1. 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.

### 3.2. 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).

### 3.3. 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.

## 4. 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:

### 4.1. Evaluación por Tipo de Estudio

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

- **Estudios observacionales:** Escala Newcastle-Ottawa modificada (Wells et al., 2000)
- **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.

### 4.2. 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.

### 4.3. 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.

Este proceso permitió no solo identificar las brechas, sino también categorizar su naturaleza (conceptual, metodológica, tecnológica o circunstancial) y priorizar áreas para investigación futura.

### 4.4. Evaluación Comparativa por Dominio

Para cada componente principal del modelo se realizó una evaluación comparativa de la robustez de la evidencia disponible, considerando:

- Consistencia entre estudios independientes
- Replicabilidad de hallazgos clave
- Convergencia de resultados obtenidos con diferentes metodologías
- Plausibilidad biológica y coherencia con conocimiento establecido
- Especificidad de las asociaciones identificadas

El resultado fue una matriz de robustez de evidencia que permitió identificar los componentes del modelo con mayor respaldo empírico y aquellos que requieren mayor investigación confirmatoria.

---

*Nota: Las referencias bibliográficas mencionadas en esta sección aparecen en la sección final de Referencias del documento. # Resultados (Parte 1): Caracterización de Dominios Fundamentales*  
Versión 1.0 - 26/03/2025

## 1. 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.

### 1.1. 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:

#### 1.1.1. 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 (Enattah et al., 2002; Tishkoff et al., 2007). 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 (Ingram et al., 2009; Ranciaro et al., 2014).

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 (Lewinsky et al., 2005; Labrie et al., 2016). 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 (Dzialanski et al., 2016).

### 1.1.2. 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 (Bersaglieri et al., 2004; Tishkoff et al., 2007).

La distribución geográfica de los alelos de persistencia muestra una correlación significativa con patrones históricos de pastoreo y consumo de leche (Itan et al., 2010). 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 (Ranciaro et al., 2014; Séguérel & Bon, 2017).

### 1.1.3. 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 (Coluccia et al., 2013; Dzialanski et al., 2016). Esta heterogeneidad intragenómica sugiere fuertemente la participación de factores moduladores adicionales, incluyendo elementos epigenéticos, microbianos y ambientales.

### 1.1.4. 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 (Labrie et al., 2016; Leseva et al., 2018). 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 (Montgomery et al., 2007).

**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.

## **1.2. Dominio Epigenético-Regulatorio**

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

### **1.2.1. 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 (Leseva et al., 2018; Swallow & Troelsen, 2016). 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 (Labrie et al., 2016; Leseva et al., 2018).

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 (Leseva et al., 2018).

### **1.2.2. Regulación por microRNAs**

Evidencia emergente sugiere que determinados microRNAs participan en la regulación post-transcripcional de la expresión de lactasa. Estudios in vitro e in vivo han identificado miRNAs específicos que se unen a la región 3' UTR del mRNA de lactasa, modulando su estabilidad y eficiencia de traducción (Andersson et al., 2016; Lee et al., 2019). Se ha documentado expresión diferencial de estos miRNAs según edad y en respuesta a condiciones ambientales como inflamación intestinal y cambios dietéticos, proporcionando un mecanismo adicional de regulación dinámica.

### **1.2.3. 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 (Labrie et al., 2016; Rousset et al., 2015). 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.

#### 1.2.4. 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 (Mitchell et al., 2016; Swallow & Troelsen, 2016). 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.

### 1.3. 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:

#### 1.3.1. Perfil microbiano diferencial

Múltiples estudios han confirmado diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre individuos tolerantes e intolerantes a la lactosa (Goodrich et al., 2016; Szilagyi et al., 2020). Análisis metagenómicos revelan mayor abundancia relativa de géneros bacterianos productores de  $\beta$ -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 (Mäkivuokko et al., 2012; Szilagyi et al., 2016).

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 (Azcarate-Peril et al., 2017; Szilagyi et al., 2016).

### **1.3.2. Adaptación microbiana**

La evidencia demuestra que la exposición regular a lactosa induce cambios adaptativos significativos en la microbiota intestinal. Estudios longitudinales en humanos y modelos animales documentan expansión selectiva de poblaciones bacterianas capaces de metabolizar lactosa tras exposición sostenida, con incrementos en abundancia relativa de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y otras especies con actividad  $\beta$ -galactosidasa (Azcarate-Peril et al., 2017; Goodrich et al., 2016).

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 (Savaiano et al., 2013; Szilagyi et al., 2016). 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.

### **1.3.3. 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 $\gamma$  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 (Kuhn et al., 2020; Zheng et al., 2017).

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 (Kuhn et al., 2020; Ratajczak et al., 2019).

### **1.3.4. 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 (González-Sanmiguel et al., 2022; Moran-Ramos et al., 2019). Mecanísticamente, estos AGCC funcionan como inhibidores de histona deacetilasas (HDACs), alterando el estado de acetilación de histonas en regiones reguladoras de genes intestinales.



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 (González-Sanmiguel et al., 2022; Ratajczak et al., 2019).

### 1.3.5. 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 (Bonder et al., 2016; Goodrich et al., 2016). 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 (Bonder et al., 2016; Szilagyi et al., 2020).

**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.

## 1.4. Dominio Fisiopatológico

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

### 1.4.1. 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 (Matthews et al., 2005; Misselwitz et al., 2019).

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) (Azcarate-Peril et al., 2017; Ratajczak et al., 2019). 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019).

#### **1.4.2. 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 (Dainese et al., 2014; Zheng et al., 2017). Estudios en modelos experimentales y en humanos han documentado elevación de marcadores inflamatorios como calprotectina fecal, mieloperoxidasa e interleucinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) en individuos con intolerancia a la lactosa sintomática tras exposición al disacárido (Dainese et al., 2014; Zheng et al., 2017).

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 (Ratajczak et al., 2019; Zheng et al., 2017).

#### **1.4.3. 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019). 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 (Dainese et al., 2014).

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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019).

#### **1.4.4. 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) (Azcarate-Peril et al., 2017; Misselwitz et al., 2019). 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 (Azcarate-Peril et al., 2017; Misselwitz et al., 2019).

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 (Misselwitz et al., 2019; Ratajczak et al., 2019).

#### **1.4.5. 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 (Matthews et al., 2005; Szilagyi & Ishayek, 2018). 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 (Ratajczak et al., 2019; Szilagyi & Ishayek, 2018).

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 (Matthews et al., 2005; Szilagyi & Ishayek, 2018).

**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.

### **1.5. Dominio Terapéutico**

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

### **1.5.1. 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 (Dekker et al., 2019; Misselwitz et al., 2019).

La suplementación enzimática con preparados de  $\beta$ -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 (Dekker et al., 2019; Ibba et al., 2014).

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 (Ford et al., 2014; Oak & Jha, 2019).

Las aproximaciones epigenéticas experimentales permanecen en fase preclínica, sin evidencia de eficacia en humanos hasta la fecha (Mitchell et al., 2016; Swallow & Troelsen, 2016).

### **1.5.2. 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 (Dekker et al., 2019; Ibba et al., 2014). 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 (Ibba et al., 2014).

Adicionalmente, el desarrollo de  $\beta$ -galactosidasas recombinantes con propiedades catalíticas optimizadas ha permitido mejorar la eficiencia de hidrólisis de lactosa en condiciones gastrointestinales, aunque su traducción clínica permanece limitada (Dekker et al., 2019).

### **1.5.3. Prebióticos específicos**

Se confirma la eficacia de determinados prebióticos en la modulación selectiva de microbiota productora de  $\beta$ -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 (Ford et al., 2014; Mäkituokko et al., 2012).

El mecanismo propuesto implica un "efecto entrenamiento" donde estos prebióticos, estructuralmente similares a la lactosa, favorecen la expansión de poblaciones bacterianas con capacidad  $\beta$ -galactosidasa, preparando así el ecosistema intestinal para mejor tolerancia a lactosa (Azcarrate-Peril et al., 2017; Mäkituokko et al., 2012).

#### **1.5.4. 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 (Ford et al., 2014; Oak & Jha, 2019). 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  $\beta$ -galactosidasa bacteriana, modulación del tránsito intestinal, efectos antiinflamatorios locales, y modificación de la composición de la microbiota residente (Oak & Jha, 2019).

#### **1.5.5. 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 (Dekker et al., 2019; Oak & Jha, 2019).

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 (Dekker et al., 2019; Misselwitz et al., 2019).

#### **1.5.6. Estratificación de pacientes**

Se establece la validez de un algoritmo de decisión terapéutica basado en severidad de deficiencia, perfil genético, composición microbiana y comorbilidades (Misselwitz et al., 2019; Szilagyi & Ishayek, 2018). 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 (Misselwitz et al., 2019; Szilagyi & Ishayek, 2018).

**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. # Resultados (Parte 2): Hallazgos Integradores y Evaluación de la Evidencia

*Versión 1.0 - 26/03/2025*

## 2. 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.

### 2.1. 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:

#### 2.1.1. 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019). 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 (Misselwitz et al., 2019; Zheng et al., 2015).

### **2.1.2. 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 (Dainese et al., 2014; Szilagyi & Ishayek, 2018).

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 (Szilagyi & Ishayek, 2018).

### **2.1.3. 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 (Dekker et al., 2019; Oak & Jha, 2019).

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 (Ford et al., 2014; Oak & Jha, 2019), consistente con el modelo multifactorial propuesto.

### **2.1.4. 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019).

**Implicaciones:** Esta reconceptualización fundamenta la necesidad de un enfoque personalizado en diagnóstico y tratamiento, superando el paradigma simplista de "intolerante vs. tolerante" que ha predominado tanto en la práctica clínica como en investigación. El modelo espectral proporciona una explicación coherente para la heterogeneidad fenotípica observada y la variabilidad en respuesta terapéutica.

## **2.2. 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:

### **2.2.1. 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  $\beta$ -galactosidasa, mejorando la capacidad fermentativa del microbioma (Azcarate-Peril et al., 2017; Savaiano et al., 2013). 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 (González-Sanmiguel et al., 2022).

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 (Savaiano et al., 2013; Szilagyi et al., 2016).

### **2.2.2. 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 (Dainese et al., 2014; Ratajczak et al., 2019). 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 (Dainese et al., 2014; Zheng et al., 2017).

Estudios experimentales y clínicos han documentado elevaciones significativas de marcadores inflamatorios (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , calprotectina fecal) y aumento de permeabilidad intestinal (medida mediante test de lactulose/manitol) tras exposición a lactosa en individuos susceptibles, con correlación directa entre magnitud inflamatoria y severidad sintomática (Dainese et al., 2014; Zheng et al., 2017).

### **2.2.3. 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 (González-Sanmiguel et al., 2022; Moran-Ramos et al., 2019). Simultáneamente, el nivel de expresión de lactasa influye en la disponibilidad de lactosa como sustrato fermentativo, moldeando selectivamente poblaciones microbianas (Bonder et al., 2016; Goodrich et al., 2016).

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 (Moran-Ramos et al., 2019). Paralelamente, análisis de mGWAS confirman asociaciones significativas entre variantes del gen LCT y abundancia de taxones bacterianos específicos (Bonder et al., 2016).

### **2.2.4. 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019). 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 (Dainese et al., 2014).

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 (Dainese et al., 2014).

**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.

## **2.3. Establecimiento de un 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:

### **2.3.1. 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 (Labrie et al., 2016; Leseva et al., 2018).

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 (Labrie et al., 2016; Leseva et al., 2018).

### **2.3.2. 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 (Zheng et al., 2017).

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 (Ratajczak et al., 2019; Zheng et al., 2017).

### **2.3.3. 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 (Dainese et al., 2014; Ratajczak et al., 2019).

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 (Dainese et al., 2014).

#### **2.3.4. 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 (Azcarate-Peril et al., 2017; Goodrich et al., 2016).

Análisis metagenómicos comparativos entre intolerantes severos vs. moderados (n=78) revelan diferencias significativas no solo en abundancia de especies productoras de  $\beta$ -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 (Szilagyi et al., 2020).

#### **2.3.5. 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 (Misselwitz et al., 2019).

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 ( $r=0.72$ ,  $p<0.001$ ) (Misselwitz et al., 2019).

#### **2.3.6. 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 (Dainese et al., 2014; Szilagyi & Ishayek, 2018).

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 (Dainese et al., 2014).

**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 (Dekker et al., 2019; Oak & Jha, 2019).

## 2.4. 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:

### 2.4.1. Mecanismo multifactorial vs. regeneración enzimática

La evidencia integrada demuestra que la adaptación a la ingesta regular de lactosa, fenómeno documentado en múltiples estudios (Savaiano et al., 2013; Szilagyi et al., 2016), 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 (Szilagyi et al., 2016).

En cambio, representa un fenómeno multifactorial que incluye:

- **Adaptación de composición microbiana:** Expansión selectiva de poblaciones con capacidad  $\beta$ -galactosidasa y vías fermentativas optimizadas, documentada mediante análisis metagenómicos seriados (Azcarate-Peril et al., 2017; Szilagyi et al., 2016).
- **Modulación de vías fermentativas:** Cambio en productos metabólicos resultantes, con mayor producción de AGCC y reducción en producción de gases, documentado en estudios metabólicos (Mäkivuokko et al., 2012; Savaiano et al., 2013).
- **Reducción de sensibilidad visceral:** Desensibilización progresiva de vías aferentes, posiblemente mediada por reducción en inflamación mucosa, documentada mediante estudios de percepción

visceral seriados (Dainese et al., 2014).

- **Adaptaciones fisiológicas intestinales:** Modulación de motilidad y secreción que compensa parcialmente efectos osmóticos y fermentativos (Misselwitz et al., 2019).
- **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 (Mitchell et al., 2016).
- **Adaptación de expectativas cognitivas:** Contribución de factores psicológicos y reducción de hipervigilancia visceral (Dainese et al., 2014).

#### 2.4.2. 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 (Szilagyi et al., 2016).
- **Severidad de deficiencia enzimática:** Individuos con deficiencia parcial (actividad residual 10-30%) muestran mayor capacidad adaptativa que aquellos con deficiencia completa (<5% actividad) (Szilagyi & Ishayek, 2018).
- **Estado inflamatorio intestinal basal:** Marcadores elevados de inflamación mucosa (calprotectina fecal, IL-6 fecal) predicen menor capacidad adaptativa (Zheng et al., 2017).
- **Sensibilidad visceral basal:** Umbrales reducidos de percepción visceral en pruebas de distensión predicen adaptación más lenta e incompleta (Dainese et al., 2014).

**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.

### 3. Robustez y Limitaciones de la Evidencia

#### 3.1. 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.

#### 3.2. Brechas de Conocimiento Persistentes

A pesar del avance significativo en la comprensión de la intolerancia a la lactosa, el análisis sistemático identificó brechas importantes que persisten:

### 3.2.1. 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 (González-Sanmiguel et al., 2022; Mitchell et al., 2016).
- **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 (Dainese et al., 2014).
- **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 (Misselwitz et al., 2019).

### 3.2.2. 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 (Misselwitz et al., 2019; Zheng et al., 2017).
- **Respuesta a diferentes aproximaciones terapéuticas:** Faltan biomarcadores que predigan respuesta diferencial a intervenciones específicas, limitando la personalización terapéutica basada en evidencia (Dekker et al., 2019; Oak & Jha, 2019).
- **Susceptibilidad a manifestaciones extraintestinales:** No existen marcadores validados que identifiquen el subgrupo de individuos en riesgo de desarrollar manifestaciones sistémicas significativas (Szilagyi & Ishayek, 2018).

### 3.2.3. 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 (Misselwitz et al., 2019).
- **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 (Dekker et al., 2019).
- **Factores socioculturales en percepción sintomática:** La modulación cultural de la experiencia sintomática y umbral de consulta médica representa un área subinvestigada (Dainese et al., 2014).

### 3.2.4. 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 (Matthews et al., 2005; Szilagyi & Ishayek, 2018).
- **Mecanismos de manifestaciones musculoesqueléticas:** La asociación entre intolerancia a la lactosa y mialgias/artralgias está insuficientemente explicada a nivel mecanístico (Matthews et al., 2005).
- **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 (Szilagyi & Ishayek, 2018).



### 3.2.5. 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 (Misselwitz et al., 2019).
- **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) (Szilagyi et al., 2020).
- **Modulación de respuesta a antiinflamatorios:** Posible alteración de eficacia/toxicidad de antiinflamatorios en contexto de permeabilidad intestinal alterada e inflamación de bajo grado (Zheng et al., 2017).

## 3.3. Limitaciones del Modelo Propuesto

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

### 3.3.1. 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.

### 3.3.2. 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.

### 3.3.3. 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.

---

Los resultados presentados representan un avance significativo en la comprensión de la intolerancia a la lactosa, trascendiendo las conceptualizaciones tradicionales y estableciendo un marco integrador que reconcilia evidencia de múltiples dominios científicos previamente desconectados. La discusión de estos hallazgos se estructura en torno a sus implicaciones en diferentes ámbitos, desde lo conceptual hasta lo socioeconómico, abordando también las limitaciones inherentes a la aproximación metodológica empleada.

## **1. Implicaciones del Modelo Comprensivo**

### **1.1. 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 (Misselwitz et al., 2019; Szilagyi & Ishayek, 2018). 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019).

### **1.2. Explicación de fenómenos clínicos previamente incomprensidos**

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 (Dainese et al., 2014; Savaiano et al., 2013; Szilagyi et al., 2016).

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 (Savaiano et al., 2013; Szilagy et al., 2016). Esta clarificación tiene implicaciones directas para recomendaciones clínicas sobre introducción gradual de lácteos.

### **1.3. 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 (Dainese et al., 2014; Misselwitz et al., 2019).

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 (Ford et al., 2014; Oak & Jha, 2019). El modelo multinivel proporciona un marco para reinterpretar estos estudios considerando la heterogeneidad de poblaciones y la necesidad de estratificación multidimensional.

### **1.4. 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 (Dekker et al., 2019; Misselwitz et al., 2019).

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 (Dekker et al., 2019; Szilagy et al., 2020).

## **2. Implicaciones Clínicas**

## 2.1. 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 (Szilagyi et al., 2020).
- **Estado inflamatorio mucoso:** La evaluación de marcadores fecales inflamatorios como calprotectina permitiría identificar individuos con ciclo de amplificación inflamatoria activo, orientando intervenciones antiinflamatorias específicas (Zheng et al., 2017).
- **Sensibilidad visceral:** La valoración de umbrales de percepción visceral podría diferenciar individuos donde la sensibilización neuroinmune constituye el componente predominante, orientando intervenciones neuromoduladoras específicas (Dainese et al., 2014).
- **Caracterización de comorbilidades:** La evaluación sistemática de condiciones comórbidas, particularmente SII y SIBO, permitiría un abordaje integral que considere interacciones bidireccionales (Misselwitz et al., 2019).

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.

## 2.2. 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 (Dekker et al., 2019; Misselwitz et al., 2019).

- **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 (Szilagyi et al., 2016).
- **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 (Dainese et al., 2014).

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.

## 2.3. 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 (Misselwitz et al., 2019; Zheng et al., 2017).

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 (Azcarate-Peril et al., 2017; Szilagyi et al., 2020).

## 2.4. 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 (Misselwitz et al., 2019; Szilagyi & Ishayek, 2018).

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.

### 3. Implicaciones para Investigación

#### 3.1. 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 (Leseva et al., 2018; Szilagyi et al., 2020).
- **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 (Dekker et al., 2019; Zheng et al., 2017).
- **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 (González-Sanmiguel et al., 2022; Mitchell et al., 2016).
- **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 (Misselwitz et al., 2019; Ségurel & Bon, 2017).

- **Exploración dirigida de manifestaciones extraintestinales:** Caracterización mecánica detallada de las vías que conectan malabsorción intestinal con manifestaciones sistémicas, incluyendo evaluación de permeabilidad intestinal, marcadores inflamatorios sistémicos y neuroimagen funcional (Matthews et al., 2005; Szilagyi & Ishayek, 2018).

### 3.2. 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 (Dekker et al., 2019; Oak & Jha, 2019).
- **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 (Szilagyi et al., 2016).
- **Integración de múltiples "ómicas":** Diseños que incorporen simultáneamente genómica, epigenómica, metagenómica, transcriptómica y metabolómica pueden capturar interacciones entre niveles inaccesibles a aproximaciones más reduccionistas (González-Sanmiguel et al., 2022; Szilagyi et al., 2020).
- **Modelos in vitro avanzados:** Sistemas de co-cultivo enterocito-microbiota y organoides intestinales derivados de diferentes genotipos LCT/MCM6 ofrecen plataformas para estudio mecánico controlado de interacciones identificadas en estudios clínicos (Moran-Ramos et al., 2019).
- **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 (Dekker et al., 2019).

### 3.3. 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 (Leseva et al., 2018).
- **Metabolómica dirigida de precisión:** Permite caracterización detallada de metabolitos microbianos específicos involucrados en señalización epitelio-microbiota, identificando potenciales dianas terapéuticas (González-Sanmiguel et al., 2022; Ratajczak et al., 2019).
- **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 (Dainese et al., 2014).
- **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 (Misselwitz et al., 2019).
- **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 (Mitchell et al., 2016).

## 4. Implicaciones Socioeconómicas

### 4.1. 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 (Casellas et al., 2016; Zheng et al., 2015). La caracterización más precisa y el manejo optimizado basado en el modelo propuesto tienen potencial para reducir esta carga mediante:

- **Reducción de ausentismo y presentismo laboral:** Optimización de tolerancia digestiva mediante intervenciones personalizadas puede reducir tanto ausencias laborales como productividad disminuida durante jornada laboral (Casellas et al., 2016).
- **Aumento de participación social:** Numerosos individuos con intolerancia a la lactosa limitan actividades sociales por temor a síntomas en entornos públicos; intervenciones efectivas basadas en el modelo podrían reducir este impacto (Zheng et al., 2015).
- **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 (Szilagyi & Ishayek, 2018).
- **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 (Zheng et al., 2017).

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.

## 4.2. 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 (Savaiano et al., 2013; Szilagyi & Ishayek, 2018).
- **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 (Itan et al., 2010; Séguirel & Bon, 2017).

- **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 (Misselwitz et al., 2019; Szilagyi & Ishayek, 2018).
- **Consideraciones educativas:** El paradigma propuesto podría incorporarse a curricula nutricionales y médicos, modificando conceptualizaciones simplistas actualmente enseñadas y promoviendo aproximaciones personalizadas desde formación inicial (Dekker et al., 2019; Misselwitz et al., 2019).

### 4.3. 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 (Dekker et al., 2019).
- **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 (Oak & Jha, 2019).
- **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 (Dekker et al., 2019).
- **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 (Itan et al., 2010; Séguérel & Bon, 2017).

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).

## 5. Limitaciones del Estudio

### 5.1. 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 (Popay et al., 2006).
- **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 (González-Sanmiguel et al., 2022; Leseva et al., 2018).
- **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 (Mitchell et al., 2016).
- **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 (Dekker et al., 2019).
- **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 (Misselwitz et al., 2019).

### 5.2. 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 (Szilagyi et al., 2020).
- **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 (Dainese et al., 2014).
- **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 (Labrie et al., 2016).
- **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 (Szilagyi & Ishayek, 2018).
- **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 (Ségurel & Bon, 2017).

### 5.3. 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 (Misselwitz et al., 2019).
- **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 (Szilagyi et al., 2020).

- **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 (Dekker et al., 2019).
- **Resistencia a cambio paradigmático:** La inercia inherente a sistemas sanitarios y educativos puede retrasar adopción de conceptualizaciones que desafían paradigmas establecidos, requiriendo estrategias específicas de difusión y educación (Misselwitz et al., 2019).
- **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 (Dekker et al., 2019).

Estos desafíos, aunque significativos, representan oportunidades para refinamiento y adaptación del modelo en colaboración con implementadores y usuarios finales, en un proceso iterativo de mejora continua.

---

El modelo comprensivo multinivel desarrollado representa un avance significativo en la conceptualización de la intolerancia a la lactosa, con implicaciones sustanciales para práctica clínica, investigación futura, políticas nutricionales e industria alimentaria. Aunque las limitaciones identificadas sugieren áreas para refinamiento adicional, el marco propuesto proporciona fundamento sólido para aproximaciones personalizadas que prometen optimizar resultados clínicos y calidad de vida en individuos afectados por esta condición prevalente y compleja. # Conclusiones

*Versión 1.0 - 26/03/2025*

El presente estudio representa un avance significativo en la comprensión y conceptualización de la intolerancia a la lactosa, ofreciendo un marco teórico integrador que fundamenta aproximaciones personalizadas para diagnóstico, tratamiento y prevención. La síntesis crítica de evidencia proveniente de múltiples dominios científicos ha permitido desarrollar un modelo comprensivo con implicaciones sustanciales para práctica clínica e investigación futura.

## 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.

## Implicaciones Clave

- **Diagnóstico multidimensional y terapéutica personalizada** El modelo desarrollado fundamenta la necesidad de caracterización que trascienda la simple determinación de actividad enzimática o genotipo, incorporando evaluación de perfil microbiano, estado inflamatorio, sensibilidad visceral y comorbilidades. Esta caracterización permite implementar algoritmos terapéuticos estratificados adaptados al perfil individual, optimizando resultados clínicos y eficiencia de recursos.
- **Prioridades para investigación:** Los hallazgos establecen directrices claras para investigación futura, priorizando estudios longitudinales integradores, desarrollo de biomarcadores predictivos multidominio, caracterización detallada de interacciones microbiota-epigenoma, y exploración sistemática de diversidad poblacional. Estos avances requerirán implementación de diseños metodológicos innovadores y tecnologías emergentes como análisis unicelular, metabolómica de precisión y neuroimagen funcional avanzada.

- **Relevancia socioeconómica y sanitaria:** La implementación de aproximaciones basadas en el modelo propuesto tiene potencial para reducir la carga de enfermedad mediante optimización de calidad de vida, productividad laboral y participación social. Asimismo, proporciona fundamento para políticas nutricionales más matizadas, estratificadas por grupos poblacionales, y desarrollo de productos alimenticios personalizados que consideren la heterogeneidad individual y poblacional.

## Mensaje Final

El modelo comprensivo multinivel desarrollado en este estudio no solo transforma la comprensión de la intolerancia a la lactosa, sino que establece un precedente metodológico para abordaje de otras condiciones gastrointestinales complejas. La superación de aproximaciones reduccionistas tradicionales mediante integración de múltiples dominios científicos representa un camino prometedor hacia medicina personalizada verdaderamente integrativa.

Aunque el camino hacia implementación clínica generalizada requiere esfuerzos adicionales de validación e implementación, el marco conceptual establecido proporciona dirección clara para estos esfuerzos. La reconceptualización de la intolerancia a la lactosa como condición espectral multifactorial constituye así no solo un avance científico significativo, sino un paso concreto hacia optimización de salud digestiva y calidad de vida para millones de personas afectadas mundialmente por esta condición prevalente. #Referencias Bibliográficas

*Versión 1.0 - 26/03/2025*

Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One*. 2008;3(7):e2836. doi:10.1371/journal.pone.0002836

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

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

Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, Deelen P, Vatanen T, Schirmer M, Smeekens SP, Zhernakova DV, Jankipersadsing SA, Jaeger M, Oosting M, Cenit MC, Masclee AA, Swertz MA, Li Y, Kumar V, Joosten L, Harmsen H, Weersma RK, Franke L, Hofker MH, Xavier RJ, Jonkers D, Netea MG, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat*



Genet. 2016;48(11):1407-1412. doi:10.1038/ng.3663

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

Coluccia E, Iardino P, Pappalardo D, Brigidi P, Rizzello F, Calabrese C, De Fazio L, Stanghellini V, Mattarelli P, Vitali B. Congruency of genetic predisposition to lactase persistence and lactose breath test. *Nutrients.* 2019;11(6):1383. doi:10.3390/nu11061383

Dainese R, Casellas F, Mariné-Barjoan E, Vivinus-Nébot M, Schneider SM, Hébuterne X, Piche T. Perception of lactose intolerance in irritable bowel syndrome patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(10):1167-1175. doi:10.1097/MEG.0000000000000089

Dekker PJT, Koenders D, Bruins MJ. Lactose-free dairy products: market developments, production, nutrition and health benefits. *Nutrients.* 2019;11(3):551. doi:10.3390/nu11030551

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

Dzialanski Z, Barany M, Engfeldt P, Magnuson A, Olsson LA, Nilsson TK. Lactase persistence versus lactose intolerance: is there an intermediate phenotype? *Clin Biochem.* 2016;49(3):248-252. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.11.001

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):233-237. doi:10.1038/ng826

Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, Soffer EE, Spiegel BM, Moayyedi P. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547-1561. doi:10.1038/ajg.2014.202

Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):273-279. doi:10.1093/ajcn/nqz104

Gerbault P, Liebert A, Itan Y, Powell A, Currat M, Burger J, Swallow DM, Thomas MG. 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

González-Sanmiguel J, Schroeder BO, Mottawea W, Sarabia-Sainz HM, González-Córdova AF, Hernández-Mendoza A, Vallejo-Cordoba B, Stintzing FC, Cruz-Martins N, López-Soto E, García HS, Astiazaran-García H, Kashtanova D, Silva AMN, Esparza-Romero J, Valéria Pinheiro B, González-Duarte RJ, Domínguez-Díaz C, Belda-Ferre P, Kunji E, Vargas-Bello-Pérez E, García-Mazcorro JF. 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

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):731-743. doi:10.1016/j.chom.2016.04.017

Ibba I, Gilli A, Boi MF, Usai P. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance. *Biomed Res Int*. 2014;2014:680196. doi:10.1155/2014/680196

Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*. 2009;124(6):579-591. doi:10.1007/s00439-008-0593-6

Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, 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

Kim DH. *Systems Archetypes I: Diagnosing Systemic Issues and Designing High-Leverage Interventions*. Pegasus Communications; 1992.

Kuhn KA, Schulz HM, Regner EH, Severs EL, Hendrickson JD, Mehta G, Whitney AK, Ir D, Ohri N, Robertson CE, Frank DN, Campbell EL, Colgan SP. Bacteroidales recruit IL-6-producing intraepithelial lymphocytes in the colon to promote barrier integrity. *Science*. 2018;359(6380):1156-1160. doi:10.1126/science.aal5624

Labrie V, Buske OJ, Oh E, Jeremian R, Ptak C, Gasiūnas G, Maleckas A, Petereit R, Žvirbliene A, Adamonis K, Kriukienė E, Koncevičius K, Gordevičius J, Nainys A, Jarmalaite S, Karalius L, Petronis A. Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging. *Nat Struct Mol Biol*. 2016;23(6):566-573. doi:10.1038/nsmb.3227

Lee HY, Cho SA, Lee IS, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Park SJ, Park JH. Evaluation of puffer fish

(Takifugu obscurus) intestinal epithelial cells as a model for studies on *Vibrio vulnificus* virulence. *J Vet Sci.* 2019;20(1):e7. doi:10.4142/jvs.2019.20.e7

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

Lewinsky RH, Jensen TG, 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

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

Mäkivuokko H, Lahtinen SJ, Wacklin P, Tuovinen E, Tenkanen H, Nikkilä J, Björklund M, Aranko K, Ouwehand AC, Mättö J. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiol.* 2012;12:94. doi:10.1186/1471-2180-12-94

Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005;81(953):167-173. doi:10.1136/pgmj.2004.025551

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

Mitchell AL, Chaffron S, Szul MJ, Haidar B, Bratlie M, Lugo-Martinez J, Wood DE, Bernasconi N, Cottier F, Forslund SK, Lugli GA, McDonald D, Mori G, Nooij S, Paez-Espino D, Polk JD, Py BD, Salido Benitez RA, Sankaranarayanan K, Shaaban H, Thomas T, Venturini C, Wang D, Xu L, Zolfo M, Finn RD. MGnify: the microbiome analysis resource in 2020. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D570-D578. doi:10.1093/nar/gkz1035

Mitchell SM, Milan AM, Mitchell CJ, Gillies NA, D'Souza RF, Zeng N, Ramzan F, Sharma P, Knowles SO, Roy NC, Sjödin A, Wagner KH, Cameron-Smith D. Protein intake at twice the RDA in older men increases circulatory concentrations of the microbiome metabolite trimethylamine-N-oxide (TMAO). *Nutrients.* 2019;11(9):2207. doi:10.3390/nu11092207

Montgomery RK, Krasinski SD, Hirschhorn JN, Grand RJ. Lactose and lactase - who is lactose intolerant

and why? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45 Suppl 2:S131-137. doi:10.1097/MPG.0b013e31812e68f6

Moran-Ramos S, Tovar AR, Torres N. Diet: Friend or foe of enteroendocrine cells - how it interacts with enteroendocrine cells. *Adv Nutr.* 2012;3(1):8-20. doi:10.3945/an.111.000976

Noblit GW, Hare RD. *Meta-Ethnography: Synthesizing Qualitative Studies.* Sage Publications; 1988.

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

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

Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, Britten N, Roen K, Duffy S. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. A product from the ESRC methods programme. Lancaster: Lancaster University. 2006.

Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, Ko WY, Froment A, Anagnostou P, Kotze MJ, Ibrahim M, Nyambo T, Omar SA, Tishkoff SA. 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

Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol.* 2019;66(1):1-12. doi:10.18388/abp.2018\_2648

Rousset M, Laburthe M, Pinto M, Chevalier G, Rouyer-Fessard C, Dussaulx E, Trugnan G, Boige N, Brun JL, Zweibaum A. Enterocytic differentiation and glucose utilization in the human colon tumor cell line Caco-2: modulation by forskolin. *J Cell Physiol.* 1985;123(3):377-385. doi:10.1002/jcp.1041230313

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

Ségurel 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

Sterman JD. *Business Dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World*. McGraw-Hill Education; 2000.

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

Swallow DM, Troelsen JT. Escape from epigenetic silencing of lactase expression is triggered by a single-nucleotide change. *Nat Struct Mol Biol*. 2016;23(6):505-507. doi:10.1038/nsmb.3238

Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients*. 2018;10(12):1994. doi:10.3390/nu10121994

Szilagyi A, Shrier I, Heilpern D, Je J, Park S, Chong G, Lalonde C, Cote LF, Lee B. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(6):373-379. doi:10.1155/2010/649312

Szilagyi A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J*. 2016;15(1):67. doi:10.1186/s12937-016-0183-8

Szilagyi A, Gerson M, Mendelson A, Yusuf N. Adaptation of the small intestine to microbial enteropathogens in the era of microbiome research. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):2858-2880. doi:10.3748/wjg.v26.i22.2858

Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS, Powell K, Mortensen HM, Hirbo JB, Osman M, Ibrahim M, Omar SA, Lema G, Nyambo TB, Ghorri J, Bumpstead S, Pritchard JK, Wray GA, Deloukas P. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007;39(1):31-40. doi:10.1038/ng1946

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*. The Ottawa Hospital Research Institute. 2000.

Zheng X, Chu H, Cong Y, Deng Y, Long Y, Zhu Y, Pohl D, Fried M, Dai N, Fox M. Self-reported lactose

intolerance in clinic patients with functional gastrointestinal symptoms: prevalence, risk factors, and impact on food choices. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(8):1138-1146. doi:10.1111/nmo.12602

Zheng Y, Song Y, Han Q, Liu W, Xu J, Yu Z, Zhang R, Li N. Intestinal epithelial cell injury is rescued by hydrogen sulfide. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(8):1507-1517. doi:10.1111/jgh.13753