

2024 - Evaluación del efecto de leche con β -caseína A2 en la tolerancia gastrointestinal de sujetos intolerantes a los lácteos. - Gabriel José Medel Rodríguez



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN HUMANA

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DE
LECHE CON β -CASEÍNA A2 EN LA
TOLERANCIA GASTROINTESTINAL
DE SUJETOS INTOLERANTES A LA
LECHE.**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Maestro en Ciencias de la Nutrición Humana

Presenta

Gabriel José Medel Rodríguez

Dirigido por

Dr. Jorge L. Rosado Loria

Querétaro, Qro. a junio del 2024

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ciencias Naturales
Maestría en Ciencias de la Nutrición Humana

**Evaluación del efecto de leche con betacaseína A2 en la tolerancia
gastrointestinal de sujetos intolerantes a la leche.**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestro en Ciencias de la Nutrición Humana

Presenta

Gabriel José Medel Rodríguez

Dirigido por:

Dr. Jorge Luis Rosado Loria

Dr. Jorge Luis Rosado Loria
Presidente

Dra. María del Carmen Caamaño Pérez
Secretaria

Dra. Dolores Ronquillo González
Vocal

Dra. Olga P. García Obregón
Suplente

Dr. Juan Carlos Solís Sainz
Suplente

Centro universitario, Querétaro, Qro.
Junio, 2024
México

RESUMEN

La leche de vaca ha estado presente en la dieta humana por milenios debido a su valor nutricional y palatabilidad. No obstante, factores como la mala digestión de lactosa (MDL) y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) afectan su consumo. Además, la presencia de β -caseína A1 podría intensificar la intolerancia a los lácteos debido a la liberación de la β -casomorfina 7, péptido con características opioides que se ha relacionado con diversos efectos adversos en tránsito e inmunidad intestinales. Por el contrario, la β -caseína A2 parece ser beneficiosa para la salud, especialmente en la intolerancia a los lácteos, sin embargo, la evidencia científica no es contundente. El objetivo de este estudio fue evaluar la tolerancia gastrointestinal (TGI), consistencia de heces fecales y digestión de lactosa (valores de hidrógeno espirado evaluados a través de espirometría de hidrógeno) en sujetos que se declaran intolerantes a los lácteos, posterior a la ingestión comparativa de leche con cien por ciento de β -caseína A2 y leche con ambos tipos de β -caseínas A1/A2. Con un diseño experimental, aleatorizado, doble ciego y cruzado, se conformó una muestra de 44 adultos, aparentemente sanos y autodeclarados intolerantes a los lácteos. Los resultados mostraron menos síntomas moderados posterior al consumo de leche A2/A2, con una diferencia significativa entre ambas leches para el síntoma dolor abdominal (leche A1/A2: 0.91 ± 1.18 vs leche A2/A2: 0.55 ± 0.82 ; $p = 0.047$). No se encontraron diferencias significativas para la consistencia de las heces ($p = 1.000$ según prueba de McNemar). El 38.6% de los participantes presentaron MDL y 61.4% mostraron adecuada digestión de lactosa, de acuerdo a sus valores de espirometría de hidrógeno. No se encontraron diferencias entre los promedios de hidrógeno espirado posterior al consumo de leche A2/A2 y leche A1/A2 (13.60 ± 1.12 vs 14.12 ± 0.97 , $p=0.778$). Se encontró una asociación significativa entre la TGI y los valores de hidrógeno espirados en ambas leches ($p < 0.0001$) y entre el consumo de productos lácteos y la TGI ($p < 0.0001$). En conclusión, para la población estudiada, el tipo de β -caseína parece influir en la TGI específicamente para el dolor abdominal, pero no para la consistencia de las heces o la digestión de lactosa.

Palabras claves: intolerancia a los lácteos, β -caseínas, tolerancia gastrointestinal, digestión de lactosa, espirometría de hidrógeno.

SUMMARY

Cow's milk has been present in the human diet for millennia due to its nutritional value and palatability. However, factors such as lactose maldigestion (LMD) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) affect its consumption. Additionally, the presence of β -casein A1 could intensify lactose intolerance due to the release of β -casomorphin-7, an opioid-like peptide, which has been associated with various effects on intestinal transit and immunity. In contrast, β -casein A2 appears to be beneficial for health, especially in dairy intolerance, although the scientific evidence is not conclusive. The objective of this study was to evaluate gastrointestinal tolerance (GIT), stool consistency, and lactose digestion (hydrogen breath test values) in subjects who self-report as lactose intolerant, after the comparative ingestion of milk with 100% β -casein A2 and milk with both β -casein A1/A2 types. Using a randomized, double-blind, crossover experimental design, a sample of 44 apparently healthy adults who self-declared as lactose intolerant was formed. The results showed fewer moderate symptoms after the consumption of A2/A2 milk, with a significant difference between both milks for the symptom of abdominal pain (A1/A2 milk: 0.91 ± 1.18 vs. A2/A2 milk: 0.55 ± 0.82 ; $p = 0.047$). No significant differences were found for stool consistency ($p = 1.000$ according to the McNemar test). 38.6% of the participants presented LMD and 61.4% showed adequate lactose digestion, according to their hydrogen breath tests. No differences were found between the mean hydrogen breath values after the consumption of A2/A2 milk and A1/A2 milk (13.60 ± 1.12 vs 14.12 ± 0.97 , $p = 0.778$). A significant association was found between GIT and hydrogen breath values for both milks ($p < 0.0001$) and between dairy consumption and GIT ($p < 0.0001$). In conclusion, for the studied population, the type of β -casein seems to influence GIT specifically for abdominal pain, but not for stool consistency or lactose digestion.

Keywords: lactose intolerance, β -casein, gastrointestinal tolerance, lactose digestion, hydrogen breath test

DEDICATORIAS

Primeramente, a DIOS, por allanar mis caminos y permitir tantas bendiciones.

A mi madre, María Isabel Rodríguez Yero, que gracias a ella me he convertido en la persona que soy y siempre me ha apoyado y cuidado con un amor que no conoce fronteras. A ti te dedico este y todos mis logros futuros, eres la persona más importante de mi vida, gracias mamá.

A mi padre, Juan Manuel Medel Riera, que siempre me cuidó y me llevó de la mano, gracias, papá. Dios te tenga en la gloria.

A mi abuela, Argentina Julia Riera Aguilera, mi “Cuca”, que era el centro de mi mundo y la persona que más me mimaba. Te amo abuela, espero me estés mirando desde el cielo.

A mi hermano menor, Juan Manuel Medel Rodríguez, que siempre me hace pensar y reír.

A mi hermano mayor, Juan Antonio Torres Rodríguez, quien hizo posible esta maestría y a quién amo más de lo que él pudiera pensar.

A mi tía, Mercedes Yero, quien siempre me ha apoyado y sin ella no podría haber llegado hasta aquí.

A mis tías, Sandra y Dunia, quienes me recibieron como parte de su familia y me apoyaron para hacer posible mis sueños. Ustedes ocupan un lugar especial en mi corazón.

A mi tía Teresa, mis primos Fermín, Maylín, Andrés, mi tío Jose y mi tía Maida, quienes siempre me han amado y a quienes llevo muy cerquita de mí.

Y muy especialmente a Daniel Baltazar, sin quien nada de esto habría sido posible, por cuidarme y protegerme, gracias.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada.

A la Universidad Autónoma de Querétaro, por permitirme cursar un posgrado de excelencia.

A mi director de tesis, Dr. Jorge L. Rosado, por permitirme superarme y convertirme en un mejor profesional.

A mis profesores de la maestría, en especial a mi tutora, Dra. Olga García por tanto apoyo y consideración, a la Dra. Dolores Ronquillo por guiarme y tenerme paciencia y a la Dra. María del Carmen Caamaño por enseñarme tanto.

A mis compañeros de maestría, por hacer amena mi estancia en este maravilloso país.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
SUMMARY	4
DEDICATORIAS	5
AGRADECIMIENTOS	6
Índice de tablas.....	10
Índice de figuras y gráficos	11
I. INTRODUCCIÓN.....	12
II. ANTECEDENTES	14
2.1 Composición de la leche de vaca.....	14
2.1.1 Composición proteica de la leche.....	15
2.2 Digestión de beta-caseínas.....	16
2.3 Variantes genéticas asociadas a la tolerancia a los lácteos.....	17
2.4. Intolerancia a los lácteos.....	20
2.4.1. Intolerancia a los lácteos por mala digestión de lactosa (MDL)	21
2.4.2. Efectos de la β -Casomorfina 7 en la salud humana.....	22
2.4.3 Intolerancia a los lácteos por SIBO	25
2.5 Pruebas diagnósticas: Espirometría de hidrógeno.	26
III. HIPÓTESIS.....	30
IV. OBJETIVOS	31
4.1 Objetivo general.....	31
4.2 Objetivo específico	31
V. MATERIALES Y MÉTODOS	32

5.1 Consideraciones Éticas	32
5.2 Sujetos.....	32
5.2.1 Criterios de inclusión.....	32
5.2.2 Criterios de exclusión	32
5.2.3 Criterios de eliminación	33
5.2.4 Tamaño de muestra.....	33
5.3 Diseño del estudio y tratamientos.....	33
5.3.1 Aleatorización.....	34
5.4 Procedimientos	34
5.4.1 Composición de la leche.....	36
5.4.2 Cuestionario de nivel socioeconómico.....	36
5.4.3 Historia Clínica.....	37
5.4.4 Frecuencia de consumo de lácteos	37
5.4.5 Antropometría	37
5.4.6 Tolerancia Gastrointestinal.....	38
5.4.7 Consistencia de heces fecales.....	39
5.4.8 Espirometría de Hidrógeno (H ₂).....	39
5.5 Seguimiento	40
5.6 Análisis estadístico	40
VI. RESULTADOS	41
6.1. Características de la leche.....	41
6.1 Sujetos.....	41
6.3 Consumo habitual de lácteos	43

6.4 Tolerancia Gastrointestinal	43
6.4 Consistencia de las Heces	46
6.5 Hidrógeno espirado.....	47
VII. DISCUSIÓN.....	50
VIII. CONCLUSIONES	53
X. RECOMENDACIONES	54
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
XII. ANEXOS.....	64

Índice de tablas

Tabla 1. Composición de la leche de vaca -----	14
Tabla 2. Composición proteica de la leche de vaca -----	15
Tabla 3. Frecuencia (%) de SNP para LP en diferentes países y poblaciones -----	19
Tabla 4. Estudios in vivo en humanos sobre los efectos de la β -casomorfin 7 -----	24
Tabla 5. Antibióticos y dosis recomendadas para el tratamiento del SIBO -----	26
Tabla 6. Comparación de las pruebas diagnósticas actualmente utilizadas para Intolerancia a los lácteos -----	28
Tabla 7. Puntuación y clasificación del nivel socioeconómico según la Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión AC (AMAI), versión 2022 -----	36
Tabla 8. Composición de leches utilizadas en este estudio -----	40
Tabla 9. Características de los sujetos -----	41
Tabla 10. Consumo promedio de lácteos -----	42
Tabla 11. Presencia de síntomas (Tolerancia Gastrointestinal) por grado de severidad ----	42
Tabla 12. Clasificación de los sujetos según Tolerancia Gastrointestinal -----	43
Tabla 13. Comparación del puntaje de síntomas entre leche A1/A2 y leche A2/A2 -----	44
Tabla 14. Asociación entre TGI y consumo habitual de lácteos -----	45
Tabla 15. Consistencia de heces fecales entre leche A1/A2 y leche A2/A2 -----	46
Tabla 16. Clasificación de los sujetos según los valores de espirometría de hidrógeno ----	46
Tabla 17. Comparación del área bajo la curva de hidrógeno espirado mediante espirometría de hidrógeno entre leche A1/A2 y leche A2/A2 -----	47
Tabla 18. Asociación entre los valores de H ₂ espirado y TGI (tolerantes/intolerantes) -----	47

Índice de figuras y gráficos

Figura 1. Digestión de la beta-caseína A1 y producción de beta-casomorfina 7 -----	16
Figura 2. Diferencias entre actividad normal intestinal e intolerancia a la lactosa -----	21
Figura 3. Diagrama de flujo de pacientes del estudio -----	35
Gráfico 1. Curva promedio de valores de hidrógeno espirado con error estándar, evaluado a través de espirometría de hidrógeno -----	48

I. INTRODUCCIÓN

Históricamente, la leche de vaca ha sido una parte importante de la dieta humana durante más de 8000 años, reconocida por su valor nutricional debido a su contenido diverso de nutrientes, incluyendo proteínas, carbohidratos, grasas, minerales y vitaminas (Haas, Schnepps, Pichler, & Meixner, 2019). Entre sus componentes proteicos, las β -caseínas son el segundo tipo más abundante de caseínas, comprendiendo aproximadamente el 30% del total proteico (Debashree, Aiqian, Moughan, & Harjinder, 2020). Estas β -caseínas se expresan en 15 variantes genéticas, resultantes de variaciones polimórficas de un nucleótido en el gen CSN2. Las variantes genéticas más frecuentes en las razas lecheras occidentales son: tipo A1 y tipo A2 (Asmarasari, Sumantri, Gunawan, Taufik, & Anggraeni, 2020).

A pesar del creciente consumo de productos lácteos, las cifras de intolerancia a estos mantienen una prevalencia entre 57% y 65% en el mundo, en América la prevalencia es de 50%. Una de las causas de esta condición es la mala digestión del carbohidrato lactosa (MDL) debido a la deficiencia de lactasa, enzima que hidroliza la lactosa, produciendo glucosa y galactosa. Cuando la lactasa no actúa adecuadamente, la lactosa llega hasta partes distales del intestino delgado y el colon, donde es fermentada por bacterias produciendo gases como hidrógeno, metano y dióxido de carbono, causantes de síntomas gastrointestinales como inflamación intestinal, flatulencias, borborismos intestinales, náuseas, vómitos y cambios en la consistencia de las heces (Catanzaro, Sciuto, & Marotta, 2021). Otra causa, considerada como trastorno de mala digestión (el término malabsorción se encuentra y utiliza indistintamente en la literatura como sinónimo), es el sobrecrecimiento bacteriano del intestino (SIBO, por sus siglas en inglés), en el que el número de bacterias excede las cifras normales y puede causar síntomas similares a los de la MDL (Efremova et al., 2023).

Sin embargo, se ha demostrado que la MDL no es la única causa de intolerancia a los lácteos y esta puede estar dada por la presencia en la leche de la β -caseína A1 (Ho et al., 2014), proteína que al ser degradada libera un péptido denominado β -casomorfina 7 cuyos efectos en el sistema gastrointestinal desencadenan síntomas similares a los de la MDL. Los efectos de este péptido no se limitan al tracto gastrointestinal, algunos estudios han demostrado que parece tener efectos sobre el sistema nervioso central y estar relacionado con

enfermedades como la diabetes tipo 1, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia (Kay, y otros, 2021).

La evidencia científica sobre los efectos de la β -caseína A1 y de la β -casomorfina 7 en la salud humana es limitada y se necesitan más estudios para comprender mejor dicha asociación. Por lo tanto, el propósito de este estudio fue comparar la tolerancia gastrointestinal, la consistencia de las heces y la digestión de lactosa en un ensayo aleatorizado, doble ciego y cruzado en una muestra de 44 participantes, posterior al consumo de dos tipos de leche con diferente tipos de β -caseínas: leche con 100 por ciento de β -caseína A2/A2 versus leche con ambas β -caseínas A1/A2.

II. ANTECEDENTES

2.1 Composición de la leche de vaca.

La leche de vaca, actualmente, se considera un alimento de alta calidad por su contenido nutricional, su amplia disponibilidad, su palatabilidad y su elevado volumen de producción. En el ganado vacuno la leche tiene un elevado porcentaje de agua siendo entre 87 y 89 por ciento de su composición total y contiene una mezcla compleja de distintas sustancias como grasas, proteínas, carbohidratos (Debashree, Aiqian, Moughan, & Harjinder, 2020), vitaminas y minerales (Gaucheron, 2011) como se muestra en la tabla 1. Esta composición puede verse modificada por numerosos factores como la raza, entorno del animal, dieta, fase en que lacta, clima, genética, así como la interacción entre ellos, con muchos de los mecanismos que los ocasionan no comprendidos en su totalidad (Schwendel et al., 2015).

Tabla 1. Composición de la leche de vaca.

Composición general	g / 100 mL	Composición general	g / 100 mL
Sólidos en general	11.8 – 13.0	Sodio (Na)	0.049
Lactosa	4.4 – 5.6	Potasio (K)	0.151
Oligosacáridos	0.003 – 0.006	Hierro (Fe)	0.00005
Proteínas	3.0 – 3.9	Cinc (Zn)	0.0004
Cenizas	0.7 – 0.8	Vit. B1 (Tiamina)	0.000038
Lípidos	3.3 – 5.4	Vit. B2 (Riboflavina)	0.000162
Colesterol	0.0131 – 0.0314	Vit. B3 (Niacina)	0.000084
AGS (%)	55.7 – 72.8	Vit. B5 (Ác. pantoténico)	0.000314
AGMI (%)	22.7 – 30.3	Vit. B6 (Piridoxina)	0.000042
AGPI (%)	2.4 – 6.3	Vit. B9 (Ácido Fólico) µg/100 g	5.0
Colesterol	0.0131 – 0.0314	Vit. B12 (Cobalamina) µg/100 g	0.357
Calcio (Ca)	0.119	Vit. A (Retinol) UI	126
Fósforo (P)	0.093	Vit. E (Tocoferol) ATE	0.100
Magnesio (Mg)	0.013	Vit. C (Ácido ascórbico)	0.000940

AGS: Ácidos grasos saturados; AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados; AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados; UI: Unidades internacionales; ATE: Unidades de tocoferol alfa; Vit.: vitamina.

Composición general y de grasa: Debashree, Aiqian, Moughan, & Harjinder, 2020. Composición de vitaminas y minerales: Gaucheron, 2011.

2.1.1 Composición proteica de la leche.

La leche de vaca contiene aproximadamente 35 g de proteína por litro, de los cuales alrededor del 82 % es caseína y el 18 % es suero. Las caseínas (CN) están constituidas por cuatro subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, κ y β como se muestra en la tabla 2. Las β -caseínas son el segundo tipo más abundante de caseínas en leche bovina y comprenden alrededor del 30% del total proteico (Debashree, Aiqian, Moughan, & Harjinder, 2020). Están codificadas por el gen CSN2 mapeado en el cromosoma 6q31 (Gene ID: 281099) y consisten en una cadena polipeptídica única de 209 aminoácidos y una masa molecular de aproximadamente 24 kDa (Bonsing et al., 1988). La β -caseína se expresa como 15 variantes genéticas, resultantes de variaciones polimórficas de un nucleótido en el gen CSN2: A1, A2, A3, B, C, D, E, F, G, H, H2, I, J, K y L (Cieślińska et al., 2022). Las variantes genéticas más frecuentes en las razas lecheras de bovinos occidentales son: tipo A1 y tipo A2 (Asmarasari, Sumantri, Gunawan, Taufik, & Anggraeni, 2020). La β -caseína A1 se ha encontrado solo en el ganado de origen europeo, mientras que el ganado asiático y africano puro produce leche con beta-caseína A2 exclusivamente. Es relevante destacar que algunos animales con rasgos fenotípicos parecidos al ganado asiático o africano podrían producir beta-caseína A1 debido a cruces genéticos (Pal, Woodford, Kukuljan & Ho, 2015). El polimorfismo del alelo A2 del exón VII CSN2 (201-CCT-203, GenBank: JX273429.1) y el alelo A1 (201-CAT-203, GenBank: JX273430.1) produce la sustitución de la prolina 67 (Pro67) de la β -caseína A2 por histidina (His67) en la β -caseína A1 (Grouslade, Mahe, Mercier, & Ribadeau-Dumas, 1972).

Tabla 2. Composición proteica de la leche de vaca.

Caseínas	g / L	Proteínas del suero	g / L
Total	24.6 – 28	Total	5.5 – 7.0
$\alpha 1$ - caseínas	8 – 10.7	β -Lactoglobulina	3.2 – 3.3
$\alpha 2$ - caseínas	2.8 – 3.4	α -Lactoalbúmina	1.2 – 1.3
κ - caseínas	2.3 – 3.3		
β - caseínas	8.6 – 9.3		

Fuente: Debashree, Aiqian, Moughan, & Harjinder, 2020.

2.2 Digestión de beta-caseínas.

Debido a una limitada descomposición proteolítica, las beta-caseínas pueden liberar péptidos con propiedades antioxidantes, inhibidoras de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) u opioides. Especialmente relevantes son los péptidos similares a la morfina, conocidos como beta-casomorfina. Se cree que estos péptidos tienen importantes funciones patobiológicas al unirse a los receptores opioides MOR

La leche y sus derivados suelen ser parte fundamental de la dieta habitual en muchas partes del mundo, su consumo puede predisponer a individuos hipersensibles a experimentar efectos adversos para la salud, especialmente gastrointestinales. Los péptidos pueden liberarse de su estructura original mediante diversos mecanismos como la hidrólisis por enzimas digestivas en el tracto gastrointestinal, la actividad del microbioma intestinal o los efectos del procesamiento tecnológico de alimentos como la pasteurización (Cieślińska et al., 2022). La His67 en la β -caseína A1 facilita la liberación de un péptido de siete aminoácidos llamado β -casomorfina 7 (BCM7, Tyr60-Ile66), después de su digestión gastrointestinal (Fig. 1). Por el contrario, no se libera BCM7 después de la digestión gastrointestinal de β -caseína A2, sino β -casomorfina 9 (BCM9, Tyr60-Asn68), péptido con propiedades antioxidantes y antihipertensivas (Summer, Di Frangia, Ajmone Marsan, De Noni, & Malacarne, 2020).

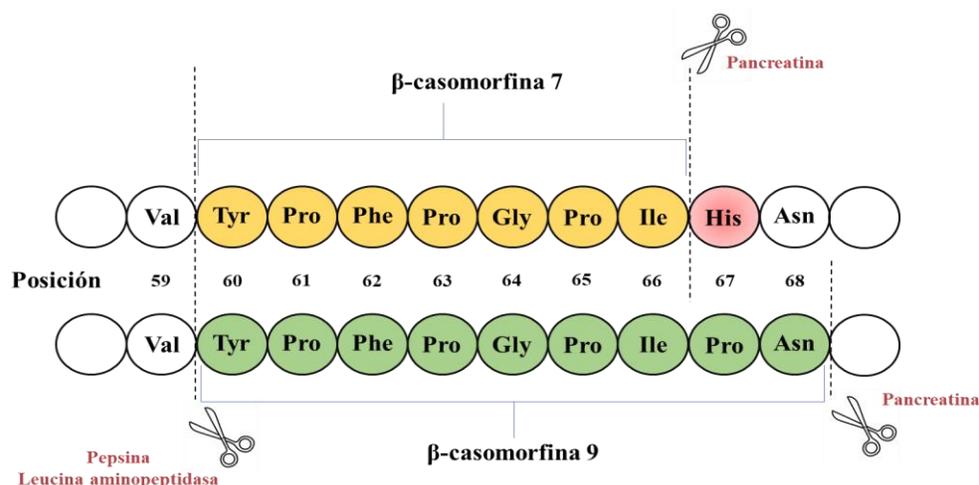


Figura 1. Digestión de la beta-caseína A1 y producción de beta-casomorfina 7. Adaptado de Ho et al., 2014.

2.3 Variantes genéticas asociadas a la tolerancia a los lácteos.

La lactasa filorizina hidrolasa, más comúnmente denominada lactasa, es una enzima β -galactosidasa que se encuentra en el borde en cepillo del intestino delgado y se encarga de hidrolizar la lactosa (disacárido presente en la leche y productos lácteos) resultando en glucosa y galactosa (Niamah et al., 2023).

Para la mayoría de los mamíferos, incluyendo humanos, la lactasa se produce únicamente en los primeros años de vida, correspondientes a la lactancia. En los humanos, después de este momento permanece inactiva y sin hidrolizar, situación conocida como hipolactasia o alactasia, causa de la MDL. La hipolactasia puede ocurrir por la regulación de esta enzima después del período de lactancia, condición autosómica recesiva considerada normal y denominada No Persistencia de Lactasa (NPL) o hipolactasia primaria; puede ocurrir por daño a la mucosa intestinal debido a traumatismos, cirugías y enfermedades (hipolactasia secundaria) o por la total ausencia de actividad de la lactasa desde el nacimiento conocida como hipolactasia congénita o deficiencia de lactasa congénita (DLC) (Kuchay, 2020).

La NPL tiene diferentes momentos de inicio siendo en niños de raza negra entre 1 a 8 años mientras que en niños de raza blanca rara vez aparece antes de los 5 años de vida. Además, las regiones con mayor prevalencia de NPL son Suramérica, África y Asia donde más del 50 % de la población la presentan, incluso existen regiones asiáticas en donde 100 % de su población presenta esta condición (Kuchay, 2020).

La persistencia de lactasa (PL) en adultos es un rasgo autosómico dominante, casi exclusivo de la población de ascendencia europea, con excepción de algunas regiones de África, Medio Oriente y del Sudeste Asiático. Existen algunas teorías acerca de la PL, una de ellas se basa en la cultura láctea y el consumo ancestral de productos lácteos conocida como hipótesis cultural (McCracken, 1971); otra teoría se apoya en el hecho de que la lactosa puede aumentar la absorción de calcio y por lo tanto disminuir la aparición de deformaciones óseas (hipótesis de la absorción de calcio) (Flatz & Rotthauwe, 1973) o debido al clima árido

de regiones como en el Medio Oriente donde la leche era fuente de agua (hipótesis de clima árido)(Cook & Al-Torki, 1975).

Independientemente de la causa, dentro de la evolución humana han aparecido mutaciones genéticas resultantes en genes para la PL. Un estudio realizado en población finlandesa demostró la presencia de dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) que mostraron una segregación completa con el rasgo NPL / LP: C/T -13910 (rs4988235), en el intrón 13 y G/A -22018 (rs182549), en el intrón 9 del gen MCM6 (mantenimiento del minicromosoma 6) en región promotora del gen LCT (Enattah et al., 2002) Otros estudios encontraron nuevas variantes del SNP C/T -13910 (rs4988235) asociadas con la PL en África Oriental: -13915*G y -14010*C, asociándose el primero también con PL en Arabia Saudita (Enattah et al., 2008).

En la tabla 3 se presentan los SNP para PL, que se manifiestan con mayor frecuencia en poblaciones con larga historia de pastoreo como la europea donde la frecuencia es de 50 %; aunque en Asia, a pesar de también presentar tradición de crianza de ganado, la frecuencia es mucho menor, no excediendo un 10 % de la población. En el caso de las poblaciones americanas la domesticación de mamíferos data de unos 7000 años, sin embargo, no hay evidencias del consumo de productos lácteos hasta el arribo de los europeos en el siglo XV, por lo que las frecuencias de estos alelos para PL son bastantes bajas (Beltrame, Borda y otros, 2021).

Tabla 3. Frecuencia (%) de SNP para LP en diferentes países y poblaciones

País / Población	<i>LCT</i> – 13910C>T	<i>LCT</i> – 13915T>G	<i>LCT</i> – 14010G>C	<i>LCT</i> – 13907C>G	<i>LCT</i> – 14009T>G
<i>Europa</i>					
Finlandia	58.1	-	-	-	-
Italia (Noreste)	23.7	-	-	-	-
Italia (Centro-Norte)	13.3	-	-	-	-
Grecia	9	-	-	-	-
Suecia	73.7	-	-	-	-
Nueva Zelanda	72	-	-	-	-
Países Bajos	69	-	-	-	-
<i>Asia</i>					
India	6.6	-	-	-	-
Rusia (Europa y Asia)	38.9	-	-	-	-
China	0	-	-	-	-
Japón	0	-	-	-	-
<i>África</i>					
Etiopía	0	5.1 a 15	0.5	5.6 - 20	1.4
Arabia Saudita	-	59.4	-	-	-
Sudán	0	14.2	-	20.6	6.6
Sudáfrica	21.8		12.8		
Mali	37	-	-	-	-
Marruecos	17.3	-	-	-	-
Somalia	3.2	-	-	-	-
Senegal	2.6	-	-	-	-
Tanzania	-	-	31.9	-	-
<i>América</i>					
Estados Unidos (Utah)	74.5	-	-	-	-
Estados Unidos (origen africano)	9	-	-	-	-
Brasil	32	-	27.6	-	-
Ecuador	-	50	-	-	-
Perú	12.5	-	-	-	-
Colombia	47.5	-	-	-	-
Cuba	53.2	-	-	-	-
Chile	22 - 30.8	-	-	-	-
México	42.2	-	-	-	-

Fuente: Kuchay, 2020; Beltrame, Borda y otros, 2021. - Datos no encontrados

2.4. Intolerancia a los lácteos

La intolerancia a los lácteos es una afección clínica que se caracteriza por borborigmos intestinales, meteorismo, dolor abdominal difuso, náuseas, vómitos y ocasionalmente ablandamiento de heces que puede llegar a diarreas. La intensidad de estos síntomas es variable y su aparición puede ser de 30 minutos a 2 horas, todo ello dependiendo de la cantidad de leche o producto lácteo ingerido (generalmente 250 a 375 mL son suficientes) y la susceptibilidad del sujeto. En algunos casos puede aparecer estreñimiento y, con mucha menos frecuencia, pueden aparecer manifestaciones extraintestinales como cefalea, mialgias, artralgias, mareos y dificultad de memoria a corto plazo (Martínez Vázquez, y otros, 2020)(Rosado, 2016).

Por mucho tiempo se consideró la MDL, como causa única o principal de esta condición, actualmente se conoce la relación entre SIBO y la intolerancia a los lácteos (Quigley, 2019), además del surgimiento de estudios que plantean como hipótesis la relación entre la β -caseína A1 y los síntomas de la intolerancia a los lácteos y con otras condiciones patológicas (Ho et al., 2014; Jianqin et al., 2016)

La prevalencia mundial de intolerancia a los lácteos varía por región: alrededor de 57 a 65 % de personas a nivel mundial, en América 50 % de las personas, 70 % de los sujetos en Asia, casi 100 % de la población en África y alrededor del 28 % de los habitantes en Europa (Catanzaro, Sciuto y Marotta, 2021).

El tratamiento de la intolerancia a los lácteos varía según la causa, derivado de la preocupación de la comunidad científica y del público en general sobre las condiciones que provocan la sintomatología descrita, sobre todo, en aquellos que no deseaban eliminar los productos lácteos de su dieta ni sustituirlos por alternativas no lácteas, empleando opciones de atención que van desde alimentos hasta terapias alternativas (Catanzaro, Sciuto y Marotta, 2021).

2.4.1. Intolerancia a los lácteos por mala digestión de lactosa (MDL)

La verdadera intolerancia a la lactosa (síntomas derivados de una MDL) es menos común de lo que se percibe, es decir, personas que se declaran intolerantes a la lactosa, generalmente no cuentan con un diagnóstico clínico médico que lo demuestre (Porzi, Burton-Pimentel, Walther, & Vergéres, 2021).

Como se mencionó anteriormente, la lactosa es degradada a glucosa y galactosa por la lactasa, disacaridasa localizada en el ribete en cepillo de los enterocitos del intestino delgado. Cuando hay hipolactasia, la lactosa no digerida causa una carga osmótica que atrae agua y puede causar diarreas acuosas; además de llevar lactosa hasta el intestino grueso donde el hidrato de carbono es fermentado por las bacterias, liberándose ácidos grasos de cadena corta y gases como hidrógeno, metano y dióxido de carbono (Figura 2), causantes de los síntomas descritos en el acápite 2.4 (Janson-Knodell, y otros, 2022).

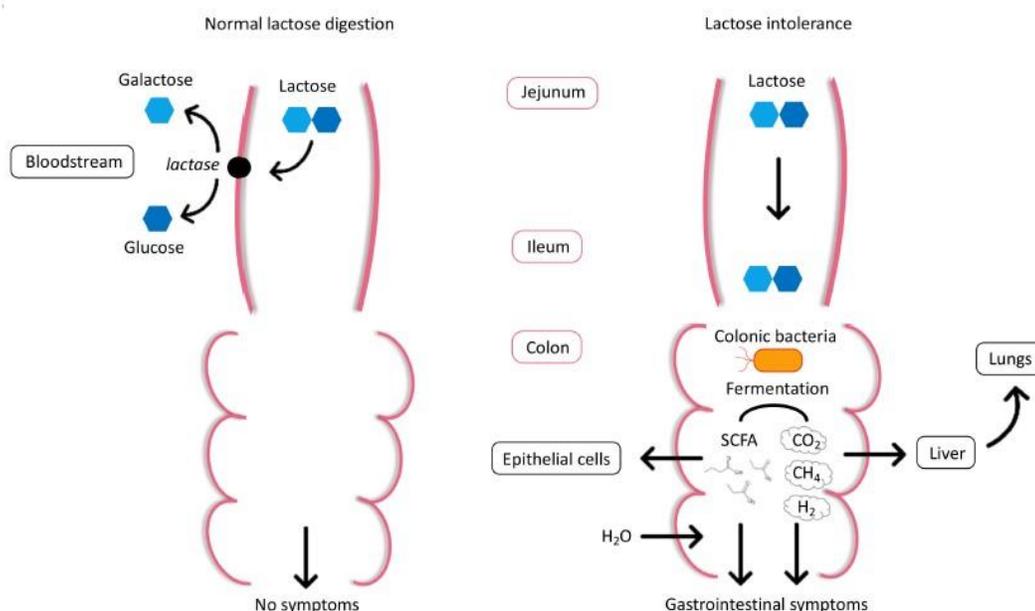


Figura 2. Diferencias entre actividad normal intestinal e intolerancia a la lactosa. A) Degradación de lactosa por lactasa. B) Intolerancia causada por MDL. Fuente: imagen tomada de (Pratt, Voet, & Voet, 2016).

La forma más reconocida en la que las bacterias degradan la lactosa fue propuesta por François Jacob y Jacques Monod en la década de los 60 del siglo pasado. Lo describieron como Operón Lac, sistema genético utilizado por bacterias como *Escherichia coli* para regular la expresión de genes relacionados con la metabolización del disacárido (Jacob y Monod, 1961), descubrimiento que les valió un premio Nobel y ha sido fundamental para entender la regulación genética en procariotas. El operón lac consta de tres genes: lacZ, lacY y lacA, responsables de la codificación de la enzima β -galactosidasa (permite la hidrólisis de la lactosa), la enzima galactósido permeasa (permite el paso de glucosa y galactosa al interior de la célula) y la enzima transacetilasa (permite el uso de los monosacáridos como fuentes de energía), respectivamente. El operón lac, además, posee una regulación dependiente de sustrato: en presencia de lactosa se desactiva la proteína lacI, la cual se encuentra unida a la región operadora e impide la transcripción de genes (Kraikivski, 2021). En resumen, este sistema genético es fundamental para el metabolismo de las bacterias, lo cual les permite colonizar intestino y competir con otras bacterias por los nutrientes (Velazco, 2021).

El diagnóstico de la MDL se realiza generalmente mediante pruebas espirométricas de hidrógeno y/o metano y su tratamiento, aunque aún controversial, usualmente involucra la reducción drástica o eliminación de productos lácteos en la dieta. Actualmente, existe tratamientos alternos como el uso de suplementos de lactasa o los sustitutos no lácteos de la leche (Janson-Knodell, y otros, 2022).

2.4.2. Efectos de la β -Casomorfina 7 en la salud humana

Mucho se ha discutido acerca de la hipótesis sobre los efectos en la salud humana de la β -caseína A1 y las β -casomorfina derivadas de su metabolismo.

Estudios en animales, han mostrado que la β -casomorfina 7 ejerce varios efectos en el sistema gastrointestinal, incluyendo la aceleración de la frecuencia y amplitud de los movimientos intestinales (Defilippi, Gómez, Charlin & Silva, 1995; Mihatsch, Franz, Kuhnt, Hogel, & Poblado, 2005), aumentando la secreción de moco (Claustre et al., 2002; Zoghbi et al., 2006) y la supresión de la proliferación de linfocitos (Kayser & Meisel, 1996). Estudios en animales más recientes muestran aumento en marcadores inflamatorios y cambios

inmunológicos relacionados con la exposición a la β -casomorfina 7, mientras que los niveles de IgA, no se modificaron o incluso aumentan en presencia del péptido (Haq et al., 2014; Yin et al., 2019). Guantario y colaboradores (2020) encontraron que las diferencias entre biomarcadores inflamatorios no eran significativas al comparar grupos que consumieron leche con β -caseína A1/A2 o A2/A2 (Guantario et al., 2020). Estudios en humanos (Tabla 4) han demostrado que aquella leche que contiene β -caseína A1 genera síntomas gastrointestinales desagradables en el ser humano, como una mayor inflamación gastrointestinal, cambios en el tránsito gastrointestinal, aumento de los marcadores de inflamación sérica y modificación del contenido fecal total (Bekuma & Galmessa, 2019). Un estudio demostró que al consumir la leche con β -caseína A2, la consistencia de heces mejoró significativamente (consistencias 3,4 y 5 son consideradas normales según Escala de heces de Bristol) en sujetos tolerantes en comparación con la leche de beta-caseína A1 (Ho, Woodford, Kukuljan, & Pal, 2014). Otro estudio realizado en 600 sujetos sanos demostró que la leche que contiene β -caseína A2 atenúa los síntomas gastrointestinales agudos de la intolerancia a la leche, mientras que la leche que contiene β -caseína A1 aumenta los síntomas gastrointestinales relacionados con esta. Por lo tanto, los síntomas gastrointestinales en la intolerancia a la leche, pueden ser el resultado de la ingestión de β -caseína A1 en lugar de lactosa en algunos individuos (He, Sun, Jiang, & Yang, 2017).

Sin embargo, algunos estudios sugieren la posibilidad de que estos efectos adversos estén restringidos a ciertas partes de la población, el tema es aún controversial, como consecuencia del pequeño número de estudios in vivo y la falta de evidencias de un umbral de exposición a la β -casomorfina 7. Los grupos más afectados son: intolerantes a los lácteos por MDL, autistas, diabéticos tipo I, personas con cardiopatías y niños afectados por constipación crónica (de Vasconcelos, Oliveira, Hill, & Vidal, 2023). Dada la evidencia contradictoria sobre los efectos en la salud de la β -casomorfina 7, se necesita de mayor investigación, sobre todo en estudios in vivo en humanos (Summer, Di Frangia, Ajmone Marsan, De Noni, & Malacarne, 2020).

Tabla 4. Estudios in vivo recientes sobre los efectos potenciales de la β -casomorfina 7.

Modelo	Diseño	Métodos	Biomarcadores medidos	Muestras tomadas	Resultados	Estudio
Niños						
Niños 4-8 años (n=20)	Grupo NT (n=10) Grupo TEA (n=10)	No intervención en dieta	BCM-7	Orina	BCM-7 TEA > NT	Sokolov et al., 2014
Niños 3-10 años (n=137)	Grupo NT (n=51) Grupo TEA (n=86)	No intervención en dieta	DPP-IV BCM-7	Sangre Orina	Sangre BCM-7 TEA > NT DPP-IV TEA > NT Orina: TEA = NT	Jarmołowska et al., 2019
Niños chinos intolerantes a lactosa 5-6 años (n=75)	Grupo leche A1/A2 Grupo leche A2/A2	EDAC 150 mL leche 2 veces al día, durante 5 días.	Molestias GI Respuesta cognitiva BCM-7 MPO IgE, IgG IL-4 GSH	Sangre Heces fecales	IgE, IgG, IL-4 y BCM-7 A1/A2 > A2/A2 GSH A1/A2 < A2/A2 Mejora en consistencia de heces en grupo A2/A2 No diferencias en molestias GI	Sheng et al., 2019
Adultos						
Adultos australianos (n=37)	Grupo leche A1/A2 Grupo leche A2/A2	EDAC 750 mL leche al día, 2 semanas de intervención	Síntomas y tránsito GI	Heces fecales	Consistencia de las heces (Escala de heces de Bristol) mayor en grupo A1/A2	Ho et al., 2014
Adultos chinos intolerantes a lactosa (n=45)	Grupo leche A1/A2 Grupo leche A2/A2	EDAC 250 mL leche 2 veces al día, 2 semanas de intervención	Síntomas y tránsito GI GSH, MPO, IgG, IgE, IL-4 y PCR	Fotografía GI Sangre Heces fecales	IgE, IgG, IL-4, tránsito GI A1/A2 > A2/A2 No diferencias en molestias GI No diferencias en PCR	Jianqin et al., 2016
Adultos chinos intolerantes a lactosa (n=600)	Grupo leche A1/A2 Grupo leche A2/A2	EDAC 300 mL única dosis	Síntomas GI después 1 h, 3 h y 12 h.	Heces fecales	Disminución de síntomas GI en grupo leche A2/A2 después de 3 h.	He et al., 2017
Adultos intolerantes a lactosa, etnicidad variada (n=25)	Grupo leche A1/A2 (25% A1, 75% A2) Grupo leche A1/A2 (75% A1, 25% A2) Grupo leche A2/A2 Grupo A1/A2 sin lactosa	EDAC 245 mL única dosis	Síntomas GI después 6 h H ₂ espirado	-	Dolor abdominal disminuyó en grupo A2/A2 H ₂ espirado < Leche A2/A2	Ramakrishnan et al., 2020

NT: neurotípico; TEA: trastorno de espectro autista; EDAC: estudio doble ciego, aleatorizado y cruzado; DPP-IV: dipeptidil peptidasa IV; BCM-7: β -casomorfina 7; MPO: mieloperoxidasa; GSH: glutatión; IL-4: interleucina 4; GI: Gastrointestinal; PCR: proteína C reactiva

Fuente: Adaptado de (de Vasconcelos, Oliveira, Hill, & Vidal, 2023).

2.4.3 Intolerancia a los lácteos por SIBO

SIBO se ha definido como un síndrome causado por un excesivo incremento en el número de bacterias por arriba de 10^3 unidades formadoras de colonias por mililitros (UFC/mL) con o sin síntomas gastrointestinales (Quigley, 2019).

Los síntomas del SIBO surgen de la malabsorción de nutrientes, alteraciones en la permeabilidad intestinal, inflamación y activación inmune por la presencia patológica bacteriana. Los más comunes descritos son dolor abdominal, meteorismo, distensión (más reportado) y diarreas; aunque puede aparecer pérdida de peso, anemia y deficiencias nutricionales que incluyen vitamina B y vitamina D, aunque estas son muy raras (Efremova et al., 2023).

Entre las causas más comunes se encuentran causas mecánicas como tumor de intestino delgado, vólvulo intestinal y cirugías; enfermedades sistémicas como diabetes, esclerodermia y amiloidosis; trastornos en la motilidad como Síndrome del intestino irritable, pseudo-obstrucción y miopatías viscerales; uso de medicamentos como opioides e inhibidores de la bomba de protones y condiciones de malabsorción como insuficiencia pancreática y cirrosis hepática. Otras causas pueden ser daños en válvula ileocecal, hipoclorhidria, deficiencia inmunitaria intestinal (sobre todo IgA) y alteraciones en microbiota del intestino grueso, entre otras (Roszkowska et al., 2024)(Efremova et al., 2023).

Su diagnóstico puede realizarse mediante pruebas espirométricas (Rezaie et al., 2017; Pimentel et al., 2020) o, mediante aspiraciones de intestino delgado con cultivo, tomando generalmente de 3 a 5 mL de contenido duodenal para cultivo de bacterias aeróbicas y anaeróbicas. Históricamente, se diagnosticaba SIBO si los valores obtenidos eran $\geq 10^5$ UFC/mL, aunque estos valores son casi exclusivos de pacientes con gastrectomías, por lo que el consenso internacional reconoce como punto de corte actual $\geq 10^3$ UFC/mL (Leite et al., 2024).

El tratamiento de SIBO se basa en la administración de antibióticos sistémicos (véase Tabla 4) de 10 a 14 días para eliminar síntomas paralelamente al abordaje etiológico. En la

actualidad se habla del uso de probióticos, dietas bajas en fermentables e incluso trasplante de microbiota fecal, aunque las evidencias son contradictorias (Pimentel et al., 2020).

Tabla 5. Antibióticos y dosis recomendadas para el tratamiento del SIBO.

Antibiótico	Dosis recomendada	Eficacia
Rifaximina	550 mg cada 8 horas	61 – 78 %
Amoxicilina-Ácido clavulánico	875 mg cada 12 horas	50 %
Ciprofloxacina	500 mg cada 12 horas	43 – 100 %
Doxiciclina	100 mg cada 12 o 24 horas	No hay datos
Metronidazol	250 mg cada 8 horas	43 – 87 %
Neomicina	500 mg cada 12 horas	33 – 55 %
Norfloxacin	400 mg cada 24 horas	30 – 100 %
Tetraciclina	250 mg cada 6 horas	87.5 %
Trimetoprima-Sulfametoxazol	160 mg / 800 mg cada 12 horas	95 %

Fuente: Pimentel et al., 2020

2.5 Pruebas diagnósticas: Espirometría de hidrógeno.

Para el diagnóstico de causas de intolerancia a los lácteos actualmente se utilizan cuatro tipos de pruebas: pruebas genéticas, test de tolerancia a la lactosa, biopsia intestinal y pruebas espirométricas (Tabla 6). La espirometría de hidrógeno también conocida como Test de hidrógeno espirado (HBT, por sus siglas en inglés), es de las más utilizadas, dado que permite diagnosticar tanto MDL como SIBO, siendo segura, confiable y no invasiva (Hammer & Hammer, 2024) .

Las pruebas espirométricas son basadas en el precepto de que el hidrógeno (H₂) y el metano (CH₄) que se producen en la fermentación bacteriana, como se muestra en la figura 1, difunden a través de lumen intestinal y llegan a pulmones donde son expulsados en el aliento, aunque otra parte se pierde en forma de flatulencia (Levitt & Donaldson, 1970). Estos gases medibles en aliento son fundamentalmente producidos durante la fermentación bacteriana y, por lo tanto, un aumento de sus cifras indica mala digestión y fermentación colónica de lactosa (Bond & Levitt, 1977).

Para el uso de la espirometría de hidrógeno en la MDL se recomiendan dosis de 6 a 12 g de lactosa (120 – 240 mL de leche), con los cuales casi siempre ocurren los síntomas, aunque algunas guías utilizan dosis de 25 g en 500 mL o dosis mayores a 50 g (lo correspondiente a un litro de leche). En la práctica esta cantidad de leche rara vez es consumida en dosis única, por lo que generalmente se utilizan dosis de 12 a 25 g de lactosa (Robles & Priefer, 2020).

Los valores de hidrógeno obtenidos mediante espirometría de hidrógeno, dependerán en gran medida de la preparación del sujeto. Rezaie y colaboradores (2017), describen guías específicas que deben ser seguidas antes de la realización de la prueba:

1. Antibióticos deben ser evitados de 15 días a 4 semanas previos a la prueba (aunque no existe información que respalde este tiempo, pero ha sido demostrada la alteración de los valores de hidrógeno por los antibióticos).
2. Se recomienda evitar el uso de probióticos y prebióticos
3. Laxantes y medicamentos procinéticos deben ser suspendidos una semana previa a la valoración.
4. Comida fermentable, como carbohidratos complejos, deberán ser evitados el día previo.
5. El paciente deberá llevar a cabo un período de ayuna de 8 a 12 horas.
6. En el día de la prueba, se deberá evitar fumar.
7. No es necesario detener inhibidores de la bomba de protones previo a la realización de la prueba.

Para la interpretación de los resultados, numerosos estudios han establecido los criterios diagnósticos para pruebas. El consenso es bastante claro siendo considerado un test positivo para MDL un aumento de 20 ppm por encima de los valores basales después de los primeros 90 minutos del consumo del producto lácteo o la solución con el carbohidrato y se diagnostica SIBO con un aumento de 20 ppm por encima de los valores basales dentro de los primeros 90 minutos después del consumo (Argnani et al. 2008; Erdogan et al., 2014; George et al., 2014; Pimentel et al., 2020).

La interpretación de la prueba con cifras basales ≥ 20 ppm, aún es un tema en debate siendo considerado por algunos autores como errores en la preparación del paciente mientras que otros, lo consideran como significativo de SIBO (Rezaie et al., 2017).

Tabla 6. Comparación de las pruebas diagnósticas actualmente utilizadas para Intolerancia a los lácteos.

	Biopsia de yeyuno	Pruebas genéticas	Test de intolerancia a la lactosa	Pruebas de espirometría
Principios de la prueba	Biopsia para evaluar actividad enzimática de la enzima lactasa	Test para el polimorfismo genético 13910 C/T	Incremento de glucosa en sangre después de ingestión de lactosa	Incremento de H ₂ /CH ₄ en aire espirado después de ingestión de lactosa
Valores de corte	< 17-20 UI/g	C:C 13910 NPL fenotipo	< 1.1 mmol/L dentro de 3 horas	H ₂ ≥ 20 ppm dentro de 90 min: SIBO H ₂ ≥ 20 ppm después de 90 min: MDL CH ₄ ≥ 10 ppm: MDL
Disponibilidad	Rara	Variable	Excelente	Buena
Falsos positivos	Rara	Rara (<5%) en caucásicos	Tránsito GI acelerado, trastornos de glucosa	Tránsito GI acelerado
Falsos negativos	Distribución enzimática irregular	Causas secundarias de MDL	Fluctuaciones en niveles de glucosa sanguínea	No productores de H ₂ , adaptación completa del colon
Evaluación de síntomas	No es posible	No es posible	Posible	Posible
Costo	Muy elevado	Elevado	Muy bajo	Bajo
Información adicional	Invasiva y costosa	Definitiva en caucásicos para deficiencia primaria de lactasa	Baja sensibilidad y especificidad	Prueba de elección para MDL/SIBO

Fuente: Robles & Priefer, 2020. UI: Unidades internacionales; NPL: no persistencia de lactasa; ppm: partes por millón; MDL: mala digestión de lactosa; SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado; GI: gastrointestinal

Actualmente, se considera que alrededor de 20 % de los resultado del HBT son falsos negativos debido a la presencia de bacterias no productoras de H₂, bacterias metanogénicas

o consumidoras de H₂, sulfato dietético y pH de colon, por lo que se recomienda emplear pruebas espirométricas que evalúen H₂ y CH₄ simultáneamente. Sin embargo, la evidencia científica no ha demostrado una mejora en la sensibilidad de esta prueba con la medición conjunta de ambos gases versus la medición de únicamente H₂ (Hammer & Hammer, 2024)

III. HIPÓTESIS

El consumo de leche con β -caseína A2 (leche A2/A2) mejora la tolerancia gastrointestinal en sujetos intolerantes a los lácteos, en comparación con el consumo de leche que contiene una mezcla de β -caseínas A1 y A2 (leche A1/A2).

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar la tolerancia gastrointestinal, consistencia de heces fecales y digestión de lactosa en sujetos que se declaran intolerantes a los lácteos, posterior al consumo comparativo de leche con cien por ciento de β -caseína A2 y leche con ambos tipos de β -caseínas A1/A2.

4.2 Objetivo específico

1. Comparar la composición de leche A1/A2 y leche A2/A2 mediante el uso de un analizador Lactoscan.
2. Evaluar y comparar los eventos gastrointestinales en sujetos que consumen leche con cien por ciento de β -caseína A2 y leche con ambos tipos de β -caseínas A1/A2.
3. Evaluar y comparar la consistencia de las heces en sujetos que consumen leche con cien por ciento de β -caseína A2 y leche con ambos tipos de β -caseínas A1/A2.
4. Evaluar y comparar la digestión de lactosa mediante espirometría de hidrógeno en sujetos que consumen leche con cien por ciento de β -caseína A2 y leche con ambos tipos de β -caseínas A1/A2.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Consideraciones Éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Autónoma de Querétaro, con la clave **FNN55FCN2018** (Anexo 1). El proyecto se realizó de acuerdo con las líneas éticas de la Declaración de Helsinki y atendiendo los artículos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

5.2 Sujetos

Los participantes fueron invitados e incluidos en las instalaciones de la Universidad Autónoma de Querétaro.

5.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron adultos que tuvieran entre 18 y 55 años, que se declararan intolerantes a cualquier tipo de lácteo, de ambos sexos, aparentemente sanos o con enfermedades crónicas controladas, que se comprometieran a seguir indicaciones del estudio y firmaran carta de consentimiento informado.

5.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes diagnosticados con MDL, embarazadas y lactantes, personas que hubieran recibido medicamentos como antiinflamatorios, opioides, antibióticos, que consumieran suplementos (antioxidantes y probióticos) o fuente de fibra adicional en los 15 días previos al estudio, que tuvieran enfermedades crónicas diagnosticadas descompensadas, que tuvieron alergia a la proteína de leche diagnosticada o enfermedades gastrointestinal diagnosticadas como gastritis, colitis, reflujo y síndrome del intestino irritable.

5.2.3 Criterios de eliminación

Se eliminaron a los participantes que se retiraran voluntariamente, que presentaran un criterio de exclusión durante el estudio, que consumieran productos lácteos el día previo al estudio y no cumplieran con el ayuno de 12 horas previas a la administración del tratamiento y cualquier razón que, según criterio del autor, pudiera comprometer el estudio.

5.2.4 Tamaño de muestra

Para el cálculo de muestra se siguió la metodología de Jianqing et al., 2016; donde: Considerando un error alfa de 5 %, un poder estadístico de 80 %, comparando una proporción inicial de 0.15 versus una proporción final de 0.25, el número de sujetos requeridos fue de 39 y con un porcentaje esperado de casos perdidos del 20 %, el número de sujetos fue de 47.

5.3 Diseño del estudio y tratamientos

Se llevó a cabo un estudio cruzado, aleatorizado, controlado y doble ciego para comparar la tolerancia gastrointestinal, la consistencia de las heces y la digestión de lactosa posterior al consumo de leche que contenía solo el tipo de β -caseína A2 (leche A2/A2) versus leche que contenía la mezcla de β -caseínas A1 y A2 (leche A1/A2)

Se incluyeron un total de 45 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron aleatorizados a recibir uno de los dos tipos de leche, en una sola toma. Previamente a la administración del tratamiento, se les indicó a los sujetos abstenerse de consumir lácteos en su dieta y realizar un ayuno de 12 horas el día anterior, según la metodología descrita por Argnani et al., 2008 y Rezaie et al., 2017.

Las dosis de leche administradas fueron las siguientes:

1. Una dosis de 300 mL de leche obtenida de vacas con el genotipo CSN A2/A2.
2. Una dosis de 300 mL de leche obtenida de vacas con el genotipo CNS A1/A2.

Posteriormente se realizó un periodo de lavado de una semana y se cruzaron los tratamientos. Esta dosis fue seleccionada por motivos de comodidad para el paciente y debido a la proximidad de valores de lactosa a los rangos fisiológicos de consumo.

5.3.1 Aleatorización

La aleatorización de las 2 tomas de leche se realizó en sitio web www.randomization.com.

5.4 Procedimientos

La invitación para participar en el estudio se difundió a través de la página oficial de Facebook de la Universidad Autónoma de Querétaro, y se recibieron un total de 927 solicitudes. Se excluyeron 650 solicitudes por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. De las 277 solicitudes restantes, se contactó a los solicitantes vía llamada telefónica o WhatsApp, no se recibió respuesta de 221 sujetos y solo 56 personas aceptaron participar en el proceso de inclusión al estudio.

Estos 56 participantes se convocaron a una reunión inicial, de los cuales 7 no se presentaron a la cita, acudiendo 48 sujetos. En la reunión se les proporcionó una explicación detallada sobre los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio y se contestaron todas las dudas que surgieron sobre los procedimientos. Durante esta primera reunión, se firmó la Carta de Consentimiento Informado (Anexo 2) y se completaron un cuestionario sobre Nivel Socioeconómico (Anexo 4), una Historia Clínica (Anexo 5) y un cuestionario de Frecuencia de consumo de lácteos (Anexo 6). Esto permitió obtener información sobre variables sociodemográficas e historial previo de consumo de lácteos, entre otros aspectos relevantes.

Después de revisar los cuestionarios de inclusión, se identificaron 3 sujetos que no cumplían con todos los criterios establecidos para la inclusión en el estudio. por lo que 46 fueron seleccionados para participar en el estudio, los cuales firmaron Carta de Consentimiento Informado. De estos 46, un participante no se presentó para recibir ninguno de los dos tratamientos y otro participante no regresó para su segundo tratamiento y, por tanto, fueron excluidos del estudio, de esta forma se concluyó el estudio con un total de 44 participantes (Figura 3).

Durante el estudio, se indicó a todos los participantes que no consumieran ningún tipo de suplementos con prebióticos y con antioxidantes, que no modificara su actividad física y que no consumiera alcohol en exceso, que evitara los ayunos prolongados y evitara alimentos irritantes que pudieran ocasionar eventos gastrointestinales incómodos. El día previo al estudio, se les pidió evitar el consumo de lácteos y alcohol, no fumar y debería realizar un ayuno de 12 horas.

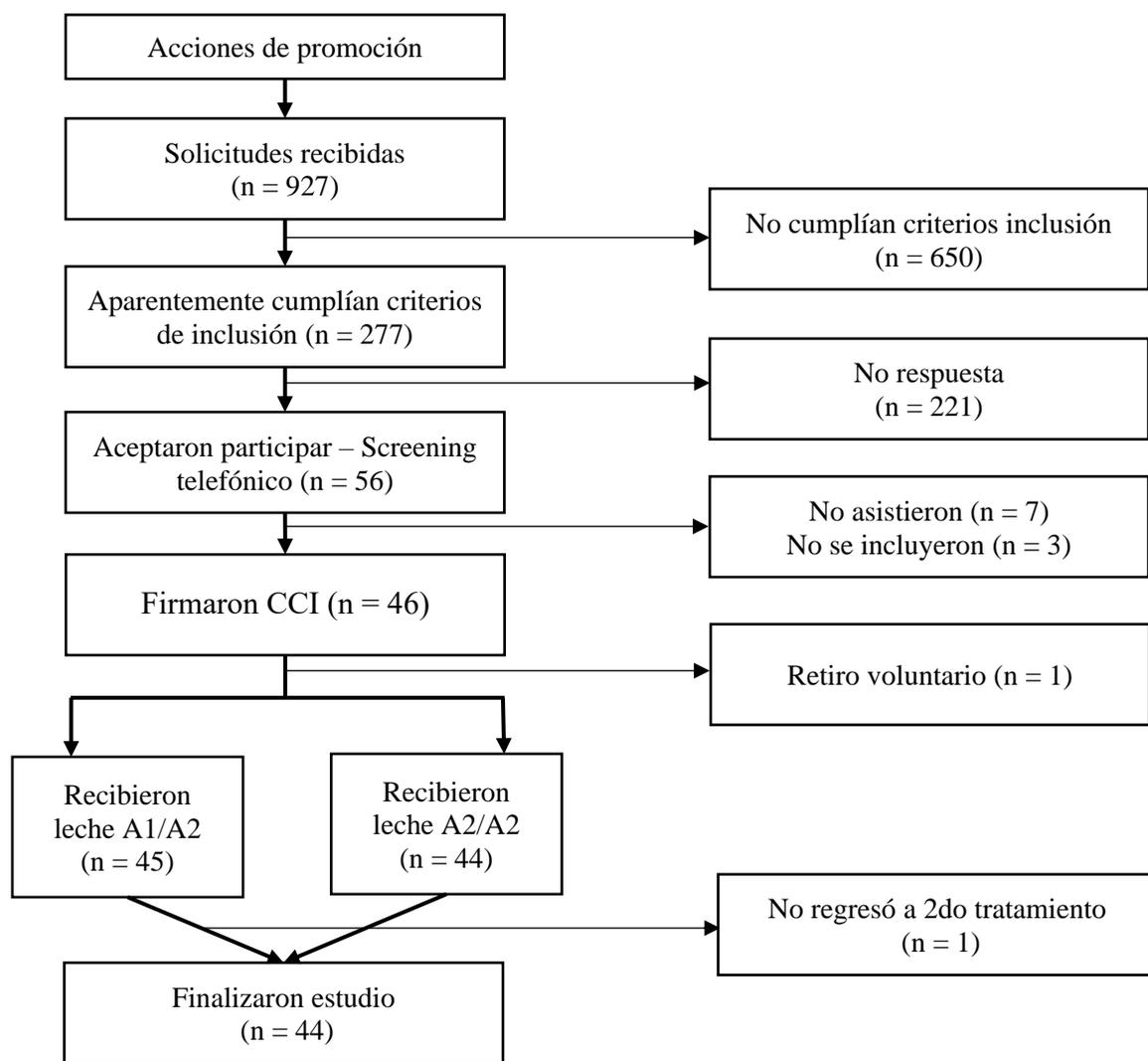


Figura 3. Diagrama de flujo de participantes del estudio.

5.4.1 Composición de la leche

La composición fisicoquímica de la leche A1/A2 y la leche A2/A2 fue evaluada mediante el uso de un analizador de leche Lactoscan SLP, modelo SLP, de Lactomilk, Bulgaria. Este instrumento, basado en la tecnología de espectroscopía de infrarrojo medio, permitió determinar con precisión los niveles de diversos componentes lácteos en ambas muestras. Específicamente, se cuantificaron parámetros como el contenido de lactosa, grasa, proteína, y sólidos no grasos, así como pH y densidad, los cuales son indicadores clave de la calidad y el valor nutricional de la leche. El lactoscan utiliza algoritmos avanzados para analizar el espectro infrarrojo de las muestras y correlacionar los patrones de absorción de los componentes de interés. Este enfoque analítico, ampliamente aceptado en la industria láctea, permitió realizar una caracterización de ambos tipos de leche, sentando las bases para evaluar las diferencias entre ambas leches en términos de su perfil nutricional y sus propiedades fisicoquímicas (Kasmi et al., 2021).

5.4.2 Cuestionario de nivel socioeconómico

Se aplicó el cuestionario de evaluación del nivel socioeconómico de los participantes, de la Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión AC (AMAI), versión 2022 (Anexo 4), que evalúa nivel socioeconómico y lo clasifica en (Asociación Mexicana de Agencias de inteligencia de Mercado y Opinión, 2022):

Tabla 7. Puntuación y clasificación del nivel socioeconómico según la Asociación Mexicana de Agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión AC (AMAI), versión 2022.

Nivel Socioeconómico	Puntos
A/B	202 y más
C+	168 a 201
C	141 a 167
C-	116 a 140
D+	95 a 115
D	48 a 94
E	0 a 47

5.4.3 Historia Clínica

Mediante un cuestionario se llevó a cabo una Historia Clínica (Anexo 5) que incluyó datos como edad, sexo, nivel educacional, estado civil, antecedentes patológicos familiares y personales, así como consumo de tabaco, alcohol, drogas, café y antecedentes personales no patológicos, tales como la actividad física habitual, dietas, métodos anticonceptivos y otros. Esta historia clínica permitió documentar el consumo de antibióticos, antiinflamatorios, opiáceos, probióticos, prebióticos y antioxidantes en los 15 días previos al tratamiento, además de evaluar el diagnóstico médico de MDL y alergia a la proteína de la leche y los síntomas que suelen presentar ante el consumo de producto lácteos y con cuáles productos específicamente se presentan.

5.4.4 Frecuencia de consumo de lácteos

Se aplicó un cuestionario de consumo de lácteos (Anexo 6) para conocer patrones de consumo en frecuencia y cantidad. Este cuestionario evaluaba diferentes productos lácteos agrupados en leches, cremas, quesos, yogurts y otros, evaluando frecuencia (en días por semana o mes o año) y cantidad (mL o g) evaluada con un recipiente estandarizado como referencia: vaso estandarizado de 250 mL o cucharas de 5, 10, 15, 20, 25 y 30 gramos.

5.4.5 Antropometría

Se tomaron medidas antropométricas de peso y talla. Todas las mediciones se realizaron por duplicado, estandarizadas con anterioridad, de forma no consecutiva. El peso se tomó con báscula electrónica (Seca-Erecta 844, Seca Hanover MD) con capacidad de 140 kg y precisión de 10g. Los participantes fueron pesados con ropa ligera, sin zapatos u objetos pesados y previa evacuación intestinal y vesical. Para la talla se utilizó un estadímetro (Seca-Bodymeter 208, Seca Hanover ND) de 2m con separación de 0.1cm. Fue calculado el Índice de masa corporal, que se expresa en kg/m^2 usando peso y talla. Este indicador reflejó si el participante presentaba bajopeso ($\text{IMC} < 18.5 \text{ kg/m}^2$), normopeso ($18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 25$

kg/m²), sobrepeso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) u obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)(Mohajan & Mohajan, 2023)

5.4.6 Tolerancia Gastrointestinal

Los participantes recibieron el cuestionario de Tolerancia Gastrointestinal (Anexo 7) donde reportaron la presencia de eventos gastrointestinales que tuvieron durante 4 horas posterior a la toma de leche. Esta valoración se realizó con cada uno de los dos tratamientos: leche A1/A2 y leche A2/A2.

En este instrumento se evaluó el grado de severidad de eventos gastrointestinales. El diario incluyó los siguientes eventos: trabajo estomacal (ruidos estomacales o borborrigmos), dolor abdominal, hinchazón o inflamación abdominal, náuseas, vómitos, flatulencias y estreñimiento; esta escala fue previamente usada por Ho y colaboradores para determinar la severidad, donde: cero si no presenta el síntoma; 1, si es leve; 2, si es moderada o 3 si es grave (Ho et al., 2014). Para asignar un puntaje, se evaluó cada síntoma por hora durante las 4 horas de observación, así como un puntaje total de TGI. En caso de que en la misma hora el sujeto reportara más de un grado de severidad, se utilizó el de mayor severidad para dar el puntaje por síntoma y el puntaje total del cuestionario.

Los participantes recibieron información previa sobre cada uno de los síntomas, con el objetivo de asegurar el entendimiento de los términos médicos y evitar confusiones en el cuestionario. Antes del inicio del estudio se les explicó la diferencia entre leche A1/A2 y A2/A2, enfatizando que se desconoce cuál de ellas desencadena menores síntomas, para minimizar el sesgo de sobrepercepción o subpercepción.

Los sujetos fueron clasificados en tolerantes si no presentaron síntomas o únicamente presentaron un síntoma ligero e intolerantes si presentaron más de un síntoma ligero o algún síntoma moderado o severo, como adaptación a la metodología propuesta por Ramakrishnan et al., 2020. La clasificación se realizó por tipo de leche (A1/A2 y A2/A2) y de manera general (total de eventos presentados). Globalmente, se consideró intolerante al sujeto que en cualquiera de las dos leches fuera clasificado como intolerante.

5.4.7 Consistencia de heces fecales

La consistencia de las heces fue evaluada mediante la escala de heces de Bristol (Lewis & Heaton, 1997). Los participantes recibieron una versión impresa de la escala, donde se observa la clasificación de las heces desde tipo 1 a tipo 7 (Anexo 8).

Durante las 4 horas de observación tenían permitido ir al baño y, en caso de heces, debían anotar el tipo en el espacio anexado a la escala. Se optó finalmente por llevar a cabo la evaluación de las heces durante las 4 horas en las que los sujetos estarían presentes para el estudio, con el objetivo de minimizar las variables confusoras y sesgos que podrían surgir debido a la dieta, hábitos y actividades de los sujetos en las restantes 20 horas, en caso de una evaluación de 24 horas.

5.4.8 Espirometría de Hidrógeno (H₂)

A cada uno de los participantes se le realizaron 9 pruebas de espirometría de hidrógeno durante las 4 horas, a tiempo 0 y cada 30 minutos después de la toma de leche. La prueba de espirometría de H₂ es una herramienta basada en la presencia de gases intraluminales producto de una mala absorción de carbohidratos. La composición de estos gases es variada dentro del tracto gastrointestinal, siendo los más frecuentes: dióxido de carbono (CO₂), hidrógeno (H₂) y metano (CH₄) (Stouten, y otros, 2023). Se utilizó un equipo espirómetro modelo Gastro – Gastrolyzer™ (Bedfont, USA) para la medición específica de hidrógeno. Los participantes que presentaron valores de H₂ exhalados iguales o mayores a 20 ppm por encima de los valores basales, a partir de los 90 minutos de ingerido el tratamiento, fueron considerados maldigestores de lactosa; aquellos que presentaron valores de H₂ exhalados iguales o mayores a 20 ppm por encima de los valores basales, dentro de los primeros 90 minutos de ingerido el tratamiento, se diagnosticaron con SIBO (small intestine bacterial overgrowth, por sus siglas en inglés). Aquellos sujetos cuyo aumento de los valores de H₂ exhalados fueron inferiores a 20 ppm se clasificaron como buenos digestores de lactosa (Rezaie et al., 2017).

5.5 Seguimiento

Durante la semana de lavado, posterior a la primera evaluación, se mantuvo contacto con los pacientes en días alternos para recordarles que no podían consumir antibióticos, opioides, antiinflamatorios, probióticos, antioxidantes y prebióticos. También se les recordó que debían evitar consumir alcohol en exceso y alimentos irritantes que pudieran causar problemas gastrointestinales.

5.6 Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos de la muestra y se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogórov-Smirnov, utilizando el programa estadístico SPSS v27.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, Illinois). Las variables cuantitativas que no presentaron distribución normal se les sumó una constante de ajuste de 1 para evitar valores 0 (cero) y se transformaron a logaritmo natural. Para su retransformación se calculó el exponente y se restó la constante de ajuste de 1. Las variables cuantitativas se presentan como $\text{media} \pm \text{DE}$ (no transformadas) o $\text{media geométrica} \pm \text{DE}$ (variables transformadas). Las variables cualitativas se presentan como n (%).

Para la evaluación de las variables cualitativas se utilizó como prueba estadística, la prueba no paramétrica de McNemar para muestras pareadas si eran dicotómicas o prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras pareadas si eran politómicas. Para las variables cuantitativas, se empleó el modelo lineal de análisis de medidas repetidas para muestras pareadas o la prueba t de Student en el caso que las variables presentaran distribución normal. Para aquellas variables cuantitativas que, a pesar de aplicárseles distintas transformaciones, no alcanzaron la normalidad se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras pareadas.

VI. RESULTADOS

6.1. Características de la leche.

En la tabla 8, se muestra que ambas muestras de leche presentaron una composición prácticamente idéntica en términos de contenido de lactosa y proteína.

Tabla 8. Composición de leches utilizadas en este estudio.

	Leche A1/A2	Leche A2/A2
Lactosa (g / 100 mL)	5.25	5.27
Sólidos no grasos (%)	9.48	9.51
Grasas (%)	4.00	4.03
Densidad (kg / m ³)	32.09	33.16
Proteínas (%)	3.42	3.43
pH	10.99	10.99

6.1 Sujetos

El estudio se realizó entre el 15 de enero de 2024 y el 14 de febrero de 2024. Participaron 44 adultos, 28 eran mujeres y 16 hombres, todos con historial previo de intolerancia a los lácteos y cumpliendo con los criterios establecidos para su inclusión en el estudio. La muestra estuvo compuesta en su mayoría por adultos con peso normal, solteros y estudiantes universitarios de licenciaturas. Se observó que nueve participantes tenían alguna enfermedad, aunque ninguna afectó para los propósitos del estudio. Además, la mayoría reportó un consumo ocasional de alcohol, mientras que diez declararon ser fumadores (Tabla 9).

Tabla 9. Características de los sujetos, n=44.

Característica		Total
		media ± DE
Edad (años)		28.7 ± 9.2
Peso (kg)		71.1 ± 16.4
Talla (m)		1.6 ± 0.1
IMC (kg/m ²)		26.3 ± 5.3
		n (%)
Sexo	<i>Masculino</i>	16 (36.4)
	<i>Femenino</i>	28 (63.6)
Estado civil	<i>Soltero</i>	35 (79.5)
	<i>Casado</i>	7 (15.9)
	<i>Unión Libre</i>	2 (4.5)
Nivel educacional	<i>Bachiller</i>	9 (20.5)
	<i>Licenciatura</i>	28 (63.6)
	<i>Posgrado</i>	7 (15.9)
Nivel Socioeconómico	<i>A/B</i>	18 (40.9)
	<i>C</i>	9 (20.5)
	<i>C-</i>	1 (2.3)
	<i>C+</i>	14 (31.8)
	<i>D</i>	1 (2.3)
	<i>D+</i>	1 (2.3)
Antecedentes patológicos personales	<i>Astigmatismo</i>	2 (4.6)
	<i>Asma bronquial</i>	1 (2.3)
	<i>Alergias</i>	3 (6.8)
	<i>Depresión</i>	1 (2.3)
	<i>Enfermedad cardiovascular</i>	2 (2.3)
	<i>Total</i>	9 (20.5)
Consumo de drogas	<i>Marihuana</i>	8 (18.2)
	<i>Fumadores</i>	10 (22.7)
	Consumo de alcohol	32 (72.7)
	Consumo de café	38 (86.4)
Realización habitual de actividad física		24 (54.5)
Declarados Intolerantes a los lácteos		44 (100)

Se representa media aritmética ± DE y n(%).

6.3 Consumo habitual de lácteos

En la tabla 10, se observa que el 100 % de los sujetos consumen algún tipo de lácteo semanalmente. Los productos más frecuentemente consumidos son los quesos y la leche. En contraste, los lácteos fermentados son los menos consumidos, siendo reportados únicamente por 11 de los sujetos del estudio.

Tabla 10. Consumo habitual de lácteos de los sujetos del estudio, n=44.

Producto lácteo (mL)	Veces / sem	Cant (mL) semanales	n	%
Leche	3.5 ± 3.9	213.9 ± 125.2	43	97.7
Crema	1.03 ± 1.5	13.9 ± 15.1	31	70.5
Fermentados	0.3 ± 0.6	31.6 ± 62.7	11	25
Quesos	3.8 ± 2.7	90.6 ± 105.4	44	100
Otros	1.3 ± 1.9	5.7 ± 5.1	29	65.9
Total	1.9 ± 2.1	355.7 ± 202.9	44	100

Se presenta media aritmética ± DE. Se presenta n (número de sujetos) y porcentaje de la muestra total.

6.4 Tolerancia Gastrointestinal

En la tabla 11 se presenta el número de sujetos que reportaron cada síntoma (n) y el porcentaje que representan del total de la muestra. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron borborigmos e inflamación. Los síntomas menos frecuentes fueron los vómitos, los cuales no fueron reportados por ningún sujeto en ambos grupos de tratamiento, y el estreñimiento reportado únicamente por un sujeto posterior al consumo de la leche A1/A2. Los únicos síntomas reportados como severos fueron náuseas y borborigmos, cada uno reportado por un único sujeto: uno en el grupo que consumió leche A2/A2 y otro en el grupo que consumió leche A1/A2, respectivamente.

Tabla 11. Presencia de síntomas (Tolerancia Gastrointestinal) por grado de severidad.

Síntoma	Leche A1/A2; n (%)				Leche A2/A2; n (%)			
	No presenta	Leve	Moderado	Severo	No presenta	Leve	Moderado	Severo
Borborismos	13 (29.5)	19 (43.2)	12 (27.3)	-	9 (20.5)	25 (56.8)	9 (20.5)	1 (2.3)
Dolor abdominal	24 (54.5)	11 (25.0)	9 (20.5)	-	25 (56.8)	13 (29.5)	6 (13.6)	-
Inflamación	18 (40.9)	18 (40.9)	8 (18.2)	-	18 (40.9)	18 (40.9)	8 (18.2)	-
Náuseas	36 (81.8)	5 (11.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	36 (81.8)	3 (6.8)	5 (11.4)	-
Vómitos	44 (100)	-	-	-	44 (100)	-	-	-
Flatulencias	20 (45.5)	12 (27.3)	12 (27.3)	-	18 (40.9)	18 (40.9)	8 (18.2)	-
Estreñimiento	43 (97.7)	1 (2.3)	-	-	44 (100)	-	-	-

Se presenta n(%), número de sujetos que reporta síntoma y porcentaje del total de la muestra.

Tabla 12. Clasificación de los sujetos según Tolerancia Gastrointestinal, n=44.

	Tolerantes	Intolerantes	Valor p*
Leche A1/A2	11 (25.0)	33 (75.0)	
Leche A2/A2	6 (13.6)	38 (86.4)	0.227
Total	3 (6.8)	41 (93.2)	

*Chi-cuadrado, $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se presenta n(%).

Como se muestra en la tabla 13, se identificó una diferencia estadísticamente significativa para el síntoma dolor abdominal posterior al consumo de leche A1/A2 y leche A2/A2, tanto a las 4 horas como en el total, siendo menor con la leche A2/A2.

Tabla 13. Comparación del puntaje de síntomas (TGI) posterior al consumo de leche A1/A2 y leche A2/A2.

Síntoma	Borborigmos	Dolor Abdominal	Inflamación	Náuseas	Vómitos	Flatulencias	Estreñimiento	Total
Leche A1/A2	0.55 ± 0.62	0.2 ± 0.46	0.41 ± 0.62	0.18 ± 0.54	-	0.30 ± 0.59	-	1.61 ± 1.48
Leche A2/A2	0.64 ± 0.65	0.25 ± 0.57	0.45 ± 0.55	0.25 ± 0.62	-	0.18 ± 0.45	-	1.75 ± 1.40
Valor p*	0.432	0.627	0.686	0.426	-	0.218	-	0.616
Leche A1/A2	0.36 ± 0.65	0.34 ± 0.61	0.25 ± 0.49	0.07 ± 0.33	-	0.34 ± 0.61	-	1.41 ± 1.46
Leche A2/A2	0.23 ± 0.48	0.20 ± 0.41	0.25 ± 0.53	0.11 ± 0.44	-	0.25 ± 0.49	-	1.02 ± 1.17
Valor p	0.204	0.196	0.973	0.458	-	0.403	-	0.115
Leche A1/A2	0.30 ± 0.59	0.27 ± 0.59	0.18 ± 0.54	0.16 ± 0.52	-	0.34 ± 0.68	-	1.18 ± 1.50
Leche A2/A2	0.30 ± 0.59	0.18 ± 0.54	0.20 ± 0.51	0.05 ± 0.30	-	0.34 ± 0.57	-	1.05 ± 1.46
Valor p	0.953	0.357	0.791	0.258	-	1.000	-	0.614
Leche A1/A2	0.34 ± 0.68	0.34 ± 0.71	0.41 ± 0.76	-	-	0.55 ± 0.79	0.02 ± 0.15	1.64 ± 1.88
Leche A2/A2	0.41 ± 0.72	0.07 ± 0.26	0.20 ± 0.51	-	-	0.48 ± 0.73	0.00 ± 0.00	1.23 ± 1.69
Valor p	0.623	0.017	0.098	-	-	0.599	0.317	0.087
Leche A1/A2	1.55 ± 1.45	1.16 ± 1.48	1.25 ± 1.57	0.41 ± 1.09	-	1.52 ± 1.91	0.02 ± 0.15	5.91 ± 4.90
Leche A2/A2	1.57 ± 1.33	0.70 ± 1.02	1.11 ± 1.28	0.41 ± 1.10	-	1.25 ± 1.54	0.00 ± 0.00	5.05 ± 3.21
Valor p	0.925	0.031	0.559	0.778	-	0.509	0.317	0.302

* Prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras pareadas, $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se presenta media aritmética ± desviación estándar. Se suman severidades para cada síntoma.

En la tabla 14 se observa que existe una asociación estadísticamente significativa entre el consumo habitual de lácteos y la tolerancia gastrointestinal. Se presentó una menor frecuencia de sujetos intolerantes en aquellos que consumían más de 300 mL de cualquier producto lácteo por semana.

Tabla 14. Asociación entre tolerancia gastrointestinal y consumo habitual de lácteos.

	Consumo menor a 300 mL/sem	Consumo mayor a 300 mL/sem	Total	Valor p*
Tolerantes	7 (15.9)	11 (25.0)	18 (40.9)	< 0.001
Intolerantes	14 (31.8)	12 (27.3)	26 (59.1)	
Total	21 (47.7)	23 (52.3)	44 (100)	

*Chi-cuadrado, $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativa. Se presenta n(%)

6.4 Consistencia de las Heces

Como puede observarse en la tabla 15, no se reportaron episodios significativos de estreñimiento o diarrea importantes posteriores al consumo de la leche A2/A2. En contraste, se registró un reporte de diarrea importante con la A1/A2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de heces fecales entre ambos tipos de leche, durante las 4 horas del estudio.

Tabla 15. Consistencia de heces fecales entre leche A1/A2 y leche A2/A2, evaluadas durante las 4 horas del estudio.

Tipo	Leche A1/A2	Leche A2/A2	Valor p*
Tipo 1 (Estreñimiento importante)	-	-	-
Tipo 2 (Estreñimiento Ligero)	1 (2.3)	2 (4.5)	1.000
Tipo 3 (Consistencia normal)	2 (4.5)	1 (2.3)	1.000
Tipo 4(Consistencia normal)	2 (4.5)	1 (2.3)	1.000
Tipo 5 (Falta de fibra)	2 (4.5)	4 (9.1)	0.500
Tipo 6 (Diarrea ligera)	1 (2.3)	2 (4.5)	1.000
Tipo 7 (Diarrea importante)	1 (2.3)	-	1.000
Consistencia Inadecuada	3 (6.8 %)	4 (9.1 %)	1.000
Consistencia normal	41 (93.2 %)	40 (90.9 %)	1.000

*Prueba no paramétrica de McNemar, valor $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se presenta n(%). Se considera consistencia normal tipos 3,4 y 5. Se considera consistencia inadecuada tipos 1, 2, 6 y 7.

6.5 Hidrógeno espirado

En la tabla 16, se presentan las frecuencias y porcentajes total de la muestra según diagnóstico por valores de H₂ espirado. Los sujetos diagnosticados con SIBO entran dentro de la clasificación de mal digestores de lactosa, de ahí que la suma total de sujetos no sea el 100 %.

Tabla 16. Clasificación de los sujetos según los valores de espirometría de hidrógeno, n=44.

Clasificación	Leche A1/A2	Leche A2/A2	Valor p*
Digestores de lactosa	19 (43.2)	24 (54.5)	0.096
Maldigestores de lactosa	25 (56.8)	20 (45.5)	0.782
<i>SIBO</i>	7 (15.9)	3 (6.8)	0.157

*Prueba de Wilcoxon, $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se presenta n(%)

Como se muestra en la tabla 17, no se encontraron diferencias significativas en las áreas bajo la curva descritas por los valores de hidrógeno espirado, ni en los distintos tiempos ni en el área total, posterior al consumo de ambas leches A1/A2 y A2/A2.

Tabla 17. Comparación del área bajo la curva (ABC) descrita por los valores de hidrógeno espirado, n = 44.

ABC	Leche A1/A2	Leche A2/A2	*Valor p
0.5 horas	1.16 ± 0.69	1.16 ± 0.75	0.988
1 hora	1.19 ± 0.67	1.21 ± 0.74	0.894
1.5 horas	1.07 ± 0.83	1.03 ± 0.72	0.768
2 horas	1.30 ± 1.11	1.24 ± 0.89	0.767
2.5 horas	1.76 ± 1.23	1.73 ± 1.10	0.919
3 horas	2.35 ± 1.25	2.37 ± 1.07	0.957
3.5 horas	2.83 ± 1.16	2.85 ± 1.08	0.966
4 horas	3.12 ± 1.22	3.15 ± 1.18	0.950
Total	13.60 ± 1.12	14.12 ± 0.97	0.778

* Prueba de t de Student para muestras pareadas, $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se presenta media geométrica±DE

Como se observa en la tabla 18, la asociación entre los valores de H₂ espirado y la TGI en ambas leches es estadísticamente significativa, es decir, existe una asociación entre los valores de H₂ espirado y la presencia de síntomas en los sujetos evaluados, sin importar el tipo de leche que consumieron. Los sujetos maldigestores de lactosa fueron más intolerantes que los sujetos digestores de lactosa.

Tabla 18. Asociación entre los valores de H₂ espirado y TGI (tolerantes/intolerantes), n=44.

	Digestores de lactosa	Maldigestores de lactosa	Total	Valor p*
Tolerantes	2 (4.5)	1 (2.3)	3 (6.8)	< 0.001
Intolerantes	15 (34.1)	26 (59.1)	41 (93.2)	
Total	17 (36.6)	27 (61.4)	44 (100)	

*Chi-cuadrado, $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo. Se presenta n (%).

En el gráfico 1 se observa que, hasta el minuto 60, los valores de H₂ espirado son ligeramente menores con la leche A1/A2. A partir del minuto 90, los valores de H₂ espirado de la leche A2/A2 se vuelven menores que los de la leche A1/A2. A partir del minuto 210, ambas leches presentan valores casi idénticos. No existe diferencia significativa entre ambas curvas ni en tiempos específicos (los minutos presentados en la gráfica) ni de manera global (leche A1/A2: 14.12 ± 0.97 vs. leche A2/A2: 13.6 ± 1.12 ; $p = 0.778$, se presenta media geométrica \pm error estándar).

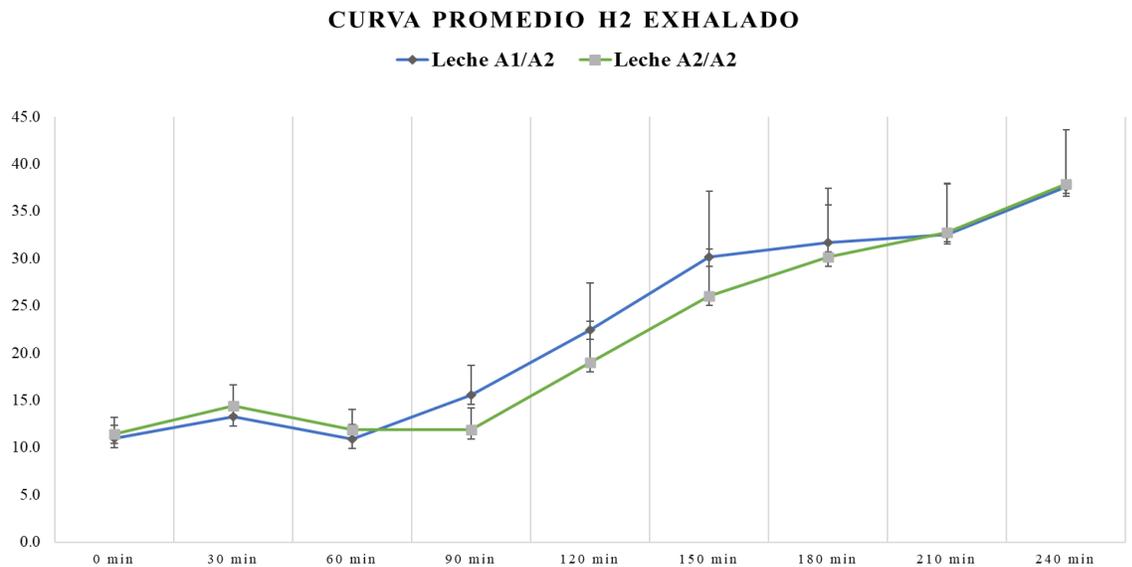


Gráfico 1. Curva promedio de valores de hidrógeno espirado con error estándar, evaluado a través de espirometría de hidrógeno.

VII. DISCUSIÓN

Para este estudio, se formuló la hipótesis de que el consumo de la leche A2/A2, es decir, que contenía cien por ciento de β -caseína A2, disminuiría la presencia o severidad de los síntomas gastrointestinales en individuos intolerantes a los lácteos, mejoraría la consistencia de las heces fecales y aumentaría la digestión de lactosa en comparación con la leche A1/A2, que tiene una distribución variable de β -caseínas A1 y A2. Consistente con lo descrito en la literatura científica, nuestro estudio encontró diferencias significativas entre algunas variables al comparar ambas leches, pero en otras no. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en México que compara el consumo de ambos tipos de leche en adultos y, es uno de los pocos a nivel mundial que lleva a cabo este tipo de evaluación in vivo en humanos, empleando la espirometría de hidrógeno.

Todos los participantes incluidos en el estudio cumplieron con los criterios de inclusión. La intolerancia fue confirmada a través de la historia clínica, en la que los sujetos describían los síntomas más frecuentes y los productos lácteos que desencadenaban dicha sintomatología. Con estos datos se infirió el diagnóstico de intolerancia a los lácteos, sin realización de pruebas confirmatorias por limitaciones en tiempo y presupuesto. Los sujetos se clasificaron como autodeclarados intolerantes a los lácteos, similar a lo reportado por Ho y colaboradores (2014) y Jianqin y colaboradores (2017).

En la evaluación de la Tolerancia Gastrointestinal (TGI), este estudio encontró una mejora significativa posterior al consumo de A2/A2 para el síntoma de dolor abdominal, a específicamente a las 4 horas posteriores al consumo (leche A1/A2: 0.34 ± 0.71 vs leche A2/A2: 0.07 ± 0.26 ; $p = 0.017$) y de forma global para este síntoma (leche A1/A2: 1.16 ± 1.481 vs leche A2/A2: 0.70 ± 1.02 ; $p = 0.031$). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Ramakrishnan y colaboradores (2020), quienes encontraron una mejora estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el síntoma dolor abdominal con la leche A2/A2 y con lo demostrado por He y colaboradores (2017), quienes evidenciaron una mejora de todos los síntomas gastrointestinales después de las 3 horas posteriores al consumo de la leche A2/A2. En contraste, Ho y colaboradores (2014) y Jianqin y colaboradores (2016) no reportaron diferencias significativas posteriores al consumo de ambas leches, en cuanto a sintomatología

o malestar gastrointestinal (denominado TGI en este estudio). Cabe destacar que el estudio de He y colaboradores incluyó una muestra de 600 sujetos, lo que podría indicar que, para detectar diferencias significativas en los demás síntomas o de manera global en la TGI, se requiere de un mayor tamaño de muestra.

En el caso de la consistencia de las heces, no encontramos diferencias significativas ($p > 0.05$) posteriores al consumo de leche A1/A2 y leche A2/A2. Estos hallazgos son contrarios a los descritos por Ho y colaboradores (2014) quienes encontraron una mejora para el grupo de tolerantes. Además, Jianqin y colaboradores (2017) reportaron una mejora en la consistencia y frecuencia de las heces con la leche A2/A2 en la semana 5 versus los valores iniciales reportados. Esta contradicción entre nuestros resultados y los descritos por los autores mencionados, pudiera deberse a diferencias en la metodología empleada: ambos estudios recolectaron las heces por un período de 24 horas para su análisis posterior; mientras que nuestro estudio se limitó a observación directa durante las 4 horas en que los sujetos fueron evaluados. Además, en el caso de Jianqin y colaboradores (2017), la diferencia entre ambas leches en cuanto a la consistencia de las heces solo aparece después del ajuste por la variable secuencia, lo que plantea dudas sobre si la significancia expresada se debe a la diferencia entre ambas leches o al efecto de la secuencia en la evaluación de la consistencia de las heces. Como se explicó previamente en la sección de metodología del presente estudio, se optó por observación únicamente durante un período de 4 horas con el fin de minimizar el sesgo y las variables confusoras asociadas a las restantes 20 horas, durante las cuales la dieta, hábitos y actividades de los sujetos no podían ser controladas.

Para la evaluación de hidrógeno espirado, utilizamos las normas expresadas por Rezaie y colaboradores (2017) y Robles & Priefer (2020). Con los puntos de corte utilizados fue posible dar una impresión diagnóstica de MDL, SIBO y buena digestión de lactosa (BD), resultando relativamente consistentes con las cifras de prevalencia de MDL en México (aproximadamente 30 %) según Rosado (2016). Cabe destacar que, a pesar de la división en el diagnóstico, los sujetos que presentaron SIBO, fueron finalmente incluidos dentro del grupo de MDL. No se encontró en este estudio una diferencia significativa para los valores de hidrógeno espirado posteriores al consumo de leche A1/A2 y leche A2/A2 ($p > 0.05$)

contrario a lo reportado por Ramakrishnan y colaboradores (2020) quienes demostraron una disminución de los valores de hidrógeno espirado con el consumo de leche A2/A2. Esta diferencia entre nuestros resultados y los de dichos autores pudiera deberse a las diferencias poblacionales en cuanto a hábitos y estilos de vida, frecuencia de consumos de lácteos y características generales de ambas poblaciones (adultos intolerantes mexicanos vs adultos intolerantes estadounidenses).

Además, este estudio encontró una asociación significativa ($p < 0.0001$) entre TGI y el consumo de productos lácteos en la población estudiada. La TGI fue mejor en los sujetos que consumían más de 300 mL de cualquier producto lácteo a la semana, lo cual indica que la respuesta de síntomas provocados por la leche está influenciada por el consumo habitual de lácteos, sugiriendo cierto nivel de adaptabilidad en los individuos estudiados.

Asimismo, los valores de H₂ espirado también se asociaron significativamente con la tolerancia gastrointestinal ($p < 0.0001$), la cual fue mejor en los sujetos digestores de lactosa. Esto sugiere que, al menos para la población estudiada, los valores de hidrógeno espirado se relacionan más con la lactosa que con el tipo de β -caseína presente en la leche.

Para este estudio, se observaron ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, no se realizaron pruebas de intolerancia a la lactosa antes del tratamiento, lo que habría permitido comprender mejor los efectos de distintos tipos de leche en los participantes. Además, a pesar de haberse determinado el tamaño de la muestra utilizando prevalencias de estudios previos, es posible que el tamaño de muestra fuera insuficiente para detectar diferencias en población mexicana, al menos para los síntomas donde no se detectaron cambios significativos. Asimismo, en el estudio se incluyeron sujetos intolerantes a los lácteos que consumían habitualmente lácteos, lo cual podría haber generado adaptabilidad a los síntomas y, por lo tanto, una disminución en la severidad de los mismos. Estas limitaciones deben considerarse al analizar los resultados del estudio.

VIII. CONCLUSIONES

En este estudio realizado en población adulta mexicana intolerante a los lácteos y consumidora habitual de productos lácteos, se observó que el consumo de leche A2/A2 mejoró el síntoma dolor abdominal. Esto sugiere que la β -caseína A2 mejora la tolerancia gastrointestinal, al menos en relación con este síntoma para la población estudiada.

Para la población estudiada, el tipo de betacaseína no parece estar relacionada con cambios en la consistencia de las heces ni en la producción de hidrógeno espirado. Adicionalmente, los hallazgos indican que existe un cierto grado de adaptabilidad a los síntomas debido al consumo de productos lácteos en estos sujetos intolerantes y que el tipo de β -caseína, al menos en la población estudiada, no afecta la digestión de lactosa. En consecuencia, la intolerancia parece estar más relacionada con este carbohidrato.

Se requiere continuar la investigación en este tema para comprender mejor la influencia de las β -caseínas en la tolerancia gastrointestinal de sujetos con intolerancia a los lácteos.

X. RECOMENDACIONES

Se recomienda seguir investigando en este campo, ya que la información actual sigue generando debate. Se aconseja realizar un contacto inicial con los participantes del estudio para examinar los síntomas relacionados con el consumo de leche y, si es posible, llevar a cabo pruebas confirmatorias de intolerancia a los lácteos. Además, se propone que investigaciones futuras consideren una muestra más diversa en cuanto a edades, la aplicación de un enjuague bucal con clorhexidina y calcular el tamaño de la muestra considerando que quizás las prevalencias de estudios anteriores no sean suficientes para distintas poblaciones. También se recomienda, en la medida que el presupuesto lo permita, la evaluación de exámenes fecales como cultivo de heces fecales para contrastar resultados de espirometría de hidrógeno en sujetos identificados con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, así como el uso de metano en evaluaciones espirométricas. Estas sugerencias pueden contribuir a una comprensión más completa y precisa de los efectos del consumo de leche y sus implicaciones para la salud gastrointestinal.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argnani, F., Di Camillo, M., Marinaro, V., Foglietta, T., Avallone, V., Cannella, C., & Vernia, P. (2008). Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance, is the routine sugar load the best one? *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 14(40), 6204. doi: <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.14.6204>
- Asmarasari, S., Sumantri, C., Gunawan, A., Taufik, E., & Anggraeni, A. (2020). Genetic variants of milk protein genes and their association with milk components in Holstein Friesian cattle. *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner*, 25(3), 99-111. doi:10.14334/jitv.v25i3.2502
- Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercado y Opinión. (2020). *Cuestionario socioeconómico*. Recuperado de <https://www.amai.org/NSE/index.php?queVeo=NSE2020>
- Bekuma, A., & Galmessa, U. (2019). Beta Casein: Devil in the milk - A short communication. *Approaches in Poultry, Dairy & Veterinary Sciences*, 7(1). doi:<http://dx.doi.org/10.31031/APDV.2019.07.000651>
- Beltrame, M. H., Borda, V., Guimarães Alves, A. C., Sukow, N. M., Adelman Cipolla, G., Mendes, M., Leal, T. P., Petzl-Erler, M. L., Lehtonen Rodrigues Souza, R., Rainha de Souza, I., Sanchez, C., Santolalla, M., Loesch, D., Dean, M., Machado, M., Moon, J. Y., Kaplan, R., North, K. E., Weiss, S., Barreto, M. L., Lima-Costa, M. F. (2021). Tracing the Distribution of European Lactase Persistence Genotypes Along the Americas. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.671079>
- Bond, J. H., & Levitt, M. D. (1977). Use of breath hydrogen (H₂) in the study of carbohydrate absorption. *The American journal of digestive diseases*, 22(4), 379-382.
- Bonsing J., Ring J.M., Stewart A.F., Mackinlay A.G. Complete Nucleotide Sequence of the Bovine Beta-Casein Gene. *Aust. J. Biol. Sci.* 1988;41:527-537. doi: 10.1071/BI9880527

- Catanzaro, R., Sciuto, M., & Marotta, F. (2021). Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nutrition Research*, 89, 23-34. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003>
- Cieślińska, A., Fiedorowicz, E., Rozmus, D., Sienkiewicz-Szłapka, E., Jarmołowska, B., & Kamiński, S. (2022). Does a Little Difference Make a Big Difference? Bovine β -Casein A1 and A2 Variants and Human Health—An Update. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms232415637>
- Claustre, J., Toumi Férial, Trompette, A., Jourdan, G., Guignard, H., Chayvialle, J., & Plaisancié, P. (2002). Effects of peptides derived from dietary proteins on mucus secretion in rat jejunum. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 283(3). doi:<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00535.2001>
- Cook G. C., al-Torki M. T. 1975. High intestinal lactase concentrations in adult Arabs in Saudi Arabia. *British Medical Journal* 3:135–136
- Debashree , R., Aiqian, Y., Moughan, P., & Harjinder, S. (06 de October de 2020). Composition, structure and digestive dynamics of milk from different species - a review. *Frontiers in Nutrition*, 7(577759). doi:<https://doi.org/10.3389/fnut.2020.577759>
- Defilippi, C., Gómez, E., Charlin, V., & Silva, C. (1995). Inhibition of small intestinal motility by casein: A role of beta casomorphins? *Nutrition*, 11(6), 751-754. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8719134/>
- de Vasconcelos, M. L., Oliveira, L. M. F. S., Hill, J. P., & Vidal, A. M. C. (2023). Difficulties in Establishing the Adverse Effects of β -Casomorphin-7 Released from β -Casein Variants—A Review. In *Foods* (Vol. 12, Issue 17). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/foods12173151>
- Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Vasilieva E, Zharikov Y, Suslov A, Letyagina Y, Kozlov E, Levshina A, Ivashkin V. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 14;29(22):3400-3421. doi: 10.3748/wjg.v29.i22.3400. PMID: 37389240; PMCID: PMC10303511.

- Enattah, N. S., Sahi, T., Savilahti, E., Terwilliger, J. D., Peltonen, L., & Järvelä, I. (2002). Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics*, 30(2), 233–237. <https://doi.org/10.1038/ng826>
- Erdogan, A., Adame, E. C., Yu, S., Rattanakovit, K., & Rao, S. S. (2014). Optimal testing for diagnosis of fructose intolerance: over-dosage leads to false positive intolerance test. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20(4), 560-560. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm14085>
- FAO-UN. (2021). *Food Balances (FAOSTAT)*. Obtenido de <https://www.fao.org/faostat/en/#data/FBS/report>
- Flatz G., Rotthauwe H. W. 1973. Lactose nutrition and natural selection. *Lancet* 302:76–77.
- Fusco, V., Chieffi, D., Fanelli, F., Logrieco, A., Cho, G.-S., Kabisch, J., . . . Franz, C. (2020). Microbial quality and safety of milk and milk products in the 21st century. *Journal of Food Science*, 19(4), 2013-2049. doi:<https://doi.org/10.1111/1541-4337.12568>
- Gaucheron, F. (2011). Milk and dairy products: A unique micronutrient combination. *Journal of the American College of Nutrition*, 30, 400S-409S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2011.10719983>
- George, N. S., Sankineni, A., & Parkman, H. P. (2014). Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis. *Digestive diseases and sciences*, 59, 645-652.
- Grouslade, F., Mahe, M., Mercier, J., & Ribadeau-Dumas, B. (1972). Caractérisation des variants génétiques des caséines_sl et_bovines. *European Journal of Biochemistry*, 26, 328-337.
- Guantario, B.; Giribaldi, M.; Devirgiliis, C.; Finamore, A.; Colombino, E.; Capucchio, M.T.; Evangelista, R.; Motta, V.; Zinno, P.; Cirrincione, S.; et al. A Comprehensive Evaluation of the Impact of Bovine Milk Containing Different Beta-Casein Profiles on Gut Health of Ageing Mice. *Nutrients* **2020**, 12, 2147. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12072147>
- Haas, R., Schnepps, A., Pichler, A., & Meixner, O. (2019). Cow milk versus plant-based milk substitutes: a comparison of product image and motivational structure of consumption. *Sustainability*, 11(18). doi:<https://doi.org/10.3390/su11185046>

- Hammer, H. F., & Hammer, J. (2024). "It's Not a Gas": The Future of Testing for Lactose Intolerance. In *Digestive Diseases and Sciences*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08306-y>
- Haq MR, U.; Kapila, R.; Saliganti, V. Consumption of β -Casomorphins-7/5 Induce Inflammatory Immune Response in Mice Gut through Th2 Pathway. *J. Funct. Foods* 2014, 8, 150–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.03.018>
- He, M., Sun, J., Jiang, Z., & Yang, Y. (2017). Effects of cow's milk beta-casein variants on symptoms of milk intolerance in Chinese adults: a multicentre, randomised controlled study. *Nutrition*, 72. doi:<https://doi.org/10.1186/s12937-017-0275-0>
- Ho, S., Woodford, K., Kukuljan, S., & Pal, S. (2014). Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68, 994-1000. doi:<https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.127>
- Jacob, F., & Monod, J. (1961). Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *Journal of molecular biology*, 3(3), 318-356. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(61\)80072-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(61)80072-7)
- Janson-Knodell, C., Krajicek, E., Ramakrishnan, M., Rogers, N., Siwiec, R., Bohm, M., . . . Shin, A. (2022). Relationships of Intestinal Lactase and the Small Intestinal Microbiome with Symptoms of Lactose Intolerance and Intake in Adults. *Digestive Diseases and Sciences*, 67, 5617-5627. doi:<https://doi.org/10.1007/s10620-022-07469-w>
- Jarmołowska B, Bukało M, Fiedorowicz E, Cieślińska A, Kordulewska NK, Moszyńska M, Świątecki A, Kostyra E. Role of Milk-Derived Opioid Peptides and Proline Dipeptidyl Peptidase-4 in Autism Spectrum Disorders. *Nutrients*. 2019; 11(1):87. <https://doi.org/10.3390/nu11010087>
- Jianqin , S., Leiming, X., Lu, X., Yelland, G., Ni, J., & Clarke, A. (2016). Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive

- behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutrition*, *15*(35). doi:<https://doi.org/10.1186/s12937-016-0147-z>
- Jiménez-Montenegro, L., Alfonso, L., Mendizabal, J., & Urrutia, O. (2022). Worldwide Research Trends on Milk Containing Only A2 β -Casein: A Bibliometric Study. *Animals*, *12*(15), 1909. doi:<https://doi.org/10.3390/ani12151909>
- Jones, N., MacCormack, T., Constanti, M., & McManus, R. (2020). Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *British Journal of General Practice*, *70*(691), 90-91. doi:<https://doi.org/10.3399/bjgp20X708053>
- Kasmi, H., Bouriah, N., Abdalli, M., Acem, K., Aggad, H., & Oueld, A. I. (2021). Milk physicochemical parameters: efficiency of lactoscan. *Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara*, Vol. 54, No. 3, 76-83. ISSN 1221-5295.
- Kay, S.-I., Delgado, S., Mittal, J., Eshraghi, R., Mittal, R., & Eshraghi, A. (2021). Beneficial effects of milk having A2 betacasein protein: myth or reality? *The Journal of Nutrition*, *151*(5), 1061-1072. doi:<https://doi.org/10.1093/jn/nxaa454>
- Kayser, H., & Meisel, H. (1996). Stimulation of human peripheral blood lymphocytes by bioactive peptides derived from bovine milk proteins. *Federation of European Biochemical Letters*, *383*, 18-20.
- Kraikivski, P. (2021). The *lac* Operon. *Case Studies in Systems Biology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67742-8_10
- Kuchay, R. A. H. (2020). New insights into the molecular basis of lactase non-persistence/persistence: a brief review. *Drug Discoveries & Therapeutics*, *14*(1), 1–7. <https://doi.org/10.5582/ddt.2019.01079>
- Leite, G., Rezaie, A., Mathur, R., Barlow, G. M., Rashid, M., Hosseini, A., ... & Watson, R. (2024). Defining small intestinal bacterial overgrowth by culture and high throughput sequencing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *22*(2), 259-270.
- Levitt, M. D., & Donaldson, R. M. (1970). Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, *75*(6), 937-945. doi. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0022214370901939>

- Lewis, S., & Heaton, K. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(9), 920-924. doi:<https://doi.org/10.3109/00365529709011203>
- McCracken R. D. 1971. Lactase deficiency: an example of dietary evolution. *Current Anthropology* 12:479–517
- Martínez , A., Saus, C., Masiá, M., Chover, E., & Ballestar, M. (2022). Spanish Version of the Scale “Eventos Adversos Asociados às Práticas de Enfermagem” (EAAPE): Validation in Nursing Students. *Nursing Reports*, 12(1), 112-124. doi:<https://doi.org/10.3390/nursrep12010012>
- Martínez Vázquez, S., Nogueira de Rojas, J., Remes Troche, J., Coss Adame, E., Rivas Ruíz, R., & Uscanga Domínguez, L. (2020). The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 85(3), 321-331. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rgmxe.2020.03.002>
- Mihatsch, W., Franz, A., Kuhnt, B., Hogel, J., & Poblano, F. (2005). Hydrolysis of casein accelerates gastrointestinal transit via reduction of opioid receptor agonists released from casein in rats. *Neonatology*, 160-163. doi:<https://doi.org/10.1159/000082367>
- Milan, A., Shrestha, A., Karlstrom, H., Martinsson, J., Nilsson, N., Perry, J., . . . Cameron-Smith, D. (2020). Comparison of the impact of bovine milk β -casein variants on digestive comfort in females self-reporting dairy intolerance: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 111(1), 149-160. doi:<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz279>
- Mohajan, D., & Mohajan, H. K. (2023). Body Mass Index (BMI) is a Popular Anthropometric Tool to Measure Obesity Among Adults. *Journal of Innovations in Medical Research*, 2(4), 25–33. <https://doi.org/10.56397/jimr/2023.04.06>
- Niamah, A. K., Al-Sahlany, S. T. G., Verma, D. K., Singh, S., Tripathy, S., Baranwal, D., ... & Aguilar, C. N. (2023). Chemistry and Sources of Lactase Enzyme with an Emphasis on Microbial Biotransformation in Milk. *Microbial Bioreactors for Industrial Molecules*, 315-332. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119874096.ch15>

- Pal, S., Woodford, K., Kukuljan, S., & Ho, S. (2015). Milk intolerance, beta-casein and lactose. *Nutrients*, 7(9), 7285-7297. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7095339>
- Pimentel, Mark MD, FRCP(C), FACG1; Saad, Richard J. MD, FACG2; Long, Millie D. MD, MPH, FACG (GRADE Methodologist)3; Rao, Satish S. C. MD, PhD, FRCP, FACG4. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *The American Journal of Gastroenterology* 115(2):p 165-178, February 2020. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000000501
- Porzi, M., Burton-Pimentel, K., Walther, B., & Vergères, G. (2021). Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients*, 13(5). doi:<https://doi.org/10.3390/nu13051503>
- Pratt, C., Voet, D., & Voet, J. (2016). *Fundamentals of Biochemistry: Life at the molecular level*. Wiley Binder Version. Obtenido de https://books.google.com.mx/books?id=gOUsEAAAQBAJ&pg=PR1&hl=es&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false
- Quigley, E. M. M. (2019). The Spectrum of Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). In *Current Gastroenterology Reports* (Vol. 21, Issue 1). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0671-z>
- Ramakrishnan, M., Eaton, T., Sermet, O., & Savaiano, D. (2020). Milk Containing A2 β -Casein ONLY, as a Single Meal, Causes Fewer Symptoms of Lactose Intolerance than Milk Containing A1 and A2 β -Caseins in Subjects with Lactose Maldigestion and Intolerance: A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial. *Nutrients*, 12(12), 3855. doi:<https://doi.org/10.3390/nu12123855>
- Rezaie, A., Buresi, M., Lembo, A., Lin, H., McCallum, R., Rao, S., Schmulson, M., Valdovinos, M., Zakko, S., & Pimentel, M. (2017). Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *American Journal of Gastroenterology*, 112(5), 775–784. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>
- Robles, L., & Priefer, R. (2020). Lactose Intolerance: What Your Breath Can Tell You. *Diagnostics*, 412. doi:<https://doi.org/10.3390/diagnostics10060412>

- Rosado JL. Intolerancia a la lactosa [Lactose intolerance]. *Gac Med Mex.* 2016 Sep;152 Suppl 1:67-73. Spanish. PMID: 27603891. Obtenido de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603891/>
- Rosado, J. L., Allen, L. H., & Solomons, N. W. (1987). Milk consumption, symptom response, and lactose digestion in milk intolerance. *The American journal of clinical nutrition*, 45(6), 1457-1460. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.6.1457>
- Roszkowska, P.; Klimczak, E.; Ostrycharz, E.; Rączka, A.; Wojciechowska-Koszko, I.; Dybus, A.; Cheng, Y.; Yu, Y.; Mazgaj, S.; Hukowska-Szematowicz, B. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) and Twelve Groups of Diseases Related-Current State of Knowledge. Preprints 2024, 2024031571. <https://doi.org/10.20944/preprints202403.1571.v1>
- Schwendel, B. H., Wester, T. J., Morel, P. C. H., Tavendale, M. H., Deadman, C., Shadbolt, N. M., & Otter, D. E. (2015). Invited review: Organic and conventionally produced milk-An evaluation of factors influencing milk composition. In *Journal of Dairy Science* (Vol. 98, Issue 2, pp. 721–746). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8389>
- Sheng, X., Li, Z., & Yelland, G. (2019). Effects of Conventional Milk Versus Milk Containing Only A2 β -Casein on Digestion in Chinese Children: A Randomized Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 69(3), 375-382. doi:<https://doi.org/10.1097%2FMPG.0000000000002437>
- Sokolov, O., Kost, N., Andreeva, O., Korneeva, E., Meshavkin, V., Tarakanova, Y., ... & Zozulya, A. (2014). Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity. *Peptides*, 56, 68-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.03.007>
- Stouten, K., Wolfhagen, F., Castel, R., Van de Werken, M., Klerks, J., Verheijen, F., & Vermeer, H. (2023). Testing for lactase non-persistence in a Dutch population: Genotyping versus the hydrogen breath test. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. doi:<https://doi.org/10.1177/00045632231159288>

- Summer, A., Di Frangia, F., Ajmone Marsan, P., De Noni, I., & Malacarne, M. (2020). Occurrence, biological properties and potential effects on human health of β -casomorphin 7: Current knowledge and concerns. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 3705-3723. doi:<https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1707157>
- Swaisgood, H. (1992). Chemistry of the caseins. *Advanced Dairy Chemistry*, 1, 63-110. doi:10.1007/978-1-4419-8602-3_3
- Velazco, S. "Modeling Gene Expression: Lac operon," *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, Mexico, 2021, pp. 1086-1091, doi: 10.1109/EMBC46164.2021.9630940.
- Yin, H.; Liu, J.-J.; Yang, D.; Xu, H.Q. Effect of β -Casomorphin-7 on Intestinal Mucosal Immunity in Aged Mice. *Kafkas Univ VetFak Derg.* 2019, 25(5), 689–696, 2019. doi: 10.9775/kvfd.2018.21628
- Zoghbi, S., Trompette, A., Claustre, J., Mahmoud, E., Garzón, J., Jourdan, G., . . . Plaisancié, P. (2006). β -Casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gastrointestinal mucins through a μ -opioid pathway. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290(6). doi:<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00455.2005>

XII. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación Comité de Bioética Universidad Autónoma de Querétaro



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Comité de Bioética



Querétaro, Qro., 2 de Julio de 2018.

**DOLORES RONQUILLO GONZÁLEZ
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN HUMANA
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES**

Estimada: Dolores Ronquillo González,

Nos permitimos hacer de su conocimiento que el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales dio la siguiente resolución del proyecto de Investigación del cual usted es responsable:

Título	Resolución
"Evaluación del efecto de leche con betacaseína a2 en la digestión y tolerancia gastrointestinal de sujetos intolerantes a la leche". (55FCN2018)	Aprobado

Sin más por el momento, quedamos a sus órdenes para cualquier aclaración o duda.

Atentamente,

Dra. Andrea Margarita Olvera Ramírez
Comité de Bioética
Facultad de Ciencias Naturales

Anexo 2. Carta de consentimiento informado.

INTRODUCCIÓN.

Se le ha invitado para que usted a participar en el estudio titulado ***“EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LECHE CON BETACASEINA A2 EN LA TOLERANCIA GASTROINTESTINAL DE SUJETOS INTOLERANTES A LA LECHE”***. Antes de tomar alguna decisión sobre su participación, el personal del estudio le informará el propósito, lo que tendría usted que hacer y la duración del estudio; también le informará sobre los posibles riesgos, incomodidades y beneficios de su participación. Esta carta de consentimiento informado puede contener palabras o términos que usted no comprenda, por favor pida a la persona que le ofrece esta información que le explique cualquier palabra, término o situación que no entienda. No firme esta carta de consentimiento informado hasta que todas sus dudas le sean aclaradas y se encuentre convencido(a) de participar en el estudio.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Los efectos o síntomas gastrointestinales después del consumo de lácteos son comúnmente atribuidos a la deficiencia de lactasa, para metabolizar la lactosa; sin embargo, el consumo de la leche que normalmente contiene β -caseína A1 libera un péptido llamado betacasomorfina 7 y produce síntomas gastrointestinales muy similares. Es posible que la intolerancia a productos lácteos en algunos casos esté relacionada con la presencia de esta proteína y no sea el consumo de lactosa per se. El consumo de leche que contiene otro tipo de proteína conocida como β -caseína A2 (en ausencia a la de tipo A1), que contienen la mayoría de leches comerciales, puede aliviar o prevenir las alteraciones gastrointestinales asociadas con intolerancia a la leche.

El presente proyecto tiene como propósito comparar los síntomas gastrointestinales de intolerancia gastrointestinal entre sujetos que consumen lácteos con diferentes tipos de β -caseína en un estudio clínico cruzado.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

En el estudio participarán 45 personas de ambos sexos que se declaren intolerantes a los lácteos (sin diagnóstico clínico de intolerancia a la lactosa). Serán incluidos en el estudio después de recibir explicación sobre los objetivos y procedimiento del estudio en la visita de selección y de considerar los criterios de inclusión.

Los participantes deberán tener una edad entre de 18 y 55 años, que se declaren intolerantes a los lácteos, es decir que sienta 1 o más síntomas gastrointestinales al consumir productos lácteos, que estén de acuerdo en no consumir medicamentos ni suplementos alimenticios durante el estudio. No podrá participar en el estudio si tiene un diagnóstico previo de alergia la proteína de leche, enfermedad crónica gastrointestinal (colitis, helicobacter, reflujo, enfermedad de colon irritable), embarazada o en periodo de lactancia.

No se permitirá el consumo de suplementos alimenticios, laxantes, ni antioxidantes, ni el uso de medicamentos antiinflamatorios (No esteroideos), ni de alimentos con lactosa diferentes a los proporcionados en el estudio. Los pacientes que cumplan con los criterios ya mencionados y acepten participar en este estudio serán asignados al azar a uno de los 2 grupos de intervención:

- 1) Una toma de leche con β -caseína A1/A2 (300 mL)
- 2) Una toma de leche con β -caseína A2/A2 (300mL)

El presente estudio es un estudio cruzado, controlado y ciego, esto quiere decir que todos los participantes recibirán cada una de las tres intervenciones, que se identificarán por medio de 2 códigos. Cada toma requiere de una semana previa de lavado.

PROCEDIMIENTOS:

Este estudio tiene una duración total de 4 semanas, donde se requiere el compromiso de *No* consumir ningún tipo de lácteo ajeno al que nosotros le daremos, ni suplementos y medicamentos, debido a que se consideran variables que afectan a la conclusión final de la hipótesis planteada.

En la primera visita se le aplicará una entrevista para conocer aspectos de antecedentes clínicos e historial de criterios para saber si es elegible a participar en este estudio. En esta visita se le tomarán medidas como peso, talla y cintura para calcular el índice de masa corporal (Peso, kg / Talla en m²).

1. **Peso, talla y cintura:** Las medidas de peso, talla y circunferencia de cintura las tomará un nutriólogo (a) y se tomarán por duplicado. Se le pedirá al participante portar ropa ligera.

Posteriormente entrará a un periodo de lavado de una semana y después de esa semana de lavado será citado a una segunda visita. En esa segunda visita será asignado al azar a tomar 300 mL de uno de los tres tipos de leche y se le realizarán dos medidas de espirometría de hidrógeno.

2. **Espirometría de hidrógeno.** La prueba consiste en espirar aire en una manguera para determinar la cantidad de hidrógeno en su sistema digestivo y medir la cantidad de hidrógeno después un tiempo. Si la cantidad sobrepasa de 20ppm (20 partes por millón) se considerará intolerante a la lactosa.

Después de ingerir la toma de leche, se realizará o pruebas espirométricas adicionales cada 30 min. Además, se estarán monitoreando los eventos gastrointestinales cuatro horas después junto con la consistencia y deposición de las heces.

3. **Eventos gastrointestinales.** Se les entregará un formato para registrar la frecuencia y severidad de los eventos gastrointestinales que sintieron 4 hr después de la toma de leche. Se evaluará en el mismo formato la consistencia de las heces utilizando la escala de Bristol.

Posterior a la evaluación gastrointestinal de la primera toma, iniciará un periodo de lavado y tomará otro tipo de leche. Y se repetirá la prueba de espirometría y gastrointestinal.

Los procedimientos se explicarán a detalle en el cronograma anexado al final de esta carta consentimiento.

MOLESTIAS Y RIESGOS:

Las evaluaciones antropométricas serán realizadas por profesionales de la salud y no tienen ningún riesgo. La prueba de hidrógeno espirado no causa ninguna molestia. El participante deberá consumir el producto lácteo asignado en tres ocasiones, durante las cuales podrá presentar los síntomas habituales de intolerancia a la lactosa, tales como dolor abdominal, mayor o menor número de deposiciones, cambios de consistencia en las heces o flatulencia.

BENEFICIOS:

Usted recibirá los resultados de las pruebas desarrolladas como diagnóstico a la intolerancia a la lactosa o proteína BCA1 y su interpretación, sin ningún costo para usted.

OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL:

Se le sugiere que usted haga preguntas en cualquier momento durante el desarrollo del estudio. En caso presentar molestias o de tener preguntas sobre el estudio, por favor póngase en contacto con el Responsable del Estudio, la Maestra María del Carmen Caamaño Pérez al teléfono 192 12 00 extensión 5351. Si usted tiene alguna pregunta con relación a sus derechos como participante en este estudio, puede contactar a una persona representante del Comité de Bioética, al 192 12 00 extensión 5346, con la Dra. Andrea Margarita Olvera Ramírez.

CONFIDENCIALIDAD Y REVISIÓN DE EXPEDIENTES:

Toda la información recopilada durante este estudio es confidencial en conformidad con lo que establece la Ley. El Comité de Ética que aprobó el estudio, el personal del estudio y las autoridades de salud puede examinar la documentación en relación a este estudio. Los resultados de este estudio pueden llegar a publicarse, en este caso su identidad permanecerá anónima ya que se usarán sus iniciales y número de identificación, nunca su nombre completo.

LA AUTORIZACIÓN PARA QUE PARTICIPE ES VOLUNTARIA:

La participación de usted es voluntaria y es su decisión si desea participar. Si usted considera que debe abandonar el estudio, puede hacerlo sin ninguna repercusión, sólo se le pedirá dar a aviso al personal del estudio.

Si usted acepta participar, se compromete a proporcionar información veraz y a tomar el tratamiento de manera adecuada, para ello usted deberá seguir las indicaciones del estudio como le sean dadas, además de acudir a sus citas programadas. Si usted incumple con los procedimientos establecidos para este estudio, su participación puede terminar sin su consentimiento, bajo el criterio del investigador.

EL CONSENTIMIENTO A PARTICIPAR.

Yo entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo el derecho de no aceptar participar en el proyecto si esta es mi decisión. Entiendo que puedo retirar mi participación del estudio en cualquier momento. Yo he leído o me han leído esta información y se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio. Las respuestas a mis preguntas fueron resueltas de manera satisfactoria y se me ha dado una copia de esta carta consentimiento. He recibido la explicación del estudio y sus términos. Libremente y sin presión alguna doy mi consentimiento participar en este estudio.

CRONOGRAMA: ACTIVIDADES Y EVALUACIONES DEL ESTUDIO

Visitas	Actividades	Duración
Visita 1. Inclusión (Día 1)	<ul style="list-style-type: none"> -Firma de Carta Consentimiento Informado -Entrevistas: Antecedentes patológicos y heredofamiliares, nivel socioeconómico, frecuencia de consumo de lácteos. -Antropometría: peso, talla, cintura 	30 minutos
Visita 2. Asignación al Tx1 (Día 2)	<ul style="list-style-type: none"> -Toma de leche Tx1 -Prueba de Espirometría -Evaluación Gastrointestinal durante 4 hrs. -Ayuno por 12 horas previos al estudio. -Prueba de Espirometría 	4 horas
Periodo de lavado (Día 3 a 9)	El periodo de lavado, quiere decir que durante los 7 días posteriores a la toma.	1 semana
Visita 3. Asignación al Tx2 (Día 10)	<ul style="list-style-type: none"> -Toma de leche Tx2 -Prueba de Espirometría -Evaluación Gastrointestinal durante 4 horas -Ayuno por 12 hrs previas al estudio -Prueba de Espirometría 	4 horas
Fin del estudio (Día 11)	Entrega de resultados	

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARTICIPANTE

Nombre del participante _____

Domicilio _____

No. Teléfono _____

Firma _____ Fecha _____

Día Mes Año

TESTIGO 1.

Nombre del testigo _____

Firma _____ Fecha _____

Día Mes Año

TESTIGO 2.

Nombre del testigo _____

Firma _____ Fecha _____

Día Mes Año

***Podrá ser una persona de su familia, amigo o alguna otra persona que lea este documento y que de fe que usted está aceptando de manera voluntaria participar en el estudio.**

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Yo o mi representante hemos discutido con el participante la naturaleza y propósito del estudio, así como los posibles riesgos y beneficios de su participación. Considero que el participante ha recibido la información completa con un lenguaje comprensible y apropiado, además de haberle contestado sus dudas.

Nombre del Investigador o Representante _____

Firma Investigador _____ Fecha _____

Día Mes Año

4. El participante consume medicamentos antiinflamatorios, opioides, antibióticos.	SI	NO
5. El participante consume suplementos (antioxidantes y probióticos) con una fuente de fibra adicional y no está dispuesto a dejarlos.	SI	NO
Criterios de eliminación		
1. El participante decide voluntariamente retirar su consentimiento a participar	SI	NO
3. El participante presente un criterio de exclusión durante el estudio.	SI	NO
4. Cualquier razón que a juicio del investigador comprometan de manera adversa los resultados del estudio	SI	NO
5. Por cancelación del estudio	SI	NO

SECCION D. Resolución.	
<p>Dictamen: <input type="checkbox"/> Aceptado en el estudio <input type="checkbox"/> No aceptado en el estudio</p> <p style="text-align: center;">Causas</p> <p><input type="checkbox"/> No cumple con los criterios de inclusión</p> <p><input type="checkbox"/> No aceptó firmar la Carta Consentimiento</p> <p><input type="checkbox"/> Problemas administrativos o logísticos</p> <p><input type="checkbox"/> Otro(s): _____</p>	

SECCION E. Comentarios.
<p>1. ¿Hay comentarios adicionales?</p> <p><input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p>2. Escriba sus comentarios.</p> <hr/> <hr/>

Aplicó: [][][][]

Verificó: [][][][]

Anexo 4. Cuestionario de nivel socioeconómico.

CUESTIONARIO PARA LA APLICACIÓN DE LA REGLA AMAI 2022 Y TABLA DE CLASIFICACIÓN.

A continuación, se presenta el conjunto de preguntas que se deben realizar a cada hogar para aplicar correctamente la regla **AMAI 2022** para estimar el Nivel Socioeconómico. En cada una de las categorías de respuesta se presenta el total de puntos que aporta al modelo para calcular el Nivel al que pertenece el hogar.

PREGUNTAS

1. Pensando en el jefe o jefa de hogar, ¿cuál fue el último año de estudios que aprobó en la escuela?

RESPUESTA PUNTOS

No estudió 0
Primaria Incompleta 6
Primaria Completa 11
Secundaria Incompleta 12
Secundaria Completa 18
Carrera comercial 23
Carrera técnica 23
Preparatoria Incompleta 23
Preparatoria Completa 27
Licenciatura Incompleta 36
Licenciatura Completa 59
Diplomado o maestría 85
Doctorado 85

2. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C. (excusado) hay en esta vivienda?

RESPUESTA PUNTOS

0 0
1 24
2 o más 47

3. ¿Cuántos automóviles o camionetas tienen en su hogar, incluyendo camionetas cerradas, o con cabina o caja?

RESPUESTA PUNTOS

0 0

1 22
2 o más 43

4. Sin tomar en cuenta la conexión móvil que pudiera tener desde algún celular ¿este hogar cuenta con internet?

RESPUESTA PUNTOS

NO TIENE 0
SÍ TIENE 32

5. De todas las personas de 14 años o más que viven en el hogar, ¿cuántas trabajaron en el último mes?

RESPUESTA PUNTOS

0 0
1 15
2 31
3 46
4 o más 61

6. En esta vivienda, ¿cuántos cuartos se usan para dormir, sin contar pasillos ni baños?

RESPUESTA PUNTOS

0 0
1 8
2 16
3 24
4 o más 32

TABLA DE CLASIFICACIÓN DEL NIVEL SOCIOECONÓMICO

Una vez que se hayan realizado las preguntas del cuestionario, se deberán sumar los puntos obtenidos para cada uno de los hogares, y se utilizará la siguiente tabla para determinar el nivel socioeconómico al que pertenece.

Nivel Socioeconómico Puntos

A/B 202 y más
C+ 168 a 201
C 141 a 167
C- 116 a 140
D+ 95 a 115
D 48 a 94
E 0 a 47

Anexo 5. Historia Clínica

Código de identificación del sujeto Llénesse sólo con tinta azul Fecha

<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td></tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: 8px;">No. Registro</p>					<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td></tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: 8px;">Iniciales</p>					<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr><td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td></tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: 8px;">dd mmm aa</p>										

HISTORIA CLÍNICA

Clave del Estudio: FNN/55FCN2018

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Fecha de nacimiento:

--	--	--

Edad: _____

Día Mes Año

Estado civil	Sexo	Educación
Soltero(a) <input type="checkbox"/> Casado(a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viudo(a) <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	Mujer <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/>	Primaria (años) <input type="checkbox"/> Secundaria (años) <input type="checkbox"/> Prepa o bachillerato (años) <input type="checkbox"/> Licenciatura (años) <input type="checkbox"/> Posgrado (años) <input type="checkbox"/> Escolaridad (años) <input type="checkbox"/>

Lugar de Nacimiento: _____ Lugar de residencia: _____ Ocupación: _____

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES

Escribir una X en caso de que haya antecedentes, y una / si no hay antecedentes.

Alergia a la proteína de la leche <input type="checkbox"/>	Intolerancia a la lactosa con diagnóstico clínico <input type="checkbox"/>	Enfermedad cardíaca <input type="checkbox"/>	Cáncer <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>	Enfermedad gastrointestinal* <input type="checkbox"/>
Otras <input type="checkbox"/>					

*En caso de responder de manera afirmativa a uno o más de los antecedentes, especificar si se presenta en abuelos paternos, maternos, padre, madre, hermanos y el diagnóstico del tipo de enfermedad: gastritis, colitis, reflujo, etc.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Escribir una X en caso de que haya antecedentes, y una / si no hay antecedentes.

Intolerancia a la lactosa con diagnóstico clínico <input type="checkbox"/>	Alergia a la proteína de la leche <input type="checkbox"/>	Enfermedad metabólica <input type="checkbox"/>	Enfermedad cardíaca <input type="checkbox"/>	Enfermedad renal <input type="checkbox"/>
Enfermedad gastrointestinal* <input type="checkbox"/>	Hepatitis de cualquier tipo <input type="checkbox"/>	Cáncer <input type="checkbox"/>	Alergias** <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>
Otros <input type="checkbox"/>				

*En caso de responder de manera afirmativa mencionar el diagnóstico del tipo de enfermedad: gastritis, ulcera gástrica, colitis, reflujo, etc.

**Mencionar a que: ej. Medicamento o alimento.



Código de identificación del sujeto

Llénesse sólo con tinta azul

Fecha

HISTORIA CLÍNICA

No. Registro

Iniciales

dd

mmm

aa

Clave del Estudio: FNN/55FCN2018

ANTECEDENTES PERSONALES

- ¿Eres alérgico a algún medicamento? Sí No
- ¿Has tenido alguna vez alguna cirugía? Sí No
- ¿Has tenido alguna vez un traumatismo (fractura, contusión, enyesamiento, férula)? Sí No

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

- ¿Realiza alguna actividad física con regularidad? Sí No
- ¿Cuántas veces a la semana realiza la actividad física y cuánto tiempo dura? Días a la semana
Tiempo en minutos
- ¿Te encuentras en un régimen alimentario estricto (como dietas hipocalóricas para bajar de peso, o incrementar masa muscular)? Sí No

HÁBITOS SOCIALES (consumo de tabaco, alcohol, drogas)

Sustancia	Consumo	Año de inicio o años de consumo	Consumo habitual	¿Cuándo suspendió?
Tabaco	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Alcohol	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Drogas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Café	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Especificar la(s) sustancia(s) _____

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS (SOLO PARA MUJERES)

Escribir una X en caso de que la respuesta sea afirmativa, y una / si es negativo

- ¿Usa algún método anticonceptivo? Sí No
- Marque cual: Parche DIU Preservativo OTB (ligadura de trompas) Hormonal
- Otros
- ¿Está embarazada? Sí No



Código de identificación del sujeto

Llénesse sólo con tinta azul

Fecha

HISTORIA CLÍNICA

No. Registro

Iniciales

dd

mmm

aa

Clave del Estudio: FNN/55FCN2018

¿Está en periodo de lactancia? **Si** **No**

Sus ciclos son*: ≤ 24 días-Irregular 26 a 30- Regulares ≥30 días-Irregular

¿Padece de cólicos menstruales, regularmente? **Si** **No**

*Ref. 1998-2018 Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). All rights reserved.

USO DE MEDICAMENTOS Y SUPLEMENTOS

	SI	NO
¿Se ha enfermado las últimas 2 semanas?	SI	NO
¿Ha consumido medicamentos estos últimas 2 semanas?	SI	NO
Antibióticos (Ciprofloxacino, cefalexina, amoxicilina, ampicilina, clindamicina, penicilina)	SI	NO
Antiinflamatorios (Ibuprofeno, ketorolaco, diclofenaco, meloxicam, celecoxib, aspirina)	SI	NO
Opiáceos (Analgésicos como nimesulida; dextropropoxifeno, propoxifeno la y buprenorfina, metadona, oximorfona, diamorfina, fentanilo, acetaminofeno, morfina)	SI	NO
¿Ha tomado suplementos con antioxidantes (vitaminas y minerales, resveratról coQ10, Omegas 3)	SI	NO
¿Consume una fuente de fibra adicional (prebióticos)?	SI	NO
¿Consume un suplemento con probióticos (bacterias benéficas)?	SI	NO

HISTORIA DE CONSUMO DE PRODUCTOS LÁCTEOS

¿Con que frecuencia consume lácteos? Veces al día Veces por semana

¿Cuál es tu percepción acerca de la leche de vaca? Buena, Regular, Mala, Ninguna en particular

Por

qué

¿Cuáles tu percepción de las alternativas a la leche de vaca, dígame bebidas de almendra, de coco, de avena (comúnmente denominadas "leche") Buena, Regular, Mala, Ninguna en particular

Por

qué

¿Ha presentado molestias gastrointestinales (MGI) como: vómito, náuseas, trabajo estomacal, dolor e inflamación abdominal, flatulencias y/o estreñimiento? **Si** **No**

¿Con cuales lácteos siente MGI?



Código de identificación del sujeto

Llénesse sólo con tinta azul

Fecha

HISTORIA CLÍNICA

No. Registro

Iniciales

dd

mmm

aa

Clave del Estudio: FNN/55FCN2018

¿A usted le han diagnosticado intolerancia a la lactosa? **Sí** **No**

¿Hace cuánto tiempo le dieron el diagnóstico? _____

¿Quién le dio el diagnóstico? _____

Recuerda ¿Qué prueba de diagnóstico le hicieron? _____

¿Consume algún tratamiento para la intolerancia a la lactosa? **Sí** **No**

¿Cuál y cómo lo administra?

Realizó:

Verificó: _____

Fecha De Verificación:

Anexo 6. Cuestionario de frecuencias de consumo de lácteos



Léñese sólo con tinta azul

Código de identificación del sujeto

--	--	--	--

ID

--	--	--	--

Iniciales

Fecha de Aplicación

--	--	--	--	--	--

Día

Mes

Año

Clave FNN55FCN2018

FRECUENCIA DE LÁCTEOS								
	ALIMENTO	Número De Veces Al				Nunca	Porción Promedio	CÓDIGO
		Día	Semana	Mes	Año			
1	Leche En Polvo Entera							
2	Leche En Polvo Light							
3	Leche En Polvo Deslactosada							
4	Leches Saborizadas (ejemplo: vainilla, chocolate, fresa)							
5	Leche Bronca							
6	Leche De Cabra							
7	Leche Entera Ultra Pasteurizada							
8	Leche Entera Fresca							
9	Leche Semi Descremada Ultra Pasteurizada							
10	Leche Semi Descremada Fresca							
11	Leche Light Ultra Pasteurizada							
12	Leche Light Fresca							
13	Leche Deslactosada Ultra Pasteurizada							
14	Leche Deslactosada Fresca							
15	Leche Deslactosada Light Ultra Pasteurizada							
16	Leche Deslactosada Fresca							
17	Leche Evaporada							
18	Leche Evaporada Light							
19	Leche Evaporada Deslactosada							
20	Media Crema							
21	Media Crema Deslactosada							
22	Crema Para Batir							
23	Crema Acidificada							
24	Crema Light							
25	Crema Deslactosada							
26	Crema Para Café							
27	Crema Chantilly							
28	Yogurt Para Beber							



Clave FNN55FCN2018

Llénese sólo con tinta azul

Código de identificación del sujeto

--	--	--	--	--

ID

--	--	--	--

Iniciales

Fecha de Aplicación

--	--	--	--	--	--	--

Día

Mes

Año

FRECUENCIA DE LÁCTEOS

	ALIMENTO	Número De Veces Al				Nunca	Poción Promedio	CODIGO
		Día	Semana	Mes	Año			
29	Yogurt De Fruta O Natural							
30	Alimento Lácteo Fermentado (Danone)							
31	Alimento Lácteo Fermentado (Yakult)							
32	Helado Con Base Leche							
33	Helado De Yogur							
34	Paleta Helada De Leche							
35	Queso Cottage							
36	Requesón							
37	Queso Panela							
38	Queso Fresco De Vaca							
39	Queso Fresco De Cabra							
40	Queso Holandés							
41	Queso Mozzarella Madurado							
42	Queso Mozzarella Fresco							
43	Queso Parmesano							
44	Queso Amarillo							
45	Queso Amarillo Líquido							
46	Queso Añejo							
47	Queso Asadero							
48	Queso Azul							
49	Queso Brie							
50	Queso Camembert							
51	Queso Canasto							
52	Queso Cheddar							
53	Queso Cheezweiz							
54	Queso Chihuahua							
55	Queso Crema							



Clave FNN55FCN2018

Lélese sólo con tinta azul

Código de identificación del sujeto

ID			

Iniciales		

Fecha de Aplicación

Día	Mes	Año	

FRECUENCIA DE LÁCTEOS								
	ALIMENTO	Número De Veces Al				Nunca	Poción Promedio	CODIGO
		Día	Semana	Mes	Año			
56	Queso crema Light							
57	Queso Crema Deslactosado							
58	Queso De Cabra							
59	Queso Edam							
60	Queso Feta							
61	Queso Gouda, manchego							
62	Queso Gruyere							
63	Queso Oaxaca							
64	Queso Americano Blanco							
65	Queso Provolone							
66	Queso Roquefort							
67	Jocoque							
68	Mantequilla							
69	Gelatina Base De Leche							
70	Gelatina Base Yogurt							
71	Rompopo							
72	Natillas, jiricayas							

OBSERVACIONES

Realizó:

--	--	--	--

Verificó: _____

Fecha De Verificación:

--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo 7. Cuestionario de Tolerancia Gastrointestinal



Llénesse sólo con tinta azul
Código de identificación del sujeto

--	--	--	--

No. Registro

--	--

Iniciales

--	--	--	--	--	--

dd

Fecha

mmm

aa

TGI
V 1.1

Clave del Estudio: FNN/55FCN2018

Tolerabilidad Gastrointestinal 4 horas después de la toma TX

--

	Ninguno (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)	Frecuencia Total
Trabajo estomacal (ruidos estomacales)					
Dolor abdominal					
Hinchazón o inflamación estomacal					
Náusea					
Vómito					
Flatulencias					
Estreñimiento					

Heces y consistencia (leer la escala anexa)

Hora	Consistencia

Hora	Consistencia

*La consistencia se define con la escala de Bristol que representa la consistencia por números. Llenar la frecuencia y la consistencia con el número correspondiente.

Observaciones

Aplicó: [][][][]

Verificó: [][][][]

Anexo 8. Escala de heces de Bristol



Llénesse sólo con tinta azul
Código de identificación del sujeto

Fecha

No. Registro

Iniciales

dd mmm aa

REFERENCIA
HECES

Clave del Estudio: FNN/55FCN2018

Escala de heces de Bristol

	Trozos duros separados, como nueces, que pasan con dificultad	Tipo 1: Estreñimiento importante
	Como una salchicha compuesta de fragmentos o grumosa	Tipo 2: Ligero Estreñimiento
	Con forma de salchicha con grietas en la superficie	Tipo 3: Normal
	Como una salchicha lisa o serpiente, lisa, suave y blanda	Tipo 4: Normal
	Trozos de masa o bolas pastosas con bordes definidos	Tipo 5: Falta de fibra
	Fragmentos pastosos, suaves con bordos irregulares	Tipo 6: Ligera diarrea
	Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida	Tipo 7: Diarrea importante

Nota: esta hoja será un apoyo que se le brindará a los participantes para llenar el diario de tolerancia gastrointestinal en 24 hr.