

Ruth García Romero

Malabsorción de hidratos de
carbono y su implicación en la
osteopenia y la depresión
infanto-juvenil

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Varea Calderón, Vicente
Rodríguez Martínez, Gerardo

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

1542

Tesis Doctoral

MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO Y SU IMPLICACIÓN EN LA OSTEOPENIA Y LA DEPRESIÓN INFANTO-JUVENIL

Autor

Ruth García Romero

Director/es

Varea Calderón, Vicente
Rodríguez Martínez, Gerardo

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2016



Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física

Universidad Zaragoza

MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO Y SU IMPLICACIÓN EN LA OSTEOPENIA Y LA DEPRESIÓN INFANTO-JUVENIL

Ruth García Romero

Licenciada en Medicina y Cirugía

Especialista en Pediatría

Maestría en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición infantil

Para optar al grado de
DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA
POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Directores:

Prof. Gerardo Rodríguez Martínez

Prof. Vicente Varea Calderón

Zaragoza, Noviembre 2015

A Carlos y a mis hijos Daniel y Emma por ser mi
motivación y mi inspiración.



**Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física**
Universidad Zaragoza

Don Gerardo Rodríguez Martínez, Profesor de Pediatría del Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología Física de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral titulada “Malabsorción de hidratos de carbono y su implicación en la osteopenia y la depresión infanto-juvenil” y de la que es autora Doña Ruth García Romero, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo mi dirección en el Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología Física de la Universidad de Zaragoza.

Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que la autora pueda optar al Grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado

En Zaragoza, Noviembre del 2015

Dr. Gerardo Rodríguez Martínez



Don Vicente Varea Calderón, Profesor asociado del Departamento de Pediatría de la Universidad Barcelona y Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral titulada “Malabsorción de hidratos de carbono y su implicación en la osteopenia y la depresión infanto-juvenil” y de la que es autora Doña Ruth García Romero, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo mi dirección en el Departamento de Pediatría, de la Universidad de Barcelona.

Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que la autora pueda optar al Grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado

En Zaragoza, Noviembre del 2015

Dr. Vicente Varea Calderón

*El siguiente trabajo ha sido realizado gracias a la
financiación de una beca del Fondo de
Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud
Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación.*

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis, los doctores Vicente Varea Calderón y Gerardo Rodríguez.

Al Doctor Vicente Varea, el que ha sido mi maestro y amigo durante mis años en Barcelona y del que he aprendido tanto en lo profesional como en lo personal. Gracias por toda la confianza depositada en mí y por los buenos consejos, siempre serás un ejemplo a seguir.

Al Doctor Gerardo Rodríguez, por todo el apoyo, entusiasmo y dedicación que me ha brindado durante la redacción de la tesis. Sin su ayuda hubiera sido imposible seguir adelante.

Mi agradecimiento al equipo de gastroenterología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu que me formó, me enseñó gran parte de lo que sé y transmitió en mi la pasión por esta especialidad. Todos ellos forman parte importante de mi vida profesional y personal. Mi agradecimiento especial a los doctores Javier Martín de Carpi y Sergio Pinillos Pisón, por su amistad y cariño. Y a todo el equipo, a los que nunca olvidaré y siempre van a formar parte de mi vida.

A los niños y adolescentes que han participado en el presente trabajo y que sin ellos hubiera sido imposible realizarlo.

A mi familia, a mis padres y mi hermana, a ellos les debo todo lo que soy. Gracias por enseñarme el camino de la vida y por todo el amor que me dais.

El agradecimiento más especial es para Carlos, mi compañero, mi amigo y mi amor. Por todo su cariño y por su amor incondicional.

A mis hijos Daniel y Emma que son el motor, la alegría y la energía de mi vida.

Gracias.

ABREVIATURAS

LPH: Lactasa Floricina Hidrolasa

BH2T: Test de Hidrógeno espirado

G: Gramos

NMOL: Nanomoles

SEROT: Serotonina

L: Litros

DE: Desviaciones Estándar

PT: Puntuaciones Típicas

5-HT: Serotonina

LNAAs: Transportador Neutral de Aminoácidos

TPH: Triptófano Hidrolasa

LC: Locus Coeruleus

NA: Noradrenalina

DMO: Densidad Mineral Ósea

RDA: Recommended Dietary Allowances

AAP: Asociación Americana de Pediatría

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
Pediátrica

DXA: Densitometría por Absorciometría de rayos X de energía dual

CRH: Hormona liberadora de corticotropina hipotalámica

TDM: Trastorno Depresivo Mayor

IMC: Índice de Masa Corporal

N: Número de pacientes

PSIQUI: Grupo derivado de las consultas de psiquiatría infantil

GASTRO: Grupo derivado de las consultas de gastroenterología infantil

GLUT-1: Glucose Transporter 1

SGLT-1: Sodium Glucose Linked Transporter 1

GLUT-5: Glucose Transporter 5

GLUT-2: Glucose Transporter 2

LCT (gen): Lactase gene

TTOC: Tiempo de Tránsito Oro Cecal

ATP: Adenosin Tri-Fosfato

ADP: Adenisin Di-Fosfato

DHAP: Dihidroxiacetona fosfato

MNI: Mononucleosis Infecciosa

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

OMS: Organización Mundial de la Salud

NRC: National Reseach Council

RPM: Revoluciones Por Minuto

PRP: Plasma Rico en Plaquetas

FA: Fosfatasa Alcalina

FAI: Fosfatasa Alcalina Intestinal

FAO: Fosfatasa Alcalina Ósea

BMD: Bone Mineral Density

BMC: Bone Mineral Content

INDICE

INTRODUCCIÓN	17
1. MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO	17
1.2. MALABSORCIÓN A LA LACTOSA	19
1.2.1 LACTOSA	19
1.2.2 DÉFICIT DE LACTASA	22
1.2.3 DEFINICIÓN Y CONCEPTOS	30
1.2.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA MALABSORCIÓN DE LACTOSA	32
1.2.5 CLÍNICA	34
1.2.6 DIAGNÓSTICO	35
1.2.7 TRATAMIENTO	48
1.2.8 COMPLICACIONES	53
1.3. MALABSORCIÓN A FRUCTOSA	54
1.3.1 FRUCTOSA	54
1.3.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA	55
1.3.3 PREVALENCIA	57
1.3.4 CLASIFICACIÓN	58
1.3.5 INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA	58
1.3.6 CLÍNICA	59
1.3.7 DIAGNÓSTICO	60
1.3.8 TRATAMIENTO	62
1.4. COMPLICACIONES DE LA MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO	64
2. DEPRESIÓN INFANTO-JUVENIL	66
2.1 DEFINICIÓN	66
2.2 DEPRESIÓN EN LA INFANCIA	66
2.3 DIAGNÓSTICO	68
2.4 PREVALENCIA	72
2.5 COMORBILIDAD	73
2.6 FACTORES DE RIESGO	74
2.7 BASES NEUROQUÍMICAS DE LA DEPRESIÓN	75
3. OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS	79
3.1 DENSIDAD MINERAL ÓSEA	79
3.2 CALCIO	80
3.3 VITAMINA D	85
3.4 DEFINICIONES	88
3.5 EXAMEN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: DENSITOMETRÍA DXA	88
HIPOTESIS DE TRABAJO	93
OBJETIVOS	97
MATERIAL Y MÉTODOS	101
1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO	101
2. POBLACIÓN	101
3. METODOLOGÍA	103
3.1 PLAN DE TRABAJO	103
3.2 DISTRIBUCIÓN DE TAREAS	104
4. VARIABLES	105
4.1 ANAMNESIS DIGESTIVA PROTOCOLIZADA	105
4.2 ANTROPOMETRÍA	105
4.3 ANALÍTICA SANGUÍNEA	106
4.4 TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO A LACTOSA Y A FRUCTOSA	108

4.5 DENSITOMETRÍA ÓSEA	109
4.6 VISITA PSIQUIATRÍA.....	111
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	112
6. ESTUDIO ESTADÍSTICO	112
RESULTADOS.....	117
1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS	117
1.1 RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL SEXO.....	117
1.2 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS	118
1.3 VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN PROCEDENCIA DE LAS CONSULTAS.....	122
1.4 VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN PRESENTEN O NO DEPRESIÓN.....	125
2- ANÁLISIS COMPARATIVO SIMPLE	126
2.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.	127
2.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA	129
2.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA PRESENCIA DE DEPRESIÓN.....	138
2.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE SEROTONINA.....	140
2.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TRIPTÓFANO	142
2.6 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA MALABSORCIÓN A AZÚCARES.	145
3. ANÁLISIS COMPARATIVO MÚLTIPLE.....	149
3.1 SEROTONINA.....	149
3.2 TRIPTÓFANO	155
3.3 DENSIDAD MINERAL ÓSEA.....	157
DISCUSION.....	165
METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO	166
PREVALENCIA DE MALABSORCIÓN	168
MALABSORCIÓN A AZÚCARES Y DEPRESIÓN	169
MALABSORCIÓN A AZÚCARES Y OSTEOPENIA	172
DEPRESIÓN Y OSTEOPENIA	173
SEROTONINA Y TRIPTÓFANO	175
COMENTARIOS FINALES.....	177
CONCLUSIONES.....	181
BIBLIOGRAFIA	185
ANEXOS.....	205

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono constituyen la fuente energética cuantitativamente más importante de la dieta. Un adulto ingiere el 50-60% de las calorías aportadas por la alimentación en forma de hidratos de carbono. Un niño de 3 a 5 años ingiere 150-200 g/día. En la dieta occidental los hidratos de carbono aportan el 50% de las calorías y están representados en la siguiente proporción: almidón (50%), sacarosa (30%), lactosa (6%), maltosa (1-2%) y otros (12%: trehalosa, glucosa, fructosa, sorbitol, celulosa y pectinas).

El proceso de digestión y absorción de los hidratos de carbono es relativamente simple y los trastornos relacionados con este proceso, constituyen una causa frecuente de diarrea crónica y otros síntomas.

Se denomina digestión al proceso por el que las moléculas ingeridas se fraccionan en otras de menor tamaño por la acción de enzimas en la luz del aparato digestivo o en la superficie epitelial. A continuación, tiene lugar la absorción de estas moléculas, en el que son transportadas al interior de las células epiteliales desde donde alcanzan el torrente sanguíneo o la linfa.

Se considera malabsorción al fracaso del tracto gastrointestinal para absorber macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas), micronutrientes (vitaminas y minerales) y electrolitos (calcio, magnesio, entre otros)¹.

Se define el síndrome de malabsorción como el conjunto de síntomas y signos producidos por el déficit nutricional que se origina por la inadecuada absorción a nivel intestinal de nutrientes, ya sean proteínas, grasas, carbohidratos, vitaminas o minerales. Aunque la malabsorción y maldigestión son fisiopatológicamente diferentes, en la práctica, el término de malabsorción engloba al concepto de maldigestión y malabsorción propiamente dicha².

La malabsorción de un azúcar determinado consiste en un fallo en su digestión normal y absorción desde la luz intestinal, con o sin síntomas de intolerancia (flatulencia, borborismo, dolor y distensión abdominal, diarrea).

Como requisito para su absorción, los disacáridos deben pasar previamente por un proceso de hidrólisis en el cual las moléculas son escindidas por

enzimas de membrana sustrato-específicas (lactasa, sacarasa-isomaltasa y glucoamilasas). Como resultado, se libera glucosa, galactosa y fructosa, que son los monosacáridos que las componen³. Estos a su vez, son absorbidos valiéndose de transportadores ubicados tanto en la membrana apical (SGLT-1 y GLUT-5) como basolateral (GLUT-2) del enterocito⁴.

La producción de los síntomas no solo depende de la capacidad absorbente del intestino, sino que influyen también factores como la cantidad de azúcar ingerido, tiempo de vaciamiento gástrico, respuesta del intestino delgado a la carga osmótica y actividad de las bacterias intestinales⁵.

El azúcar no hidrolizado permanece en la luz intestinal. Parte difunde y es eliminado por orina y heces. La mayor parte es hidrolizado por bacterias saprofitas del colon, resultando sustancias reductoras de menor tamaño y ácidos grasos de cadena corta, gases (hidrógeno, metano, dióxido de carbono), glucosa, galactosa y otras sustancias que aumentan la osmolaridad de la luz intestinal, disminuyen el pH luminal, facilitan el paso de agua a la luz y producen distensión de asas y diarrea. Los ácidos grasos son irritantes para la mucosa colónica y responsables del aumento del peristaltismo. Algunos productos de esta degradación servirán para el diagnóstico^{6,7}.

En la Tabla 1 se recoge los hidratos de carbono que pueden ser malabsorbidos por el intestino. Los más prevalentes son la malabsorción a lactosa y a fructosa.

Tabla 1. Clasificación de malabsorción intestinal de hidratos de carbono.

Malabsorción de Azúcares
Malabsorción Monosacáridos
Fructosa. Sorbitol
Glucosa-Galactosa
Malabsorción Disacáridos
Lactosa
Sacarosa-Isomaltosa
Trehalosa

1.2. MALABSORCIÓN A LA LACTOSA

1.2.1. LACTOSA

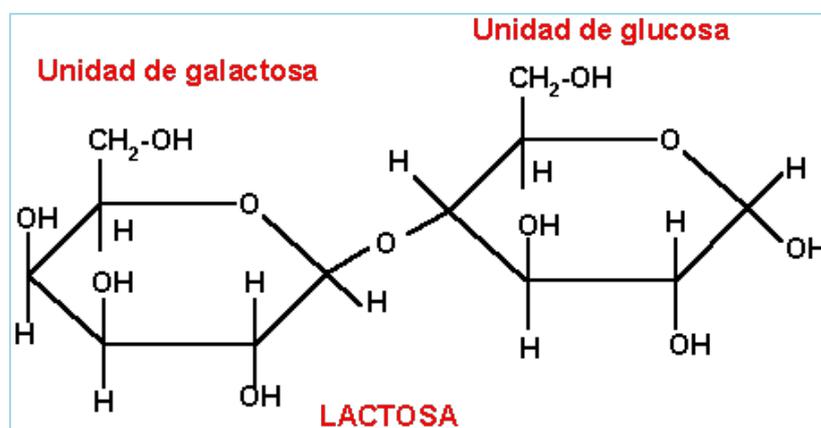
1.2.1.1 Definición

La lactosa es un disacárido formado por la unión de una molécula de glucosa y otra de galactosa (Figura 1). Específicamente intervienen una β -galactopiranososa y una β -glucopiranososa unidas por los carbonos 1 y 4 respectivamente.

La lactosa es un azúcar muy raro en la naturaleza, excepto en la leche, de la que es el carbohidrato más importante en casi todas las especies. También se ha encontrado en las frutas de algunos miembros de la familia de las Sapotaceae (bayas, nísperos, zapote, entre otros).

A la lactosa se le llama también azúcar de la leche, ya que aparece en la leche de las hembras de los mamíferos en una proporción del 4 al 5%. En la leche su concentración varía desde cero en algunas especies de focas hasta aproximadamente 100 g/litro en la de ciertos primates. La leche de vaca contiene habitualmente más lactosa que ningún otro componente sólido, con una concentración media de 50 g/litro. En los humanos es necesaria la presencia de la enzima lactasa para la correcta absorción de la lactosa. Cuando el organismo no es capaz de asimilar correctamente la lactosa aparecen diversas molestias cuyo origen se denomina intolerancia a la lactosa⁸.

Figura 1. Molécula de Lactosa.



1.2.1.2 Biosíntesis de la lactosa

La biosíntesis de la lactosa consiste en el acoplamiento de la galactosa con la glucosa mediante un enlace β -1, 4-glicosídico.

Se sintetiza en la glándula mamaria a partir de la glucosa de la sangre. Esta se puede considerar como uno de los componentes de la leche que menores fluctuaciones presenta en su contenido y cuando esto ocurre nos indica anomalías en la glándula mamaria del animal.

La síntesis de la lactosa regula en gran parte el volumen de leche segregada; es decir, que la cantidad de leche producida depende de las posibilidades de síntesis de la lactosa en la mama.

1.2.1.3. Propiedades químicas de la lactosa

Al formarse el enlace entre los dos monosacáridos se desprende una molécula de agua. Además, este compuesto posee el hidroxilo hemiacetálico, por lo que da la reacción de Benedict, es decir es reductor.

Cristaliza con una molécula de agua de hidratación, con lo que su fórmula es: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$, luego se la puede también llamar lactosa monohidrato. La masa molar de la lactosa monohidrato es 360,32 gr/mol. La masa molar de la lactosa anhidra es 342,30 gr/mol.

Desde el punto de vista químico, la lactosa es un glúcido reductor perteneciente al grupo de los diholósidos, dando por hidrólisis glucosa y galactosa.

La lactosa se encuentra en la leche en dos formas químicas isómeras: alfa y beta, ellas se diferencian entre sí por la posición del grupo OH, por el desigual giro del rayo polarizado y por su diferente solubilidad en el agua. La lactosa no es tan dulce como otros azúcares corrientes: sacarosa, glucosa y fructosa. A concentraciones mayores es relativamente más dulce. Así por ejemplo, soluciones de sacarosa de 1, 5, 10 y 20 % tienen el mismo poder edulcorante que soluciones de lactosa del 3,5%, 15%, 30% y 33%. La β -lactosa es más dulce que la α -lactosa, pero tal diferencia no tiene importancia, ya que al equilibrarse los anómeros se elimina rápidamente⁹.

Solubilidad: En la leche la lactosa se encuentra en estado de solución verdadera y resulta desde el punto de vista industrial muy interesante conocer su solubilidad. Si se disuelve en agua a una cierta temperatura, un exceso de lactosa comercial (forma alfa), se observa que una determinada cantidad se disuelve rápidamente y, por lo tanto, representa la solubilidad inicial. Si esta solución se agita durante 24 horas se observará que una nueva cantidad de lactosa se disuelve y se puede determinar entonces la solubilidad final. En ese tiempo una porción de lactosa alfa se ha transformado en lactosa beta más soluble, lo que ha permitido que una nueva cantidad de lactosa alfa entre en solución. Existe en el líquido un equilibrio constante entre ambas formas de lactosa, este equilibrio sigue proporciones definidas y variables con la temperatura. Cuando la solución está saturada de lactosa beta se llega entonces a la solubilidad final. A una temperatura de 288K (15 °C) tiene lugar esta saturación cuando el contenido de lactosa beta alcanza el 62 % y, por lo tanto, el 38 % es de lactosa alfa. El fenómeno de la solubilidad de la lactosa se puede seguir con el estudio de la desviación o rotación polarimétrica. Este fenómeno se conoce con el nombre de mutarrotación¹⁰.

Sensibilidad al calor: La lactosa es sensible al calor de 110 a 130 °C en forma hidratada pierde su agua de cristalización. Después de 15 °C se torna amarilla y posteriormente a 17 °C tiene lugar un oscurecimiento pronunciado debido a la caramelización. En cambio en la leche se observa que el oscurecimiento ocurre a temperaturas muy inferiores. Este fenómeno no se produce por la caramelización de la lactosa, sino por una reacción de la lactosa con las materias nitrogenadas, formando compuestos oscuros reductores llamados melanoidinas. Esta reacción muy compleja catalizada por el hierro, el cobre y los fosfatos es conocida como reacción de Maillard.

Fermentación: La lactosa es el componente de la leche más débil frente a la acción microbiana. La leche es fácilmente presa de bacterias de diversos tipos, que transforman la lactosa en ácido láctico y en otros ácidos alifáticos; transformación a veces nociva y frecuentemente muy útil. Los microorganismos transforman la lactosa en ácido láctico, de este modo provocan la fermentación láctica, que trae como consecuencia la coagulación de la leche. La lactosa

puede sufrir también la fermentación alcohólica cuando es atacada por levaduras que producen una enzima que hidroliza este azúcar en glucosa y galactosa.

Utilización de la lactosa: La lactosa representa una fuente energética de fácil utilización y favorece la absorción de calcio y magnesio. Las bacterias del ácido láctico incluyen, entre otras, las especies de los géneros *Streptococcus* y *Lactobacillus* que producen yogur.

1.2.2. DÉFICIT DE LACTASA

1.2.2.1 Lactasa

Es una enzima disacaridasa, lactasa-floricina hidrolasa (LPH), que hidroliza la lactosa de la dieta a galactosa y glucosa. Es una galactosidasa de 150 kDa sintetizada en los enterocitos a partir de una proteína precursora de 220 kDa tras un complejo proceso genético de transcripción, traducción y maduración.

La LPH se ubica únicamente en el borde en cepillo (*microvilli*) de los enterocitos apicales de las vellosidades, lo que demuestra que sólo está presente en los enterocitos maduros. Estos enterocitos migran desde las criptas con un ritmo de apoptosis de 48 horas. Su máxima expresión se encuentra en el yeyuno y el íleon proximal.

Es una enzima multifuncional ya que participa en la hidrólisis, además de la lactosa, de otros sustratos como la lactosilceramina, la celobiosa y la cetroliosa. Existen otras dos galactosidasas localizadas en las lisozimas del citoplasma de los enterocitos, cuya función es desconocida ya que la membrana de la mucosa es prácticamente impermeable al paso de los disacáridos intactos.

1.2.2.2 Genética

Recuerdo histórico de la tolerancia a lactosa

En los animales, la actividad de la LPH es muy baja antes de nacer y aumenta de manera importante en el momento del parto, permanece elevada hasta el momento del destete y en ese momento desciende a un 10 % de su actividad,

permaneciendo así el resto de la vida. Este declive está causado por una interrupción en el complejo proceso genético responsable de la síntesis de LPH. Durante milenios, el ser humano, tras el destete, al igual que el resto de los mamíferos, ya no ingería más productos lácteos, y posteriormente, en esta época prehistórica, se limitaba a una alimentación a base de plantas, cereales salvajes, frutas y productos de la caza.

Fue después, tras la revolución meso-neolítica, cuando el ser humano entra en la fase de producción con la agricultura y la ganadería, y comienza a ingerir productos lácteos después del destete, gracias al desarrollo de la “industria láctea” (granjas), cuyo origen se sabe que se dio en el Próximo Oriente en el quinto milenio antes de Cristo.

Filogenéticamente, lo normal sería que la especie humana dejase de tolerar la lactosa a partir del destete, al igual que todos los mamíferos; sin embargo, vemos que unos individuos son tolerantes a la lactosa y otros intolerantes a lo largo de toda su vida. Fue en 1963 cuando se informó por primera vez de la clínica de la hipolactasia “tipo adulto”¹¹.

La intolerancia o malabsorción tiene origen en un gen, el cual rechaza la lactosa en edad adulta. Este gen se identifica especialmente en poblaciones en las que el consumo de productos lácteos no existía en la época del meso-neolítico (como América precolombina, Ártico). Caso contrario es Europa donde el consumo de productos lácteos tiene una larga tradición, la tolerancia a lactosa en el norte de Europa es el resultado de la migración de personas con una cultura y desarrollo del pastoreo¹². La persistencia de la lactasa prácticamente no existía en los primeros agricultores europeos, según el análisis de esqueletos humanos neolíticos, pero cuando empezó la producción lechera en el Neolítico Superior, la frecuencia de los alelos de persistencia de la lactasa se incrementó bajo una intensa selección natural. Parece que el cambio cultural hacia la producción de leche condujo a la rápida evolución de la tolerancia a la lactosa, una de las pruebas más contundentes de evolución genético-cultural en los humanos modernos.

En 2002, Enattah et al¹³ identificaron el polimorfismo C/T-13910 del gen de la lactasa mediante estudio genético molecular. La correspondencia homocigota

en los alelos de las bases pirimidínicas citosina/citosina (C/C en la secuencia de nucleótidos de posición 13910) sería lo “normal” y su presencia estaría unida a la *no persistencia de lactasa*, y muy unida al fenotipo de intolerantes. Una alteración en la secuencia 13910, con sustitución en uno o en los dos alelos de la citosina por la timina, daría lugar a las secuencias de nucleótidos C/T y T/T y estaría ligada a la persistencia de lactasa y la correspondiente tolerancia del sustrato¹⁴, es decir esta mutación que se encuentra en el cromosoma 2, desactiva la parada programada en la generación de lactasa y por tanto el individuo se vuelve tolerante a la lactosa. Algunos autores han asociado esta diferencia genética a la denominada “Cultura de los vasos de embudo” y que floreció en Europa del Norte y Central entre el 4000 y el 2800AC^{15,16}.

Similar, aunque no en perfecta asociación, se ha encontrado recientemente para el polimorfismo G/A-22018 del mismo gen. La secuencia del nucleótido 22018 con guanina/guanina (G/G) pertenecería a los homocigotos, mientras que su sustitución por adenina, con secuencias G/A y A/A, daría lugar a sujetos lactasa-persistentes^{17,18}. (Tabla 2.)

Se ha calculado que un coeficiente de selección sobre una mutación inicial de 0,03, actuando sobre un período de siete milenios, sería suficiente para justificar la alta frecuencia de individuos capaces de digerir la lactosa con un polimorfismo C/T-13910. No se conoce la implicación y correlación exactas de estos hallazgos.

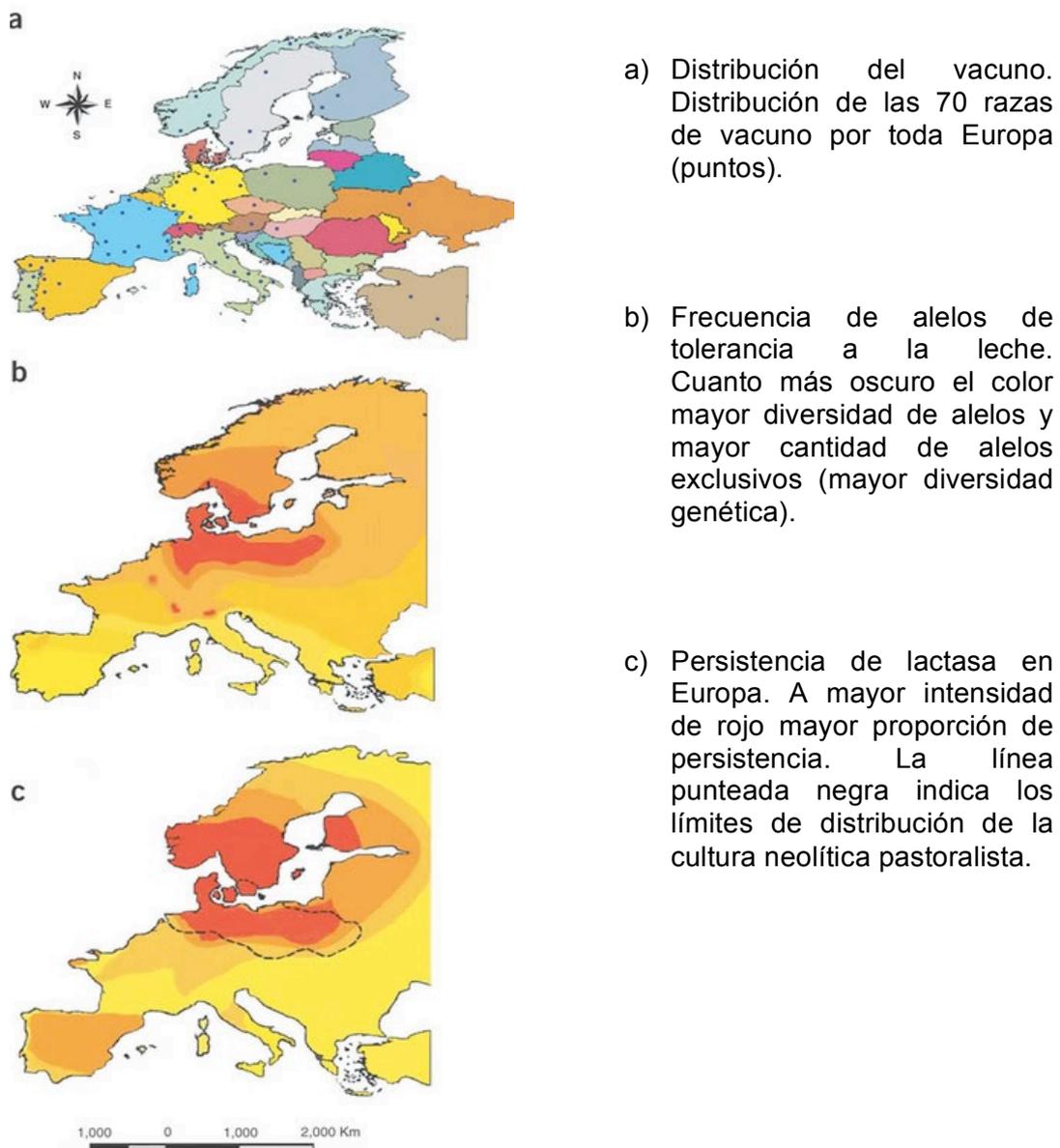
Tabla 2. Genética de la enzima lactasa

	Persistencia lactasa	No persistencia de lactasa
Posición 13910	C/T y T/T	C/C
Posición 22018	G/A y A/A	G/G

C: citosina, T: timina, G: Guanina. A: Adenina

Las hipótesis más comunes son que en épocas de escasez de alimento los humanos de los pueblos que criaban ganado tomarían leche a falta de otros víveres¹⁹. La mutación es muy rara en las comunidades que no tuvieron tradición de pastoreo, como en China (donde sólo la tiene el 1%). En la África subsahariana también es bajo el porcentaje de personas que toleran la lactosa, menos en algunas comunidades con tradición de pastoreo. Lo mismo sucede en Japón, Asia central o en las comunidades aborígenes de Australia o América²⁰ (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Distribución del vacuno en el meso-neolítico y persistencia de lactasas.



La edad de manifestación de la intolerancia en los C/C-13910 varía mucho según los estudios (rango entre 2 y 20 años) dependiendo en parte de la metodología empleada para el diagnóstico y de la etnia estudiada, lo que crea una cierta discordancia entre el genotipo determinado precozmente y la manifestación clínica del fenotipo²¹.

El hallazgo de grupos africanos altamente tolerantes, pero con el genotipo C/C-13910, nos obliga a ser prudentes en la interpretación de los hallazgos del genotipo²², y muchos autores creen que se trata de marcadores de un posible fenotipo que se desarrollará en algún momento de la vida, pero que no son los responsables de la expresión o no de la lactasa²³.

En niños y adolescentes estudiados en nuestro país se ha encontrado una distribución polimórfica del 72,4 % para C/C, del 21,6% para C/T y del 6% para T/T4. Como vemos, la cifra del 72 % para homocigotos lactosa-no persistentes no se relaciona con el fenotipo de intolerantes en época adulta, cuya cifra se sitúa alrededor del 20-30%.

El declive en la producción de lactasas se han implicado diferentes alteraciones en las vías moleculares de la producción de LPH: una reducción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) responsable de la síntesis de la LPH (LPH-ARNm), o bien, en la síntesis de proteína precursora de la LPH (alteración en la transcripción), un enlentecimiento en la producción del número de enterocitos fabricantes (alteración en la maduración).

En muestras de mucosa intestinal estudiadas, la LPH-ARNm se correlaciona con los valores de actividad de lactasa; no obstante, en un cierto número de sujetos se han evidenciado valores elevados de LPH-ARNm y valores bajos de actividad. Muestras tomadas de un mismo intestino y de una misma vellosidad pueden diferenciarse en los valores de lactasa y de LPH-ARNm. Estas heterogeneidades se han observado según el grupo étnico estudiado, lo que podría conllevar la teoría de que en un grupo se ve afectada la transcripción y en otros la traducción o incluso la maduración²⁴.

Proyecto LeCHE

El proyecto LeCHE ("Lactase Persistence in the early Cultural"), coordinado por la Universidad de Uppsala, en Suecia, es una plataforma para el estudio de los orígenes y la significación de la tolerancia a la lactosa en Europa. Reúne a varios equipos científicos especializados en genética, química orgánica y arqueología, con el objetivo de obtener conclusiones sobre la tolerancia a la lactosa en el ser humano y, a la vez, sacar a la luz la historia del consumo de leche y las prácticas ganaderas en Europa.

Para investigar cuándo comenzó la selección positiva del gen de la "persistencia de la lactasa", los especialistas en genética utilizan ADN actual y primitivo de seres humanos y también de ganado vacuno. Por su parte, los químicos analizan restos de cerámica primitiva y tipifican lípidos, ácidos grasos y otros compuestos orgánicos para esclarecer cuándo y dónde se empezaron a almacenar y consumir productos lácteos²⁵. Con los resultados obtenidos se determina el movimiento y la selección de genes en las poblaciones neolíticas, y se contrasta con los resultados con la distribución actual de la tolerancia a la lactosa en los adultos de nuestro entorno^{26,27}.

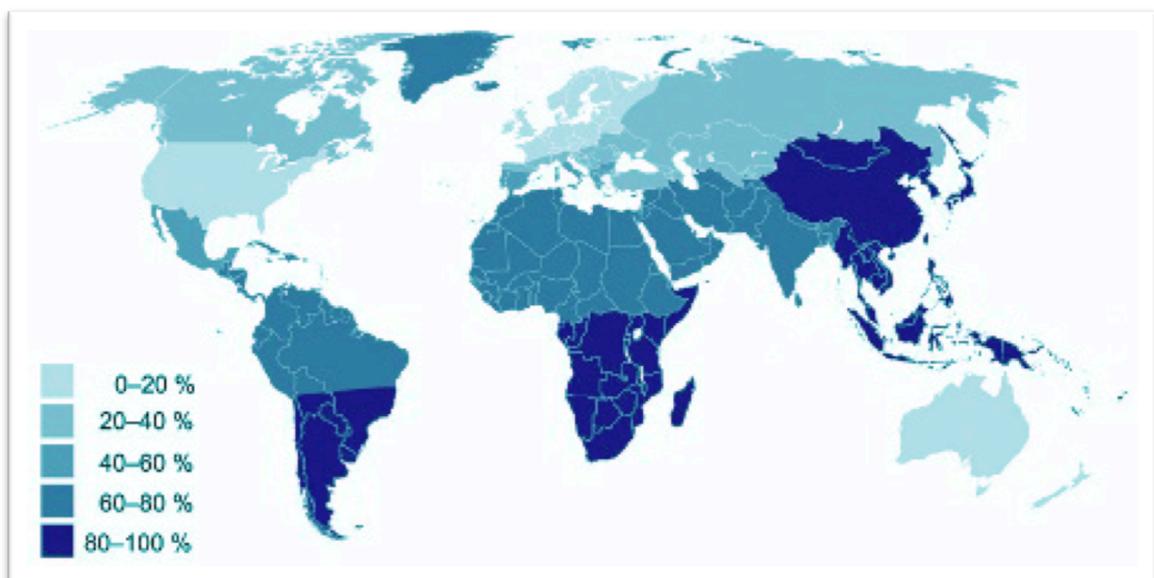
La mayor parte de individuos "anómalos", que toleran la leche, son europeos. Al sur de los Alpes predominan niveles altos e intermedios que van bajando a niveles medios y bajos en España, Italia y Grecia. Las investigaciones sugieren que antes de que se domesticara el ganado y se aprendiera a ordeñarlo los humanos sobrevivieron sin leche. Y sólo después del Neolítico, y tras muchos años de consumo, algunas poblaciones como los antiguos habitantes de Europa desarrollaron genéticamente la capacidad de asimilarla. Es posible que las circunstancias de hace más de 10.000 años, el ambiente y las particularidades de la Prehistoria en lo que hoy es el norte del continente europeo, forzaron al consumo de leche y esto les salvó del raquitismo, la osteomalacia y otras enfermedades con origen en la falta de calcio dietético. Los expertos prevén que LeCHE ayude a clarificar y a apoyar hipótesis como explica ésta^{28, 29}.

1.2.2.3 Prevalencia

Respecto a la prevalencia de la malabsorción a la lactosa, es muy variable. La prevalencia notificada de la malabsorción es elevada, con una variación geográfica amplia: el 10 % en países del norte de Europa, el 25 % en Estados Unidos, alrededor del 50 % en el área mediterránea y centro Europa, y superior al 70 % en Asia y África.

En España, hay pocos estudios que analicen la prevalencia. Los estudios realizados en Europa confirman la tendencia de nuestros países vecinos y nos permiten situar la prevalencia en España en torno al 20%-30% en adultos ³⁰. Se estima que es mucho más frecuente en otras zonas geográficas, sobre todo entre la población negra africana y la asiática, donde la prevalencia oscila entre el 65% y el 100%. En las poblaciones nórdicas y escandinavas, apenas alcanza el 5% (Figura 3), debido a la tradición pastoralista comentada previamente.

Figura 3. Prevalencia de malabsorción a lactosa en el mundo.



Suecos 1%, Ingleses 6%, Rusos 15%, **Españoles 15%**, Árabes 80%, Esquimales 83%, Mejicanos 83%, Tailandeses 98%

Fuente: "Disorders of carbohydrate absorption in clinical practice" Montes RG, 1987.

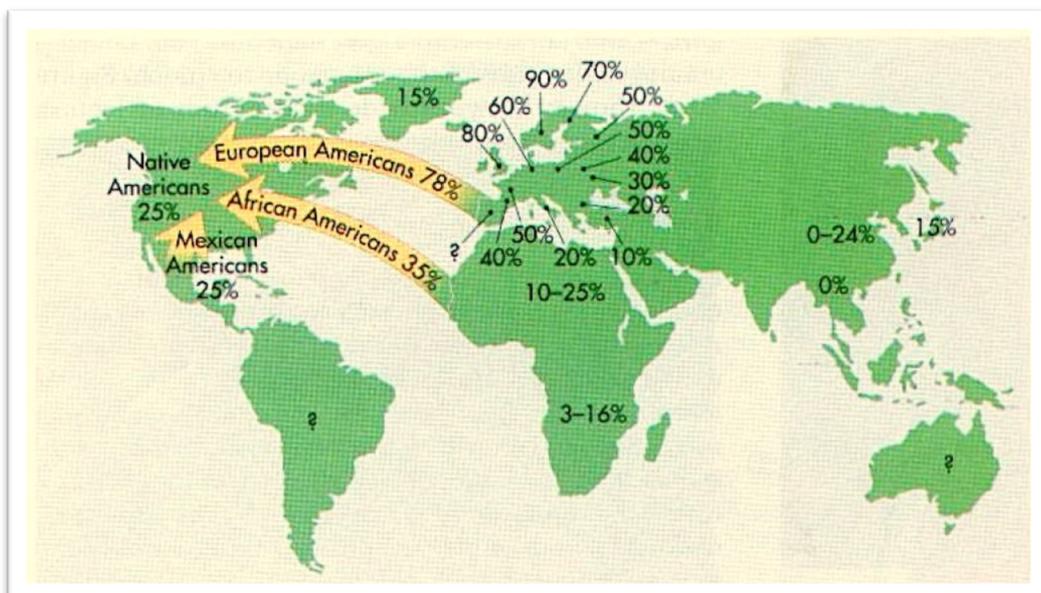
Los estudios poblacionales mediante el test del hidrógeno espirado demuestran en España una prevalencia de malabsorción a lactosa en niños de

10 años del 13 %, y del 38 % en adultos de más de 40 años³¹.

Sin embargo hay personas que comunican problemas con el consumo de leche pero no padecen realmente de intolerancia a la lactosa. En un estudio de 323 italianos adultos, Carroccio *et al.*³² encontró que solamente el 4 % sufría de intolerancia a la lactosa, mientras que el 32.2 % padecía de malabsorción a la lactosa con buena tolerancia digestiva. Sin embargo, Burgio *et al.*³³, había encontrado en su estudio, que 72 de cada 100 sicilianos, y 56 de 108 italianos del norte (51 %) sí sufrían de malabsorción a la lactosa, existiendo una diferencia significativa en la frecuencia entre el norte de Italia y Sicilia, evidenciando el gradiente norte-sur de la deficiencia genética de lactasa europea. En estos dos estudios italianos se observa una gran disparidad de resultados que simplemente es la muestra de las diferentes formas de diagnóstico (Test de hidrógeno: Carroccio *et al.* 1g/kg de lactosa con máximo de 25g y en el segundo sobrecarga con 50g), por lo que habrá que tomar con cautela la prevalencia según los diferentes estudios.

La prevalencia notificada de la intolerancia es elevada, con una variación geográfica amplia: el 10 % en el norte de Europa¹², 25 % en Estados Unidos³⁴, 50 % en el Mediterráneo y centro Europa, y superior al 70 % en Asia y África³⁵. En la Figura 4 se observa la prevalencia de tolerancia a lactosa en mundo, influenciada por la cultura ganadera y los movimientos migratorios del pasado.

Figura 4. Distribución de la tolerancia a lactosa según los movimientos migratorios



En el déficit primario adquirido de lactasa (denominado también déficit racial de lactasa), el recién nacido a término ya tiene una actividad lactasa máxima que va descendiendo progresivamente después del destete, este descenso viene determinado genéticamente. La caída en los niveles de actividad lactasa a lo largo de la infancia y adolescencia puede llegar al 5-10% del nivel de nacimiento. Como ya he comentado antes, se da con mayor frecuencia en poblaciones nativas de Australia y Oceanía, sudeste asiático, África tropical y América del Sur donde hasta el 70% de la población pueden presentar este problema. En Galicia (España) existen datos similares a otros estudios españoles, donde la prevalencia de malabsorción de lactosa tipo adulto en niños es del 30%³⁶.

1.2.3 DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

- **Intolerancia a la lactosa**

Síndrome clínico caracterizado por uno o más de los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia y aumento de las deposiciones después de la ingestión de lactosa o alimentos que contienen lactosa.

- **Malabsorción de lactosa**

Se denomina también maldigestión de lactosa, es la demostración diagnóstica del déficit de lactasa, que impide o disminuye la posibilidad de que la lactosa se desdoble en los monosacáridos que la componen, glucosa y galactosa, lo que origina una menor absorción de los mismos.

- **Déficit de lactasa**

Reducción de la actividad normal de lactasa en la mucosa intestinal del borde en cepillo de las células del intestino delgado, ya sea temporal o permanentemente.

- **Déficit primario congénito de lactasa**

Es la alactasia congénita. Se trata de una entidad extremadamente rara, que se hereda con carácter autosómico recesivo. Es más frecuente en la población

finlandesa y más en niños que en niñas.

El defecto genético subyacente se localiza en el cromosoma 2q21-22 y se debe a mutaciones en el gen LCT³⁷. La sintomatología comienza con la ingestión de la leche materna o de fórmula; se produce una diarrea acuosa, explosiva, con heces espumosas y ácidas. Puede condicionar acidosis metabólica por la pérdida de bicarbonato por las heces y la producción de ácidos orgánicos. No existe actividad de lactasa en las vellosidades intestinales, aunque su examen histológico sea normal. Se debe diferenciar de la deficiencia transitoria de lactasa del prematuro que desaparece después del primer mes de vida³⁸.

- **Déficit primario adquirido de lactasa**

Es la causa más común de malabsorción de lactosa. Varía según los distintos grupos raciales, es denominado también déficit racial de lactasa.

En el déficit primario adquirido de lactasa, el recién nacido a término ya tiene una actividad lactasa máxima que va descendiendo progresivamente hasta la adolescencia y la edad adulta después del destete, este descenso viene determinado genéticamente, como se ha comentado con anterioridad. Según poblaciones variará su frecuencia, siendo mayor el déficit de lactasa en poblaciones con poca historia ganadera³⁹.

Los niños mayores y los adultos lactasa deficientes suelen tener una actividad enzimática entre 10-30% menor que la actividad lactásica normal y desarrollan sintomatología clínica con diarrea, dolor abdominal y flatulencia cuando ingieren cierta cantidad de leche fresca u otros productos lácteos que supera los mecanismos compensadores del intestino.

- **Déficit secundario de lactasa**

Déficit de lactasa secundaria a un daño intestinal. Puede ser una complicación de numerosas enfermedades, como la gastroenteritis aguda (más frecuente si es por rotavirus), diarrea persistente, sobrecrecimiento bacteriano, síndrome de intestino corto, quimioterapia, infestaciones por *Giardia Lamblia*, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, síndrome del intestino irritable o cualquier daño a nivel de la mucosa intestinal (Tabla 3).

De todas estas patologías, la más frecuente es la intolerancia a lactosa tras diarrea por rotavirus, hasta el 80% de los pacientes con diarrea grave la

presentan. Son más vulnerables los niños hasta los dos años de edad, y dentro de éstos, los menores de 6 meses. Resuelta la causa primaria, y descartada una hipolactasia primaria, la actividad enzimática suele recuperarse en el enterocito.

Tabla 3. Entidades que condicionan una deficiencia secundaria de lactasa

Causas de deficiencia secundaria de lactasa
• Diarrea aguda infecciosa
• Giardiasis
• Enfermedad celiaca
• Malnutrición proteico-energética
• Intolerancia a proteínas vacunas
• Déficit de beta-lipoproteínas
• Fibrosis quística
• Síndromes de inmunodeficiencia
• Enfermedad inflamatoria intestinal
• Resección intestinal
• Hipermotilidad intestinal
• Secundaria a fármacos
• Quimioterapia

1.2.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA MALABSORCIÓN DE LACTOSA

La lactosa ingerida, que no han sido hidrolizada por la lactasa situada en el borde en cepillo de las vellosidades del intestino delgado proximal, induce una salida de agua y electrolitos del medio interno a la luz intestinal.

Allí aumentan la presión osmótica, aumentan el volumen y fluidifican el contenido intraluminal, lo que condiciona un incremento de la motilidad.

En el colon los hidratos de carbono no absorbidos son fermentados por la flora

bacteriana local. La microbiota intestinal es un complejo ecosistema compuesto por multitud de bacterias con capacidad metabólica variada, que puede producir efectos beneficiosos o perjudiciales, y que influirá en las manifestaciones clínicas. Estas bacterias intestinales al fermentar la lactosa generan ácidos grasos volátiles de bajo peso molecular (acético, propiónico, butírico), ácido láctico que normalmente no se produce, y grandes cantidades de H₂, que a su vez difundirá a través de la mucosa del colon y se eliminará por la respiración.

Todo ello conduce a un aumento de la presión intraluminal y a un incremento de la motilidad intestinal, especialmente porque los ácidos grasos de cadena corta, que actúan como irritantes, sobrepasan la capacidad del colon para reabsorber líquidos y electrólitos.

Como consecuencia, se generan una serie de síntomas y signos gastrointestinales: meteorismo, dolor abdominal, flatulencia, borborismos, diarrea aguda, acidosis metabólica e incluso, en situaciones extremas, neumatosis intestinal.

El pH de las heces disminuye a valores menores de 5, lo que favorece la acumulación de ácido láctico, que complica a su vez la reabsorción de sodio y de agua⁴⁰. Todo ello conduce a un aumento de la presión intraluminal y un incremento de la motilidad intestinal que sobrepasa los niveles del colon para reabsorber líquidos y electrólitos⁴¹. Por otro lado, la cantidad de líquido intraluminal diluye las sales biliares, afectando también a la digestión y absorción de la grasa.

La consecuencia es la disminución en la disponibilidad de los nutrientes con mayor aporte energético (grasa e hidratos de carbono), lo que puede conducir a una desnutrición⁴². La gran cantidad de sustratos de los hidratos de carbono no utilizados a nivel digestivo favorece el sobrecrecimiento bacteriano.

1.2.5 CLÍNICA

La intolerancia a lactosa es un síndrome clínico caracterizado, por algunos de los siguientes síntomas: dolor abdominal, diarrea, flatulencia, meteorismo y náuseas relacionado con la ingesta de lácteos. La malabsorción de lactosa es un fenómeno fisiopatológico caracterizado por absorción deficiente de lactosa que clínicamente se manifiesta como intolerancia a lactosa y se da como consecuencia de la ingesta de lactosa en cantidad superior a la capacidad de hidrolizar por acción de la lactasa presente en el intestino delgado del individuo afecto; lo que en otras palabras significa que no todas las personas con hipolactasia necesariamente desarrollan intolerancia a lactosa (síntomas) después de la ingestión de lácteos.

Los síntomas que acompañan a la deficiencia de lactasa no son específicos y varían de intensidad y forma y de persona a persona, y son dependientes de la cantidad de lactosa ingerida⁴³. Se puede presentar tan temprano como a partir de los 30 minutos o tan tarde como después de varias horas de ingerir alimentos que contengan lactosa.

En el lactante y el niño de 3-4 años, la sintomatología más frecuente es la diarrea aguda, acompañada de irritabilidad, distensión abdominal, con emisión de heces líquidas y de carácter ácido. A veces puede condicionar deshidratación y acidosis metabólica^{44,45}.

Los pacientes con hipolactasia de inicio tardío no suelen presentar diarrea ni otros trastornos digestivos hasta después de los 3 años, cuando la actividad lactasa ha disminuido sensiblemente, alcanzando el punto más alto en la adolescencia.

Los síntomas más frecuentes de intolerancia a la lactosa son: diarrea, meteorismo y dolor abdominal, que pueden aparecer unos minutos o varias horas después de ingerir la lactosa.

Las heces son líquidas, en relación con la cantidad de lactosa ingerida, espumosas, ácidas y acompañadas de meteorismo. Su contacto con la piel perineal puede causar eritema y escozor ya que el pH de las heces es ácido.

Debido al hiperperistaltismo, el tiempo de tránsito intestinal está acortado y ello cursa con dolor abdominal y ruidos hidroaéreos aumentados, con sensación de

urgencia para defecar.

La intensidad de los síntomas depende, no sólo del nivel de lactasa, sino también de la cantidad de lactosa ingerida y del alimento que porte la lactosa. Son más intensos si la lactosa está disuelta en agua que si la lactosa forma parte de un vaso de leche, ya que el vehículo va a modificar la velocidad de vaciamiento gástrico y, por tanto, la tolerancia.

1.2.6 DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de la malabsorción a lactosa se deben considerar los siguientes aspectos:

- La historia clínica y dietética detallada, verificando si hay relación entre la ingesta de lactosa y la sintomatología clínica.
- Mediante el test de hidrógeno espirado (BH2T) se verifica si existe maldigestión de lactosa: La prueba consiste en medir la cantidad de hidrógeno exhalado por el aliento después de la ingesta de una sobrecarga de lactosa⁴⁶.

Existen otros métodos diagnósticos que se detallan a continuación, siendo el de elección el BH2T.

1.2.6.1 Test de Hidrógeno espirado (BH2T)

Análisis de gases espirados producidos por el metabolismo de hidratos de carbono no absorbidos.

Es el método de elección para el diagnóstico de malabsorción de hidratos de carbono y para la monitorización del tratamiento. Los test de malabsorción suelen ser aplicados a la lactosa porque es la más común en la clínica, sin embargo puede aplicarse a otros, como sacarosa, fructosa, sorbitol y almidón.

El test de hidrógeno espirado se basa en la degradación colónica de la glucosa-galactosa no absorbida por las bacterias del colon, que producen metano, hidrógeno (H₂) y dióxido de carbono (CO₂).

La producción de H₂ espirado es posible desde el período neonatal, disponiendo la mayor parte de individuos de flora productora de H₂.

Es un análisis cromatográfico de gas que cuantifica el nivel de hidrógeno espirado por el niño, absorbido tras la fermentación del azúcar por la mucosa intestinal. Los gases que pueden ser medidos son hidrógeno, metano y CO₂.

Para el test de hidrógeno se realizan varias mediciones de aire espirado, basal y cada 30 minutos hasta las 4 horas post-ingesta del sustrato:

1º Basal: Sin ingestión de ningún producto, con lo que se consigue conocer la producción de gases en condiciones basales, en el contexto de una dieta normal, o confirmar una hiperproliferación bacteriana.

La concentración de hidrógeno en aire espirado en un sujeto sano que haya ayunado durante 12 h suele ser inferior a 10 ppm; si siguiera sin comer podría seguir bajando el resto del día. A veces el hidrógeno en aire espirado puede ser más alto por la mañana debido a que la motilidad intestinal se reduce durante el sueño así como la ventilación. En condiciones de alimentación habituales, el hidrógeno disminuye posteriormente, hasta aumentar ligeramente por la tarde, debido a los carbohidratos más complejos ingeridos durante la mañana que están alcanzando el colon, y vuelve a descender posteriormente para aumentar más tarde como reflejo de la cena⁴⁷. De estas fluctuaciones de la concentración de hidrógeno en aire espirado se desprende que, si se realizan estudios comparativos en el tiempo en el mismo enfermo, se deberían realizar en las mismas horas del día⁴⁸.

2º Tras ingestión de un azúcar por el paciente, del que se quiere conocer su capacidad para la digestión y la absorción; este hidrato de carbono puede ser lactosa, sacarosa, almidón, etc,. En el caso de sospecha de malabsorción de lactosa, se realizará con lactosa (bien como lactosa sustrato o como leche).

Cuando no se realiza bien la digestión/ absorción del azúcar suministrado, llega intacto al colon y fermenta por acción de las bacterias. En caso de que el proceso se realice de forma adecuada y se absorba todo el azúcar en el intestino, dicha fermentación no tendrá lugar.

De forma indirecta, también se puede obtener una valoración de la motilidad digestiva. El tiempo que transcurre desde la ingesta de un azúcar no absorbible hasta su fermentación en colon define el tiempo de tránsito oro-cecal (TTOC), considerado como un indicador de la motilidad intestinal.

En ambos casos, la fermentación por las bacterias del intestino grueso de los hidratos de carbono que han llegado al colon sin absorber (con una dieta normal, o bien tras sobrecarga del azúcar en estudio) se acompañará de la producción bacteriana de gases tales como hidrógeno, CO₂ y/o metano. De estos gases un 80% será expulsado por el ano, acompañando la defecación y un 20% será absorbido pasando a la circulación, alcanzará los pulmones y se eliminará con el aire espirado.

En condiciones basales y posteriormente tras la ingesta del hidrato de carbono en estudio, haremos soplar al enfermo cada 30 minutos durante 3 horas en bolsas especiales de doble salida y, tras inyectar los gases en el cromatógrafo, obtendremos la concentración de hidrógeno y de metano en partes por millón. Se considera normal la concentración de hidrógeno (H₂) en aire espirado por debajo de 20 ppm, y la de metano por debajo de 15 ppm. Un 20% de niños solo producen metano y no hidrógeno (*non hydrogen producers*), la realidad de este 20% de niños obliga, para no errar un 20% de veces la determinación conjunta de metano.

También es conveniente, sobre todo en pediatría si se dispone de ello, la determinación del CO₂. En muchas ocasiones el niño o lactante no sopla adecuadamente o no se puede recoger correctamente la muestra espirada. La concentración de CO₂, de un 5% aproximadamente, es la normal en el alvéolo a nivel del mar por ello, si la determinación inmediata en el mismo gas espirado de la concentración de CO₂ nos da una concentración, por ejemplo, de un 2,5%, nos indicará que el gas analizado está diluido a la mitad con gas no alveolar, por ello los resultados corregidos serán el doble de lo marcado previamente.

Procedimiento:

•Basal

Tras un ayuno de 12 horas tomar la muestra basal de aire exhalado en una bolsa especial, antes de administrar la carga de lactosa. Si la preparación del paciente ha sido correcta (*ver en consideraciones especiales, más abajo*), el hidrógeno basal debe estar por debajo de 10ppm. Si la muestra basal tiene más de 10ppm de hidrógeno, puede indicar falta de preparación del paciente o

también puede ser indicio de un sobrecrecimiento bacteriano.

Sobrecarga: a lactosa

- Se administra lactosa, a una dosis de 1g de lactosa/kg de peso (máximo 25 g) disueltos en 250ml de agua, que el paciente deberá tomar en 3 a 5 minutos. Debido a que la lactosa se disuelve mal en agua fría, se puede hacer en agua tibia⁴⁹.
- Para esta sobrecarga hay diferentes métodos empleados, según las distintas escuelas. En algunos centros la cantidad de lactosa a administrar es de 2g/kg de peso con un máximo de 50g, con lo cual el número de pacientes que malabsorben aumenta de manera considerable debido a que es una sobrecarga poco fisiológica.
- Otra sobrecarga es la que se aplica en algunos centros tomando como sustrato lactosa dentro de su vehículo natural, la leche. Se administra un vaso de leche de unos 200 a 250 ml; otra cantidad puede ser recomendable, pero lo que es importante es conocer la cantidad de leche de vaca que ha ingerido el niño o paciente no pediátrico. Recordemos que la cantidad de lactosa de 100 ml de leche de vaca es de unos 4,5 g; si el niño toma un vaso de 200 ml, estará tomando 9 g de lactosa y, si toma 250 , ingerirá unos 11 g. de lactosa, en circunstancias habituales, un líquido con proteínas, grasas, oligoelementos, etc. La leche es el alimento natural que más lactosa contiene y es lo que el paciente ingiere; por ello es conveniente realizar la prueba con leche de vaca. También se podrá realizar administrando yogur (1,2 g de lactosa por 100 ml, aproximadamente) o queso, con aún menor cantidad de lactosa pero sólo en sujetos en los que se sospeche que poseen una baja actividad lactásica.
- Todavía no existe un consenso claro sobre qué sustrato utilizar en la sobrecarga. Aunque sea más fisiológica con leche, ya que es el vehículo natural de la lactosa, otros grupos sostienen que si se utiliza lactosa pura es más fiable el diagnóstico, ya que la curva nos marcaría únicamente la malabsorción a ese azúcar, mientras que con la leche pueden intervenir otras sustancias como las proteínas o las grasas. La mayoría de los centros siguen utilizando lactosa como sustrato.

Recogida de muestras

En bolsas herméticas de doble salida, se hace soplar al paciente y se recogen muestras cada 30 minutos durante las 3 horas siguientes a la ingesta de lactosa. Este tiempo puede ampliarse de acuerdo a los resultados que se vayan observando en el curso de la prueba. Algunos laboratorios clínicos toman muestras cada hora con resultados similares a la prueba convencional y para aumentar el desempeño analítico, en especial para mejorar la sensibilidad, las mediciones se pueden extender hasta 6 horas⁵⁰.

Además para diferenciar la “malabsorción” de la “intolerancia”, como se ha expresado, al momento de hacer la prueba se debe interrogar al paciente sobre manifestaciones clínicas y si están presentes, anotarlas en el resultado final definiéndolas y ubicándolas en la curva.

Tiempos

Las horas de recogida de los gases viene determinada por el tiempo en que se intuye llegará la lactosa no digerida al colon; muy raro antes de las 2 h y después de las 5 h. La norma general es determinar la medición de hidrógeno espirado durante 180 minutos después del basal, si existe una tendencia a positivizarse pero no se obtiene una curva clara aún, se puede prolongar la prueba hasta 5 horas, dependiendo del tiempo de tránsito intestinal de cada paciente⁵¹.

Posteriormente, el gas espirado se introduce en el inyector del cromatógrafo de gases que dará la concentración en partes por millón (ppm) del hidrógeno, y si se dispone, también de metano y CO₂. Tras pulsar un conmutador, los valores serán automáticamente corregidos según el CO₂.

Interpretación

- Se considera negativa o normal para malabsorción de lactosa cuando la concentración de hidrogeno permanece por debajo de 10ppm durante todo el tiempo que dura la prueba.
- Si el ascenso es superior a los 20 ppm se considera un resultado

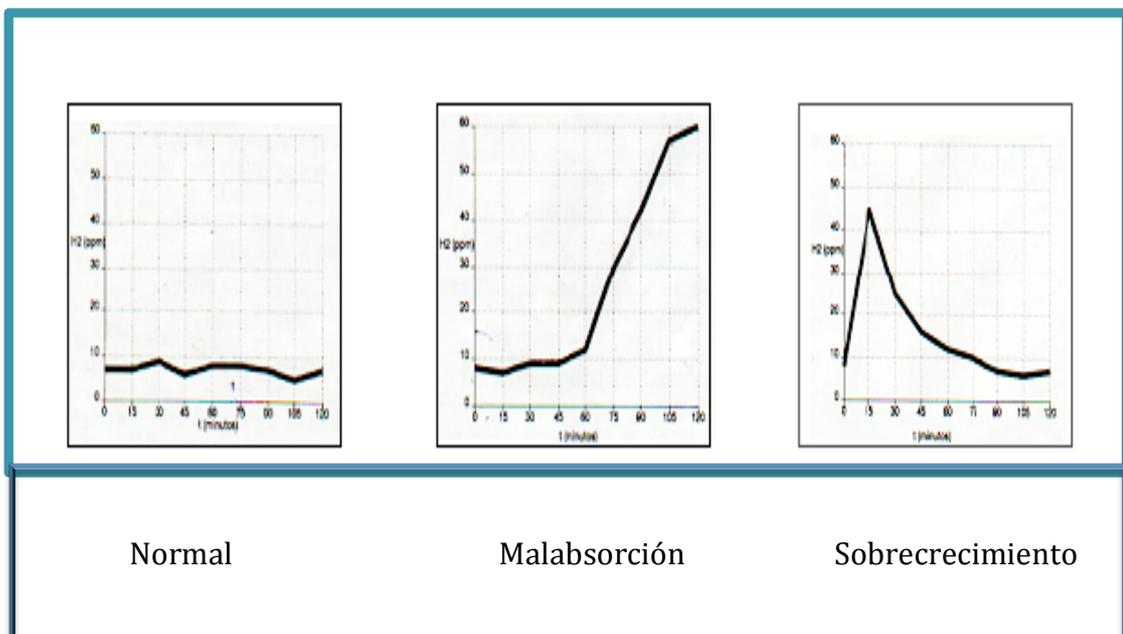
positivo, indicador de sobrecrecimiento bacteriano o de malabsorción de lactosa según los tiempos en los que se presente el ascenso⁵².

Si se dispone de cromatografía de otros gases como metano y CO₂ también se considera malabsorción de lactosa si el hidrógeno permanece inalterado pero la cifra de metano asciende por encima de 15 ppm, que corresponderá a aquellos pacientes no productores de hidrógeno.

En cualquier caso, si se dispone de gases como el CO₂, su cifra ha de ser superior a 3,5%; por debajo se considera que el aire espirado está muy diluido con aire de la boca o del espacio muerto y es preferible repetir la prueba o el soplado.

A continuación en la Figura 5 se ofrecen ejemplos de distintas curvas y su interpretación.

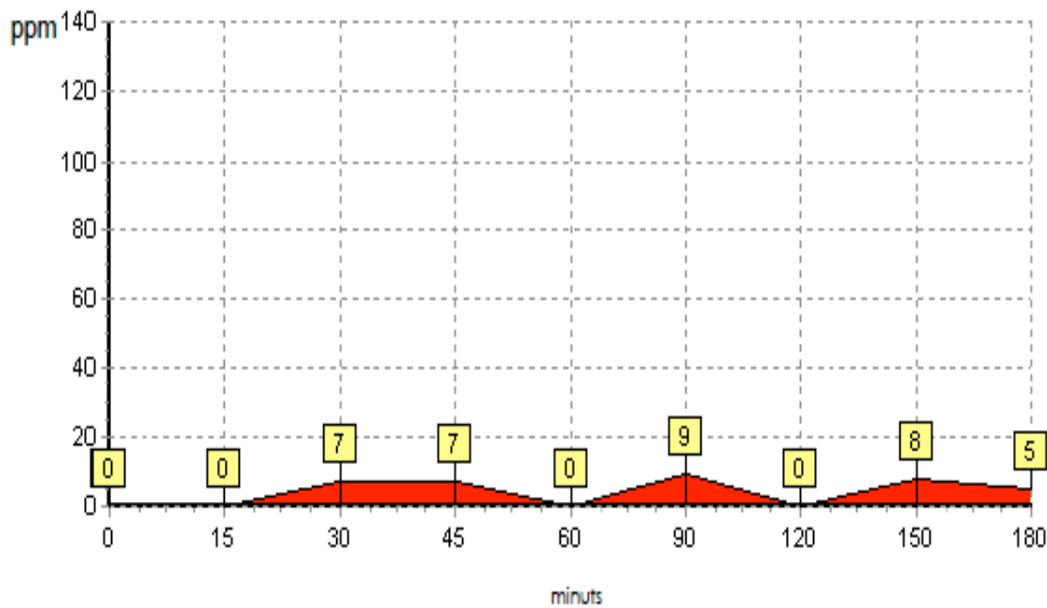
Figura 5. Curvas de Hidrógeno espirado. Normal, malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano



Normal:

No se producen cantidades importantes de H₂ espirado. El test se muestra inalterado durante el tiempo de la prueba, la concentración de hidrógeno permanece por debajo de 10ppm durante todo el tiempo. La lactosa se ha absorbido en el intestino delgado y en consecuencia no hay cambios en los niveles de hidrógeno en aire espirado en el tiempo de la prueba (Figura 6).

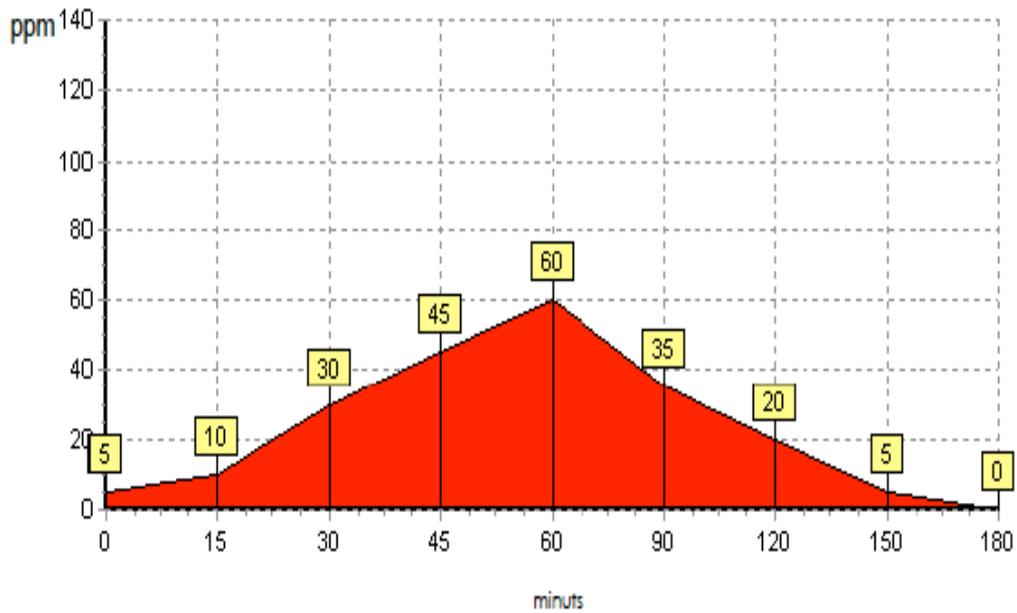
Figura 6. Curva de hidrógeno normal.

**Sobrecrecimiento bacteriano:**

En este caso se produce un aumento rápido y patológico al inicio de la prueba, disminuyendo al final de la curva, indicando un aumento de bacterias colónicas en intestino delgado productoras de H₂ (Figura 5).

El diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano con estos tests es establecido cuando los niveles de hidrógeno espirado aumentan más de 20 partículas por millón (ppm) sobre el basal, en 2 muestras consecutivas, durante los primeros 60 min de estudio o si los niveles de hidrógeno espirado basal exceden 20 ppm (Figura 7). Sin embargo, la fermentación de carbohidrato residual por la flora orofaríngea puede también contribuir al aumento de los niveles de hidrógeno y sobreestimar el nivel de hidrógeno en ayunas. Este problema se puede resolver enjuagando la boca con clorhexidina.

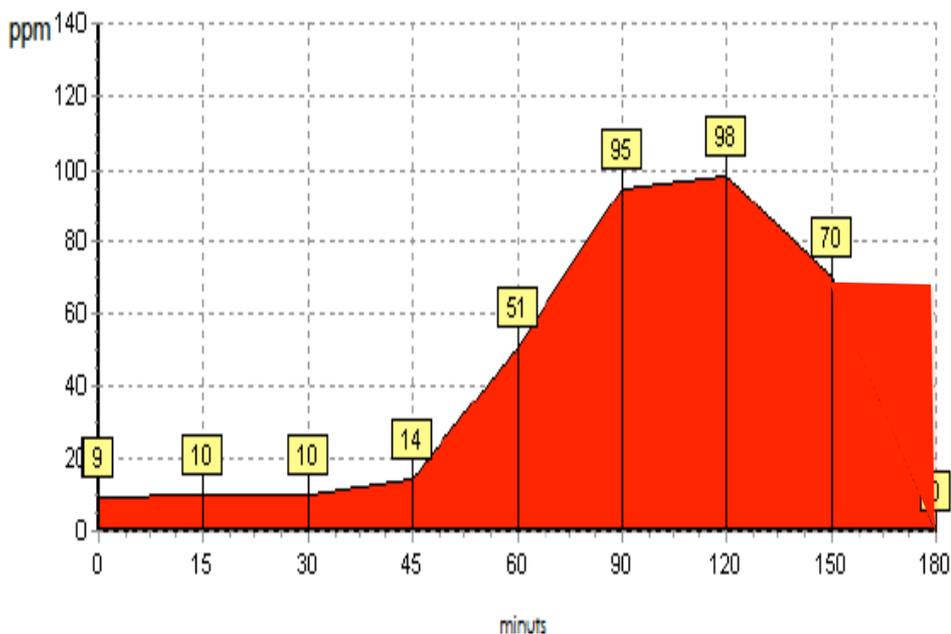
Figura 7. Curva de hidrógeno con sobrecrecimiento bacteriano.



Malabsorció a lactosa:

Debido a que no hay absorció de la lactosa en el intestino delgado, ésta llega al colon en donde la fermentación bacteriana libera, entre otros gases, hidrógeno que aparece aumentado a partir de los 60-90 minutos después de haber ingerido una carga de lactosa (Figura 8).

Figura 8. Curva de hidrógeno con malabsorció



Observaciones adicionales a tener en cuenta al practicar e interpretar la prueba de gases en aire espirado con lactosa

1. Antes de realizar la prueba se debe estar bien seguro de que el niño al que se le va a practicar la prueba no es alérgico a la proteína de la leche de vaca.
2. El sujeto en estudio no debe haber tomado antibióticos, ni sulfamídicos en tres semanas previas a la prueba. Tampoco laxantes o medicamentos para modificar el bolo fecal, que puedan incidir en el peristaltismo hasta una semana antes de la prueba. No es aconsejable si se ha practicado una colonoscopia o enema baritado hasta cuatro semanas antes.
3. Ha de estar en ayunas o bien no haber tomado ningún alimento en las cuatro horas que preceden a la ingesta de leche.
4. No ha de tomar nada durante la prueba, salvo agua en poca cantidad.
5. Los resultados de la prueba no son fiables si la prueba se ha practicado durante una gastroenteritis aguda o situaciones de hipermotilidad, ya que un veloz peristaltismo colónico no permite una fermentación bacteriana y producción de gases adecuada.
6. Si es un adulto o niño mayor colaborador, se debe recoger el aire del final de la espiración, para conseguir el máximo posible de aire alveolar. Si es un lactante o paciente no colaborador, las muestras pueden ser tomadas con una mascarilla acoplada al aparato observando que alcance en esa espiración un CO₂ óptimo (Figura 9).
7. En el síndrome del intestino corto, en ocasiones la hipermotilidad del grueso restante impide la fermentación de los hidratos de carbono y puede que no se aprecia el aumento del hidrógeno en el aire espirado.
8. Introducción de la determinación de metano y CO₂ en algunos sistemas:
El metano es un gas producido por mecanismos geológicos y biológicos; en los humanos, el lugar de producción es el colon. Las bacterias más frecuentemente productoras de metano son el *Mathanobrevibacter smithii*, el *Metanobacterium oralis* y el *Methanosphaera stadtmanee*. La producción de este gas depende de factores dietéticos y de otros como la flora del individuo; en ocasiones puede ser tan típico de él mismo, como las huellas digitales.
Hasta un 20% de personas no producen hidrógeno sino que producen

metano. Por este supuesto, la lectura sólo del hidrógeno induciría un mal diagnóstico en un 20% de casos, lo que conduciría a una mala praxis.

Tanto el hidrógeno como el metano son producidos por la acción de las bacterias sobre los hidratos de carbono no absorbidos. Ambos gases y el CO₂ constituyen el 16% de los gases de las flatulencias, el resto es aire deglutido. Ello justifica el escaso efecto que producen los medicamentos que se administran para reducir el meteorismo abdominal, frecuente en lactantes, que es debido sobre todo al aire ingerido durante el llanto, tan frecuente a esa edad⁵³.

Existen productores y no productores de metano. Los mecanismos de producción, exhalación y significación fisiológica o patológica no son bien conocidos. King y Maxwell⁵⁴. describieron que los pacientes productores de metano eran de más edad que los no productores de metano y hallaron niveles más altos de metano e hidrógeno en pacientes afectados del síndrome del intestino irritable

La determinación del CO₂ es importante en niños, ya que por debajo de los 2 años no soplan en las bolsas correctamente a pesar de usar mascarillas, y el gas de la bolsa que pasa al cromatógrafo está contaminado con aire atmosférico de la boca o del espacio muerto. La concentración de CO₂ de un 5% aproximadamente es la normal en el alvéolo a nivel del mar por ello, si la concentración de CO₂ da un valor del 2,5%, indicará que el gas analizado está diluido a la mitad con gas no alveolar, por ello los resultados corregidos serán el doble de lo marcado previamente.

Figura 9. Imagen de paciente realizando test con acoplamiento de mascarilla



Limitaciones de la prueba:

Como toda prueba de laboratorio no está exenta de resultados positivos o falsos negativos, situación que se analizará a continuación:

- Falsos positivos: Los resultados falsos positivos son raros cuando los factores preanalíticos (antes o durante la toma de muestras) se controlan adecuadamente y en este caso se asocian con mala preparación del paciente. También puede haber un resultado falso positivo cuando la prueba se hace a pacientes con sobrecrecimiento bacteriano, en cuyo caso la muestra basal usualmente tendrá más de 10ppm de hidrógeno o superará los niveles basales a partir de la primera media hora de la prueba. Otra causa de un resultado falso positivo es la presencia de restos de fibra procedente de dieta rica en fibra, particularmente en individuos con trastornos de la motilidad y/o con un tránsito intestinal lento, de ahí la importancia de individualizar la prueba al momento de interpretar los resultados e insistir en la excelente preparación del paciente.
- Falsos negativos: Se pueden presentar entre el 5-15% de los individuos con malabsorción de lactosa, explicable por varias causas, entre las cuales se incluyen el predominio intestinal de flora metanogénica que producen más metano que hidrógeno. En estos casos la medición del metano puede aclarar la situación, como es posible hacerlo con los instrumentos disponibles localmente en donde se hacen estas pruebas^{55,56}. También puede haber un resultado falso negativo cuando hay hiperacidez de la materia fecal colónica, debido a que se inhibe la actividad bacteriana, impidiendo los procesos de fermentación de los carbohidratos en el colon en pacientes que son deficientes en lactasa y son no productores de hidrógeno⁵⁷. Otra causa de falso negativo, que puede pasar desapercibido si no se interroga adecuadamente al paciente, es el antecedente de haber consumido antibiótico en los días anteriores a la prueba.

1.2.6.2. Otras pruebas diagnósticas

La prueba de gases en aire espirado ha desplazado otras pruebas usadas anteriormente para la detección de malabsorción a azúcares.

A continuación se detallan otros métodos que pueden ser utilizados para el

diagnóstico de la malabsorción a hidratos de carbono.

- *Cuantificación de cuerpos reductores (Clinitest) en heces:*
Se considera negativo un valor menor de 0,25% y positivo mayor de 0,5%. Indica la presencia de azúcares no absorbidos como monosacáridos o disacáridos, excepto la sacarosa, que no es reductor. Esta prueba tiene muchos falsos negativos sobre todo en lactantes, ya que con frecuencia se analizan las heces recogidas en pañal que absorbe la parte líquida donde mayoritariamente se hallan las sustancias reductoras. También la hidrólisis bacteriana tras la recogida o bien en el colon, en casos de tránsito no muy acelerado, conducía a una disminución de los cuerpos reductores. Por todo ello, actualmente está en desuso.
- *Determinación del pH fecal:*
Positivo $\leq 5,5$. La lactosa o el azúcar no absorbido es sustrato para las bacterias colónicas, produciendo ácidos grasos y meteorismo. Los ácidos grasos bajan el pH fecal, este es muy inespecífico pero puede ser un marcador de malabsorción de lactosa.
- *Cromatografía de azúcares:*
Método costoso y no disponible en la práctica habitual. Solo es utilizado en la investigación.
- *La sobrecarga de lactosa y determinación de las glucemias:*
Se administra una sobrecarga de lactosa y se determina la glucemia a los 0', 20', 40', 60', 90' y 120' que, aparte de los problemas inherentes de la detección de gases con respecto al vaciado gástrico, se unen a los de la invasividad, el efecto de la insulina, etc. Por todo ello también es una técnica en desuso.
- *Biopsia de intestino, con determinación de lactasas a nivel yeyunal:*
Entre sus desventajas cabe señalar la laboriosidad del procedimiento, la necesidad de practicar una biopsia yeyunal, no duodenal, ya que la actividad de las disacaridasas en yeyuno es superior y más estable, además de los problemas inherentes de la práctica de la biopsia por el procedimiento casi abandonado de la cápsula de Watson Crosby, única

forma de acceder al yeyuno. La biopsia intestinal, para medir la actividad lactasa en la mucosa del intestino delgado, sería la prueba más concluyente, pero la más agresiva

- *Estudio genético*

Estudios recientes establecen que la actividad de la lactasa está asociada a la presencia de dos polimorfismos identificados en el gen MCM6^{58,59}. Este método consiste en extraer y amplificar el ADN de una muestra de sangre o saliva del paciente, continuando con un protocolo de hibridación en tira para así detectar los polimorfismos C/T 13910 Y G/A 22018. En función de las distintas combinaciones que se encuentren, se puede determinar si un paciente es intolerante a la lactosa o no. Se puede utilizar un test genético basado en el polimorfismo C/T-13910 como cribado para diagnosticar la hipolactasia de tipo adulto. Tiene el inconveniente de no poder detectar intolerancias secundarias y no poder pronosticar cuánto puede durar el periodo de latencia hasta que la lactasa deje de estar activa.

- *Lac-TEST:*

Método diagnóstico para la valoración del grado de hipolactasia, permite un diagnóstico sin usar lactosa y un seguimiento no invasivo de la integridad de la mucosa. Se basa en la determinación de xilosa en orina por el método del floroglucinol. Se administra una cantidad de gaxilosa (0,45g), posteriormente se recoge la orina de las siguientes 5 horas y se cuantifica la cantidad de xilosa. El producto administrado es una azúcar de nueva síntesis (gaxilosa), análogo estructural de la lactosa que es hidrolizado en galactosa y xilosa por la lactasa intestinal. La xilosa se absorbe en el intestino pasando a la sangre y a la orina donde puede medirse siguiendo un método específicamente validado para este tipo de análisis. La cantidad de xilosa en orina es proporcional a la actividad de la lactasa intestinal por lo que el test ofrece un diagnóstico de la hipolactasia, causa de la intolerancia a la lactosa. El inconveniente de esta prueba tan reciente es que la seguridad y eficacia de LacTEST en niños de 0 a 18 años de edad no han sido aún establecidas, por lo que no se puede realizar todavía en población pediátrica.

1.2.7 TRATAMIENTO

1.2.7.1 Tratamiento dietético

Una vez efectuada la prueba diagnóstica de malabsorción a lactosa se debe encontrar “el umbral de tolerancia” clínica para cada individuo con el fin de aportar aquellos alimentos lácteos ricos en calcio y con poca cantidad de lactosa. El tratamiento se enfoca a eliminar los síntomas, ayudando al paciente a titular su ingesta de lactosa^{60,61}. La evidencia disponible sugiere que los adultos y adolescentes diagnosticados de malabsorción a lactosa podrían ingerir al menos 12 g de lactosa de una vez; sin embargo, no se ha descrito la dosis mínima en niños⁶². La lactosa está ampliamente difundida en la industria alimentaria y farmacéutica y su exclusión estricta puede ser complicada. En la leche y derivados lácteos el contenido de lactosa varía en función del grado de fermentación y procesamiento. También su contenido en calcio es variable. Existen fórmulas sin lactosa que están indicadas en estas situaciones.

- *En la intolerancia primaria*

- Déficit primario congénito: Retirada del azúcar de por vida.
- Déficit primario adquirido: En la intolerancia ontogénica, la capacidad residual de lactasa es variable de un individuo a otro, por lo cual la tolerancia será también variable. En estos se aconseja, además de una dieta exenta del azúcar en cuestión y de sus derivados, la ingesta de yogur con cultivos vivos activos, ya que la lactasa de estos microorganismos se libera *in vivo* y facilita la hidrólisis intestinal de lactosa.

Debido a que la lactosa es un azúcar importante para la buena absorción de calcio, se aconseja en dietas exentas de lactosa prolongadas, añadir suplementos de calcio en adolescentes.

- *En la intolerancia secundaria*

- Retirada de la lactosa durante un período de 4-6 semanas (en algunas enfermedades debe prolongarse más tiempo). La utilización de fórmulas hidrolizadas o de soja se reservan en casos de asociación a intolerancia secundaria a las proteínas de la leche de vaca que se puede presentar en el síndrome post-gastroenteritis.

La reintroducción del azúcar debe ser de forma paulatina. Se aconseja dar lactosa con alimentos ricos en grasa al retrasar así el vaciamiento gástrico.

Existen unos principios generales en el manejo:

1. Reducir la ingesta de lactosa: En un comienzo puede ser total hasta titular de acuerdo a los síntomas del paciente. Para esto es fundamental revisar los etiquetados de los productos.

Se debe tener presente que la lactosa es una molécula hidrosoluble, por lo que su presencia en los productos lácteos semidescremados es ligeramente mayor, siendo mejor tolerada la leche entera, pues además el contenido graso retarda el vaciamiento gástrico; así mismo, la ingesta de leche con sólidos es mejor tolerada.

La mantequilla no posee lactosa ya que sus componentes se separan lo graso de lo acuoso.

El yogurt, gracias a las bacterias que fermentan la lactosa, disminuyen su contenido en un 25-50%.

El queso gracias a su fermentación y contenido graso tienen menor lactosa. A mayor contenido graso del queso, menor contenido en lactosa. Se debe considerar también los productos no lácteos (etiquetados como lactosuero, suero, sólidos de leche, ingredientes modificadores de leche etc), pues son utilizados como aditivo por su textura, sabor y cualidades adhesivas, encontrándose en: carnes procesadas, margarinas, cereales, alimentos procesados, algunos excipientes de medicamentos, comidas precocinadas, sustitutos de comidas, etc.

2. Sustituir con nutrientes alternativos como fuente de energía. Pueden ser productos pobres o bajos en lactosa (30% de lo habitual) o libres de lactosa que reemplazan la leche normal.
3. Se recomienda mantener una ingesta de calcio y vitamina D apropiada para cada edad: se debe asegurar un aporte diario de calcio en los niños menores de 500mg/día y 1000mg/día en niños mayores y adultos.

Se deben dar unas recomendaciones dietéticas (*Tabla 4.*):

- Leer detenidamente las etiquetas de los alimentos en busca de ingredientes que contengan lactosa, suero lácteo, fermentos lácticos,

leche en polvo, requesón, cuajada, proteínas lácteas, caseinato, sólidos lácteos y lactoglobulina.

- Los pacientes con malabsorción a la lactosa en ocasiones, pueden tolerar alimentos que contengan pequeñas cantidades de ésta, pues el grado de tolerancia varía de un niño a otro. Los alimentos permitidos en este caso son: quesos fermentados (parmesano, blue, brie, gouda, bola) y quesos curados (Manchego y Roquefort).
- Debemos asegurar el aporte diario de calcio con el fin de prevenir posibles déficits, por ello se recomiendan otros alimentos ricos en este mineral como:
 - Pescados con espina: sardinas y anchoas en lata.
 - Gambas, mejillones, berberechos, almejas, ostras.
 - Frutos secos: higos, dátiles, ciruelas, albaricoques, pasas.
 - Legumbres: judía blanca, soja, garbanzos
 - Verduras y hortalizas de hoja verde: brécol, acelgas, espinacas, berro, perejil, repollo, brócoli, apio.
 - Otros: derivados de la soja; tofu, tempeh.
- El Calcio se absorbe mejor cuando existe una cantidad suficiente de vitamina D en el organismo. Esta se sintetiza con la ingesta de los huevos, pescado y bajo la exposición controlada de los rayos de sol.
- La práctica regular del ejercicio físico adaptado a las características de cada niño favorece el mantenimiento de la densidad ósea.
- Tratar de hacer variada y atractiva la comida reemplazando la leche por leche sin lactosa en la elaboración de numerosos platos: croquetas, bechamel, cremas de verduras, postres caseros, batidos de frutas, etc.
- En el mercado existen leches de diferentes marcas comerciales bajas en lactosa. Sin embargo las bebidas de soja no equivalen ni en el aporte de calcio ni en el de otros nutrientes a la leche. Pueden ser consumidos como un refresco o un tentempié pero nunca sustituyen a la leche.

Tabla 4. Recomendaciones dietéticas en la intolerancia a lactosa

ALIMENTOS	PERMITIDOS	NO PERMITIDOS
Lácteos	Leche sin lactosa, fórmula de soja, yogur natural, queso(*)	Leche, postres y helados lácteos
Carnes, huevos y pescados	Todas salvo las no permitidas	Embutidos, salchichas Frankfurt u otros que en su composición contengan lactosa
Grasas	Aceites vegetales, margarinas vegetales	Nata líquida, margarinas y mantequillas con leche
Vegetales, hortalizas y tubérculos	Todas frescas o al natural, congeladas o en conserva	
Legumbres	Todas	
Frutas y frutas secos	Todas	
Cereales y harinas	Todas (arroz, maíz, trigo, tapioca, sémola, otros..)	Pastas elaboradas con adición de leche, papillas infantiles lacteadas
Postres y galletas	Merengues, gelatina, pasteles hechos con agua, grasas y harinas permitidas	Pastelería-bollería y galletas comerciales elaborados con leche, crepes, bizcochos
Azúcares, dulces y mermeladas	Azúcar de mesa, glucosa, miel, mermeladas, chocolate puro	Edulcorantes con lactosa, chocolate y caramelos con leche
Bebidas	Bebidas de soja, avena, arroz, almendras, infusiones, caldos, zumos naturales de fruta	Zumos envasados de fruta con leche
Varios	Sal, pimienta, hierbas aromáticas, especias	Salsas, sopas y purés que contengan leche o lácteos

(*)Probar tolerancia en pequeños aportes, si da síntomas limitar su ingesta.
 Tomado del Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Sant Joan de Déu.
 Barcelona

1.2.7.2 Tratamiento enzimático

Existen algunos sustitutos de enzimas de lactasa en cápsulas, tabletas masticables o preparados de lactasa líquidos, que en algunos casos se pueden utilizar.

Se pueden recomendar para uso esporádico. Aportan al organismo lactasa que se necesita para absorber la lactosa de una comida, su efecto es momentáneo por lo que se debe ingerir antes de la comida.

La β -galactosidasa exógena es el tratamiento de reemplazo enzimático con lactasa exógena, producida por la levadura *Kluyveromyces lactis* (*Saccharomyces*). Tiene dos presentaciones, una como solución líquida que administrada al producto lácteo (papilla, flanes, natillas, yogurt) degrada la lactosa a glucosa y galactosa, o como tabletas que se toman antes del producto lácteo^{63,64}.

Su inconveniente es el saber recomendar la dosis adecuada, ya que siempre dependerá de la relación entre el grado de intolerancia y la cantidad de lactosa ingerida. En España son de poco uso, y en pediatría no existen recomendaciones al respecto. En países como Reino Unido son más utilizados.

1.2.7.3 Consideraciones al tratamiento

Debemos evitar el riesgo de osteopenia.

Hemos de recordar que en la malabsorción primaria adquirida suele quedar un remanente del 10% de actividad lactásica, por lo que bastantes pacientes pueden tolerar el queso, que sólo contiene trazas de lactosa y el yogurt

Actualmente se dispone de leche de vaca sin lactosa o con baja concentración (<0,7g lactosa/100ml) que suele tolerarse perfectamente en casos de malabsorción y que contiene niveles de calcio similares a las leches con lactosa.

Si la tolerancia es muy baja se recomienda mantener una buena ingesta de Calcio y vitamina D, ya sea con fuentes alimentarias diferentes a productos lácteos o mediante suplementos dietéticos.

Pre y probióticos

En el caso del yogurt, hemos de añadir el efecto beneficioso de la galactosidasa

producida por las bacterias endógenas yogur, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*.

Dichas bacterias internalizan la lactosa mediante sistemas fosfotransferasas en forma de lactosa-6-fosfato, que por la acción de la fosfo-galactosidasa, se transforma en glucosa y galactosa fosfato. La glucosa activada en forma de UDP-glucosa y la UDP-galactosa se utilizan en la producción de polisacáridos extracelulares que actúan como excelente sustrato para el crecimiento de las bifidobacterias y lactobacilos.

Datos microbiológicos han demostrado que la ingesta durante 6 semanas de leche fermentada con *Lactobacillus casei* y *S. thermophilus* evidenciaba un cambio de la flora intestinal, con un aumento de la flora fecal en *Lactobacillus*, una disminución de bacilos gramnegativos aerobios y de bacteroides⁶⁵.

Pacientes con intolerancia a la lactosa han pasado a ser más tolerantes tras el estímulo durante 6 meses de productos con fermentos lácticos. Si bien existen publicaciones que apuntan a una posible inducción de la LPH en función del estímulo con el sustrato lactosa, otros autores lo dudan y están a favor de la teoría de que la LPH no es inducible. Los beneficios en la tolerancia estarían más bien asociados a un cambio en la microbiota del colon⁶⁶. La prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano o aumento en la flora fermentadora intestinal entre los pacientes con síntomas sugerentes de intolerancia a la lactosa es elevada, por lo que este diagnóstico diferencial debe ser considerado para evitar la instauración de una dieta empírica restrictiva⁶⁷.

1.2.8 COMPLICACIONES

1.2.8.1 Osteopenia y osteoporosis

La exclusión dietética de la lactosa puede exacerbar el riesgo de osteoporosis en personas con factores de riesgo: niños, mujeres, grupos étnicos seleccionados, patologías que cursen con un defecto en la absorción intestinal de calcio y vitamina D (enfermedad inflamatoria intestinal) o un aumento en la resorción ósea (tratamiento con corticoides). Se debe investigar posibles carencias dietéticas y suplementar a través de la dieta o mediante suplementos. El efecto no sería tanto por un déficit en la absorción de calcio sino por un defecto en su ingesta y en la de otros micronutrientes como la vitamina D^{68,69}.

1.3 MALABSORCIÓN A FRUCTOSA

1.3.1 FRUCTOSA

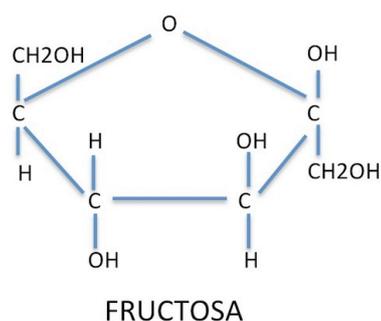
La fructosa es un monosacárido, también conocido como levulosa o azúcar de las frutas y la miel. Se encuentra en vegetales, frutas y miel.

Tiene la misma fórmula empírica que la glucosa pero con diferente estructura, es un isómero de ésta. Es una hexosa (6 átomos de carbono), pero cicla en furano (al contrario que las otras hexosas, que lo hacen en pirano). Su poder energético es de 4 kcal por cada gramo. Su fórmula química es $C_6H_{12}O_6$. (Figura 10)

Todas las frutas naturales tienen cierta cantidad de fructosa (a menudo con glucosa), que puede ser extraída y concentrada para hacer un azúcar alternativo. Junto con la glucosa forman un disacárido llamado sacarosa o azúcar común.

Durante la década de los 70 comenzó a comercializarse como edulcorante para diabéticos ya que tiene una alta capacidad endulzante y menos calorías que la glucosa y sacarosa. Sin embargo estudios en los años 80 mostraban que las personas que seguían dietas ricas en este monosacárido desarrollaban con más frecuencia un síndrome metabólico: obesidad, diabetes tipo II, hiperuricemia con gota y aumento de colesterol y triglicéridos en sangre. Esto se debe a que la fructosa necesita ser metabolizada en el hígado, donde se acumula finalmente en forma de glucógeno. Además la fructosa, a diferencia de otros azúcares, sacia mal el apetito⁷⁰.

Figura 10. Molécula de fructosa



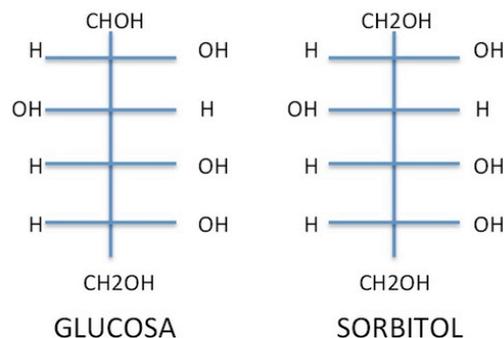
Un azúcar relacionado con la fructosa es el sorbitol que, al igual que la fructosa también se usa como aditivo y edulcorante en muchos alimentos elaborados.

El sorbitol o glucitol es un alcohol azúcar que se encuentra de forma natural en las algas rojas y en las hojas y frutos de las plantas de la familia rosaceae como son las peras, manzanas, ciruelas, membrillos, ciruelas, melocotones y otros duraznos (como los albaricoques). Se usa como edulcorante, espesante y humectante, destacando su alta capacidad de endulzar aportando pocas calorías. Por lo tanto es fácil encontrarlo en productos dietéticos, zumos comerciales, medicamentos, chicles y gominolas, bollería industrial, galletas, pasta de dientes, surimi, etc.

La molécula se obtiene por la reducción de la glucosa.

Industrialmente el sorbitol, cuya fórmula empírica es $C_6H_{14}O_6$, se obtiene por reducción del monosacárido más común, la glucosa.

Figura 11. Molécula de sorbitol

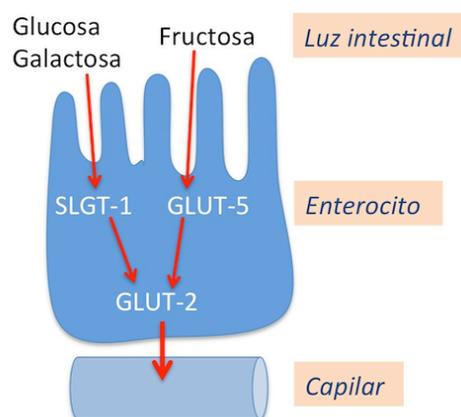


1.3.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA MALABSORCIÓN DE FRUCTOSA

La malabsorción de fructosa se produce por el déficit del transportador intestinal específico para la fructosa GLUT5, una proteína codificada genéticamente presente en el borde en cepillo de los enterocitos y cuya misión es introducir la fructosa desde la luz del intestino delgado al interior de éstos. Este transporte es facilitado y por tanto ocurre sin consumo de energía, dependiente de la concentración de fructosa en la luz intestinal (osmosis). Pero el mecanismo de absorción de la fructosa es aún más complejo ya que interviene otro transportador no específico y compartido con la

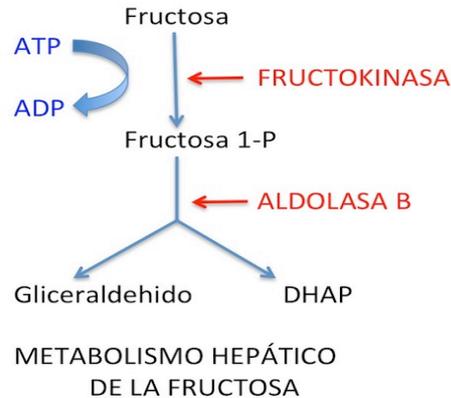
glucosa y galactosa, el GLUT2 presente en la zona basal del enterocito, cuya misión es pasar la fructosa, glucosa y galactosa de la célula a la sangre. Este transporte también es pasivo y depende de la concentración de glucosa en la célula intestinal y la sangre, así como de los niveles de insulina liberada (Figura 12). Por tanto unos altos niveles de glucosa en la luz intestinal y en el enterocito, estimula el GLUT2 y facilita de forma significativa también el transporte de la fructosa. Esto explicaría porque en presencia de glucosa se pueden absorber altas cantidades de fructosa sin dificultad, pero si no hay glucosa la absorción de fructosa disminuye considerablemente (hasta un 80-90%). Este mecanismo es el que explica que intolerantes a fructosa puedan tomar sin dificultad sacarosa o azúcar común, compuesta por glucosa y fructosa, ya que la mezcla de ambos en la luz intestinal facilita la actuación de los transportadores de la fructosa de una forma significativa. Sin embargo la mezcla con sorbitol dificulta aún más la absorción de fructosa, ya que ambos compiten por el mismo transportador GLUT5⁷¹.

Figura 12. Absorción intestinal de Fructosa



La fructosa en el hígado sufre un proceso de metabolización regulado por dos enzimas. Su déficit enzimático hepático produce la intolerancia hereditaria a la fructosa y la fructosuria

Figura 13. Metabolismo hepático de la Fructosa



La malabsorción de sorbitol, como la de la fructosa, se produce también por un déficit del transportador intestinal específico. No obstante, incluso en la personas sin este déficit, solo se puede absorber una cantidad limitada de este azúcar, aproximadamente unos 20-25 gramos, por lo que en personas sanas superar este margen puede producir también síntomas.

La intolerancia a fructosa son los síntomas asociados a esta malabsorción, ya que la fructosa no absorbida pasa al colon, donde las bacterias intestinales la someten a un proceso de fermentación con la liberación de gases como el hidrógeno, dióxido de carbono y metano, así como ácidos grasos de cadena corta y agua⁷². La intolerancia al sorbitol son los síntomas asociados a la malabsorción de este, siendo estos muy similares a los de la fructosa.

1.3.3 PREVALENCIA

No se conoce la frecuencia real de estos tipos de intolerancia, pero se calcula que en mayor o menor medida puede afectar entre un 40 a 60% de la población, sin que se identifiquen claros factores geográficos o raciales como ocurre en la intolerancia a lactosa. Recientemente, se ha descrito que la prevalencia de intolerancia a la fructosa en sujetos con trastornos funcionales

digestivos puede variar entre 38% a 75%, cuestionando así si estos sujetos son realmente funcionales o sus síntomas son consecuencia de una deficiente absorción al disacárido^{73,74}. Rao et al.⁷⁵ demostraron que hasta 40% de los pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable son intolerantes a la fructosa, demostrado mediante pruebas de aliento y mejorando los síntomas si se elimina dicho disacárido de la dieta. Recientes estudios señalan una prevalencia en adultos del 22% de malabsorción en pacientes con síndrome de intestino irritable por test de hidrógeno alterado (a 25gr de fructosa), aunque sólo mostraban intolerancia clínica el 35% de éstos⁷⁶. Sin embargo faltan estudios en población sana infantil para saber la prevalencia exacta de esta malabsorción.

1.3.4 CLASIFICACIÓN

Existen dos tipos fundamentales de intolerancia: primaria y secundaria.

La intolerancia primaria se produce por un déficit de la enzima transportadora y se cree que va mediada genéticamente, desarrollándose a lo largo de la vida.

La intolerancia secundaria no está codificada genéticamente y se debe a la presencia de una enfermedad intestinal que daña el borde en cepillo de la mucosa intestinal de forma transitoria aunque también puede ser permanente. Así es común en las gastroenteritis, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis por radiación y celiaquía.

1.3.5 INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

La malabsorción a la fructosa y la intolerancia hereditaria a la fructosa (también llamada fructosemia) son enfermedades completamente diferentes. Esta segunda entidad no es el objeto del presente trabajo.

La intolerancia hereditaria es una enfermedad muy rara (1 de cada 30.000 nacimientos), mediada genéticamente de forma autosómica recesiva. Ésta nada tiene que ver con la intolerancia a la fructosa, ya que no se produce por una malabsorción de ésta sino por una incapacidad del hígado para su metabolización por déficit de la fructosa-1,6-difosfoaldolasa o aldolasa B. Los

síntomas aparecen generalmente cuando el lactante comienza a consumir azúcar común, fructosa o sorbitol aunque a veces aparecen un poco más tarde. Lo característico de la enfermedad es el desarrollo de hipoglucemias graves y generalmente muy sintomáticas, con dolor abdominal, calambres, irritabilidad, somnolencia, vómitos, falta de apetito y baja ganancia ponderal. Si con el tiempo no se corrige la enfermedad con una dieta estricta sin fructosa, se desarrollará ictericia (coloración amarilla de piel y mucosas) y finalmente una enfermedad hepática y renal grave.

La fructosuria benigna o esencial es una enfermedad aún más rara (1 de cada 120.000 nacimientos) y se produce por un déficit hepático de fructoquinasa, una enzima que actúa en la metabolización de la fructosa. En estos pacientes la fructosa se mantiene muy elevada en la sangre hasta que se elimina finalmente por la orina, donde alcanza grandes concentraciones. Afortunadamente es asintomática y no produce hipoglucemias ni daño hepático ni renal, por lo que no suele precisar dieta estricta como la intolerancia hereditaria a la fructosa⁷⁷.

1.3.6 CLÍNICA

Como en la intolerancia a la lactosa, los síntomas los producen las sustancias liberadas durante la fermentación de la fructosa y el sorbitol en el colon, y consisten en: dolor, distensión abdominal, meteorismo y flatulencia (gases), borborigmos (movimientos y ruidos intestinales) y con cierta frecuencia diarrea. Algunos pacientes pueden presentar náuseas con vómitos, cefaleas y en ocasiones incluso puede agravar el estreñimiento (sobre todo en aquellos pacientes que tienen una flora intestinal que produce de forma predominante gas metano).

La desnutrición y pérdida de peso son poco probables, aunque en los niños más intolerantes puede condicionar un retraso en el desarrollo y crecimiento. La presencia de heces ácidas puede determinar la aparición de eritema perianal y escozor deposicional.

El tiempo de latencia entre la ingesta del alimento con fructosa y/o sorbitol y la

aparición de los síntomas es variable y depende de lo que tarde en llegar el azúcar no absorbido al colon. Así, en aquellas situaciones en las que el vaciamiento gástrico e intestinal esté favorecido, los síntomas pueden aparecer a los 30 minutos de la ingesta. Sin embargo, cuando el producto con fructosa y/o sorbitol se mezcla con otros alimentos o se toma al final de una comida, en los casos de estenosis del píloro, enfermedades que afecten al vaciado gástrico o movimiento intestinal (como la diabetes o esclerodermia), etc., aparecerán los síntomas más allá de las 3 o 4 horas de la ingesta.

Además hay que tener en cuenta que tanto el grado de malabsorción (que depende del déficit de enzima transportadora y de la mezcla de azúcares en la luz intestinal) como el grado de intolerancia (que depende de la sensibilidad intestinal) es variable de unos pacientes a otros y no siempre van relacionados. Así por ejemplo, pacientes con elevada sensibilidad intestinal (como ocurre en el síndrome de intestino irritable) suelen tener muchos síntomas aunque su grado de malabsorción no sea muy alto y también puede ocurrir todo lo contrario, es decir que se tenga una franca malabsorción de fructosa y/o sorbitol pero que ésta provoque escasos síntomas⁷⁸.

1.3.7 DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico se precisa un alto grado de sospecha, debiéndose incluir en el diagnóstico diferencial de todas las enfermedades digestivas que cursen con síntomas predominantes de dolor y distensión abdominal, así como en aquellos casos que además hay alteraciones del ritmo intestinal. En los niños con importantes síntomas gastrointestinales y bajo desarrollo también hay que considerarla. Se puede decir que se trata de una síndrome muy frecuente (tal vez más que la intolerancia a la lactosa) pero que aún sigue siendo muy desconocido por pacientes y médicos, por lo que se considera que está claramente infradiagnosticada.

El test de Hidrógeno espirado se considera como la mejor prueba para el diagnóstico. Esta exploración es un test funcional ya que el papel de médico de digestivo en colaboración con enfermería es fundamental, no solo a la hora de evaluar la gravedad de la malabsorción sino también a la hora de valorar los

síntomas que esta produce, lo que permitirá finalmente establecer un diagnóstico y dieta adecuada⁷⁹.

El test de hidrógeno ha sido explicado previamente en el apartado 1.2.6.

Para la realización con fructosa es conveniente que en las comidas de las últimas 24 horas no existan importantes cantidades de fruta, verdura o legumbres. Se realiza utilizando como sustrato fructosa. Las dosis del azúcar dependen del método de cada laboratorio pero generalmente se usa unos 25 gramos de fructosa, debiéndose corregir la dosis en el caso de que el paciente pese menos de 25 kilos, en estos casos se hace en función del peso, por lo general se utilizan dosis de 1gr de fructosa por cada kilo de peso, con un máximo de dosis de 25gr⁸⁰. Posteriormente el paciente soplará de nuevo en el aparato que recoge las muestras cada 15-30 minutos durante un periodo de 3 a 4 horas, según los casos y según la evolución de los niveles de hidrógeno y síntomas^{81,82}.

La prueba de curva de glucemia tras la administración de fructosa y/o sorbitol también puede ser útil aunque es menos específico y es más costoso y molesto para el paciente, ya que precisa extracciones de muestra de sangre antes de la sobrecarga y cada media hora durante las siguientes 2 o 3 horas.

La biopsia intestinal y el estudio genético de momento no tienen utilidad actualmente en el diagnóstico de esta malabsorción.

Observaciones adicionales

El consumo de fructosa continúa en aumento debido a que cada vez se incorpora más a la industria alimenticia, llegando a un consumo promedio de 55gr/día, sobre todo en adolescentes⁸³, cifra que ya está por encima de 50gr/día, que es la cifra límite para manejo de este azúcar en el intestino delgado sin manifestaciones, debido a que es dosis dependiente^{84,85}. La prueba de aliento para la malabsorción e intolerancia intestinal, está contraindicada en pacientes con sospecha de intolerancia hereditaria a la fructosa o antecedentes de hipoglucemia, debido a que puede tener complicaciones severas, cuando sin saberlo se le administra fructosa parenteral⁸⁶. En este caso es recomendable descartar el diagnóstico de intolerancia hereditaria a la fructosa, con una prueba de genética molecular.

1.3.8 TRATAMIENTO

Consiste fundamentalmente en una dieta pobre en fructosa y sorbitol, teniendo en cuenta que las dietas demasiado estrictas solo suelen generar problemas ya que son difíciles de cumplir por el paciente y pueden provocar problemas carenciales. Una dieta estricta solo estaría indicada en la fructosemia, una enfermedad que como se ha explicado antes, nada tiene que ver con la malabsorción e intolerancia a la fructosa.

Además a la hora de seguir una dieta hay que tener en cuenta que lo que más intolerancia genera es el exceso de fructosa de un alimento determinado y sobre todo, la combinación con sorbitol, ya que estas son las dos condiciones mas desfavorables para su absorción. La sacarosa y los alimentos que contienen además de fructosa otros azúcares en mayor proporción suelen ser generalmente bien tolerados, como ya se ha explicado con anterioridad⁸⁷.

Por tanto, las frutas que mayor intolerancia producen son la *manzana, pera, ciruela, cereza y los duraznos como el melocotón y el albaricoque*. También deben retirarse las frutas pasas y reducir el consumo de mermeladas, sobre todo las preparadas con fructosa y la carne de membrillo. Los chocolates, productos de bollería, zumos comerciales, medicamentos en jarabes y chicles o gominolas suelen también tener contenido en fructosa y/o sorbitol. También se deben de evitar los alimentos que en el etiquetado incluyan el E-420 (sorbitol).

En cualquier caso la dieta debe ser individualizada y ajustarse siempre a las necesidades de cada paciente, siendo el objetivo fundamental mejorar la sintomatología con la menor restricción dietética posible, ya que de lo contrario se puede alterar sin motivo la calidad de vida del paciente, crearle incertidumbre sobre su enfermedad y generar problemas carenciales y nutricionales.

Para más información se adjunta una tabla con la dieta recomendada a pacientes intolerantes a la fructosa.

Tabla 5. Recomendaciones dietéticas en la intolerancia a la fructosa.

ALIMENTOS	PERMITIDOS	RESTRINGIDOS-LIMITADOS
Lácteos	Leche, queso, yogur natural o edulcorado con sacarosa o aspartamo (*)	Leche condensada, batidos endulzados con fructosa o sorbitol, yogur con frutas
Carnes, huevos y pescados	Carne, pescado fresco y huevo	Embutidos, salchichas frankfurt con agregado de féculas en su composición
Grasas	Aceites vegetales, margarina, mantequilla	
Vegetales, hortalizas y tubérculos	Acelga, alcachofa, brécol, champiñones, tomate, lechuga, patata, rábano, endivia, espinacas, espárrago, calabacín, col, col de bruselas	Calabaza, escarola, puerro, nabo, boniato, zanahoria, remolacha, maíz tierno, pepinillo, cebolla, perejil (*)
Legumbres		Judías blancas, garbanzos (*)
Frutas y frutos secos	Aguacate, papaya, aceitunas, frutos secos	Toda clase de frutas naturales o en compota(*)
Cereales y harinas	Todos (arroz, trigo, maíz, tapioca, sémola,..)	Pan integral, cereales con adición de azúcar o miel
Postres y galletas	Helados y galletas caseras elaborados con glucosa o sacarosa. Postres sin fructosa ni sorbitol	Comprobar helados y galletas, pastelería-bollería comerciales elaborados con fructosa. Especialmente calificados "sin azúcar" o "dietéticos" o "para diabéticos"
Azúcares, dulces y mermeladas	Glucosa, sacarosa, edulcorantes artificiales y mermeladas sin fructosa ni sorbitol	Miel, fructosa, sorbitol, mermeladas para diabéticos, caramelos, dulces y chicles, chocolate con fructosa o sorbitol
Bebidas	Infusiones, cacao sin fructosa, limonada casera	Batidos y zumos de frutas, sorbetes
Varios	Especias, hierbas aromáticas, sal	

(*) Probar en pequeñas cantidades y si da síntomas limite su ingesta

Fuente: Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

1.4. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA MALABSORCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO

Malabsorción a hidratos de carbono y su relación con la depresión y la osteoporosis

Estudios previos han demostrado una relación entre cuadros de malabsorción de azúcares y sintomatología depresiva⁸⁸. Los azúcares malabsorbidos ejercerían un papel de arrastre digestivo del triptófano, aminoácido precursor de la serotonina, neurotransmisor implicado en los trastornos depresivos y defectos en la mineralización ósea.

1.4.1. Malabsorción a hidratos de carbono y depresión.

En 1998, Ledochowski *et al.*⁸⁹ describieron la asociación entre la malabsorción de lactosa y la depresión en pacientes del sexo femenino.

La constatación que pacientes mujeres afectas de malabsorción de lactosa presentaban signos depresivos asociados a su sintomatología gastrointestinal, les llevó a estudiar una población de 30 mujeres voluntarias a las que se clasificó en afectas de malabsorción de lactosa o sanas tras la realización de un test de hidrógeno espirado a lactosa. Las pacientes con malabsorción de lactosa presentaban una puntuación significativamente más elevada en el *score* de depresión de Beck.

El mecanismo fisiopatológico se basaría, según los autores, en la formación de complejos entre la lactosa no absorbida y el triptófano, lo que incidiría negativamente en la absorción de dicho aminoácido. El hecho de que dicha asociación sea únicamente significativa en mujeres, obedecería a una mayor actividad del enzima hepático triptófano-2,3-dioxigenasa, que es estrógeno dependiente. Esta vía enzimática conduce a la síntesis de kinurenina a expensas de una disminución de la formación de serotonina.

Dada la frecuencia con la que la malabsorción de lactosa se presenta entre la población general, concluyen que existe un mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos en estos pacientes y postulan la búsqueda de esta entidad en los diagnosticados de depresión.

Los mismos autores, en ese mismo año, también obtuvieron resultados semejantes en pacientes afectos de intolerancia de fructosa. La formación de

complejos fructosa-triptófano explicaría en este caso la alteración de la vía serotoninérgica⁹⁰.

Siguiendo la misma línea de investigación, Ledochowski *et al.*⁹¹ demostraron unos niveles disminuidos de triptófano sérico en pacientes afectos de malabsorción de fructosa y volvieron a constatar una mayor relación de esta entidad con la aparición de cuadros depresivos en pacientes del sexo femenino. Los resultados publicados por estos autores, confirman los hallazgos previos, al demostrar que una dieta pobre en fructosa y sorbitol administrada a pacientes afectos de malabsorción de fructosa no únicamente mejoraba la sintomatología gastrointestinal sino que también mejoraba su estado de ánimo así como los signos precoces de depresión⁹².

Siguiendo la línea de los autores anteriormente citados Varea *et al.*⁸⁴ publicaron un estudio en población adolescente en el que se encontró una fuerte asociación entre la malabsorción de azúcares (lactosa y fructosa) y cuadros depresivos.

1.4.2 Malabsorción a hidratos de carbono y osteoporosis.

Situaciones patológicas que implican una malabsorción de carbohidratos y la consiguiente disminución o eliminación de los productos lácteos de la dieta durante periodos prolongados (muchas veces una supresión total incorrecta), conllevan en ocasiones una situación de riesgo de cara a una deficiente mineralización ósea del paciente pediátrico, precisamente en un momento de la vida fundamental para el correcto desarrollo de la masa ósea⁹³.

2 DEPRESIÓN INFANTO-JUVENIL

2.1 DEFINICIÓN

La depresión mayor es un trastorno del humor, constituido por un conjunto de síntomas, entre los que predominan los de tipo afectivo (tristeza patológica, desesperanza, apatía, anhedonia, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar) y se pueden presentar también síntomas de tipo cognitivo, volitivo y físicos. Podría hablarse, por tanto, de una afectación global del funcionamiento personal, con especial énfasis en la esfera afectiva⁹⁴. Muchos casos de depresión son claramente apreciables en la práctica clínica, aunque no suele presentarse de forma aislada como un cuadro único, sino que es más habitual su asociación a otras entidades psicopatológicas. Así, por ejemplo, la asociación entre trastorno depresivo y de ansiedad es alta y con diversas combinaciones sintomáticas en sus manifestaciones.

Es importante señalar que una de los síntomas más nocivos de la depresión es la disminución de los sentimientos de autoestima, lo que desencadena otras complicaciones como problemas en la interacción social. En los niños, se ven disminuciones en el rendimiento escolar, dificultad para conciliar el sueño y problemas de comportamiento.

2.2 DEPRESIÓN EN LA INFANCIA

La depresión infantil tiene un modo de presentación polimorfo y puede enmascararse con los distintos trastornos que aparecen en determinados cuadros psicopatológicos. En estas etapas, la irritabilidad constituye un síntoma característico de la depresión. Las manifestaciones sintomáticas están marcadas por la edad del niño, y pueden agruparse según su desarrollo evolutivo⁹⁵ (Tabla 6).

La teoría de la depresión enmascarada supuso un avance en el reconocimiento de la depresión infantil⁹⁶. Un estado de ánimo irritable o disfórico en la infancia y la adolescencia, como dificultades en el aprendizaje escolar, hiperactividad, conducta anti-social, ansiedad de separación, anorexia nerviosa, rechazo escolar, etc..., llevaron a hipotetizar que la depresión era un trastorno latente que se manifestaba de diferentes formas.

Tabla 6. Clínica de la depresión infantil según la edad

Menor de 7 años	<p>El síntoma más frecuente, es la ansiedad. Manifiestan irritabilidad, rabietas frecuentes, llanto inmotivado, quejas somáticas (cefaleas, dolores abdominales), pérdida de interés por los juegos habituales, cansancio excesivo o aumento de la actividad motora y abulia. También fracaso en alcanzar el peso para su edad, retraso psicomotor o dificultad en el desarrollo emocional.</p> <p>En pequeños, el trastorno depresivo mayor se asocia con los trastornos de ansiedad, las fobias escolares y los trastornos de eliminación (encopresis, enuresis).</p>
7 años hasta pubertad	<p>Los síntomas se presentan en tres esferas:</p> <p>a) Afectiva y conductual: irritabilidad, agresividad, agitación o inhibición psicomotriz, astenia, apatía, tristeza, y sensación frecuente de aburrimiento, culpabilidad y en ocasiones ideas recurrentes de muerte.</p> <p>b) Cognitiva y actividad escolar: baja autoestima, falta de concentración, disminución del rendimiento escolar, fobia escolar, trastornos de conducta en la escuela .</p> <p>c) esfera somática: cefaleas, dolor abdominal, trastornos del control de esfínteres, trastorno del sueño (insomnio o hipersomnias), no alcanzar el peso para su edad cronológica y disminución o aumento del apetito.</p>
Adolescentes	<p>Conductas disociales, abuso de alcohol y sustancias, irritabilidad, mal humor y agresividad, hurtos, intento de fuga, aislamiento, descuido del aseo personal y autocuidado, retraimiento social, tristeza, anhedonia (autoimagen deteriorada y disminución de la autoestima). Pensamientos relativos al suicidio.</p> <p>Se asocia a trastornos disociales,</p>

Fuente; Guías de práctica clínica en el SNS

Los trastornos depresivos entre los adolescentes tienen a menudo un curso crónico y con altibajos, y existe un riesgo entre dos y cuatro veces superior de persistir la depresión en la edad adulta⁹⁷.

Más del 70% de los niños y adolescentes con trastornos depresivos no han sido diagnosticados correctamente ni reciben el tratamiento adecuado⁹⁸.

Las razones podrían ser varias:

- Distintas manifestaciones clínicas de la depresión en niños que en adultos o presentaciones atípicas.
- Mayor dificultad de los niños y adolescentes para identificar como depresión lo que les ocurre.
- No creencia entre los padres o familiares de la existencia de depresión en estas edades, no querer reconocerla por el estigma que produce o creer que podría deberse a un fracaso como educadores, aunque no sea cierto.
- Falta de formación o entrenamiento adecuado en la evaluación de niños y adolescentes con problemas mentales por parte de los profesionales sanitarios.
- No existencia de criterios clasificatorios específicos para la infancia y adolescencia.

2.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe realizarse mediante entrevista clínica y no ser derivado únicamente de cuestionarios. Deberán emplearse técnicas específicas, tanto verbales como no verbales, debido a la existencia de limitaciones cognitivas y de verbalización en este grupo de edad. Así, los niños más pequeños pueden tener dificultades para reconocer algunos síntomas o para comunicar sus ideas y pensamientos, lo que podría impedir un correcto diagnóstico. Para completar la evaluación psicopatológica, es imprescindible la información aportada por los padres y por el entorno escolar.

Varios autores han propuesto criterios específicos para el diagnóstico de la depresión en niños, si bien, son comúnmente utilizados los del DMS IV aplicados a niños o el CIE-10 que son específicos para niños y adolescentes.

A continuación se expone, a modo de aproximación a la sintomatología depresiva, los criterios de Weinberg et al.⁹⁹ que constituyen un conjunto de criterios operativos claros dirigidos específicamente a diagnosticar la depresión infantil. La posición más extendida actualmente sostiene que la depresión infantil y adulta son semejantes, a pesar de que la edad modula las características y las repercusiones negativas del trastorno.

2.3.1 Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de depresión más utilizados son la Clasificación Internacional de Enfermedades (*Trastornos mentales y del comportamiento*, CIE-10)¹⁰⁰ y la de la *American Psychiatric Association* (DSM-IV-TR)¹⁰¹.

Tanto en la CIE-10 como en el DSM-IV-TR la gravedad de los episodios se basa en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en el grado de deterioro funcional. La CIE-10 utiliza una lista de 10 síntomas depresivos (Tabla 7) y divide el cuadro depresivo en leve, moderado o grave.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según la CIE-10

1. El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas.
2. El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico.
3. Síndrome somático: se considera que los síntomas “somáticos” tienen un significado clínico especial. En otras clasificaciones se les denomina endogenomorfos. <ul style="list-style-type: none"> — Pérdida importante del interés de disfrutar de actividades placenteras — Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos — Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual — Empeoramiento matutino del humor depresivo — Presencia de enlentecimiento motor o agitación — Pérdida marcada del apetito — Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes — Notable disminución del interés sexual

En cualquiera de estos casos siempre deben estar presentes al menos dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión: ánimo depresivo, pérdida de interés y de la capacidad para disfrutar y aumento de la fatigabilidad, cuando la duración del episodio sea de al menos dos semanas.

Existe una clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento para niños y adolescentes, basada en la CIE-10¹⁰².

Esta clasificación se organiza en seis ejes: los cinco primeros son categorías que aparecen en la CIE-10, aunque estructurados de forma diferente y en ocasiones se describen con más detalle. El sexto eje evalúa de forma global la discapacidad y no está incluido en la CIE-10. Sin embargo, su inclusión en esta clasificación se debe a que la evaluación de la discapacidad ha sido reconocida por la OMS como fundamental.

El DSM-IV-TR (Tabla 8) utiliza una lista de 9 síntomas depresivos, requiere también una duración del episodio de al menos dos semanas y divide el cuadro depresivo mayor en leve, moderado o grave, con códigos específicos para la remisión parcial, total o no especificada.

El diagnóstico se establece con la presencia de al menos cinco de los síntomas, y debe ser uno de ellos un estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés o de capacidad para el placer. En la Tabla 8 se exponen los criterios diagnósticos de la clasificación según DMS-IV.

Tabla 8. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según la DSM-IV

<p>A. Cinco o más de los síntomas durante un período de dos semanas y que representen un cambio respecto a la actividad previa: <i>Uno debe ser (1) estado de ánimo depresivo ó (2) pérdida de interés o placer:</i></p> <p>(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por observación de otros.</p> <p>(2) Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días.</p> <p>(3) Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.</p> <p>(4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</p> <p>(5) Agitación o retraso psicomotores casi todos los días.</p> <p>(6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</p> <p>(7) Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva casi todos los días</p> <p>(8) Menor capacidad de pensar o concentrarse, casi todos los días.</p> <p>(9) Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor de morir), ideación suicida recurrente o un intento o un plan de suicidio específico.</p>
<p>B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto.</p>
<p>C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.</p>
<p>D. Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general (por ejemplo, hipotiroidismo).</p>
<p>E. Los síntomas no son mejor explicados por duelo, es decir que tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación mórbida con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.</p>

2.3.2 Diagnóstico diferencial

Ante un paciente con sintomatología depresiva hay que descartar enfermedades, tóxicos y fármacos que puedan manifestarse con síntomas depresivos en niños y adolescentes. Se deben tener en mente estas posibles causas con el fin de realizar las pruebas pertinentes si hay indicios que orienten a estas patologías. A continuación se detalla en la Tabla 9 los diferentes diagnósticos diferenciales en la infancia.

Tabla 9. Diagnóstico diferencial del estado depresivo en la infancia

ENFERMEDADES	FÁRMACOS	TÓXICOS
ENDOCRINAS: Hipotiroidismo, Addison	Corticoides	Alcohol
NEUROLÓGICAS: Epilepsia	Antiepilépticos	Cocaína
METABÓLICAS: Diabetes, déficit de B12	Estimulantes	Opiodes
INFECCIOSAS: Hepatitis, MNI, VIH	Anticonceptivos	Cannabis

2.4 PREVALENCIA

Según los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud (2006)¹⁰³, la prevalencia del trastorno depresivo mayor (TDM) se estima del 1,8% en niños de 9 años, del 2,3% en adolescentes de 13 y 14 años, y del 3,4% en jóvenes de 18 años. Antes de la pubertad, la prevalencia de depresión no difiere según sexo¹⁰⁴. Entre adolescentes, sin embargo, la prevalencia es mayor para el sexo femenino, con una razón 2:1¹⁰⁵. Los trastornos depresivos entre los adolescentes tienen a menudo un curso crónico y con altibajos, y existe un riesgo entre 2 y 4 veces superior de persistencia de la enfermedad en la edad adulta¹⁰⁶.

Aunque el dato está aún por confirmar, se cree que con cada generación aumenta el riesgo de presentar un trastorno depresivo a una edad cada vez más temprana (anticipación genética)¹⁰⁷.

2.5 COMORBILIDAD

El estudio de la psicopatología infantil ha mostrado que la comorbilidad es una regla más que una excepción¹⁰⁸.

Entre el 40 y el 90% de los adolescentes deprimidos padecen un trastorno comórbido¹⁰⁹, y al menos el 20-50% tienen dos o más diagnósticos comórbidos. Una revisión de estudios epidemiológicos destaca la presencia de trastornos de conducta (40%) y trastornos de ansiedad (34%) como los más frecuentemente asociados, seguidos del abuso de sustancias¹¹⁰. Posiblemente estos trastornos compartan con el cuadro depresivo factores de riesgo, como factores genéticos o psicosociales, pudiendo el uno ser causa del otro o bien parte de un cuadro común.

En niños las comorbilidades más frecuentes son: Ansiedad de separación, otros trastornos de ansiedad y el TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad). En el niño mayor y adolescente: La distimia, el abuso de tóxicos, los trastornos de la conducta, fobia social, trastorno de ansiedad y TDAH.

2.5.1 Depresión y osteoporosis.

Existe una relación, demostrada en diversos estudios, entre depresión y osteoporosis por la cual situaciones clínicas de depresión mayor se acompañarían de una pérdida aumentada de masa ósea, independientemente de otros factores altamente relacionados con la osteoporosis tales como la edad o el índice de masa corporal¹¹¹. Detrás de esta relación se encontraría el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el cual juega un papel importante en la respuesta a la reacción a las situaciones de estrés¹¹². Tanto la osteoporosis como los cuadros depresivos estarían asociados con una situación de hiperactividad de dicho eje así como del sistema locus coeruleus/norepinefrina, con un aumento de la secreción de la hormona de liberación corticotrópica (CRH), cortisol y catecolaminas¹¹³.

En la depresión se han documentado dos anomalías bioquímicas: por un lado hipercortisolismo y por otro su resistencia a la supresión con dexametasona¹¹⁴. El aumento del cortisol libre en plasma documentado en los cuadros depresivos, influiría de manera importante en la aparición de osteoporosis¹¹⁵.

2.6 FACTORES DE RIESGO

La depresión en niños y adolescentes es una enfermedad compleja que tiene múltiples factores de riesgo, que en ocasiones interactúan entre sí y pueden tener un efecto acumulativo. Es improbable que un único factor pueda explicar el desarrollo de la depresión, reducir la probabilidad de ocurrencia o que su control sea suficiente para prevenir la depresión¹¹⁶.

2.6.1 Factores familiares y del entorno

Riesgos familiares

La depresión en los padres se considera un factor de riesgo importante, que se asocia con depresión en su descendencia¹¹⁷. Se ha visto en concreto, la psicopatología materna se considera un predictor de depresión en el niño¹¹⁸. El alcoholismo familiar también se ha asociado a una mayor probabilidad de depresión. Los factores de riesgo más comunes son la existencia de conflictos conyugales o las dificultades emocionales entre uno de los padres y el niño¹¹⁹. Son también factores de riesgo asociados con la depresión, las distintas formas de maltrato como el abuso físico, emocional, sexual y la negligencia en el cuidado, así como los eventos vitales negativos, el divorcio o separación conflictivos de los padres, la pérdida de amistades y la muerte de un familiar o amigo¹²⁰.

Riesgos en relación con el entorno

La depresión juvenil se asocia en muchas ocasiones con la existencia de conflictos interpersonales y de rechazo de diferentes miembros de su entorno social, lo que incrementa los problemas de relación social. De esta manera, los niños y adolescentes con pocos amigos presentan una mayor probabilidad de desarrollar depresión, así como trastornos de conducta y mayor aislamiento social¹²¹.

2.6.2 Factores individuales

Sexo

En la primera mitad de la adolescencia, la depresión es más frecuente en el sexo femenino. Las posibles explicaciones podrían ser los cambios hormonales

que se producen, un incremento del estrés y la mala respuesta a este.

Factores psicológicos

Se piensa que el temperamento presenta una base genético-biológica, aunque la experiencia y el aprendizaje, en particular dentro del contexto social, pueden influir en su desarrollo y expresión. La afectividad negativa se asocia a una mayor probabilidad de trastornos emocionales.

Aquellos niños con discapacidades físicas o de aprendizaje, también tienen un mayor riesgo de depresión.

Factores de riesgo genéticos y bioquímicos

Como ya se ha comentado anteriormente, hasta un 20-50% de los niños o adolescentes con trastornos depresivos presentan historia familiar de depresión o de otra enfermedad mental. Marcadores genéticos potenciales¹²² para los trastornos del talante han sido localizados en los cromosomas X, 4, 5, 11, 18 y 21. No obstante, no queda claro cuál es el peso de los factores genéticos y cuál el de los factores ambientales en el desarrollo de depresión. el mecanismo de acción de los genes en los diferentes niveles hasta la manifestación de la depresión es todavía desconocido. Se han visto alteraciones de la función serotoninérgica en niños con historia familiar de depresión¹²³.

2.7 BASES NEUROQUÍMICAS DE LA DEPRESIÓN.

Existe evidencia que niveles anormales de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), norepinefrina y dopamina, neurotransmisores aminérgicos que actúan en las neuronas del sistema nervioso central, podrían ser importantes en la fisiopatología de la depresión⁹⁵. La serotonina y la noradrenalina tienen fuerte influencia en patrones de conducta y función mental, mientras que la dopamina está involucrada en la función motriz. Estas tres sustancias son fundamentales para un funcionamiento normal del cerebro, la interacción de los tres neurotransmisores es fundamental en la fisiopatología de la depresión.

2.7.1 Serotonina

La serotonina ejerce una importante acción en la conducta, sensibilidad al dolor, actividad sexual, apetito, secreciones endocrinas, funciones cardiacas y en el ciclo de sueño-vigilia. La mayoría de la serotonina cerebral se genera en los núcleos del rafe, principalmente en el noveno núcleo, que se localiza entre la línea media del puente y el bulbo raquídeo, estructuras que forman parte del tallo cerebral^{124,125}.

La serotonina es producida a partir del aminoácido triptófano, el cual es transportado a través de la barrera hemato-encefálica hasta las neuronas por el gran transportador neutral de aminoácidos (LNAA). El LNAA también transporta otros aminoácidos: tirosina, valina, leucina e isoleucina a través de la barrera hematoencefálica. El **triptófano** debe competir con estos otros aminoácidos para el transporte en el cerebro. Por lo tanto, la cantidad de triptófano transportado depende tanto de su concentración como de la concentración de los otros aminoácidos en el cuerpo. Dentro de la neurona, se lleva a cabo el proceso de síntesis de serotonina.

La serotonina es sintetizada desde el aminoácido triptófano en una vía metabólica corta que involucra dos enzimas: triptófano hidroxilasa (TPH) y una L-aminoácido aromático descarboxilasa (DDC)¹²⁶.(Figura14).

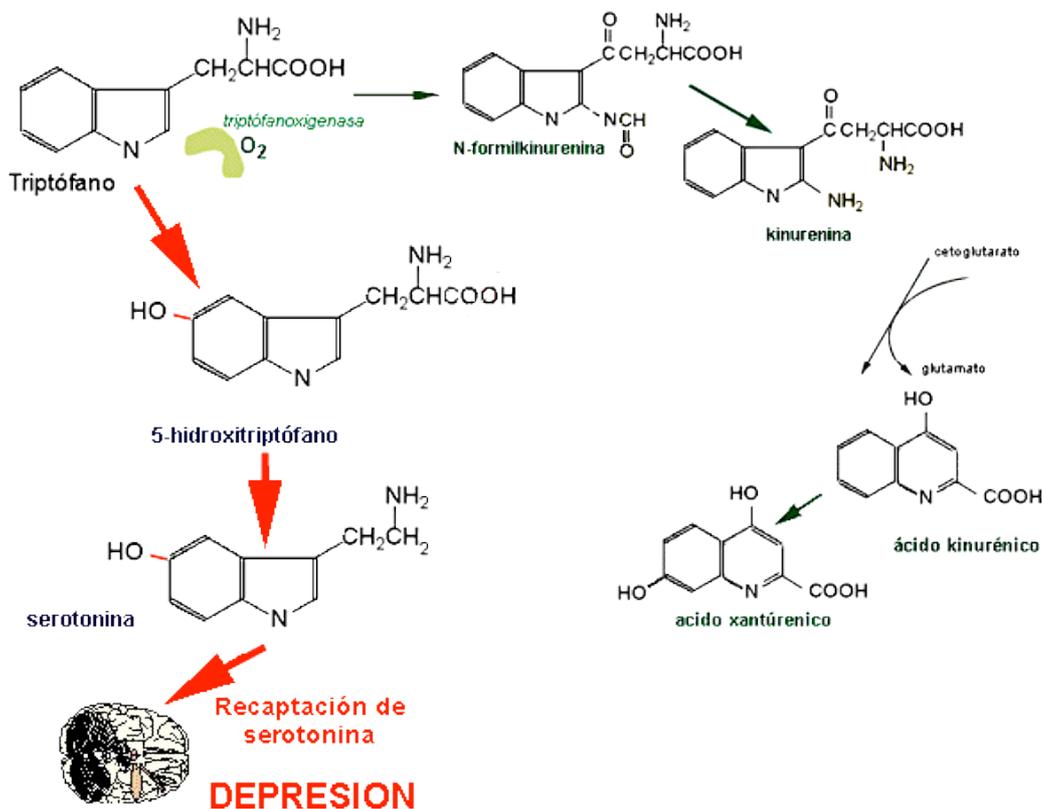
La reacción mediada por TPH es una etapa limitante en la vía. Hay evidencia de polimorfismos genéticos en la TPH con influencia sobre la susceptibilidad a la ansiedad y la depresión. También existe evidencia de cómo las hormonas ováricas pueden afectar la expresión de la TPH, sugiriendo un posible mecanismo para la depresión posparto y el síndrome de estrés premenstrual¹²⁷.

Existen evidencias farmacológicas y bioquímicas de la asociación entre los desórdenes psiquiátricos de orden afectivo y la disfunción en la vía de la neurotransmisión serotoninérgica¹²⁸. En los últimos años se ha postulado, así mismo, la importancia del precursor de la serotonina (o 5 hidroxitriptamina), el aminoácido L-triptófano, en la génesis de dichos trastornos. La depleción de dicho precursor lograda mediante la utilización de dietas exentas de L-triptófano ha demostrado el empeoramiento clínico en pacientes afectados de síndrome depresivo mayor así como la aparición de síntomas depresivos en

sujetos sanos con historia de desórdenes afectivos en familiares de primer grado¹²⁹. Una mayor susceptibilidad a situaciones de déficit de triptófano y la consecuente alteración de la vía de síntesis de la serotonina parece ser la causa de estos efectos. Así mismo se demuestra en estos estudios una mayor susceptibilidad del sexo femenino que podría explicarse por diferencias en las vías de metabolización del triptófano¹³⁰.

La serotonina ingerida por vía oral no pasa dentro de las vías serotoninérgicas del sistema nervioso central porque ésta no cruza la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el triptófano y sus metabolitos 5-Hidroxitriptófano (5-HTP), precursores de la serotonina sí pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Figura 14. Síntesis de la serotonina a partir de triptófano



Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** o (ISRS)¹³¹ son compuestos usados como antidepresivos en el tratamiento de cuadros depresivos, trastornos de ansiedad, y algunos trastornos de personalidad. Incrementan los niveles extracelulares de serotonina al inhibir su recaptación

hacia la célula presináptica, por lo que aumenta la cantidad de serotonina en la hendidura sináptica disponible para unirse al receptor postsináptico. Presenta distinta selectividad para otros transportadores de monoamina, donde los ISRS tienen una unión débil con los transportadores de dopamina y norepinefrina.

2.7.2 Noradrenalina

El Locus coeruleus (LC) es el núcleo del encéfalo, en el tallo cerebral, que genera la noradrenalina (NA). Las neuronas del LC envían sus axones principalmente a las estructuras límbicas, que incluyen la amígdala, la formación hipocámpica y la corteza prefrontal. El Locus coeruleus, estructura que forma parte de la formación reticular, posee actividad como marcapasos. La actividad de las neuronas del LC aumenta significativamente en la vigilia y en episodios de estrés, en los que su actividad neuronal alcanza niveles de intensidad máxima, y de ese modo contribuye a alertar el organismo para sobrevivir¹³². El estrés crónico genera depresión reactiva y las reservas de NA en el LC se deplecionan, lo que mantiene el estado de depresión reactiva; en individuos con depresión por estrés crónico ocurre un fenómeno similar.

La carencia de este neurotransmisor o su desequilibrio con la serotonina puede ser la causa de psicosis depresiva unipolar o bipolar; los medicamentos antidepresivos específicos están dirigidos a mejorar actividad de la noradrenalina en la sinapsis¹³³.

2.7.3 Dopamina

La dopamina es una catecolamina que se genera por las neuronas pigmentadas en la pars compacta del Locus níger y en neuronas de la parte ventral del tegmento mesencefálico. De aquí se origina la vía que existe entre la substantia nigra y el cuerpo estriado (vía nigroestriada), la vía que va del área tegmental ventral del mesencéfalo hacia el nucleus accumbens del sistema límbico y a la corteza prefrontal (vía mesolímbico-cortical).

La dopamina es principalmente un neurotransmisor inhibitorio. Este neurotransmisor, en las vías mesocortical y mesolímbica, participa en el mantenimiento del estado de alerta, se deriva del aminoácido tirosina y la síntesis es por la misma vía que para la noradrenalina¹⁰¹.

3. OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS

Es la disminución que se produce en la masa ósea (densidad mineral ósea DMO) por debajo de los límites normales. La osteopenia es un factor de riesgo importante de osteoporosis. La adquisición de una adecuada mineralización durante la infancia ha demostrado ser un hecho clave en la prevención de la osteoporosis del adulto.

3.1 DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Se define densidad mineral ósea (DMO) como la cantidad de hueso que posee una persona determinada en un momento específico de su vida, y "pico de masa ósea" la cantidad máxima de masa ósea que adquiere un individuo en su vida. Para llegar a este pico o capital óseo, cada individuo está sometido a una serie de factores que pueden actuar de forma negativa, disminuyendo la masa ósea, o positiva, aumentando la misma.

Entre estos factores que influyen sobre la adquisición del pico de masa ósea están los factores somáticos o inherentes al propio individuo (peso, masa grasa, muscular, etc.).

En relación con la pérdida de masa ósea están todos los factores endógenos relacionados con la edad, entre los que se hallan la disminución de la función osteoblástica, la reducción paulatina de la absorción intestinal de calcio y otra serie de anomalías, todas las cuales producirán una pérdida ósea lenta que ocurre a partir de la edad adulta y persiste a lo largo de la vida. También las pérdidas óseas están motivadas por cambios fisiológicos, alcanzando su punto álgido con ocasión de la aparición de la menopausia en la mujer, teniendo también intervención en el hombre en las situaciones de hipogonadismo.

3.1.1 Pico de masa ósea

Es la máxima cantidad de hueso que alcanza cada sujeto en su desarrollo. Ha dejado de considerarse a la osteoporosis como la consecuencia exclusiva de la pérdida excesiva de hueso de un esqueleto, pudiendo ser también muy importante la no adquisición de un adecuado capital óseo, lo que lleva a indicar que, para prevenir la osteoporosis, hay que hacer profilaxis desde la infancia.

Existen cuatro tipos de factores condicionantes para alcanzar o no un adecuado

pico de masa ósea (genético, endocrino, mecánico y nutricional), entre ellos uno muy importante es el factor nutricional y el adecuado aporte de calcio y vitamina D de la dieta. La indicación de una dieta baja en lactosa sin aportes adicionales de calcio y vitamina D puede ser negativa para alcanzar un adecuado pico de masa ósea.

Factores nutricionales: En la infancia y adolescencia se elevan los requerimientos de calcio. La necesidad de incrementar su ingesta en los períodos de crecimiento fue una de las principales conclusiones a las que se llegó en el consenso sobre la profilaxis y tratamiento de la osteoporosis¹³⁴ señalando la importancia del mismo para adquirir un buen capital de masa ósea. Lo mismo indican otros expertos que recomiendan que una alta ingesta de calcio desarrolla hábitos que inhiben posteriormente, la pérdida de masa ósea postmenopaúsica. De esta forma, facilitando una adecuada ganancia de masa ósea en la infancia y juventud, con un razonado aporte de calcio, se está haciendo prevención de la osteoporosis. Se necesita una buena educación sanitaria orientada hacia los niños y jóvenes, pues éstos están sustituyendo la leche por bebidas de cola e incluso bebidas alcohólicas que, tomadas antes de los 20 años son causa de una disminución de masa ósea.

3.2 CALCIO

El calcio es el mineral más abundante en el esqueleto con aproximadamente 1.000g en forma de cristales de hidroxapatita, que contiene el 99% del calcio corporal y el 80% del fósforo y agua. Estos dos elementos desempeñan un papel importante en la fortaleza de los huesos y son primordiales en la aparición de osteoporosis¹³⁵. Para conseguir el pico de masa ósea, y para prevenir su pérdida con la edad, el calcio es el nutriente más importante.

Además, el calcio tiene funciones metabólicas celulares muy importantes, y es básico en el funcionamiento normal de una gran variedad de tejidos y procesos fisiológicos del organismo, por lo que debe mantenerse siempre una concentración mínima de Ca^{2+} en sangre y en otros líquidos extracelulares.

El esqueleto, a su vez, constituye el principal reservorio orgánico de calcio, donde ejerce dos funciones básicas, el mantenimiento de la integridad

estructural y la regulación de la función metabólica.

El calcio dietético contribuye a la homeostasis corporal del mismo, a la adecuada mineralización del osteoide y a mantener la densidad mineral y la calidad del hueso. La insuficiencia dietética de calcio nunca llega a afectar notablemente las funciones biológicas celulares. El organismo mantiene normales los niveles extracelulares de calcio, mediante mecanismos muy eficientes para la movilización de calcio desde el hueso, a costa de deteriorar la cantidad, la estructura y la calidad de este.

Las necesidades corporales para calcio se han establecido sobre la base de los requerimientos dietéticos de calcio por el hueso, pero también deben ser cubiertas las necesidades extracelulares e intracelulares del resto de los tejidos¹³⁶. En el momento actual, disponemos de un conjunto consistente de pruebas que avalan la importancia del aporte adecuado de calcio a lo largo de la vida, que se resumen en varios informes promovidos por varias Agencias para la Salud^{137,138}.

En el tratamiento de la osteoporosis, también la importancia del calcio está establecida con precisión, y junto con la vitamina D, constituye el componente clave en cualquier régimen preventivo o terapéutico de la osteoporosis. La guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) de 2008 estableció que los suplementos de calcio y vitamina D reducen la incidencia de fracturas con aporte de calcio y vitamina D insuficiente. Las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos deben recibir suplementos de calcio y vitamina D (recomendación A)¹³⁹.

Recomendaciones actuales

Aproximadamente el 99% de la masa ósea es calcio y de este porcentaje el 45% se forma durante la adolescencia. Es obvia la necesidad de calcio en la dieta del adolescente. Cuantificar las necesidades es lo que supone mayor problema. En la determinación de la cantidad más adecuada no sólo intervienen la edad y el sexo, sino también la tasa de crecimiento de la masa ósea y el tiempo que dura el periodo de crecimiento, que en las publicaciones más actuales se considera hasta los 24 años aproximadamente.

Las necesidades diarias recomendadas difieren según los organismos consultados:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda 600-700 mg/día para los jóvenes con edades comprendidas entre los 11-15 años y 500-600 mg/día para los de 16-19 años. Sin embargo, el National Research Council (NRC) recomienda 1.200 mg/día para este grupo de edad. Las recomendaciones más recientes RDA amplían hasta los 24 años la indicación de 1.200 mg/día.

Estas cifras corresponden a recomendaciones netas, es decir, a la cantidad que el organismo debe absorber para llevar a cabo un metabolismo óptimo del calcio, cubriendo todas las necesidades para el desarrollo de un adolescente. El problema está en saber la cantidad que se debe ingerir para asegurar que se asimila la cantidad recomendada, ya que no todo el calcio que se ingiere con los alimentos se absorbe, ni de todas las fuentes se absorbe con la misma eficacia.

En la etapa de mayor crecimiento, es necesario asimilar del orden de 300 mg de calcio diarios. Si se tiene en cuenta que se absorbe aproximadamente el 30% de lo que se consume, son necesarios 900 mg diarios para obtener los 300 mg necesarios.

El calcio es un mineral cuya disponibilidad es diferente dependiendo de la fuente de la que proceda. La leche es la fuente principal de Ca. Un vaso (200 ml) proporciona unos 250 mg. La leche descremada contiene el mismo porcentaje que la leche entera, mientras que la enriquecida en calcio 400 mg, un yogur natural unos 146 mg, una porción de queso (30 gr.) contiene aproximadamente 212 mg de calcio. El tofu también es una buena fuente de calcio, 100 gr. aportan 105 mg. Otros alimentos que contienen calcio: las sardinas en aceite, los mejillones, el pulpo, las legumbres, las habas secas, los frutos secos, las semillas de sésamo, las verduras y algunas aguas de mesa.

No debemos de olvidar que se absorbe mejor el calcio procedente de lácteos, por lo que es importante realizar una ingesta suficiente de estos productos. A continuación se detallan las fuentes dietéticas de Calcio (Tabla 10).

Tabla 10: Cantidades de calcio de los principales alimentos

Alimento (100g)	Ca en mg
Semillas de sésamo	783
Almendras	252
Avellanas	225
Queso	400
Yogur	148
Leche entera	125
Legumbres secas	70-150
Verduras	60-150
Leche descremada	120
Pan blanco	100
Huevo	55
Pescado	30
Frutas	15-25
Arroz	15
Carne	12

Wander, 1990.

El aporte inadecuado de calcio en la niñez y la adolescencia constituyen un problema. La prevención de la futura osteoporosis y la posibilidad de un riesgo de fracturas deben tenerse en cuenta en esta etapa de la vida.

Hay alimentos que dificultan y otros que facilitan la absorción de Calcio: Los que facilitan la absorción son la vitamina D, el magnesio, la lactosa y las proteínas. Los que dificultan la absorción son la fibra, la cafeína y el azúcar. Esto hay que tenerlo muy en cuenta en la dieta, ya que el consumo pobre de unos o excesivo de otros puede interferir ve la absorción del calcio.

La nutrición es un factor importante "modificable" en el desarrollo y mantenimiento de la masa ósea y en la prevención de la osteoporosis¹⁴⁰.

La mejora de la ingesta de calcio en edad prepuberal se traduce en aumento de la masa ósea. Este aumento de masa ósea junto a factores genéticos individuales no modificables dará lugar al pico de masa ósea diana de cada individuo. Si alcanza un pico de masa ósea mayor durante la pre-adolescencia tendrá menos posibilidades de desarrollar osteoporosis en la edad adulta. Conseguido el pico de masa ósea, es importante mantener la masa ósea adquirida y reducir las pérdidas. Esto es posible, adoptando un comportamiento alimentario correcto asociada a la actividad física regular y un estilo de vida correcto.

En la siguiente tabla (Tabla 11) se especifican las últimas recomendaciones en ingesta de Calcio diario según las diferentes edades.

Tabla 11: Comparación de los requerimientos diarios de calcio (mg/día) en las últimas recomendaciones

EDAD	RDA 1989	RDA 2002
0-6m	400	210
7-12m	600	270
1-2 años	800	500
3-8 años	800	800
9-13 años	1200	1300
14-18 años	1200	1300

3.3 VITAMINA D

Para prevenir el raquitismo y la deficiencia subclínica de vitamina D, el Comité de Nutrición de la asociación americana de pediatría (AAP) apoya estas recomendaciones y aconseja la suplementación con vitamina D en los siguientes casos¹⁴¹:

1. Lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva.
2. Lactantes que ingieren menos de 500ml fórmula fortificada con vitamina D.
3. Niños y adolescentes que no tienen una exposición solar regular, no toman al menos 500 mL de leche fortificada o un suplemento vitamínico que contenga al menos 200 UI de vitamina D.

La producción endógena de vitamina D es variable y difícil de cuantificar; ello dificulta el establecimiento de una cantidad diaria recomendada (*recommended dietary allowances* [RDA]) para esta vitamina en todos los grupos de población. Hasta noviembre de 2010, los organismos internacionales responsables del establecimiento de estos valores coincidían en señalar 200 UI/día (5 µg) como un aporte diario adecuado para la vitamina D durante toda la infancia, suponiendo una síntesis cutánea mínima o inexistente^{142,143}.

El Food and Nutrition Board (FNB) ha revisado últimamente estas recomendaciones haciendo públicas sus conclusiones y las modificaciones realizadas. Durante el primer año de vida se establece una recomendación de 400 UI/día (10 µg) de vitamina D, y a partir de esa edad se estima un requerimiento nutricional medio (*estimated average requirement* [EAR]) de 400 UI/día, y una RDA de 600 UI/día en la infancia y la adolescencia¹⁴⁴.

En el primer año de vida, los niños que reciben lactancia materna exclusiva sin una adecuada suplementación de vitamina D o una adecuada exposición solar, corren el riesgo de desarrollar raquitismo o déficit de vitamina D2. Actualmente es difícil establecer cuál es la exposición solar adecuada para asegurar las necesidades diarias de vitamina D, aunque se estima que para niños de raza blanca sería de 30 minutos a la semana vestido únicamente con pañal o de 2 horas semanales totalmente vestido y con la cabeza descubierta¹⁴⁵. Sin embargo, esto entra en conflicto con las actuales guías clínicas para la prevención del cáncer de piel, que recomiendan no exponer a la luz solar directa a los menores de 6 meses y el uso de cremas protectoras que reducen

la síntesis cutánea de vitamina D₂.

Para los niños que reciben fórmulas lácteas infantiles, se recomienda que éstas sean enriquecidas con vitamina D y, de hecho, las recomendaciones de la ESPGHAN y de la AAP para las fórmulas infantiles se han ido modificando en los últimos años para que medio litro de leche aporte al menos 200 UI de vitamina D (AAP) o 400 UI (ESPGHAN), con lo que se garantiza la máxima absorción de calcio. El aporte de calcio de las distintas fórmulas artificiales oscila entre 41 y 75 mg/100 mL en las leches de inicio, y entre 63 y 119 mg/100 mL en las leches de continuación. Los aportes de vitamina D en las fórmulas de inicio son de 1-1,8 µg/100 mL y de 1,2-2 µg/100 mL en las de continuación, de manera que todas aseguran un contenido adecuado de vitamina D y de calcio con la ingesta de 500 mL, aunque con algunas fórmulas no sería necesario alcanzar esta cantidad.

En la infancia, la AAP también recomienda la suplementación con vitamina D (200 UI) si no se ingiere al menos 500mL/día de leche fortificada, o no se realiza una exposición solar regular.

Hasta los 3 años de edad podemos hacer uso de las leches de continuación y de crecimiento, con la ventaja frente a la leche de vaca de que están suplementadas con vitamina D y tienen una relación calcio/fósforo adecuada. En el caso de las leches de crecimiento con 500 mL de fórmula se aporta un mínimo de 200 UI de vitamina D y entre 390 y 675 mg de calcio según el preparado comercial¹⁴⁶. En esta edad, en que la alimentación ya está más diversificada, también debe tenerse en cuenta el contenido de calcio y vitamina D de algunos alimentos habituales, como los recogidos en la Tabla 12. Asimismo, el empleo de agua de bebida rica en calcio en los niños y adolescentes sin antecedentes personales de nefrolitiasis puede ser una alternativa nada despreciable, ya que se acepta que el calcio del agua se absorbe, como mínimo, como el de los productos lácteos. Así, el agua con concentraciones de calcio de 100-200 mg/L puede suponer entre el 16 y el 60% de los aportes diarios recomendados de calcio¹⁴⁷.

Para los adolescentes que no alcanzan la ingesta recomendada de vitamina D, están disponibles en el mercado leches suplementadas con calcio y vitamina D, que podrían ser una alternativa, aunque en muchos casos no se utilizan por su elevado precio. Otra posibilidad es incluir en la dieta alimentos ricos en

vitamina D y en calcio y, si aun así no se logran alcanzar las cantidades recomendadas, será necesaria la suplementación medicamentosa con al menos 200 UI de vitamina D.

Si es imposible alcanzar las recomendaciones de Calcio y vitamina D sólo con dieta, es necesario el suplemento de calcio y vitamina D. Otras vitaminas (Vitamina A, C, E, K) y minerales (fósforo, fluoruro, hierro y zinc) son necesarios para el metabolismo normal de los huesos, por tanto, es necesaria una ingesta adecuada de estos componentes.¹⁴⁸

Tabla 12: Cantidades de vitamina D de los principales alimentos

ALIMENTOS	UI
Aceite de hígado de bacalao	1360/cucharada
Atún en aceite	225/100g
Caballa cocida	345/100g
Hígado cocido	15/100g
Salmón cocido	360/100g
Sardinias en aceite	500/100g
Queso suizo	41/100g
Yema de huevo	20/unidad

UI: Unidades internacionales. 1ug=40UI

3.4 DEFINICIONES

Osteopenia

Es la disminución que se produce en la masa ósea (densidad mineral ósea DMO) por debajo de los límites normales. La osteopenia es un factor de riesgo importante de osteoporosis. Por ello hay que prevenirla, si es posible y tratarla, si se detecta, antes de que tenga consecuencias a largo plazo. La adquisición de una adecuada mineralización durante la infancia ha demostrado ser un hecho clave en la prevención de la osteoporosis del adulto¹⁴⁹.

Osteoporosis

La osteoporosis fue definida en 1991 como "una enfermedad esquelética crónica sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, que origina fragilidad ósea aumentada con el consecuente aumento en el riesgo de fractura".

Esta definición implica un concepto cualitativo de alteración de la arquitectura ósea y uno cualitativo relacionado con la densidad ósea.

En 1994 la OMS establece los siguientes criterios densitométricos para el diagnóstico de la osteoporosis:

- Normal: DMO entre +1 y -1 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteopenia: DMO entre -1 y -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteoporosis: DMO bajo -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteoporosis grave: DMO bajo -2,5 DE del promedio de población adulta joven y una o más fracturas de tipo osteoporótico

3.5 EXAMEN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: DENSITOMETRÍA DXA

El examen de densidad ósea, también llamada absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o densitometría ósea, es una forma mejorada de tecnología de rayos X que se utiliza para determinar la densidad mineral ósea. DXA es el estándar actual establecido para medir la densidad mineral ósea. Se puede realizar con rayos x, ultrasonidos o isótopos radiactivos. El test se realiza con

un aparato que mide las imágenes y da una cifra de la cantidad mineral ósea por superficie¹⁵⁰.

El test trabaja midiendo un hueso específico, o más, usualmente de la columna vertebral, cadera, antebrazo. La densidad de esos huesos es comparada con un valor promedio basado en edad, sexo, tamaño. La comparación de resultados se usa para determinar el riesgo de fracturas y el estado de osteoporosis en un individuo. Mide la densidad mineral ósea, la compara con la de una norma establecida o estándar y da una calificación.

Se realiza con isótopo radiactivo Gadolinio 132, en forma de pastilla sólida dentro de un tubo que recorre la superficie del cuerpo del paciente. La radiación atraviesa y se recoge por un detector situado en la base del aparato.

El gadolinio tiene la particularidad de tener doble emisión, de 100 y de 44 Kw, esta última más absorbida por las partes blandas y la otra por partes óseas, por lo que el sistema discrimina las partes blandas y más resistentes.

El aparato mide las imágenes y da una cifra de la cantidad mineral ósea por superficie. Las cifras normales de densidad mineral ósea oscilan entre 0,97 y 1,28 mg/cm². Si es menor de 0,97 hay una DMO escasa, el 0,97 es el llamado umbral de fractura.

Los resultados generalmente se expresan en Z-score. Este score indica la cantidad de densidad mineral del hueso variando del promedio. Resultados negativos indican menor densidad ósea, y positivos mayor.

Por lo general, la densitometría por DXA se realiza en las caderas y la zona inferior de la columna vertebral. En los niños y algunos adultos, por lo general se explora la totalidad del cuerpo¹⁵¹.

Los dispositivos periféricos que utilizan rayos X o ultrasonidos se usan en ocasiones para explorar la masa ósea baja. Tiene un alto valor predictivo negativo lo que lleva a considerarla como técnica de cribado, su bajo valor predictivo positivo hace necesario combinarla con otros métodos de cribado¹⁵².

En algunas comunidades, también se pueden utilizar las TAC con un software especial para monitorizar la masa ósea reducida. Este examen es muy preciso, pero es menos utilizado que la exploración por DXA debido a la radiación a la que expone al paciente.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPOTESIS DE TRABAJO

La malabsorción intestinal de hidratos de carbono (lactosa y/o fructosa) es muy frecuente en nuestra población, como se ha descrito anteriormente.

Los síntomas más frecuentes que origina esta malabsorción son bien conocidos, sin embargo existen estudios que refieren otros síntomas asociados que pueden ser relevantes.

Estudios previos han demostrado una relación entre cuadros de malabsorción de azúcares y sintomatología depresiva en mujeres adultas. Los azúcares malabsorbidos ejercerían un papel de arrastre digestivo del triptófano, precursor de la serotonina, implicado en los trastornos depresivos y defectos en la mineralización ósea.

La absorción del calcio y otros oligoelementos también se ven influenciados por la intolerancia a lactosa y/o fructosa, con la consecuente disminución de la masa ósea; además existe una relación bien documentada entre la depresión y la osteoporosis, cerrando así el círculo malabsorción a glúcidos, depresión y osteopenia.

Si se considera que los pacientes afectados de malabsorción de lactosa y/o fructosa pueden presentar mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos, y estos pueden conllevar una disminución de masa ósea, se puede deducir que concurrirían varios mecanismos fisiopatológicos que justificarían una vigilancia adecuada para diagnosticar y evitar patología asociada.

La importancia de este estudio, en caso de confirmarse las mencionadas hipótesis, es que añadiría nuevas complicaciones asociadas a la malabsorción de hidratos de carbono aún no bien conocidas, y serviría para realizar un cribado de la depresión y la osteopenia a los pacientes con malabsorción a azúcares que se controlen en las consultas de gastroenterología. Todo ello encaminado a evitar tanto la presencia de la depresión como de la osteopenia secundaria.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en el presente estudio son:

- 1.- Estudiar en los pacientes afectos de malabsorción a hidratos de carbono la existencia de un posible estado depresivo.
- 2.- Valorar la repercusión de esta malabsorción en la vía de síntesis de serotonina y en la densidad mineral ósea.
- 3.- Comprobar de manera inversa si los adolescentes con estados depresivos presentan intolerancia a lactosa y/o fructosa y sus relaciones analíticas en la vía de la síntesis de serotonina y de la densidad mineral ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional y transversal.

El estudio se realizó en el Hospital Sant Joan de Dèu de Barcelona durante 3 años consecutivos (2005-2007 inclusive) gracias a una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en la investigación Clínica (CEIC) del Hospital Sant Joan De Dèu de Barcelona.

2. POBLACIÓN

Se diseñaron para este estudio, dos grupos de pacientes adolescentes de edades comprendidas entre los 12 y los 18 años reclutados en las secciones de gastroenterología, hepatología y nutrición (grupo Gastro) y psiquiatría infanto-juvenil (grupo Psiqui) del Hospital Sant Joan de Dèu, de Barcelona.

Grupo Gastro:

Pacientes adolescentes de entre 12 y 18 años derivados a la consulta de gastroenterología del Hospital Sant Joan de Déu, en los que se realizó un test de hidrogeno espirado a lactosa y/o fructosa con resultado positivo para malabsorción.

Criterios de inclusión:

Pacientes de entre 12 y 18 años con historia de intolerancia a la lactosa (dolor abdominal, disconfor, diarrea, meteorismo o distensión abdominal tras la ingesta de lácteos) y/o historia de intolerancia a la fructosa o sorbitol (distensión abdominal y meteorismo, malestar tras la ingesta de frutas y zumos de frutas), con test positivo para malabsorción a lactosa y/o fructosa.

Criterios de exclusión:

1.-Que estuvieran tomando alguna medicación:

AntiH2 (ranitidina)

Inhibidores de la bomba de protones

Ansiolíticos

Antidepresivos

Suplementos de calcio

Inmunosupresores

- 2.- Que no cumplieran todas las condiciones del protocolo durante el período de estudio.
- 3.- Edad menor de 12 años y mayor de 18.

Grupo Psiqui:

Pacientes adolescentes de entre 12 y 18 años derivados a la consulta de psiquiatría del Hospital Sant Joan de Déu, en los que tras una valoración psiquiátrica y realizados los test diagnósticos se hubiera objetivado depresión.

Criterios de inclusión:

Pacientes de entre 12-18 años con depresión infanto-juvenil con:

Test de Hamilton depresión > 18 puntos.

Diagnóstico según criterios DSM IV de :

- Trastorno depresivo mayor
- Episodio depresivo mayor
- Trastorno distímico
- Trastorno adaptativo con estado de ánimo deprimido
- Que no estén tomando las medicaciones detalladas en el grupo Gastro en el momento de iniciar el estudio

Criterios de exclusión:

Edad menor de 12 años y mayor de 18

Diagnóstico de :

- Trastorno psicótico
- Trastorno bipolar tipo I y II
- Trastorno esquizoafectivo
- Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad
- Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias

3. METODOLOGÍA

3.1 PLAN DE TRABAJO

- Se realizó la selección de pacientes desde el servicio de gastroenterología excluyendo otras patologías secundarias de malabsorción de azúcares, y desde el servicio de psiquiatría se seleccionó de adolescentes con depresión que cumplieran los criterios de inclusión. Se facilitó la información del estudio a los pacientes que presentaron los criterios de inclusión descritos.
- Tras leer la hoja de información al paciente y firmar el consentimiento informado (Anexo 1) se procedió a rellenar un cuaderno de recogida de datos de anamnesis centrada en datos clínicos y antropométricos (Anexo 2). Se realizó a todos los pacientes una anamnesis detallada y una exploración física completa con medición de peso, talla e IMC.
- Posteriormente se solicitaron las siguientes pruebas:
 - Analítica sanguínea:
 - Analítica habitual: Hemograma, bioquímica general con función hepática, renal y estudio del hierro.
 - Específica:
 - Estudio depresión: Serotonina y triptófano.
 - Marcadores de osteopenia: Fosfatasa alcalina ósea y deoxipiridinolina en orina.
 - Test de Hidrogeno: Lactosa y Fructosa
 - Densitometría
 - Entrevista con psiquiatría (en grupo Gastro)
 - Entrevista con gastroenterología (en grupo Psiqui)
- Se comprobaron los resultados de los pacientes incluidos y se informó a los pacientes de los resultados en el caso de que fuera necesaria una actuación médica.
- Realización del análisis estadístico de los datos.

3.2 DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

3.2.1. Gastroenterología: Dra. Ruth García Romero y Dr. Vicente Varea. Servicio de gastroenterología, hepatología y nutrición infantil del Hospital Sant Joan de Dèu.

-Recepción pacientes con diagnóstico de malabsorción a lactosa y/o fructosa detectada en las consultas de gastroenterología del Hospital Sant Joan de Deu.

-Efectuar la primera entrevista, informar al paciente y a los tutores del estudio mediante la hoja de información al paciente y firma del consentimiento.

-Programación de las siguientes pruebas complementarias: Analítica, completar los test de Hidrógeno espirado a lactosa o fructosa (si malabsorción a lactosa realizar a fructosa, y a la inversa), densitometría y derivación al servicio de psiquiatría para descartar depresión.

3.2.2. Psiquiatría: Dr. Jose Angel Alda y Dra. Concepción Puig. Servicio de psiquiatría infanto-juvenil del Hospital Sant Joan de Dèu.

-Valoración de los aspectos psicoafectivos de los pacientes en consulta externa

-Validación individualizada de los cuestionarios

-Seguimiento y control evolutivo de aquellos casos en los que se detecte patología, más allá de la inclusión en el estudio.

3.2.3. Laboratorio: Dra. Carmen Valls. Servicio de Bioquímica del Hospital Sant Joan de Dèu.

Realización analítica y supervisión en los diferentes departamentos del Laboratorio en los que incida el presente estudio.

3.2.4. Estudio Estadístico: Esther Mendiara. Instituto Aragonés de Estadística.

3.2.5. Revisión de resultados y diseño de tesis: Dra. Ruth García Romero, Dr. Vicente Varea Calderón y Dr. Gerardo Rodríguez Martínez.

4. VARIABLES

4.1. ANAMNESIS DIGESTIVA PROTOCOLIZADA

Se recogieron datos de antecedentes personales y clínica digestiva actual según el cuaderno de recogida de datos.

4.2. ANTROPOMETRÍA

Se realizaron mediciones de peso y talla a todos los pacientes y se calculó el índice de masa corporal.

Se utilizó las tablas desarrolladas por el centro nacional de estadística de salud (<http://www.cdc.gov/growthcharts>), que eran las que se utilizaban en ese momento en el Hospital Sant Joan de Déu (Anexo 4).

- El peso se determinó mediante una báscula modelo SECA, con precisión de ± 50 gramos, y el niño colocado sobre la plataforma de la báscula sin apoyarse en ningún sitio. Las mediciones se han expresado en kilogramos.

Con los datos obtenidos se han calculado las puntuaciones típicas o Z score (PT) de los mismos, tomando como referencia, para sexo y edad, las realizadas en niños españoles por Hernández et al.¹⁵³. La fórmula utilizada es:

$$PT = (\text{valor obtenido} - \text{mediana de referencia}) / DS \text{ de referencia}$$

- La talla se determinó mediante tallímetro modelo Harpender. Este aparato mide hasta un máximo de 2 metros, con gran exactitud, gracias a su sistema de ensamblaje de módulos. Las mediciones se han expresado en centímetros

Durante el proceso de medición, el sujeto permanece en posición erecta, contactando sus tobillos a la altura de ambos maleolos tibiales internos. Las manos y los brazos deben estar relajados, con las palmas vueltas hacia dentro. La cabeza se sitúa en el plano de Frankfort. Con el sujeto en inspiración profunda y erguido, la pieza horizontal del tallímetro se desliza verticalmente hasta tocar con la cabeza del mismo, presionando ligeramente hasta aplastar el pelo.

Con los datos que se obtuvieron se han calculó las puntuaciones típicas de los mismos.

- Índice de Masa Corporal (IMC): Se realiza dividiendo el peso del individuo por su talla al cuadrado: (kg/m²). Posteriormente se calculó su z-score según edad y sexo.

4.3. ANALÍTICA SANGUÍNEA

4.3.1 Hemograma y bioquímica básica habitual

4.3.2 Muestras específicas para el estudio: Se definió alteración en la analítica de osteoporosis a los resultados de deoxipiridinolina en orina por debajo de los niveles de referencia y/o aumento de la fosfatasa alcalina ósea.

- Deoxipiridinolina (Dyp). Su determinación se realiza en una muestra de orina por quimioinmunoluminiscéncia automatizada en aparato IMMULITE 2000 (Diagnostic Products Corporation) recogida entre las 8.00 y las 10.00 a.m. Los resultados se expresan en : nM de Dyp/mmol/L de creatinina.

Valores de referencia bibliográficos

Para las niñas:

8– 13 años : 7,7 – 23,4

14 – 19 años: 4,7 – 11,5

Para los niños:

8-13 años : 9,4-23,7

14-19 años: 4,5-19,7

- Fosfatasa Alcalina ósea: La separación de isoenzimas de FA: intestinal (FAI), ósea (FAO), hepática (FAH), se realizó con el método Paragon/Beckman, utilizando kits Isopal Plus (Analis, Namur, Belgium). Se utilizó gel de agarosa tamponado en buffer Tris/Borato, pH 9,45. La electroforesis tuvo lugar a 150 voltios durante 25 minutos; una vez terminada, se incubaron los geles con un substrato específico para la enzima. La cantidad relativa de las bandas se cuantificó a 600 nanometros en un densitómetro Appraise de Beckman (Beckman Instruments, Inc) y la cantidad de cada isoenzima se calculó como porcentaje de la actividad enzimática total.
- Determinación de triptófano: Procedimiento: Separación por cromatografía líquida de alta presión (HPLC Series 200, Perkin Elmer) en fase reversa. El

L-Triptofano se detecta mediante fluorescencia (Excitación 285nm: Emisión 365nm), y la kinurenina por detección ultravioleta (360 nm). Fase móvil: tampón fosfato 0,015mol/l a ph=6,4 con 27ml/l de acetonitrilo. Flujo: 0,8 ml/minuto. Columna: Nucleosil C-18 (25 cm, Teknokroma). Preparación de la muestra: plasma o suero desproteinizado con 50µl de tricloroacetico al 3%. Las unidades en las que se expresa son nanomoles/litro (nmol/l), siendo los niveles normales de 45-73nmol/l.

- Determinación de serotonina en plaquetas: Para esta técnica se utilizó un HPLC con detección de fluorescencia. Se determinaron Serotonina y Triptófano.

Serotonina (pm=212,7)→10,1mg/10ml fase móvil→4,75mmol/L

L-Triptófano(pm=204,23)→2,04mg/10ml→1mmol/L

5-OHTriptófano(pm=220,2)→10,8mg/10ml→4,9mmol/L

Utilizaremos el 5-OHTriptofano como standard interno, ya que su concentración en plaquetas es indetectable.

Preparación de la muestra: La muestra que se utiliza es plasma rico en plaquetas (PRP), obtenido al centrifugar la sangre (1 ml) durante 15 min a 600 rpm (rotor 8177) y temperatura ambiente. El numero de plaquetas de este plasma es lo que interesa. Se realizó una primera cuantificación de las plaquetas en sangre total y otra una vez extraído el plasma (sangre reconstituida con suero fisiológico hasta el volumen inicial), la diferencia entre ambas cuantificaciones dividido entre el volumen de plasma rico en plaquetas, es el numero de plaquetas con el que se trabajó.

$$\text{Plaquetas en prp} : \frac{(\text{Plaq pre} - \text{Plaq post}) \times \mu\text{l sangre}}{\mu\text{l prp}}$$

Una vez que se obtuvo el plasma rico en plaquetas (350µl) se centrifugó durante 20 min a 2400 rpm y a temperatura ambiente, quedando un pellet con todas las plaquetas. Se congeló el pellet en nieve carbónica unos minutos y se descongeló. Se añadió 250µl de agua y 50µl de perclorico y 50 µl de SI (5-OH Trip) para resuspender el pellet y romper las plaquetas. Es

importante que el volumen de prp y el volumen con el que se resuspende el pellet sea igual, para que la concentración en que están las plaquetas no varíe. Si no es posible, se aplica un factor de corrección (μl reconstituido/ μl PRP) al valor final de $\text{nmol}/10^9$ plaq. Se centrifugó 5 min y temperatura ambiente. El sobrenadante se filtra. La extracción del PRP debe ser lo más limpia posible, ya que las muestras con restos de hematíes alteran los resultados y no son válidas.

Las unidades en las que se expresan los resultados son “ $\text{nmol serot}/10^9$ Plaquetas” obtenidas de la siguiente forma:

$$\mu\text{mol serot} \times 10^3 / 10^9 \times \text{Plaquetas en prp (miles)}.$$

4.4.- TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO A LACTOSA Y A FRUCTOSA

Se utilizó el modelo Lactoscreen Breath Tester cuyo sistema de medición está formado por un semiconductor altamente sensible a la presencia de H_2 . Éste, emite una señal eléctrica a un microprocesador cuando la muestra contiene H_2 . Los resultados obtenidos presentan una excelente correlación estadística con los logrados con la cromatografía de gases clásica¹⁵⁴.

El dispositivo consiste en una jeringa de plástico de 60 ml con un orificio lateral, de manera que es posible su llenado espirando en su interior a través de una boquilla. Se instruye al paciente para que, sin inspirar previamente, realice una espiración profunda en su interior, tras lo cual se tapa el orificio lateral. La muestra obtenida corresponde al aire final de la espiración.

Se efectuaron curvas de hidrógeno tras la administración de los dos sustratos (lactosa y fructosa) con unos días de separación, obteniéndose las dos curvas con medidas cada 30 minutos durante tres horas. La dosis de sustrato fueron de 1gr/Kg de peso, diluído al 10 %, con máximo de 30gr para ambos sustratos.



4.5.- DENSITOMETRÍA ÓSEA

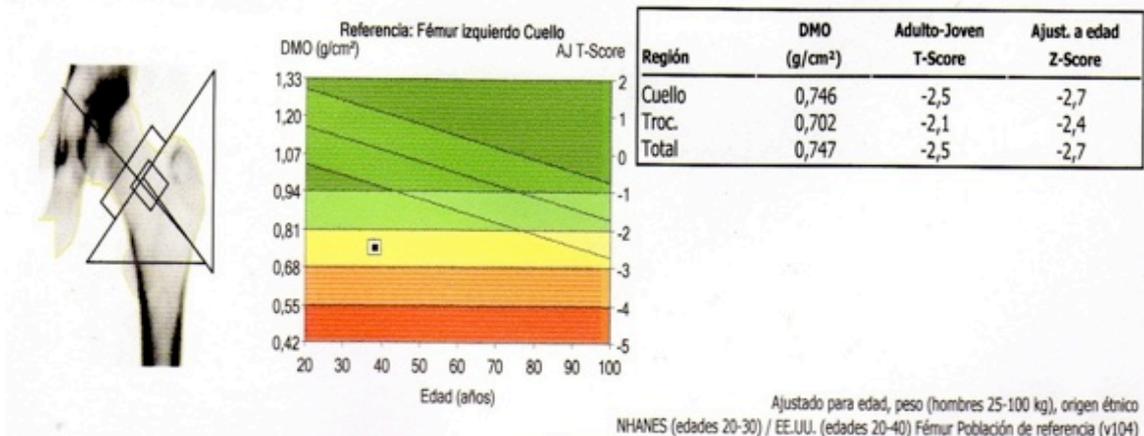
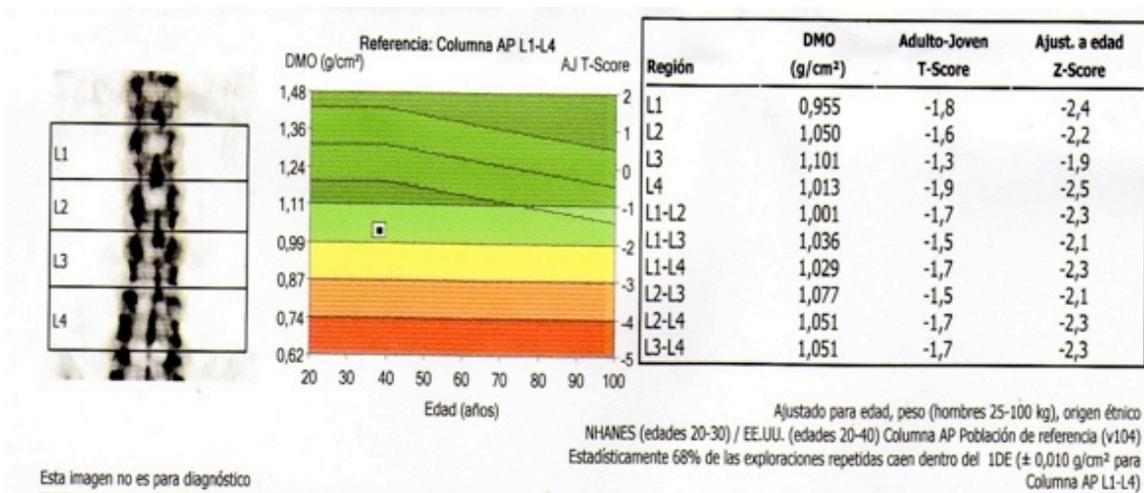
Se utilizó el modelo Lunar enCORE (GE Healthcare) por absorciometría dual de rayos X (DXA). Este densitómetro tiene un calibre electrónico con dos traductores de ultrasonidos de 1,25 MHz y permite relevar la velocidad y la absorción de los ultrasonidos en el tejido óseo y determinar la condición relativa del hueso respecto a una población de referencia. En niños y jóvenes (menores de 20 años) la determinación solo se realiza en la columna lumbar. El resultado final de la densitometría es el más bajo de las dos regiones estudiadas.

El estudio de la columna lumbar en proyección posteroanterior (PA) comprende los cuerpos vertebrales de L1 a L4, en los que se hace una estimación de la DMO media de las 4 vértebras. Fueron excluidas del estudio las vértebras con secuelas de fractura o lesión focal. Si no se pudieron analizar al menos dos vértebras, el estudio lumbar no fue valorado.

Con esta técnica, dos haces son emitidos de una fuente de rayos X en lugar de una fuente radioactiva, consiguiendo una mayor precisión que con otras técnicas. Se analiza columna lumbar, dando valores por separado de la DMO en L1, L2, L3 y L4.



El aparato representa los valores de masa ósea en g/cm^2 (BMD), contenido mineral óseo en g (BMC), área (cm^2), altura (cm) y grosor (cm) del área explorada. A continuación suministra los valores de referencia, BMD, en función de la edad, en una gráfica con tres líneas: 1) la de referencia, 2) +1 desviación estándar (DE) y 3) -1 DE. En otra tabla proporciona los valores T-score y Z-score en cada una de las localizaciones exploradas, así como los porcentajes respecto a los valores del adulto joven y respecto al grupo de edad y sexo.



4.6. .- VISITA PSIQUIATRÍA

Se realizó una valoración psiquiátrica de cada paciente, en la que el equipo de psiquiatría realizaba varios cuestionarios y escalas de valoración (Anexo 3). Todos estos items se utilizaron para valorar el estado depresivo.

- Hamilton depresión: La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depresión rating scale (HDRS)) es una escala para evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información de otras fuentes secundarias. Consta de 17 items. Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52.

Puntos de corte:

No deprimido: 0-7

Depresión ligera/menor: 8-13

Depresión moderada: 14-18

Depresión severa: 19-22

Depresión muy severa: >23

- ICG: impresión clínica global, tanto por parte del facultativo como por parte del paciente. (Clinical Global Impression (CGI) Guy)¹⁵⁵
- GHQ-28: El Cuestionario de Salud General (General Health Questionnaire GHQ¹⁵⁶) de 28 items fue diseñado para ser utilizado como un test de screening autoadministrado destinado a detectar trastornos psíquicos entre los encuestados en un ámbito comunitario y en medios clínicos no psiquiátricos, tal como la atención primaria o los pacientes médico-quirúrgicos ambulatorios. El GHQ-28 fue validado por Goldberg y Hillier¹⁵⁷ y en nuestro país por Lobo, Perez-Echevarria y Artal¹⁵⁸. Consta de 28 preguntas que se agrupan en 4 subescalas de 7 items cada una, explorando cada una de ellas un área diferente: síntomas somáticos de origen psicológico, síntomas de ansiedad e insomnio, disfunción social, sintomatología depresiva. Varios investigadores lo han utilizado con éxito en adolescentes^{159,160}.

- Si en el estudio psiquiátrico se descartaba estado depresivo, no se efectuaban más controles en este sentido. Si por el contrario se evidenciaba patología, a estos niños se les continuaba visitando con un calendario de visitas al mes, a los 3 meses y a los 6 meses.

5.- ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación del Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona, para garantizar el cumplimiento de los principios éticos de investigación en seres humanos

Todo el estudio fue informado oralmente y por escrito al paciente y a sus tutores, obteniéndose el consentimiento informado pertinente. Los datos fueron obtenidos en un formato CRD específico para el estudio lo que permitió cualquier tipo de monitorización posterior.

Confidencialidad de los datos: Los investigadores se comprometieron a recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad. Los investigadores del estudio garantizaron la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio y se cumplió en todo momento lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los pacientes se identificaron en la base de datos, mediante su fecha de nacimiento y número asignado al paciente.

El uso de los datos fue única y exclusivamente para fines establecidos en el protocolo.

6- ESTUDIO ESTADÍSTICO

La tabla de valores para efectuar el estudio estadístico se racionalizó previamente a valores de malabsorción de lactosa, fructosa, serotonina, triptófano, análisis de osteoporosis y densidad mineral ósea por densitometría. A las variables cualitativas (malabsorción a lactosa, fructosa, análisis de osteoporosis) se les agrupó en guarismo 0 normal y 1 patológico y las variables

cuantitativas (serotonina, triptófano y densitometría) en cifras numéricas, siendo recogidas en tabla de Spss.

Estadística descriptiva de las principales variables objeto de la investigación que permitieron observar su comportamiento diferenciado en los grupos de investigación y para cada una de las variables de desagregación.

Se calcularon la media, desviación típica, rango, mínimo, máximo, así como la representación gráfica de los datos mediante diagramas de caja e histogramas para las variables cuantitativas.

Estadística inferencial. Se comprobaron si las hipótesis iniciales o deducidas del análisis descriptivo, tenían validez estadística suficiente ser aceptadas o rechazadas con una confianza del 95% .

Los métodos empleados fueron:

A. Para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de una **variable cuantitativa** entre dos grupos, contrastando si la media de la variable es distinta en un grupo u otro, el procedimiento ha sido,

- Comprobar si la variable objeto de estudio sigue una distribución normal mediante el test de Kolmogorov Smirnov (apoyándonos en el resultados de Shapiro-Wilk).
- En el caso que la variable sea normal, se aplica Prueba de Levene para la igualdad de varianzas para proceder finalmente a realizar el contraste t de Student en función de si se podemos o no suponer que la variabilidad de la variable estudiada es similar en los dos grupos a estudiar. La significación expuesta en este trabajo de investigación es la equivalente a un contraste bilateral (a dos colas).
- En el caso de determinar que la variable cuantitativa no sigue una distribución normal se aplica el test no paramétrico de U de Mann-Whitney bajo la hipótesis nula de que la distribución de partida de la variable a estudiar en ambos grupos es la misma, siendo la hipótesis alternativa bilateral que la tendencia central de la variable en uno de los dos grupo definidos difiere de la del otro.

B. Para contrastar la independencia de una **variable cualitativa** de otra que define los grupos se aplica la prueba de independencia Chi-cuadrado.

RESULTADOS

RESULTADOS

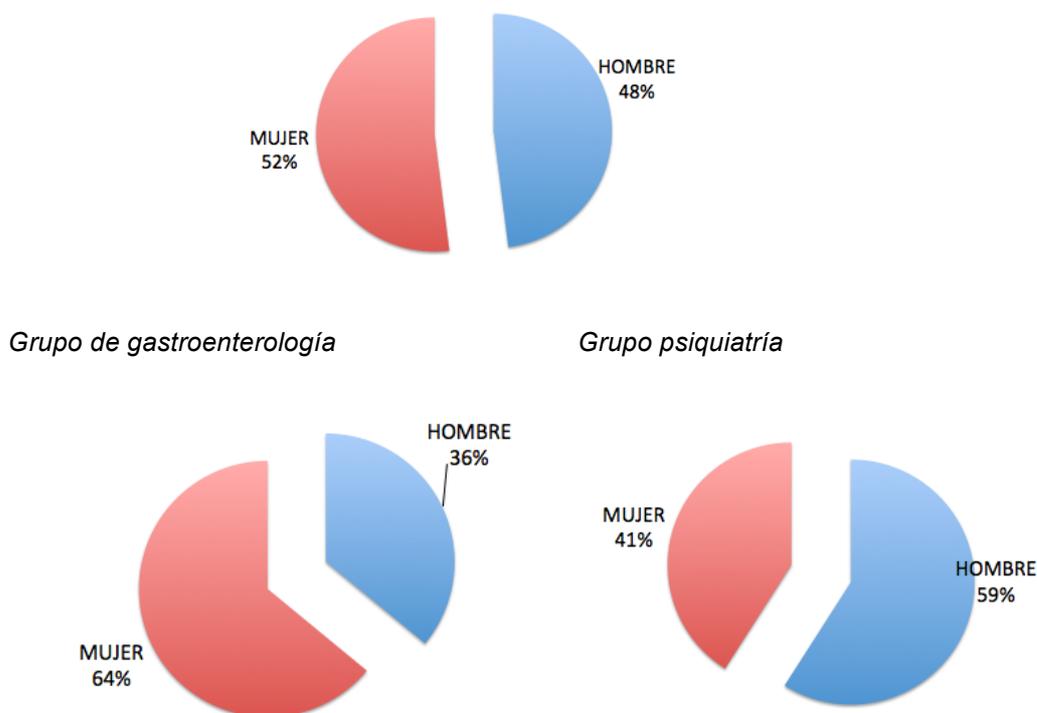
1- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS

Se realiza el estudio a 52 pacientes, distribuidos según el origen de los pacientes: grupo reclutado desde el servicio de gastroenterología (Gastro) 25 pacientes y grupo reclutado desde el servicio de psiquiatría (Psiqui) 27 pacientes.

1.1 RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL SEXO

Se observa la distribución de la muestra por sexos, no presentando diferencias entre ambos. En el grupo de pacientes diagnosticados desde gastroenterología se observa un mayor número de mujeres frente al de hombres (64% vs 36%), sin embargo en la muestra de pacientes diagnosticados desde psiquiatría existe mayor número de varones (59% vs 41%) sin ser ambas diferencias significativas.

Figura 1. Distribución de la muestra según el sexo



1.2 ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS

1.2.1. Estadísticos descriptivos de las variables antropométricas y de densidad mineral ósea. En la Tabla 1 se muestran las variables cuantitativas de peso, talla, índice de masa y densidad mineral ósea, analizadas según el origen de la muestra de pacientes.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las variables antropométricas y de densidad mineral ósea

	Media	DE	Rango	Mínimo	Máximo
AMBOS GRUPOS N:52					
Densidad ósea (PT)	-0,64	1,25	5,90	-3,60	2,30
Peso (PT)	0,21	0,92	4,33	-1,33	3,00
Talla (PT)	0,25	0,60	3,25	-1,50	1,75
IMC (PT)	0,00	0,76	3,17	-1,50	1,67
GASTRO N: 25					
Densidad ósea (PT)	-0,78	1,05	3,20	-2,00	1,20
Peso (PT)	0,12	0,95	4,33	-1,33	3,00
Talla (PT)	0,19	0,62	2,83	-1,50	1,33
IMC (PT)	-0,04	0,72	2,66	-1,33	1,33
PSIQUI N:27					
Densidad ósea (PT)	-0,52	1,42	5,90	-3,60	2,30
Peso (PT)	0,30	0,91	4,08	-1,33	2,75
Talla (PT)	0,31	0,60	2,42	-0,67	1,75
IMC (PT)	0,03	0,81	3,17	-1,50	1,67

En las Figuras 2-5 se pueden ver más detalladamente la distribución de las variables peso e IMC para los dos grupos de población. Se observa que la

mayoría de las PT de los pacientes se encuentran por encima de 0 tanto para el grupo Gastro como para el grupo Psiqui.

Figura 2. *Peso en el grupo de Gastroenterología*

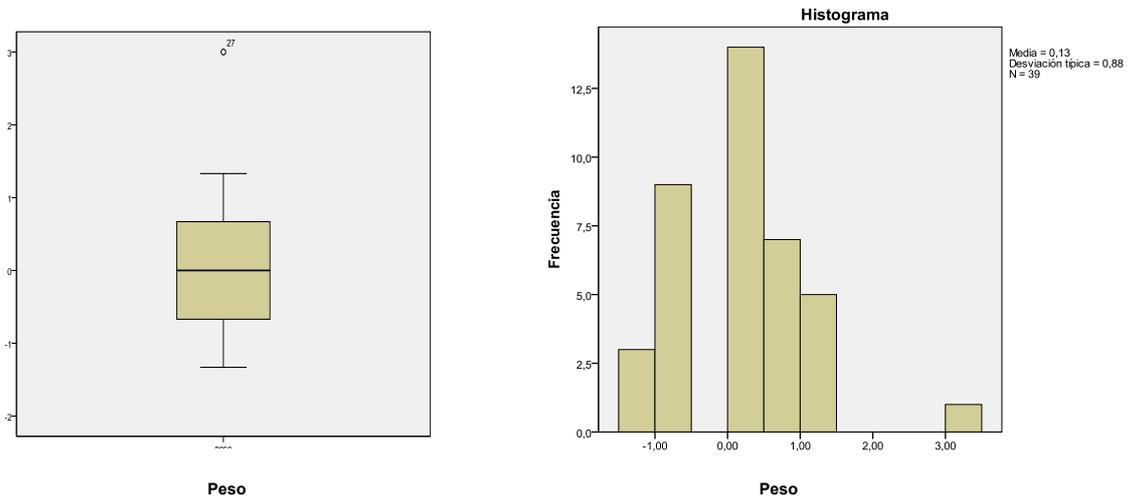


Figura 3. *Peso en el grupo de Psiquiatría*

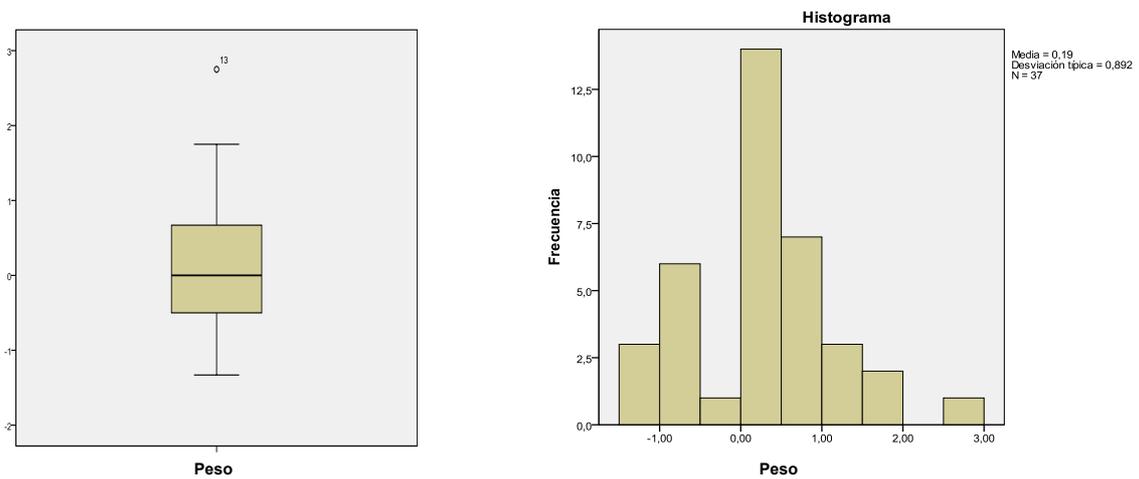


Figura 4. Índice de masa corporal (IMC) en el grupo de Gastroenterología

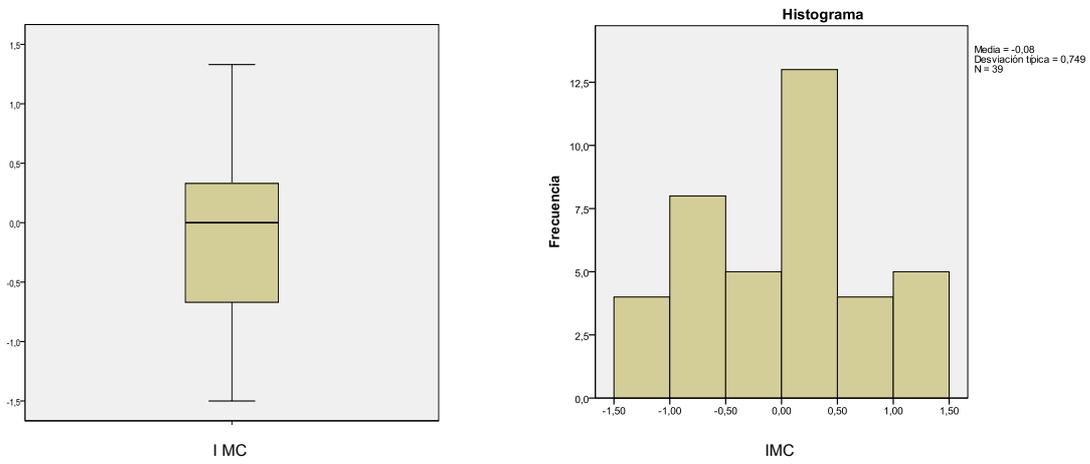
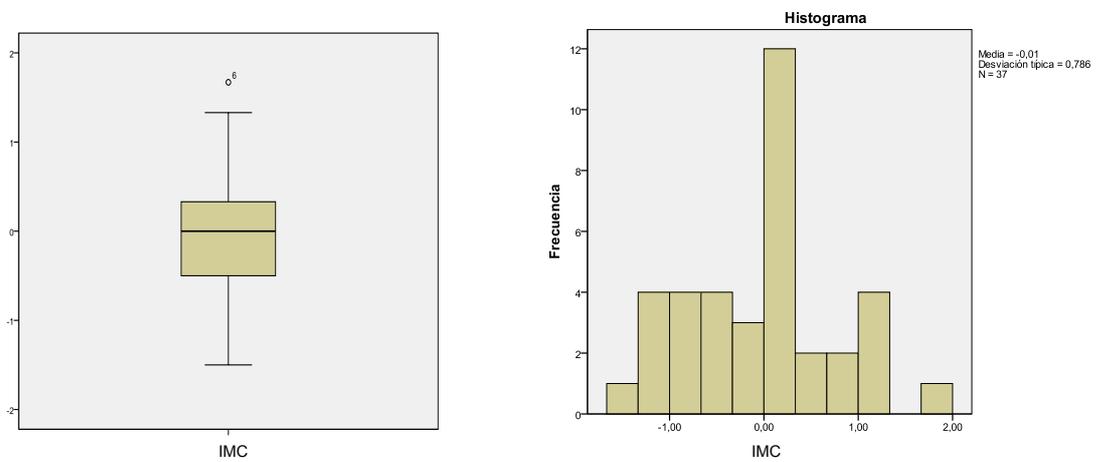


Figura 5. Índice de masa corporal (IMC) en el grupo de Psiquiatría



1.2.2. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS RELACIONADOS CON LA DEPRESIÓN.

En la Tabla 2 se muestra los estadísticos descriptivos de los niveles de serotonina y triptófano según el origen de la muestra de pacientes.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de los parámetros analíticos relacionados con la depresión.

	Media	DE.	Rango	Mínimo	Máximo
AMBOS GRUPOS N:52					
Serotonina (nmol serot/10 ⁹ Plaq)	1,91	1,09	4,84	0,06	4,90
Triptófano (nmol/l)	47,46	6,79	33,00	30,00	63,00
GASTRO N: 25					
Serotonina (nmol serot/10 ⁹ Plaq)	2,03	1,00	3,65	0,75	4,40
Triptófano (nmol/l)	46,52	7,14	28,00	30,00	58,00
PSIQUI N:27					
Serotonina (nmol serot/10 ⁹ Plaq)	1,79	1,17	4,84	0,06	4,90
Triptófano (nmol/l)	48,33	6,46	28,00	35,00	63,00

En la Tabla 2 se observa en el grupo de psiquiatría una media de los niveles de serotonina sérica más bajos que en el grupo que proviene de gastroenterología pero sin obtener significación estadística (p=0,434).

1.3 DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN VARIABLES CATEGÓRICAS EN LOS GRUPOS PROCEDENTES DE GASTROENTEROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA.

En la Tabla 3 se reflejan los porcentajes de las variables analizadas según las consultas de psiquiatría o de gastroenterología.

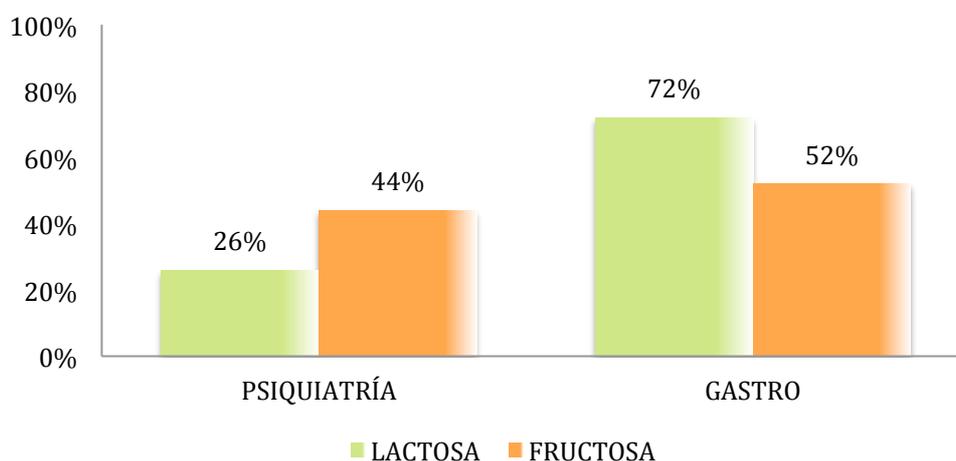
Tabla 3. Distribución de pacientes según variables categóricas en los grupos procedentes de gastroenterología y psiquiatría.

	Total		Psiqui		Gastro	
	Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
MALABSORCIÓN LACTOSA						
No	27	51,9%	20	74,1%	7	28,0%
Si	25	48,1%	7	25,9%	18	72,0%
MALABSORCIÓN FRUCTOSA						
No	27	51,9%	15	55,6%	12	48,0%
Si	25	48,1%	12	44,4%	13	52,0%
MALABSORCIÓN LACTOSA Y FRUCTOSA						
No	41	78,8%	22	81,5%	19	76,0%
Si	11	21,2%	5	18,5%	6	24,0%
DEPRESIÓN						
No	15	28,8%	0	0,0%	15	60,0%
Si	37	71,2%	27	100,0%	10	40,0%
ALTERACIÓN ANALÍTICA REMODELADO ÓSEO						
No	32	61,5%	17	63,0%	15	60,0%
Si	20	38,5%	10	37,0%	10	40,0%
DENSIDAD ÓSEA						
Normal	25	48,1%	15	55,6%	10	40,0%
Osteopenia	25	48,1%	10	37,0%	15	60,0%
Osteoporosis	2	3,8%	2	7,4%	0	0%

- Grupo de psiquiatría: Se observa un porcentaje del 25,9% de malabsorción a lactosa, un 44,4% de malabsorción a fructosa y 18,5% que presentan ambas. En este grupo el 100% presentan depresión ya que era un criterio de inclusión. También se observa un 37% de niños con alteración en los marcadores de remodelado óseo. Existe osteopenia en la densitometría en el 37% y osteoporosis en el 3,8% (2 pacientes).
- Para el grupo de gastroenterología: presentan malabsorción a lactosa el 72% de la muestra y 52% a fructosa (24% presentan malabsorción a los dos azúcares), todos presentan malabsorción a azúcares ya que era uno de los criterios de inclusión. Existe un 40% de pacientes que presentan depresión y 40% con alteración en los marcadores de remodelado óseo. Presentan osteopenia el 60% de la muestra sin encontrar ningún caso de osteoporosis en la densitometría.

En las Figuras 6 y 7 se puede observa con mayor detalle lo explicado previamente en la Tabla 3.

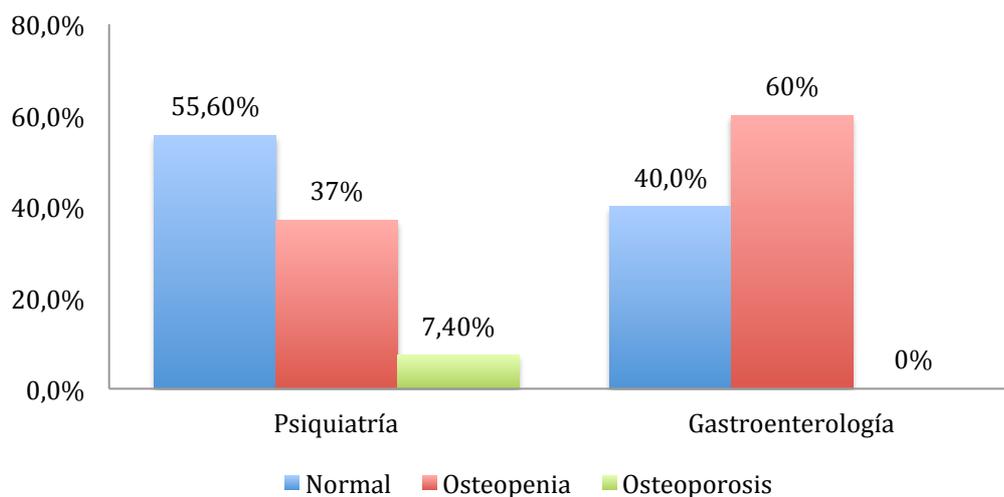
Figura 6. Porcentajes de malabsorción a lactosa o fructosa en ambos grupos



En la Figura 6 se muestra el número de pacientes de cada grupo que presentan malabsorción a azúcares, (lactosa y/o fructosa). Se observa en el grupo de digestivo una mayor proporción debido a que todos ellos debían tener como criterio de inclusión malabsorción a azúcares, presentando un 72% malabsorción a lactosa y un 52% a

fructosa. Sin embargo en el grupo reclutado desde psiquiatría, en los que inicialmente presentaban solo depresión, tras el estudio se llega a diagnosticar un 25,9% de malabsorción a lactosa y 44,4% a fructosa.

Figura 7. Densidad mineral ósea medida por densitometría DXA.



En la Figura 7 se exponen los porcentajes de pacientes con alteración en la densidad mineral ósea en los dos grupos ya comentados previamente. Destaca un alto porcentaje de osteopenia (60%) en los pacientes del grupo de digestivo.

1.4 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN PRESENTEN O NO DEPRESIÓN.

En la tabla 4 se analizan los porcentajes de pacientes de las diferentes variables analizadas según presenten depresión o no.

Tabla 4. Distribución de pacientes según variables categóricas según presenten o no depresión.

		Total		No depresión		Si depresión	
		Pacientes	%	Pacientes	%	Pacientes	%
MALABSORCIÓN LACTOSA							
	No	27	51,9%	4	26,7%	23	62,2%
	Si	25	48,1%	11	73,3%	14	37,8%
MALABSORCIÓN FRUCTOSA							
	No	27	51,9%	8	53,3%	19	51,4%
	Si	25	48,1%	7	46,7%	18	48,6%
LACTOSA + FRUCTOSA							
	No	41	78,8%	12	80,0%	29	78,4%
	Si	11	21,2%	3	20,0%	8	21,6%
ANALITICA REMODELADO ÓSEA							
	Normal	32	61,5%	10	66,7%	22	59,5%
	Alterado	20	38,5%	5	33,3%	15	40,5%
DENSIDAD ÓSEA							
	Normal	25	48%	10	40 %	15	55%
	Osteopenia	25	48%	15	60%	10	44%
	Osteoporosis	2	3%	0	0%	2	7%

En la Tabla 4 se relaciona la existencia de depresión con la malabsorción a azúcares y con la densidad mineral ósea. Se observa un porcentaje del 37,8% de malabsorción a lactosa y un 48,7% de malabsorción a fructosa en pacientes que presentan depresión. En los niños con depresión, la alteración en la mineralización ósea (osteoporosis y osteopenia) afecta al 51%.

2- ANÁLISIS COMPARATIVO SIMPLE

A continuación se exponen los análisis estadísticos comparativos entre los diferentes grupos con las siguientes variables:

- Antropometría
- Densidad mineral ósea
- Osteopenia
- Analítica de remodelado óseo
- Depresión
- Niveles de serotonina
- Niveles de triptófano
- Malabsorción a los azúcares
- Malabsorción a lactosa
- Malabsorción a fructosa
- Malabsorción a lactosa y fructosa

Los grupos con los que se realizará la comparativa son:

- Sexo: Varón o mujer.
- Consulta de origen: Grupo de psiquiatría (Psiqui) frente a grupo de gastroenterología (Gastro).
- Depresión: si presentan depresión o no, independiente de la consulta de procedencia.
- Malabsorción a azúcares: si la presentan o no, independiente de la consulta de procedencia.
- Malabsorción a lactosa: si la presentan o no, independiente de la consulta de procedencia.
- Malabsorción a fructosa: si la presentan o no, independiente de la consulta de procedencia.

2.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS CON LOS DIFERENTES GRUPOS.

Se realiza un estudio estadístico analizando el peso y el índice de masa corporal en los distintos grupos citados

Tabla 5. Análisis de la relación del peso (PT) e IMC (PT) entre los diferentes grupos

	PESO		IMC	
	Pacientes	Media	Pacientes	Media
SEXO	52	0,2108	52	-0,0008
Varón	25	0,2252	25	-0,0120
Mujer	27	0,1974	27	0,0096
P_valor	0,571 (U)		0,919 (t)	
CONSULTA ORIGEN	52	0,2108	52	-0,0008
Psiqui	27	0,2952	27	0,0322
Gastro	25	0,1196	25	-0,0364
P_valor	0,498 (t)		0,748 (t)	
DEPRESIÓN	52	0,2108	52	-0,0008
No	15	0,2713	15	0,0253
Si	37	0,1862	37	-0,0114
P_valor	1,000 (U)		0,824 (U)	
MALABSORCIÓN A AZÚCARES	52	0,2108	52	-0,0008
No	13	0,4546	13	0,2431
Si	39	0,1295	39	-0,0821
P_valor	0,275 (t)		0,183 (t)	
MALABSORCIÓN A LACTOSA	52	0,2108	52	-0,0008
No	27	0,2656	27	0,0415
Si	25	0,1516	25	-0,0464
P_valor	0,661 (t)		0,680 (t)	
MALABSORCIÓN A FRUCTOSA	52	0,2108	52	-0,0008
No	27	0,1900	27	0,0652
Si	25	0,2332	25	-0,0720
P_valor	0,824 (U)		0,520 (t)	

Notas:

(U) significación la Prueba de Mann-Whitney (no se asume la normalidad de la variable a contrastar en ambos grupos) para comprobar si la distribución de partida de ambos grupos es la misma .

(t) significación de la t de Student (la variable a estudiar se comporta como una normal en ambos grupos) para evaluar la diferencia significativa entre las medias de dos grupos

En la Tabla 5 se analizan las diferencias antropométricas de peso e IMC en los diferentes grupos. No existen diferencias significativas en ninguno de los grupos analizados. Sin embargo, los pacientes con malabsorción a los azúcares o depresión tienen peso e IMC más bajos que los que no lo presentan.

2.2 ANÁLISIS COMPARATIVO DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LOS DIFERENTES GRUPOS.

Se realiza un estudio estadístico analizando la relación de la variable densidad mineral ósea con los distintos grupos citados.

Tabla 6. Análisis de la relación entre la densidad mineral ósea (PT) y los distintos grupos.

	DENSIDAD MINERAL ÓSEA	
	Pacientes	Media
SEXO	52	-0,6442
Varón	25	-0,8576
Mujer	27	-0,4467
P_valor	0,287 (U)	
CONSULTA DE ORIGEN	52	-0,6442
Psiqui	27	-0,5185
Gastro	25	-0,7800
P_valor	0,474 (U)	
DEPRESIÓN	52	-0,6442
No	15	-0,8533
Si	37	-0,5595
P_valor	0,389 (U)	
MALABSORCIÓN A LOS AZÚCARES	52	-0,6442
No	13	0,0415
Si	39	-0,8728
P_valor	0,019 (U)	
MALABSORCIÓN A LA LACTOSA	52	-0,6442
No	27	-0,3215
Si	25	-0,9928
P_valor	0,081 (U)	
MALABSORCIÓN A LA FRUCTOSA	52	-0,6442
No	27	-0,3178
Si	25	-0,9968
P_valor	0,057 (U)	
MALABSORCIÓN A LACTOSA Y FRUCTOSA	52	-0,6442
No	27	-0,4341
Si	25	-1,4273
P_valor	0,048 (U)	

Notas: (U) significación la Prueba de Mann-Whitney (no se asume la normalidad de la variable a contrastar en ambos grupos) para comprobar si la distribución de partida de ambos grupos es la misma.

(t) significación de la t de Student (la variable a estudiar se comporta como una normal en ambos grupos) para evaluar la diferencia significativa entre las medias de dos grupos

En la Tabla 6 se analizan las diferencias entre los distintos grupos estudiados y la densidad mineral ósea.

Se comprueba que la densidad ósea en el grupo de pacientes con cualquier malabsorción a los azúcares, es significativamente inferior ($p=0,019$) que en los pacientes que no la padecen. También el valor de la densitometría es menor en el caso de los pacientes que presentan malabsorción a ambos azúcares, lactosa y fructosa al mismo tiempo ($p=0,048$) (Figuras 8 y 9).

La densitometría también es menor cuando existe malabsorción de lactosa o de fructosa por separado (Figuras 10 y 11), aunque sólo aparece como tendencia estadística ($p=0,081$ y $0,057$ respectivamente).

Figura 8. Densidad ósea (PT) medida por densitometría en malabsorción de azúcares (lactosa y/o fructosa)

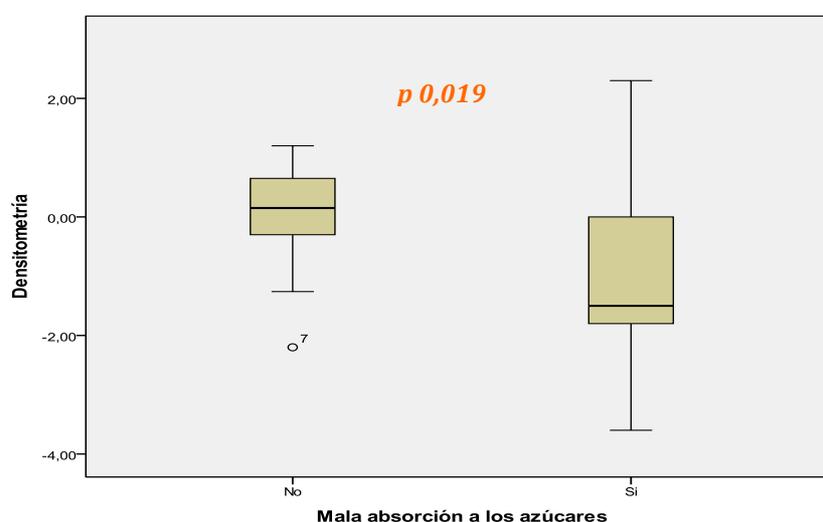


Figura 9. Densidad ósea (PT) en malabsorción a lactosa y fructosa simultáneamente

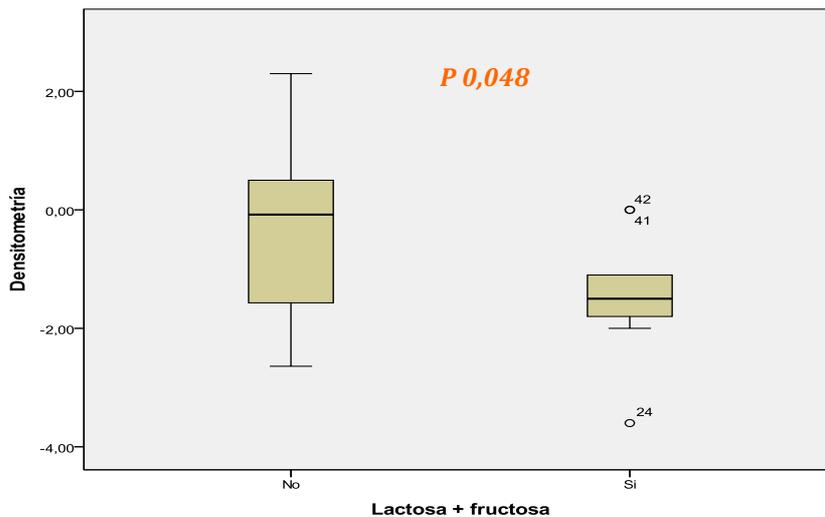


Figura 10. Densidad ósea (PT) en malabsorción a lactosa.

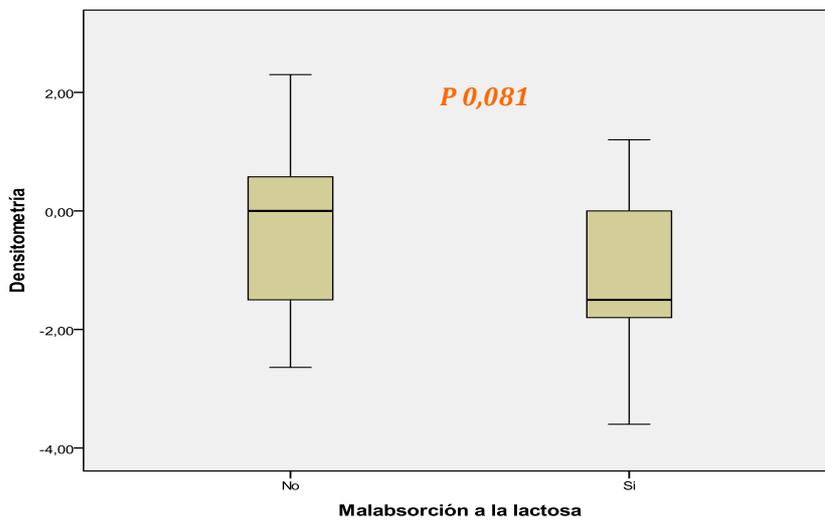
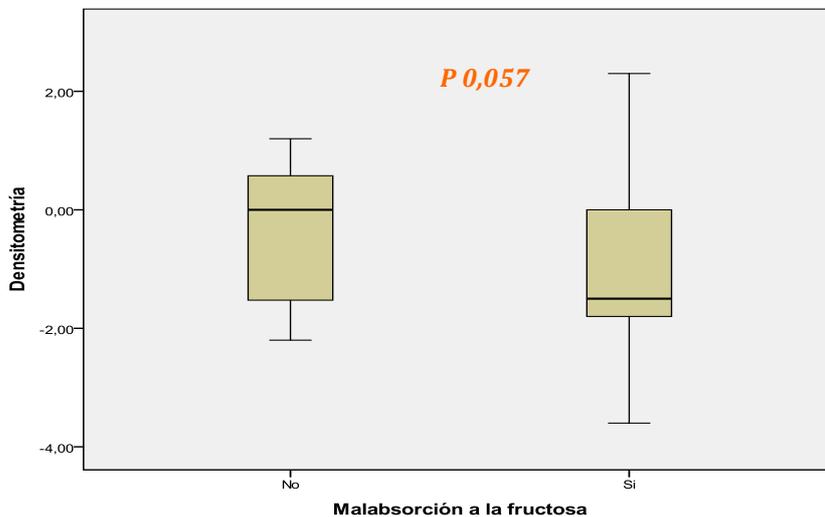


Figura 11. Densidad ósea (PT) en malabsorción a fructosa.



ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA SEGÚN PRESENTEN OSTEOPENIA O NO, ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS.

Se realiza estudio analizando la relación de la osteopenia con los grupos.

Tabla 7. Análisis de la frecuencia de osteopenia en los distintos grupos

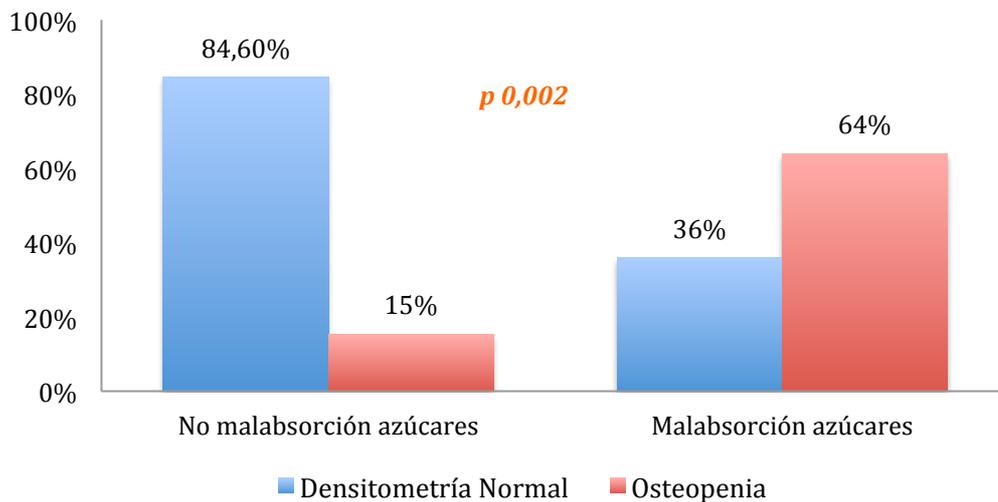
	Número de pacientes			Porcentaje de pacientes	
	Total pacientes	Densitometría normal	Osteopenia	Densitometría normal	Osteopenia
SEXO					
Varon	25	10	15	40,0%	60,0%
Mujer	27	15	12	55,6%	44,4%
P_valor			0,262		
CONSULTA ORIGEN					
Psiqui	27	15	12	55,6%	44,4%
Gastro	25	10	15	40,0%	60,0%
P_valor			0,262		
DEPRESIÓN					
No	15	6	9	40,0%	60,0%
Si	37	19	18	51,4%	48,6%
P_valor			0,458		
MALABSORCIÓN AZÚCARES					
No	13	11	2	84,6%	15,4%
Si	39	14	25	35,9%	64,1%
P_valor			0,002		
MALABSORCIÓN LACTOSA					
No	27	17	10	63,0%	37,0%
Si	25	8	17	32,0%	68,0%
P_valor			0,026		
MALABSORCIÓN FRUCTOSA					
No	27	17	10	63,0%	37,0%
Si	25	8	17	32,0%	68,0%
P_valor			0,026		
MALABSORCIÓN LACTOSA +FRUCTOSA					
No	41	23	18	56,1%	43,9%
Si	11	2	9	18,2%	81,8%
P_valor			0,025		

En la Tabla 7 se compara la existencia de osteopenia en los diferentes grupos estudiados. La osteopenia es independiente del sexo, consulta de origen y la existencia o no de depresión.

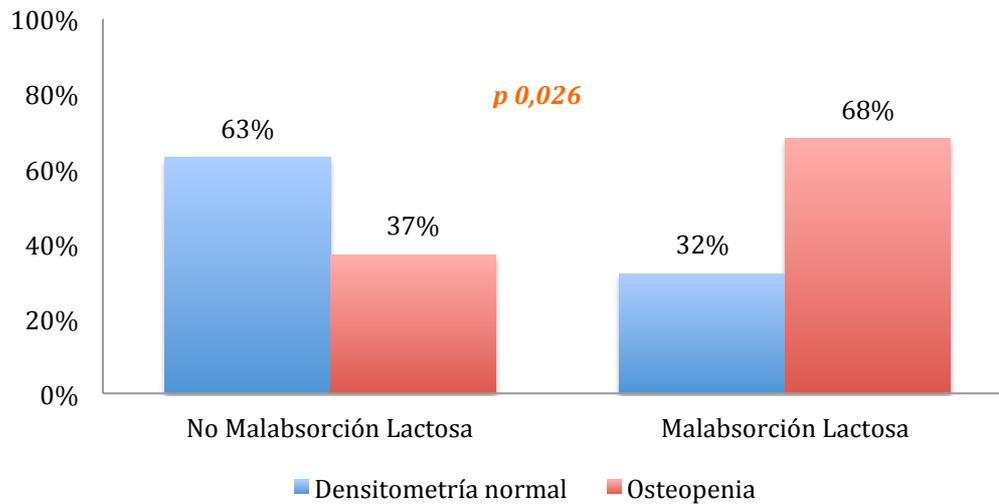
Se observa que es significativamente más frecuente en los grupos de malabsorción a hidratos de carbono en general ($p 0,002$), malabsorción a lactosa ($p 0,026$), a fructosa ($p 0,026$) y a la combinación de ambas ($p 0,025$) (Figuras 12-15). Se puede confirmar que en nuestro estudio, la variable osteopenia sí que se asocia a cualquier tipo de malabsorción.

A continuación se exponen las figuras explicativas de la Tabla 7.

Figura 12. Osteopenia según malabsorción a azúcares (lactosa y/o fructosa)



Se observa que un 64% de pacientes con malabsorción a azúcares presentan osteopenia, frente al 15% en los que no existe tal malabsorción (Figura 12).

Figura 13. Osteopenia según malabsorción a lactosa.

Se observa un 68% de pacientes con malabsorción a lactosa que presentan osteopenia, frente al 37% en los que no la presentan (Figura 13). De la misma manera ocurre en los que presentan malabsorción a fructosa (Figura 14).

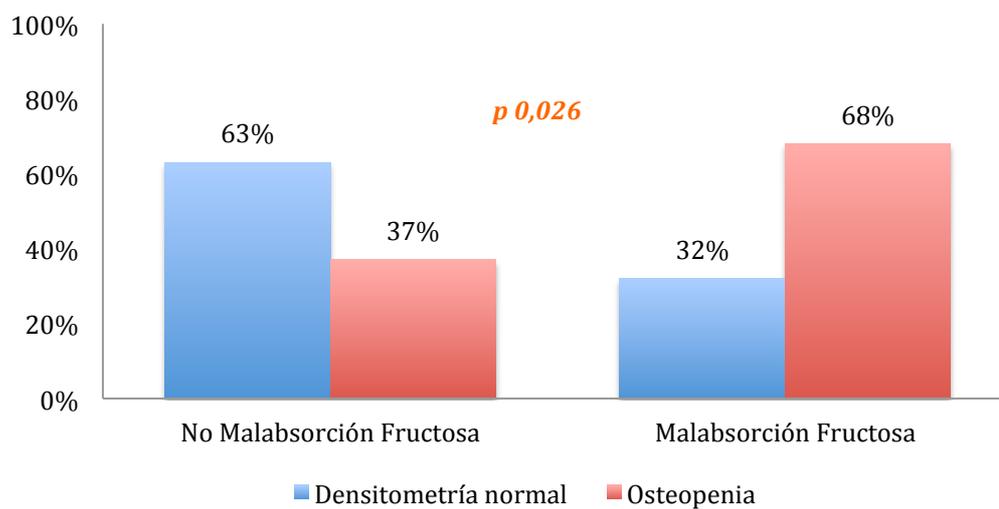
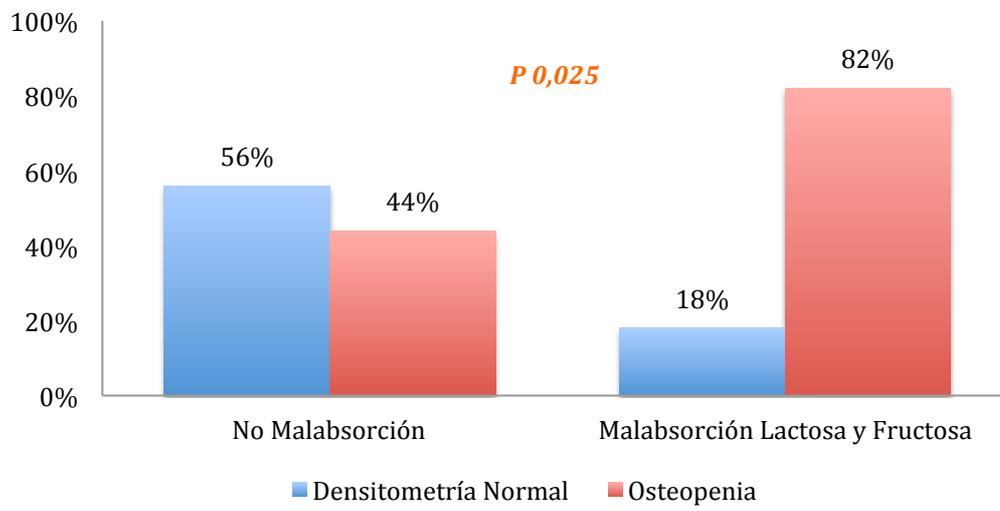
Figura 14. Osteopenia según malabsorción a fructosa.

Figura 15. Osteopenia según malabsorción a lactosa y fructosa.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA ALTERACIÓN ANALÍTICA DE REMODELADO ÓSEO POR GRUPOS.

Se realiza un estudio estadístico analizando la relación de la variable analítica de remodelado óseo con los distintos grupos.

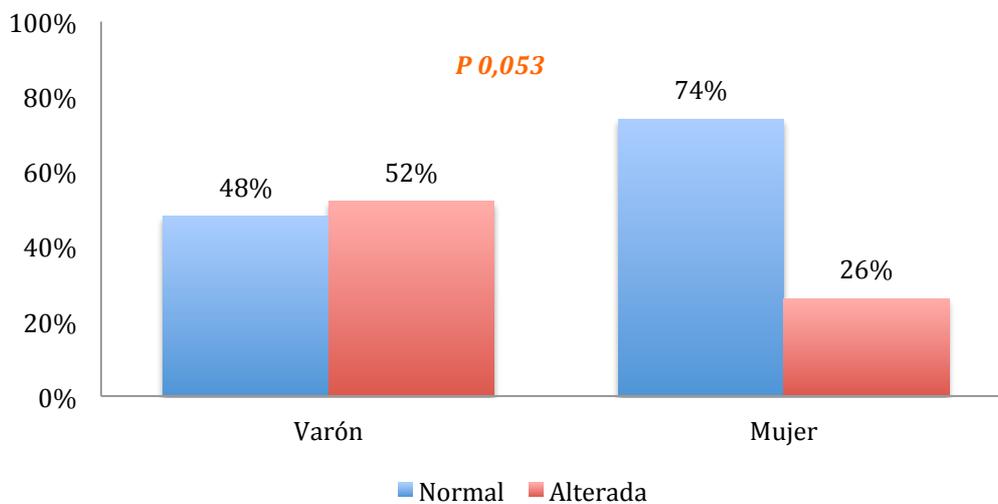
Tabla 8. Análisis comparativo de la alteración analítica de remodelado óseo en los distintos grupos

	Número de pacientes			Porcentaje de pacientes	
	Pacientes	Normal	Alterada	Normal	Alterada
SEXO					
Varon	25	12	13	48,0%	52,0%
Mujer	27	20	7	74,1%	25,9%
P_valor			0,053		
CONSULTA ORIGEN					
Psiqui	27	17	10	63,0%	37,0%
Gastro	25	15	10	60,0%	40,0%
P_valor			0,826		
DEPRESIÓN					
No	15	10	5	66,7%	33,3%
Si	37	22	15	59,5%	40,5%
P_valor			0,628		
MALABSORCIÓN AZÚCARES					
No	13	8	5	61,5%	38,5%
Si	39	24	15	61,5%	38,5%
P_valor			1,000		
MALABSORCIÓN LACTOSA					
No	27	17	10	63,0%	37,0%
Si	25	15	10	60,0%	40,0%
P_valor			0,826		
MALABSORCIÓN FRUCTOSA					
No	27	17	10	63,0%	37,0%
Si	25	15	10	60,0%	40,0%
P_valor			0,826		
MALABSORCIÓN LACTOSA +FRUCTOSA					
No	41	26	15	63,4%	36,6%
Si	11	6	5	54,5%	45,5%
P_valor			0,5913 (*)		

Notas: p -valor de la prueba Chi-cuadrado para contrastar la independencia entre la variable analítica osteoporosis (normal o alterada) y las variables de las filas. (*) Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

En la Tabla 8 no se observa relación en la alteración de la analítica de remodelado óseo con las variables analizadas, excepto al analizar el sexo siendo más frecuente en los varones, existiendo una tendencia estadística ($p=0,053$) (Figura16).

Figura 16. Frecuencia de alteración en la analítica de remodelado óseo según el sexo .



2.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA PRESENCIA DE DEPRESIÓN ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS.

Se realiza un estudio estadístico analizando la relación de la variable depresión en los distintos grupos.

Tabla 9. Análisis comparativo de presencia de depresión entre los distintos grupos

	Número de pacientes			Porcentaje de pacientes	
	Total	No depresión	Sí depresión	No depresión	Sí depresión
SEXO					
Varon	25	7	18	28,0%	72,0%
Mujer	27	8	19	29,6%	70,4%
P_valor			0,897		
MALABSORCIÓN AZÚCARES					
No	13	0	13	0,0%	100,0%
Si	39	15	24	38,5%	61,5%
P_valor			0,008		
MALABSORCIÓN LACTOSA					
No	27	4	23	14,8%	85,2%
Si	25	11	14	44,0%	56,0%
P_valor			0,020		
MALABSORCIÓN FRUCTOSA					
No	27	8	19	29,6%	70,4%
Si	25	7	18	28,0%	72,0%
P_valor			0,897		

Notas:

p_valor de la prueba Chi-cuadrado para contrastar la independencia entre depresión y las variables de las filas.

La relación de dependencia entre la depresión y el grupo de pacientes que no presentan malabsorción a la lactosa es debido a que los pacientes sin malabsorción de azúcares provienen de las consultas de psiquiatría (Tabla 9).

Sin embargo, existe un 61% de pacientes con depresión que presentan malabsorción a azúcares (Figura 17). Y a la inversa, los pacientes con malabsorción a lactosa presentan depresión en un 56% y a la fructosa un 72% (Figura 18).

Figura 17. Depresión según malabsorción a lactosa.

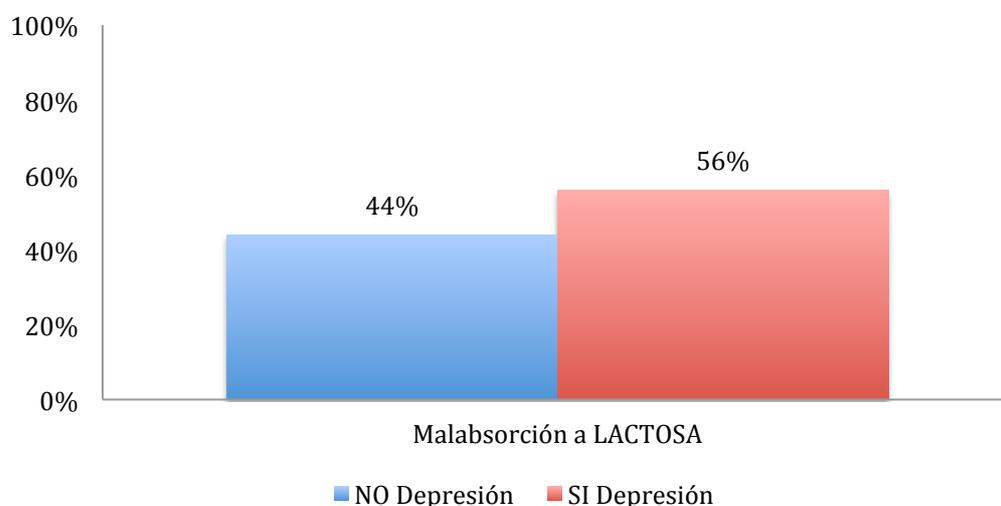
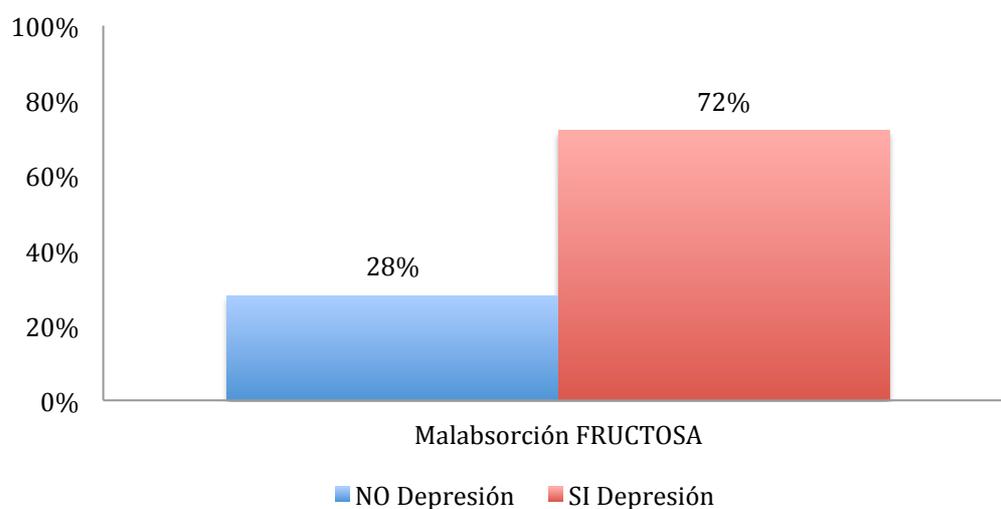


Figura 18. Depresión según malabsorción a fructosa.



2.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE SEROTONINA EN LOS DIFERENTES GRUPOS.

Se realiza un estudio estadístico analizando la relación de la variable analítica serotonina entre los distintos grupos.

Tabla 10. Análisis comparativo de los niveles de serotonina (nmol serot/10⁹Pla_q) entre los distintos grupos

	Pacientes	Media
SEXO		
Varon	25	1,8988
Mujer	27	1,9189
P_valor		0,985 (U)
CONSULTA DE ORIGEN		
Psiqui	27	1,7941
Gastro	25	2,0336
P_valor		0,434 (t)
DEPRESIÓN		
No	15	2,4747
Si	37	1,6800
P_valor		0,012 (U)
MALABSORCIÓN AZÚCARES		
No	13	2,2669
Si	39	1,7900
P_valor		0,156 (U)
MALABSORCIÓN A LACTOSA		
No	27	1,7415
Si	25	2,0904
P_valor		0,222 (U)
MALABSORCIÓN A FRUCTOSA		
No	27	2,1319
Si	25	1,6688
P_valor		0,128 (U)

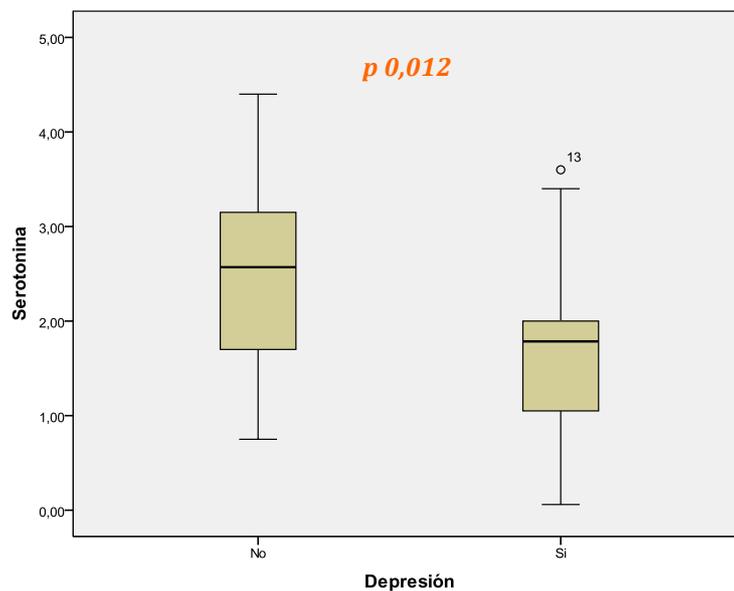
Notas:

(U) significación la Prueba de Mann-Whitney (no se asume la normalidad de la variable a contrastar en ambos grupos) para comprobar si la distribución de partida de ambos grupos es la misma.

(t) significación de la t de Student (la variable a estudiar se comporta como una normal en ambos grupos) para evaluar la diferencia significativa entre las medias de dos grupos.

En la Tabla 10 se observa que el valor de la serotonina se distribuye de manera distinta en el caso de los pacientes que padecen depresión, cuyo valor es significativamente menor en este grupo de pacientes que en los pacientes que no la padecen ($p=0,012$) (Figura 19).

Figura 19. Distribución de los niveles séricos de serotonina (nmol serot/ 10^9 Pla_q) según la existencia de depresión



2.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TRIPTÓFANO EN LOS DIFERENTES GRUPOS.

Análisis de la relación de la variable analítica triptófano en los distintos grupos.

Tabla 11. Análisis comparativo de los niveles de triptófano (nmol/l) entre los distintos grupos

	Pacientes	Media
SEXO		
Varón	25	49,4000
Mujer	27	45,6667
P_valor		0,046 (t)
CONSULTA DE ORIGEN		
Psiqui	27	48,3333
Gastro	25	46,5200
P_valor		0,341 (t)
DEPRESIÓN		
No	15	46,6667
Si	37	47,7838
P_valor		0,596 (t)
MALABSORCIÓN A AZÚCARES		
No	13	46,0769
Si	39	47,9231
P_valor		0,286 (t)
MALABSORCIÓN A LACTOSA		
No	27	46,5926
Si	25	48,4000
P_valor		0,355 (t)
MALABSORCIÓN A FRUCTOSA		
No	27	47,0741
Si	25	47,8800
P_valor		0,673 (t)
MALABSORCIÓN A LACTOSA Y FRUCTOSA		
No	41	47,0732
Si	11	48,9091
P_valor		0,593 (t)

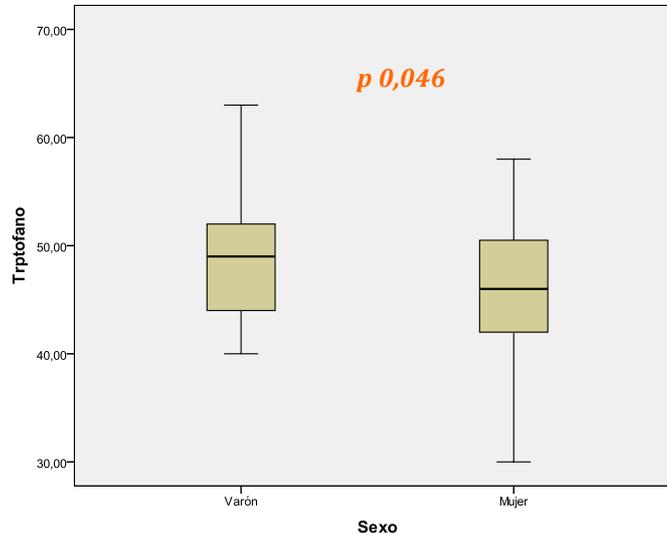
Notas:

(U) significación Prueba de Mann-Whitney para comprobar si la distribución de partida de ambos grupos es la misma.

(t) significación de t de Student para evaluar diferencias significativa entre medias de dos grupos

En la Tabla 11 solo se observan diferencias estadísticamente significativas en el valor del triptófano entre varones y mujeres ($p=0,046$). (Figura 20)

Figura 20. Distribución de los niveles de triptófano (nmol/l) según sexo



Aunque los valores de triptófano no muestran diferencias significativas entre los diferentes grupos de malabsorción a los azúcares, la dispersión de esta variable es mucho mayor en aquellos pacientes con malabsorción, fundamentalmente a la lactosa, como se representa en las figuras 21-23.

Figura 21. Distribución de los niveles de triptófano (nmol/l) según malabsorción a azúcares (Lactosa y/o fructosa)

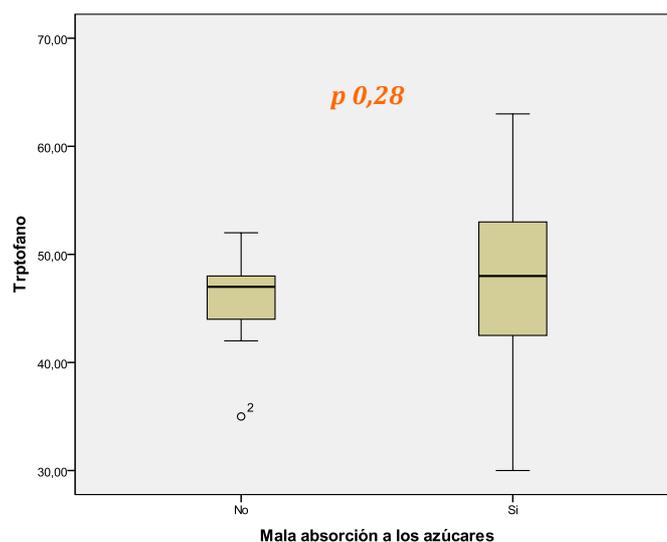


Figura 22. Distribución de los niveles de triptófano (nmol/l) según malabsorción a lactosa.

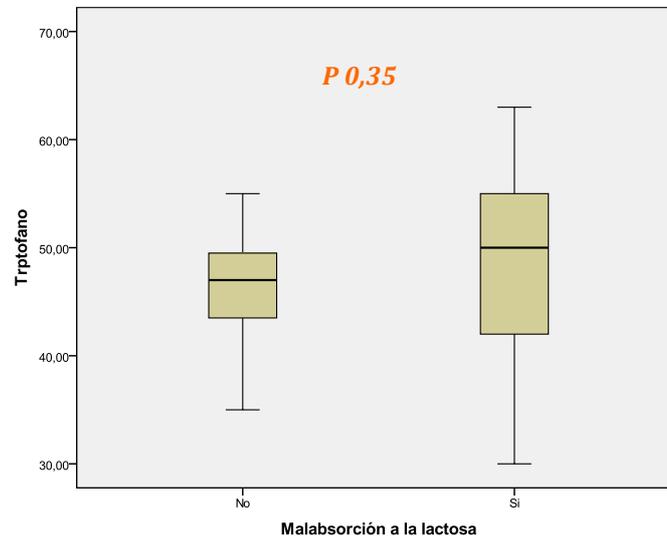
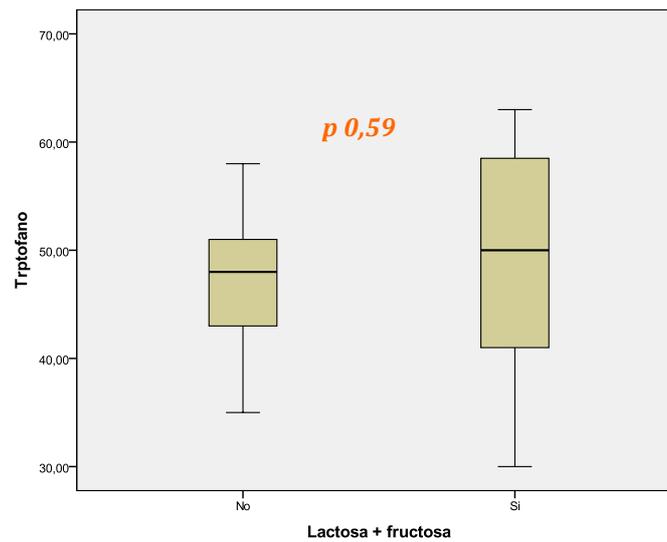


Figura 23. Distribución de triptófano según malabsorción a lactosa y fructosa simultáneamente.



2.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA MALABSORCIÓN A AZÚCARES (LACTOSA, FRUCTOSA O AMBAS) EN LOS DIFERENTES GRUPOS.

En las Tablas 12-15 aparecen los resultados de las diferencias en la incidencia de malabsorción en los diferentes grupos. En ellas no se encuentran diferencias significativas salvo en la menor prevalencia de depresión entre los pacientes diagnosticados en la consulta de gastroenterología. Este dato es obvio dado el origen y características de la muestra.

Sin embargo en las Tablas 13-14 y Figura 24 se comprueba que en los pacientes con depresión, un 37,8% presentan malabsorción a lactosa y un 48,6% a fructosa, con porcentajes más elevados de lo esperable para la población general. En la Tabla 15 se observa un 21% de pacientes depresivos que presentan malabsorción a ambos azúcares con resultados casi similares a los obtenidos desde la consulta de gastroenterología donde todos debían de tener malabsorción a algún hidrato de carbono.

Tabla 12. Análisis comparativo de la malabsorción a azúcares (lactosa y/o fructosa) en los distintos grupos.

	Número de pacientes			Porcentaje de pacientes	
	Pacientes	No malabsorción azúcares	Sí malabsorción azúcares	No malabsorción	Sí malabsorción
SEXO					
Varón	25	6	19	24,0%	76,0%
Mujer	27	7	20	25,9%	74,1%
P_valor			0,873		
DEPRESIÓN					
No	15	0	15	0,0%	100,0%
Si	37	13	24	35,1%	64,9%
P_valor			0,008		

Notas:

p_valor de la prueba Chi-cuadrado para contrastar la independencia entre la variable malabsorción a los azúcares y las variables de las filas.

Tabla 13. Análisis comparativo de la malabsorción lactosa en los distintos grupos.

	Número de pacientes			Porcentaje de pacientes	
	Pacientes	No malabsorción lactosa	Sí malabsorción lactosa	No malabsorción lactosa	Sí malabsorción lactosa
SEXO					
Varón	25	15	10	60,0%	40,0%
Mujer	27	12	15	44,4%	55,6%
P_valor	0,262				
CONSULTA ORIGEN					
Psiqui	27	20	7	74,1%	25,9%
Gastro	25	7	18	28,0%	72,0%
P_valor	0,001				
DEPRESIÓN					
No	15	4	11	26,7%	73,3%
Si	37	23	14	62,2%	37,8%
P_valor	0,020				

Notas:

p_valor Chi-cuadrado para contrastar la independencia entre malabsorción a la lactosa y las variables de las filas.

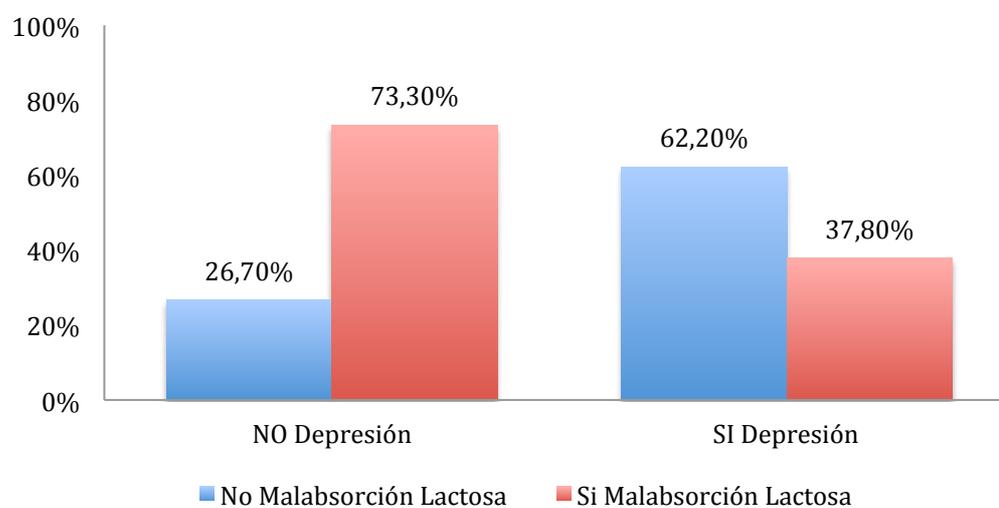
Figura 24. Distribución de malabsorción a lactosa según la presencia de depresión.

Tabla 14. Análisis comparativo de la malabsorción a fructosa en los distintos grupos.

	Número de pacientes		Porcentaje de pacientes		
	Total pacientes	No malabsorción a fructosa	Sí malabsorción a fructosa	No malabsorción a fructosa	
SEXO					
Varón	25	10	15	40,0%	60,0%
Mujer	27	17	10	63,0%	37,0%
P_valor					0,098
CONSULTA ORIGEN					
Psiqui	27	15	12	55,6%	44,4%
Gastro	25	12	13	48,0%	52,0%
P_valor					0,297
DEPRESIÓN					
No	15	8	7	53,3%	46,7%
Si	37	19	18	51,4%	48,6%
P_valor					0,897

Notas:

p_valor de la prueba Chi-cuadrado para contrastar la independencia entre la variable malabsorción a la lactosa y fructosa y las variables de las filas.

Tabla 15. Análisis comparativo de la malabsorción a lactosa y fructosa en los distintos grupos.

	Número de pacientes			Porcentaje de pacientes	
	Pacientes	No malabsorción	Sí malabsorción	No malabsorción	Sí malabsorción
SEXO					
Varón	25	19	6	76,0%	24,0%
Mujer	27	22	5	81,5%	18,5%
P_valor			0,629		
CONSULTA ORIGEN					
Psiqui	27	22	5	81,5%	18,5%
Gastro	25	19	6	76,0%	24,0%
P_valor			0,629		
DEPRESIÓN					
No	15	12	3	80,0%	20,0%
Si	37	29	8	78,4%	21,6%
P_valor			0,897		

Notas:

p_valor de la prueba Chi-cuadrado para contrastar la independencia entre la variable malabsorción a la lactosa y fructosa y las variables de las filas.

3. ANÁLISIS COMPARATIVO MÚLTIPLE

Una vez analizadas las relaciones de las variables entre en los distintos grupos estudiados, y en base a los resultados significativos, se realizan las hipótesis se desarrollaran a continuación.

3.1 SEROTONINA

3.1.1 Grupo procedente de la consulta de Gastroenterología

Se analizan los niveles de serotonina en el grupo de pacientes que provienen de las consultas de gastroenterología (todos con malabsorción a azúcares) y se relaciona con el estado depresivo, para ver si en pacientes con malabsorción y depresión los niveles de serotonina son diferentes a los que no están deprimidos.

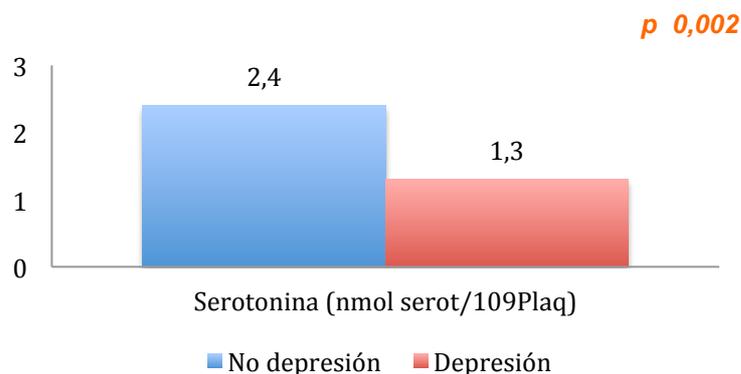
3.1.1.1 Hipótesis: *En los pacientes del grupo Gastro (malabsorción a cualquier azúcar) la serotonina es inferior en aquellos que presentan depresión.*

Dicha hipótesis se demuestra en las Tabla 16 y en la Figura 25, siendo la serotonina significativamente inferior en pacientes deprimidos del grupo Gastro (p 0,002).

Tabla 16. Estadísticos para niveles de serotonina (nmol serot/109Pla_q) según estado depresivo en pacientes del grupo Gastro.

Serotonina		N	Media	DE	p_valor
Depresión	no	15	2,47	1,03	0,002
	si	10	1,37	0,46	

Figura 25. Niveles de serotonina según estado depresivo en el grupo de Gastro



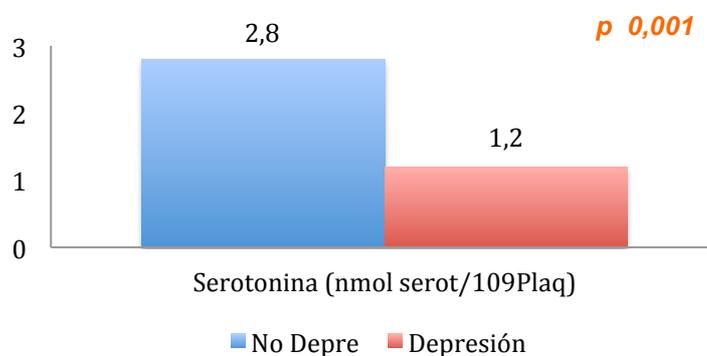
3.1.1.2. Hipótesis: En los pacientes de grupo de gastroenterología que presentan malabsorción a lactosa la serotonina es menor en los pacientes con depresión.

Esta hipótesis también se demuestra en la Tabla 17 y la Figura 26, siendo la serotonina significativamente inferior en los pacientes deprimidos del grupo de gastroenterología que presentan malabsorción a lactosa (p 0,001).

Tabla 17. Estadísticos para niveles de serotonina (nmol serot/109Plaq) según esta depresivo en pacientes del grupo Gastro con malabsorción a lactosa.

Serotonina	N	Media	DE	p_valor
no	11	2,80	0,91	
si	7	1,25	0,45	0,001

Fig 26. Niveles de serotonina según estado depresivo en el grupo de Gastro con malabsorción a lactosa.



3.1.1.3 Hipótesis: En los pacientes de grupo de Gastro que presentan malabsorción a la fructosa la serotonina es menor en los pacientes con depresión.

En esta hipótesis no se puede afirmar estadísticamente (Tabla 18).

Tabla 18. Estadísticos para niveles de serotonina (nmol serot/109Plaq) según presenten depresión en pacientes del grupo Gastro. con malabsorción a fructosa.

Serotonina		N	Media	DE	p_valor
Depresión	no	7	2,22	1,12	0,167
	si	6	1,52	0,37	

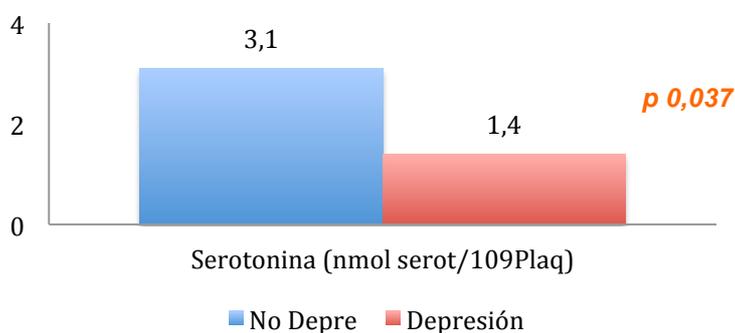
3.1.1.4 Hipótesis: *En los pacientes de grupo de Gastro que presentan malabsorción a la fructosa y lactosa simultáneamente la serotonina es menor en los pacientes con depresión.*

En la Tabla 19 y la Figura 27 se puede comprobar que las diferencias son grandes, pero la muestra es muy pequeña, 3 pacientes en cada grupo. El test no paramétrico de la U da un p_valor de 0,05 con lo que se podría decir que son significativamente menores en los pacientes con depresión, pero con la limitación de una muestra insuficiente .

Tabla 19. Estadísticos para niveles de serotonina (nmol serot/109Plaq) según presenten depresión en pacientes del grupo Gastro con malabsorción a lactosa y fructosa simultáneamente

Serotonina	N	Media	DE	p_valor
Depresión no	3	3,10	0,88	
Depresión si	3	1,40	0,36	0,037

Fig 27. Niveles de serotonina según estado depresivo en el grupo de Gastro con malabsorción a lactosa y fructosa simultáneamente.



3.1.2 Grupo procedente de la consulta de Psiquiatría

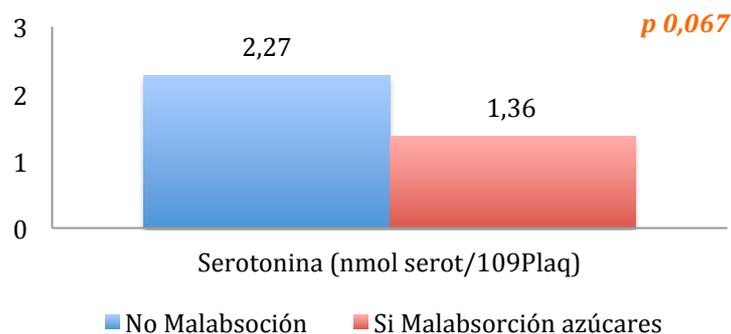
3.1.2.1. Hipótesis: En los pacientes con depresión, los niveles séricos de serotonina son menores en los que presentan malabsorción a lactosa y/o fructosa.

Podemos afirmar que existe una tendencia estadística ($p=0,067$) que permitiría aceptar la hipótesis: En los pacientes que presentan depresión los niveles de serotonina tienden a ser menores en los que además tienen malabsorción a azúcares. (Figura 28 y Tabla 20).

Tabla 20. Estadísticos de contraste: Test no paramétrico U de Mann-Whitney.

	Serotonina (nmol serot/109PlaQ)
U de Mann-Whitney	53,500
W de Wilcoxon	158,500
Z	-1,830
Sig. asintót. (bilateral)	0,067

Figura28. Niveles de serotonina en pacientes con depresión (grupo Psiqui) según presenten malabsorción a azúcares.



3.1.3 Ambos grupos de origen juntos.

Se divide a la población en dos grupos, los que tienen malabsorción a los azúcares y además están deprimidos, y el resto de pacientes (Tabla 21).

Tabla 21. Población según presenten depresión y/o malabsorción a azúcares

		Depresión		
		no	si	Total
Malabsorción a los azúcares	No	0	13	13
	Si	15	24	39
	Total	15	37	52

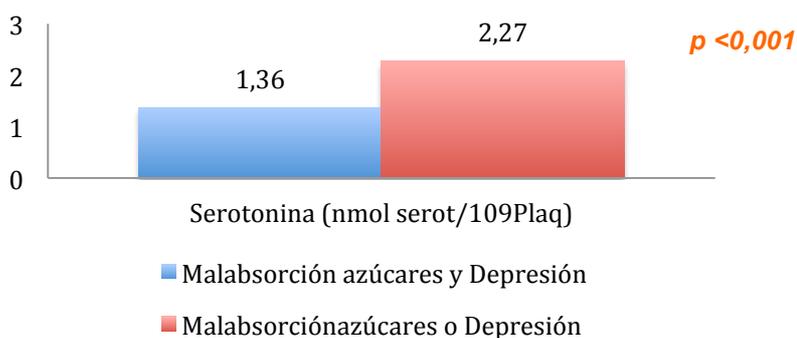
3.1.3.1 Hipótesis: Los pacientes con depresión y malabsorción a los azúcares, los niveles séricos de serotonina son menores que en los que tienen sólo depresión o solo malabsorción.

Dicha hipótesis se demuestra ($p < 0,001$) en las Tabla 22 y en la Figura 29, siendo la serotonina significativamente inferior en pacientes que presentan depresión y además malabsorción a hidratos de carbono que en el resto.

Tabla 22. Estadísticos para niveles de serotonina (nmol serot/109Plaq) según presenten depresión y malabsorción, y el resto de pacientes.

Serotonina	N	Media	DE	p_valor
Depresión no	28	2,37	0,97	
Depresión si	24	1,36	0,96	<0,001

Figura29. Niveles de serotonina en pacientes con depresión y malabsorción azúcares comparado con el resto de la muestra.



3.2 TRIPTÓFANO

3.2.1 Grupo procedente de la consulta de Gastroenterología

Se analizan los niveles de triptófano en el grupo de pacientes que proviene de las consultas de gastroenterología (todos con malabsorción a azúcares) y se relaciona con el estado depresivo, para ver si en pacientes con malabsorción y depresión los niveles de triptófano son diferentes a los que no están deprimidos.

3.2.1.1 Hipótesis: *En los pacientes del grupo Gastro (malabsorción lactosa y/o fructosa) los niveles séricos de triptófano son inferiores en los que presentan depresión.*

No se puede demostrar la hipótesis como queda reflejado en la Tabla 23.

Tabla 23. Estadísticos de grupo para niveles de triptófano (nmol/l) según presenten depresión en el grupo Gastro.

	Triptófano	N	Media	DE	p_valor
Depresión	no	15	46,66	6,84	0,90
	si	10	46,30	7,93	

3.2.2 Grupo procedente de la consulta de Psiquiatría

Se analizan los niveles de triptófano en el grupo de pacientes que proviene de las consultas de psiquiatría (todos con depresión) y se relaciona con la malabsorción de azúcares, para ver si en pacientes con depresión y malabsorción los niveles de triptófano son diferentes a los que no tienen malabsorción.

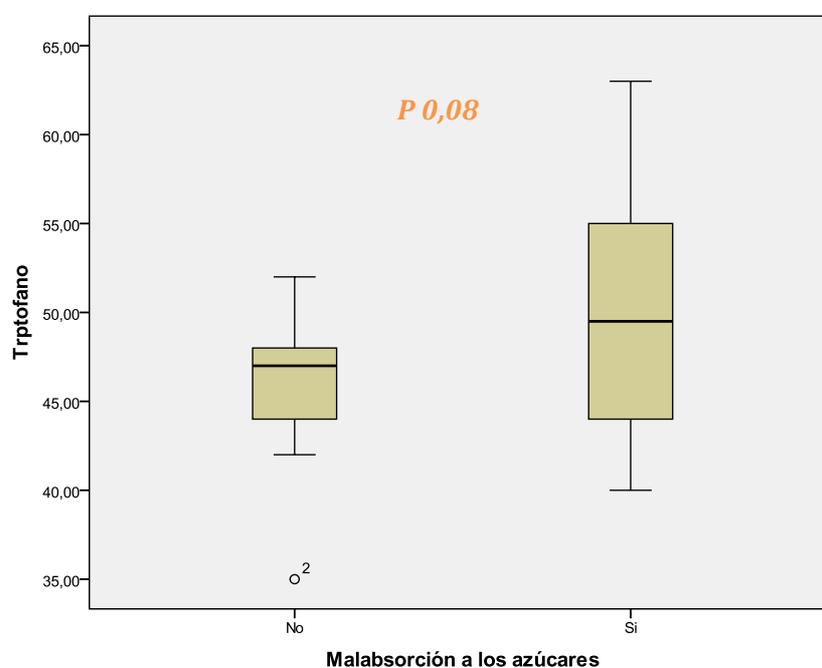
3.2.2.1 Hipótesis: En los pacientes del grupo Psiqui los niveles séricos de triptófano son inferiores en los que presentan malabsorción.

Los niveles de triptófano son distintos para los pacientes del grupo de psiquiatría cuando existe malabsorción a los azúcares aunque sólo aparece como tendencia estadística ($p = 0,08$). (Tabla 24 y Figura 30).

Tabla 24. Estadísticos de grupo para niveles de triptófano (nmol/l) según presenten malabsorción en el grupo Psiqui.

	Triptófano	N	Media	DE	p_valor
Malabsorción	no	13	46,06	4,40	0,08
	si	14	50,40	7,45	

Figura 30. Niveles de triptófano (nmol/l) en el grupo de Psiqui según presenten malabsorción a azúcares o no.



3.2.3 Ambos grupos de origen juntos.

Se divide a la población en dos grupos, los que tienen malabsorción a los azúcares y además están deprimidos, y el resto de pacientes (Tabla 21).

3.2.3.1 Hipótesis: *Los pacientes con depresión y malabsorción a los azúcares, los niveles séricos de triptófano son menores que en los que tienen sólo depresión o solo malabsorción.*

Dicha hipótesis no puede ser demostrada con un p-valor de 0,22. (Tabla 25).

Tabla 25. Estadísticos para niveles de triptófano (nmol/l) según presenten depresión y malabsorción, y el resto de pacientes.

Triptófano		N	Media	DE	p_valor
Malabsorción	no	28	46,39	5,70	0,22
y depresión	si	24	48,70	7,75	

3.3 DENSIDAD MINERAL ÓSEA

3.3.1. Grupo procedente de la consulta de Gastroenterología

Se analizan los resultados de la densidad mineral ósea en el grupo de pacientes que provienen de las consultas de gastroenterología (todos con malabsorción a azúcares) y se relaciona con el estado depresivo, para ver si en pacientes con malabsorción y depresión sus puntuaciones en la densitometría son diferentes a los que no están deprimidos

3.3.1.1. Hipótesis: *En los pacientes del grupo Gastro (malabsorción a lactosa y/o fructosa), la densidad mineral ósea es menor en los que presentan depresión.*

No se puede demostrar dicha hipótesis como queda reflejado en la Tabla 26.

Tabla 26. Estadísticos para puntuación z-score en la densidad ósea según presenten depresión en el grupo Gastro.

Depresión		N	Media	DE	p_valor
Densidad ósea	no	15	-0,85	1,01	0,67
	si	10	-0,67	1,14	

3.3.1.2.Hipotesis: En los pacientes del grupo Gastro con malabsorción a la lactosa, la densidad mineral ósea es menor en los que presentan depresión

No se puede demostrar dicha hipótesis como queda reflejado en la Tabla 27.

Tabla 27. Estadísticos para puntuación típica en la densidad ósea según presenten depresión en el grupo Gastro.

Depresión		N	Media	DE	p_valor
Densidad ósea	no	11	-0,72	1,08	0,74
	si	7	-0,90	1,09	

Se realizan hipótesis con los grupos anteriores sin obtener resultados significativos. En la hipótesis de pacientes del grupo Gastro con malabsorción a fructosa no se puede demostrar que en los que padecen depresión la densidad mineral ósea sea diferente que los que no la presenten (p 0,91). Lo mismo ocurre en los pacientes que presentan malabsorción a lactosa y fructosa al mismo tiempo (p 0,41).

3.3.2. Grupo procedente de la consulta de Psiquiatría

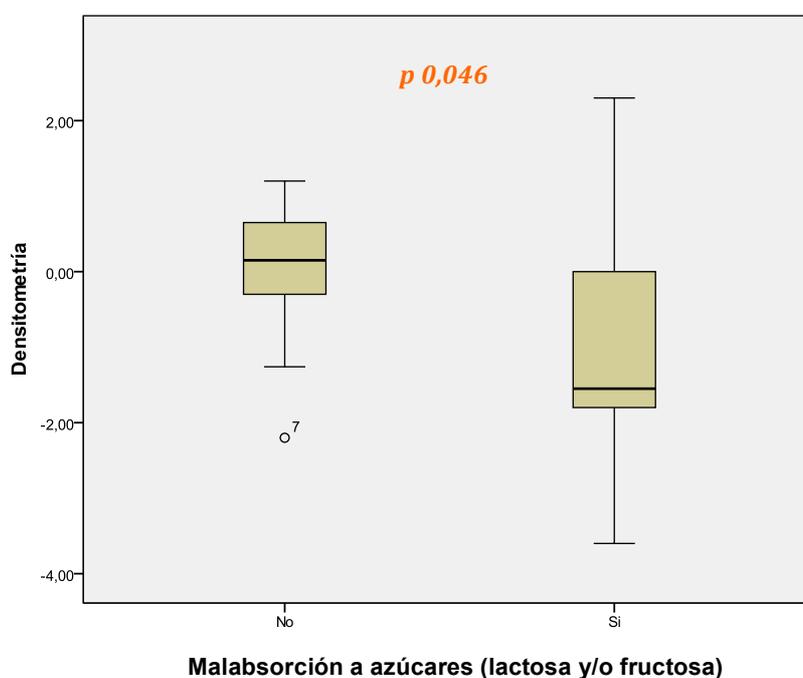
3.3.2.1 Hipotesis: En los pacientes con depresión (grupo Psiqui) la densidad mineral ósea es menor en los que tienen malabsorción a los azúcares (lactosa y/o fructosa).

Dicha hipótesis se demuestra (p 0,046) en las Tabla 28 y en la Figura 31, siendo la densidad mineral ósea significativamente inferior en pacientes con depresión del grupo Psiqui que presentan malabsorción a hidratos de carbono.

Tabla 28. Estadísticos para puntuación z-score en la densidad ósea en pacientes con depresión (Psiqui) según presenten malabsorción a azúcares.

Densidad ósea	N	Media	DE	p_valor
Malabsorción azúcares no	13	0,04	0,95	
si	14	-1,03	1,60	0,046

Figura31. Puntuación z-score en la densidad ósea en pacientes con depresión (Psiqui) según presenten malabsorción a azúcares.



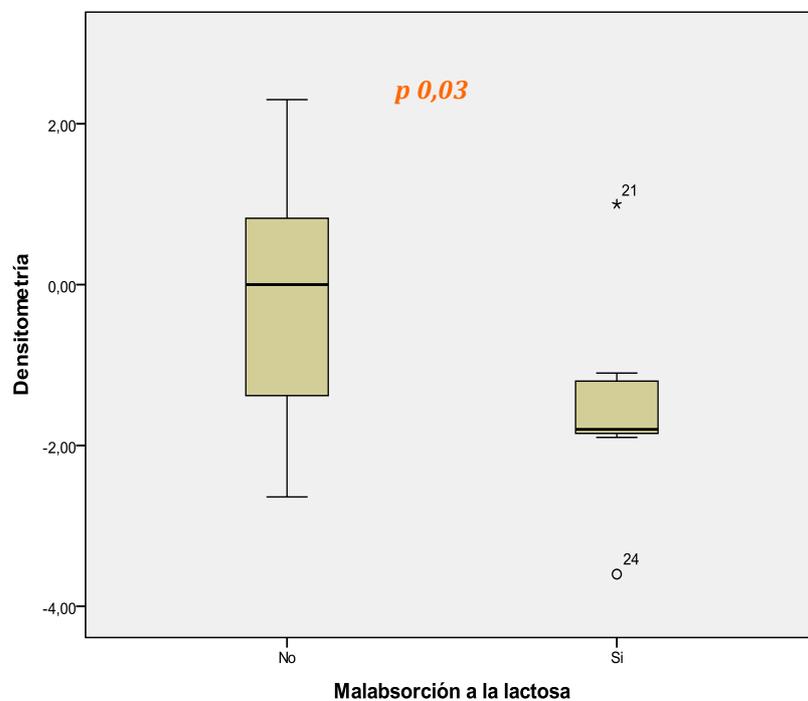
3.3.2.2 Hipotesis: *En los pacientes con depresión (grupo Psiqui) la densidad mineral ósea es menor en los que tienen malabsorción a lactosa.*

La Tabla 29 y la Figura 32 apoyan la hipótesis de que la densitometría es menor en los pacientes de psiquiatría con malabsorción a la lactosa.

Tabla 29. Estadísticos para puntuación z-score en la densidad ósea en pacientes con depresión (Psiqui) según presenten malabsorción a lactosa.

Densidad ósea	N	Media	DE	p_valor
Malabsorción a lactosa no	20	-0,17	1,30	
Malabsorción a lactosa si	7	-1,50	1,36	0,03

Figura32. Puntuación z-score en la densidad ósea en pacientes con depresión (Psiqui) según presenten malabsorción a lactosa



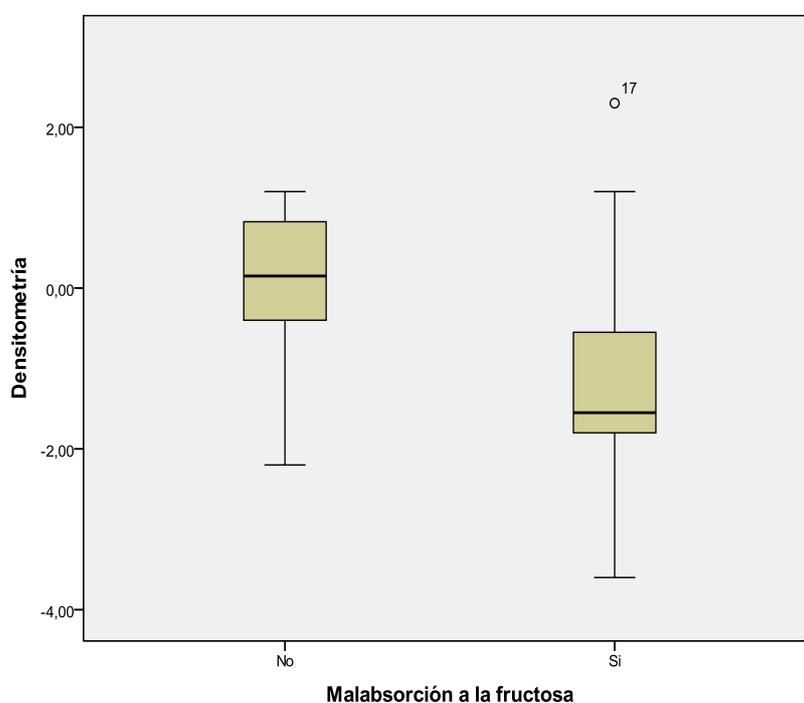
3.3.2.3 Hipotesis: *En los pacientes con depresión (grupo Psiqui) la densidad mineral ósea es menor en los que tienen malabsorción a fructosa.*

La Tabla 30 y la Figura 33 apoyan la hipótesis de que la densitometría es menor en los pacientes de psiquiatría con malabsorción a la fructosa ($p=0,04$).

Tabla 30. Estadísticos para puntuación z-score en la densidad ósea en pacientes con depresión (Psiqui) según presenten malabsorción a fructosa.

Densidad ósea	N	Media	DE	p_valor
Malabsorción no	15	-0,02	1,05	
a fructosa si	12	-1,13	1,61	0,04

Figura33. Puntuación z-score en la densidad ósea en pacientes con depresión (Psiqui) según presenten malabsorción a fructosa



3.3.3. Ambos grupo juntos

3.3.3.1. Hipotesis: *En los pacientes con depresión y malabsorción a los azúcares la densidad mineral ósea es menor que en aquellos que o tienen solo depresión o solo malabsorción.*

No se puede aceptar la hipótesis con un valor p de 0,201 (Tabla 31).

Tabla 31. Estadísticos para puntuación z-score en la densidad ósea en pacientes con depresión (Psiqui) según presenten malabsorción a lactosa.

Densidad ósea		N	Media	DE	p_valor
Malabsorción a azúcares y depresión	no	28	-0,43	1,07	0,201
	si	24	-0,88	1,41	

DISCUSIÓN

DISCUSION

El presente trabajo relaciona una patología tan prevalente como la malabsorción a hidratos de carbono con otras también frecuentes como la depresión y la osteopenia, ampliando así la patología asociada a la malabsorción de azúcares.

La malabsorción de hidratos de carbono y el síndrome clínico que originan, son patologías con alta prevalencia en nuestra población infanto-juvenil, en especial a lactosa y a fructosa. Forman parte de las consultas más frecuentes de la especialidad de gastroenterología pediátrica. La malabsorción a lactosa y/o fructosa originan un síndrome clínico denominado intolerancia a lactosa y/o fructosa caracterizado por diarrea osmótica que suele acompañarse de flatulencia e intensa meteorización, distensión y dolor abdominal, todo ello dando lugar a una diarrea explosiva en la mayor parte de los casos.

Los adolescentes que presentan esta sintomatología, con frecuencia no suelen consultar al especialista por temor o vergüenza, por lo que pueden pasar mucho tiempo sufriendo las consecuencias antes de ser diagnosticados. Probablemente debido a esto, es frecuente observar en estos pacientes una tendencia a la apatía o tristeza, que fue lo que motivó el inicio de este estudio. Además debido a que la ingesta de lactosa o fructosa les produce dolor abdominal y diarrea, suelen llevar dietas restrictivas, la mayor parte con exclusión de la leche, lo que puede dar lugar a consecuencias como la falta de mineralización ósea en una edad donde es fundamental la adquisición de un buen pico de masa ósea.

Existen trabajos en la literatura científica que relacionan la malabsorción a lactosa y fructosa con la depresión (Ledochowski et al⁸⁵⁻⁹). El mecanismo fisiopatológico se basaría, según los autores, en la formación de complejos entre el azúcar no absorbido y el triptófano, que es el precursor de la serotonina, lo que incidiría negativamente en la absorción de dicho aminoácido y a su vez en la formación de la serotonina, implicada en los trastornos depresivos.

Por todo lo comentado previamente, el presente trabajo intenta establecer un vínculo entre malabsorción a lactosa y/o fructosa, depresión y osteopenia en población adolescente. El estudio demuestra una mayor prevalencia de trastornos depresivos en pacientes adolescentes con intolerancia a lactosa y/o fructosa que en la población general. Además, se ha podido comprobar como influyen la depresión y la malabsorción de hidratos de carbono en la densidad mineral ósea de manera negativa, en una edad donde es muy importante adquirir un pico de masa ósea adecuado.

Se añaden a todas las consecuencias descritas de malabsorción de hidratos de carbono otras dos más, todavía desconocidas sus relaciones para la mayoría de los clínicos, como son la depresión y la osteopenia, siendo de vital importancia su detección en la población adolescente.

Todo ello hace que sea imprescindible investigar desde las consultas de gastroenterología, estados depresivos en pacientes adolescentes que aquejen de intolerancia a estos azúcares, así como la realización de densitometrías en los que ambos procesos coexistan, dado el elevado porcentaje de osteopenia en estos pacientes. Todo ello mejorará el manejo y el estado clínico de los adolescentes que presenten esta patología.

La principal limitación de el presente trabajo es el bajo numero de pacientes. Aunque los resultados son significativos en muchos supuestos, hay resultados que solo muestran una tendencia estadística que podría ser significativa si se aumentara el número de la muestra estudiada.

A continuación se van a discutir por apartados los aspectos metodológicos y los aspectos más destacables de los resultados y las conclusiones obtenidas del estudio.

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Originariamente el proyecto contaba con incluir un mínimo de 100 pacientes por grupo que se adaptasen a los criterios de inclusión y exclusión expuestos

en el proyecto original. El objetivo era investigar la relación entre el estado depresivo en pacientes con malabsorción de azúcares y, de manera inversa, investigar en pacientes depresivos si presentaban malabsorción, así como estudiar la mineralización ósea en todos los pacientes.

Varias han sido las causas que han hecho imposible alcanzar este número de pacientes. Al poco de iniciar el estudio, entro en vigor una racionalización de recursos hospitalarios que hicieron más rigurosa la distribución por zonas de los pacientes, con lo que el flujo con el que se inició fue sensiblemente menor. Se emprendieron una serie de acciones encaminadas a resolver el problema. A través de la Subdirección del Hospital Sant Joan de Deu se contactó con los responsables del área Sanitaria del Servei Catala de la Salut (SCS) para que diera instrucciones a los centros de salud de favorecer la colaboración en el estudio. No se recibió ningún paciente por esta vía.

Otra iniciativa consistió en enviar correos electrónicos a todos los pediatras de la zona con copia del proyecto para informar y solicitar su colaboración directa. Estos correos se repitieron periódicamente. Se remitieron a la consulta de gastroenterología pediátrica del Hospital Sant Joan de Déu y se obtuvieron por esta vía 3 pacientes en total. En todos los cursos de formación continuada en los que la investigadora principal participó, se hizo pedagogía favorable a la colaboración entre el personal sanitario.

Los resultados de esos esfuerzos se han concretado en dos grupos cuyo tamaño muestral es inferior al inicialmente planificado, sin embargo, creemos que estamos ante un estudio novedoso y con resultados sólidos, significativos y fiables que contribuirán a aumentar el conocimiento existente sobre las consecuencias de la malabsorción de azúcares y a la mejora de la práctica clínica habitual de las consultas de gastroenterología infantil.

PREVALENCIA DE MALABSORCIÓN

Como ya se ha descrito en el apartado de introducción, los hidratos de carbono constituyen la fuente energética cuantitativamente más importante de la dieta. Un adulto ingiere diariamente el 50-60% de las calorías aportadas por la alimentación en forma de hidratos de carbono. Un niño de 3-5 años ingiere 150-200 g/día. El proceso de digestión y absorción de los hidratos de carbono es relativamente simple y los trastornos relacionados con este proceso, constituyen una causa frecuente de diarrea crónica y otros síntomas⁸. El síntoma más común y característico, es la existencia de diarrea con deposiciones numerosas, explosivas, que se acompañan de la emisión de ruidos hidroaéreos y producen eritema perianal. Otros síntomas acompañantes son dolor abdominal, distensión abdominal, borborigmos y flatulencia.

La prevalencia notificada de la malabsorción a lactosa y fructosa es elevada en nuestro país. Para la *lactosa*, la prevalencia tiene una variación geográfica amplia debido a la diferente tradición de pastoreo en la antigüedad y la adaptación genética a esta situación¹². Así se sabe que la prevalencia de malabsorción a lactosa en países del norte de Europa es del 10%, del 25% en Estados Unidos, alrededor del 50% en el área mediterránea y centro Europa, y superior al 70% en Asia y África^{15,16}. En España, hay pocos estudios que analicen la prevalencia. Los estudios poblacionales mediante el test del hidrógeno espirado nos demuestran que en España existe una prevalencia de malabsorción a lactosa en niños de 10 años del 13%, y en niños mayores y adolescentes cercana al 30%^{30,31}. En nuestro caso, las cifras son semejantes a las publicadas.

Para la malabsorción a *fructosa* no se conoce la frecuencia real pero se calcula que en mayor o menor medida puede afectar a un 40% de la población, sin que se identifiquen claros factores geográficos o raciales como ocurre en la intolerancia a lactosa⁷³. Recientes estudios han señalado una prevalencia en adultos del 22% de malabsorción a fructosa en pacientes con síndrome de intestino irritable por test de hidrógeno alterado (a 25gr de fructosa)⁷⁴. Sin

embargo aún faltan estudios en población sana infantil para saber la prevalencia exacta de esta malabsorción.

Por otro lado, este estudio analiza también la depresión infanto-juvenil. Según los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud (2006)¹⁶¹, la prevalencia del trastorno depresivo mayor se estima del 1,8% en niños de 9 años, del 2,3% en adolescentes de 13 y 14 años, y del 3,4% en jóvenes de 18 años.

Todos estos datos de prevalencia nos sirven para establecer la normalidad en las variables analizadas y compararlas con nuestro estudio.

MALABSORCIÓN A AZÚCARES Y DEPRESIÓN

En el estudio estadístico descriptivo se analizan las frecuencias en los distintos grupos estudiados.

Para el grupo de **gastroenterología**: presentan malabsorción a lactosa el 72% de la muestra y 52% a fructosa (24% presentan malabsorción a los dos azúcares), todos presentan malabsorción a azúcares ya que era uno de los criterios de inclusión. Esta prevalencia lleva a reflexionar que probablemente existe un número importante de niños con malabsorción a fructosa sin diagnosticar.

Las cifras de prevalencia para malabsorción a fructosa en la población española se sitúan en torno al 40%^{71,72}, cifra similar a la obtenida en los pacientes del grupo de psiquiatría en nuestro trabajo. Sin embargo, en nuestra muestra de pacientes de gastroenterología se observa mayor frecuencia de malabsorción a lactosa que a fructosa (72% frente a 52% de todos los pacientes con malabsorción estudiados), probablemente por el desconocimiento que aún existe de esta patología y que la infradiagnostica.

Por otro lado se observa que en estos pacientes existe un 40% de depresión, con cifras muy superiores a la media poblacional que la sitúan en torno al 2-3%¹⁰³⁻⁵. Este hallazgo es sorprendente y novedoso, en la bibliografía revisada existen escasos estudios, como los de Ledochowki et al.⁸⁹⁻⁹² y Varea et al.⁸⁸ que advierten del riesgo de desordenes afectivos y depresión asociados a la malabsorción de azúcares.

Según diversos estudios existen evidencias farmacológicas y bioquímicas de la asociación entre los desórdenes psiquiátricos de orden afectivo y la disfunción en la vía de la neurotransmisión serotoninérgica^{162, 163}. La deficiencia de serotonina, formada a partir del aminoácido triptófano, puede causar depresión. El triptófano es un aminoácido que se encuentra en las proteínas que ingerimos con la alimentación. Una vez en nuestro organismo, se transforma en 5-HTP que, a su vez, se convierte en serotonina, un neurotransmisor que controla el estado de ánimo, el sueño (la serotonina es precursora de la hormona del sueño, la melatonina), el impulso sexual, el apetito y el umbral del dolor, entre otras funciones. En los últimos años se ha postulado la importancia del triptófano en la génesis de dichos trastornos. La depleción de dicho precursor lograda mediante la utilización de dietas exentas de L-triptófano ha demostrado el empeoramiento clínico en pacientes afectos de síndrome depresivo mayor¹⁶⁴, así como la aparición de síntomas depresivos en sujetos sanos con historia de desórdenes afectivos en familiares de primer grado¹⁶⁵. Una mayor susceptibilidad a situaciones de déficit de triptófano y la consecuente alteración de la vía de síntesis de la serotonina parece ser la causa de estos efectos. Así mismo se demuestra en estos estudios una mayor susceptibilidad del sexo femenino que podría explicarse por diferencias en las vías de metabolización del triptófano¹⁶⁶.

Este aumento de frecuencia en la depresión es lo que en 1998, Ledochowski et al.⁸⁹ describieron, encontrando asociación entre la malabsorción a lactosa y la depresión en pacientes del sexo femenino. Los autores estudiaron una población de 30 mujeres voluntarias a las que se clasificó en afectas de malabsorción de lactosa o sanas tras la realización de un test de hidrógeno

espirado a lactosa. Las pacientes con malabsorción de lactosa presentaban una puntuación significativamente más elevada en el score de depresión de Beck. El mecanismo fisiopatológico se basaría, según los autores, en la formación de complejos entre la lactosa no absorbida y el triptófano, lo que incidiría negativamente en la absorción de dicho aminoácido. El hecho de que dicha asociación sea únicamente significativa en mujeres obedecería a una mayor actividad del enzima hepático triptófano-2,3-dioxigenasa, que es estrógeno dependiente. Esta vía enzimática conduce a la síntesis de kinurenina a expensas de una disminución de la formación de serotonina. Dada la frecuencia con la que la malabsorción de lactosa se presenta entre la población general, concluyen que existe un mayor riesgo de desarrollar cuadros depresivos en estos pacientes y postulan la búsqueda de esta entidad en los diagnosticados de depresión. Los mismos autores, en ese mismo año, también obtuvieron resultados semejantes en pacientes afectos de intolerancia de fructosa observando niveles disminuidos de triptófano sérico en pacientes afectos de malabsorción de fructosa. La formación de complejos fructosa-triptófano explicaría en este caso la alteración de la vía serotoninérgica^{90,91}. Los resultados publicados por estos autores en 2000⁹², confirman los hallazgos previos, al demostrar que una dieta pobre en fructosa y sorbitol administrada a pacientes afectos de malabsorción de fructosa no únicamente mejoraba la sintomatología gastrointestinal sino que también mejoraba su estado de ánimo así como los signos precoces de depresión.

Siguiendo la línea de los autores anteriormente citados Varea et al.⁸⁸ publicaron en 2005 un estudio en población adolescente en el que se encontró una fuerte asociación entre la malabsorción de azúcares (lactosa y fructosa) y cuadros depresivos. En este estudio se demuestra una prevalencia de depresión en pacientes con malabsorción de carbohidratos (lactosa y fructosa), superior a la esperable en la población general. La teoría expuesta por Ledochowski et al⁸⁹⁻⁹² que implica una malabsorción de triptófano secundaria al arrastre por parte de los carbohidratos no absorbidos, no se puede demostrar en el presente estudio, en el que los pacientes con depresión y malabsorción presentaron niveles más bajos de serotonina pero niveles normales para el triptófano.

Nuestros resultados confirman y reafirman los anteriores estudios, al encontrar una frecuencia del 40% de depresión en pacientes diagnosticados de malabsorción a lactosa y/o fructosa en las consultas de gastroenterología infantil. Los adolescentes con malabsorción a lactosa presentan depresión en el 37,8%, y los que presentan malabsorción a fructosa se observa también un aumento de prevalencia con cifras cercanas al 50%. Estos resultados obligan a reflexionar sobre la importancia de investigar y detectar este aspecto en pacientes adolescentes con malabsorción a azúcares, con el fin de diagnosticar precozmente y poder tratar un estado depresivo en etapas iniciales de la adolescencia.

MALABSORCIÓN A AZÚCARES Y OSTEOPENIA

En el grupo de pacientes remitidos desde consultas de gastroenterología con malabsorción a azúcares, se demuestra la existencia de un 40% de alteración en los marcadores de remodelado óseo, objetivándose osteopenia en el estudio por densitometría ósea en el 60% de la muestra sin encontrar ningún caso de osteoporosis.

Uno de los factores de riesgo implicados para la disminución de masa ósea en pacientes con malabsorción a lactosa es la exclusión dietética de los lácteos. Muchas personas con intolerancia a lactosa retiran todos los productos lácteos de su dieta debido a los síntomas que les producen. Esto puede exacerbar la pérdida de masa ósea en personas con factores de riesgo: niños, mujeres, grupos étnicos seleccionados, patologías que cursen con un defecto en la absorción intestinal de calcio y vitamina D (enfermedad inflamatoria intestinal) o un aumento en la resorción ósea (tratamiento con corticoides). El efecto no sería tanto por un déficit en la absorción de calcio sino por un defecto en su ingesta y en la de otros micronutrientes como la vitamina D^{68,69}. Por lo que se debe investigar posibles carencias dietéticas y suplementar a través de la dieta o mediante suplementos.

En nuestro estudio se puede observar una prevalencia del 60% de osteopenia en el grupo de gastroenterología (todos presentan malabsorción, a lactosa y/o fructosa). Los pacientes con malabsorción a lactosa presentan osteopenia en el

68%, sería lógico pensar que si el mecanismo implicado en la osteopenia es la dieta baja en lácteos, los pacientes con malabsorción a fructosa obtendrían niveles mayores de masa ósea, sin embargo los resultados obtenidos de osteopenia en malabsorción a fructosa son similares, con un 68% de la muestra. Debe existir algún otro mecanismo implicado desconocido en la malabsorción de azúcares que hace que disminuya la densidad ósea, ya que en los pacientes que son intolerantes a ambos azúcares al mismo tiempo, la frecuencia de osteopenia aumenta hasta el 81%.

No existen estudios por el momento que investiguen la disminución de la densidad ósea en pacientes con malabsorción a fructosa, sin embargo existe algún estudio que analiza la relación entre este hidrato de carbono y la ostoporosis. Douart et al.¹⁶⁷ Describieron recientemente como la ingesta crónica de fructosa a dosis altas en ratas lactantes impedía una buena absorción del calcio a nivel intestinal y repercutía en los niveles de 1,25- (OH) 2D3, la forma activa de la vitamina D.

En nuestro estudio se demuestra la relación existente entre la malabsorción a azúcares, tanto para lactosa como para fructosa en el metabolismo y densidad mineral ósea, lo que debería ser objeto de estudio para conocer la naturaleza que provoca esta situación.

DEPRESIÓN Y OSTEOPENIA

Dentro del grupo de **psiquiatría** en nuestro estudio, se observa un porcentaje del 25,9% de malabsorción a lactosa y un 44,4% de malabsorción a fructosa, con porcentajes similares a la población general que sitúan la malabsorción a lactosa en el 30% y a fructosa en torno al 40%. Sin embargo se observa un 37% de niños con alteración en los marcadores de remodelado óseo, existiendo osteopenia en la densitometría en el 37%, y osteoporosis en el 3,8% (2 pacientes). Así pues se demuestra un riesgo mayor de presentar alteración ósea en pacientes depresivos.

Este hecho ya había sido demostrado en múltiples estudios poblacionales¹¹¹⁻⁴ y nuestro estudio lo corrobora en pacientes adolescentes donde es muy importante alcanzar un buen pico de masa ósea.

Según los diferentes estudios publicados existen alteraciones endocrinas durante el estado depresivo que puede inducir la pérdida ósea¹¹⁵. La depresión se asocia con alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, el cual juega un papel importante en la respuesta a la reacción a las situaciones de estrés. Tanto la osteoporosis como los cuadros depresivos estarían asociados con una situación de hiperactividad de dicho eje así como del sistema locus ceruleus/norepinefrina, con un aumento de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica (CRH). La secreción alterada de los niveles de CRH en el líquido cefalorraquídeo produce un aumento de cortisol y catecolaminas, lo que conduce de manera importante a la disminución de masa ósea¹⁰². En otro estudio de un modelo animal, el aumento del tono simpático inducido a través de estrés crónico es el causante de pérdida ósea¹⁶⁸. La evidencia en humanos es escasa, pero un estudio reciente llevado a cabo en Israel señala una asociación entre el trastorno de ansiedad generalizada y la osteoporosis¹⁶⁹. Los factores de riesgo del estilo de vida comúnmente aceptado para la osteoporosis incluyen fumar, la ingesta inadecuada de calcio, el consumo excesivo de alcohol y la inactividad física. Aunque en teoría estos factores pueden contribuir a la pérdida de hueso en sujetos con depresión¹¹¹ en el momento actual, hay poca evidencia de que el estilo de vida sedentario sea más prevalente en sujetos con depresión que los controles.

Por lo tanto podemos argumentar que nuestro estudio confirma el riesgo aumentado de osteopenia y alteración en la mineralización ósea también en el adolescente con depresión. Dato importante en este grupo de edad donde es de vital importancia la adquisición de un buen pico de masa ósea.

Por otro lado en los pacientes con depresión del presente estudio se ha confirmado la hipótesis de que la densidad mineral ósea es menor en los que tienen además malabsorción a los azúcares (lactosa y/o fructosa). Este hecho no ha sido estudiado hasta el momento actual, por lo que creemos que es importante su investigación con estudios de mayor amplitud.

Se sabe que los pacientes con malabsorción a azúcares tienen mayor predisposición de padecer un estado depresivo y que a su vez, existe un riesgo aumentado de desmineralización ósea por su malabsorción y por su posible estado depresivo, se deberían realizar densitometrías óseas a estos pacientes para evitar la posible pérdida de masa ósea en una edad tan importante para el crecimiento.

SEROTONINA Y TRIPTÓFANO

Según los resultados del estudio, los niveles plasmáticos de serotonina en los pacientes con depresión son inferiores comparados con los que no presentan depresión, tal y como se explica en diferentes estudios mencionados con anterioridad¹²⁴⁻³¹.

Existen evidencias farmacológicas y bioquímicas de la asociación entre los desórdenes psiquiátricos afectivos y la disfunción en la vía de la neurotransmisión serotoninérgica¹²⁵. La serotonina es producida a partir del aminoácido triptófano, el cual es transportado a través de la barrera hematoencefálica hasta las neuronas. Dentro de la neurona, se lleva a cabo el proceso de síntesis de serotonina. Existe evidencia de cómo las hormonas ováricas pueden afectar la este proceso de síntesis, sugiriendo un posible mecanismo para la depresión posparto y el síndrome de estrés premenstrual¹²⁷.

En los últimos años se ha postulado, la importancia del precursor de la serotonina, el triptófano, en la génesis de dichos trastornos. La depleción de dicho precursor lograda mediante la utilización de dietas exentas de L-triptófano ha demostrado el empeoramiento clínico en pacientes afectos de síndrome depresivo mayor así como la aparición de síntomas depresivos en sujetos sanos con historia de desórdenes afectivos en familiares de primer grado¹³⁰. Una mayor susceptibilidad a situaciones de déficit de triptófano y la consecuente alteración de la vía de síntesis de la serotonina parece ser la causa de estos efectos.

La serotonina ingerida por vía oral no pasa dentro de las vías serotoninérgicas del sistema nervioso central porque ésta no cruza la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el triptófano y sus metabolitos 5-Hidroxitriptófano (5-HTP), precursores de la serotonina sí pueden atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se ha postulado la posibilidad de la ingesta de triptófano para mejorar síntomas depresivos.

Nuestro estudio es reflejo de todas estas publicaciones, donde se observa que el valor de la serotonina se distribuye de manera distinta en el caso de los pacientes que padecen depresión, cuyo valor es significativamente menor que en los pacientes que no la padecen. Cuando se analizan las hipótesis, también existen diferencias en los niveles de serotonina en pacientes con malabsorción a lactosa y que además presentan depresión, respecto a los que tienen malabsorción sin depresión. Pero a la inversa también ocurre, es decir en pacientes deprimidos los niveles de serotonina son inferiores si existe malabsorción de azúcares. Así vemos que la depresión se relaciona con niveles bajos de serotonina y que si se asocia a malabsorción de lactosa y/o fructosa los niveles descienden todavía más. Esta afirmación también coincide con los trabajos anteriormente citados de Ledochowski et al.⁸⁹⁻⁹² y Varea et al.⁸⁸

Sin embargo este suceso no ocurre cuando analizamos el triptófano, al igual que en el estudio de Varea et al.⁸⁸, los niveles no se modifican en los distintos grupos, a diferencia de lo que ocurre en los trabajos de Ledochowski et al.⁸⁹⁻⁹². Este hecho podría ser explicado porque estos pacientes suelen seguir dietas pobres en lácteos (causando en muchas ocasiones una ingesta de calcio por debajo de lo recomendado), o con un consumo de fructosa por debajo del necesario para provocar sintomatología, y podría explicar esta discordancia entre nuestros hallazgos y los esperados en pacientes en los que se presupone un déficit en el metabolismo de la serotonina al no causar una malabsorción tan evidente. Por otro lado, es posible que la medición del triptófano libre no sea el marcador más fiable para establecer una relación directa de esta vía metabólica y sea necesario buscar otros parámetros más eficaces

COMENTARIOS FINALES

Después de analizar y discutir los resultados del presente estudio, está claro que existe una relación entre la malabsorción de hidratos de carbono y la depresión, así como un riesgo aumentado de osteopenia si coexisten ambas patologías. Por el momento este trabajo presenta resultados originales y novedosos pero no ha encontrado el origen de esta relación, por lo que sería interesante planificar estudios de mayor tamaño muestral para encontrar la explicación.

Por otro lado, tras los resultados obtenidos, resulta incuestionable que los profesionales de salud encargados de los estados de malabsorción a hidratos de carbono deberían realizar cribados del estado depresivo en sus pacientes, así como de su densidad mineral ósea. Pese a las limitaciones del estudio por su pequeño tamaño muestral, los resultados son lo suficientemente sólidos, significativos y fiables como para apoyar las conclusiones del presente trabajo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El estado depresivo en pacientes adolescentes con malabsorción de hidratos de carbono es frecuente, siendo un hecho a tener en cuenta en las consultas de gastroenterología infantil.
2. Los pacientes adolescentes con depresión que presentan también malabsorción de azúcares, tienen mayor riesgo de disminución de masa ósea. Por lo que se deberían realizar estudios densitométricos en estos pacientes, para prevenir la osteopenia en una edad importante para la adquisición de un buen pico de masa ósea.
3. En pacientes con depresión en los que ya se sabe que existe una disminución de la serotonina plasmática, estos valores disminuyen aún más si presentan malabsorción de hidratos de carbono. Probablemente exista alguna relación entre la malabsorción y la vía de síntesis de serotonina. Esta relación no se ha observado con el triptófano, precursor de la serotonina.
4. En los pacientes que inicialmente presentaron depresión no se comprueba que tuvieran mayor riesgo de malabsorción a hidratos de carbono, obteniendo cifras similares a la población general.
5. Las conclusiones obtenidas en la presente tesis deberán tenerse en cuenta para mejorar el diagnóstico y manejo de la depresión y la osteopenia relacionada con la malabsorción de azúcares en pacientes adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Ravich WJ, Bayless TM. Carbohydrate absorption and malabsorption. Clin Gastroenterol. 1983; 12: 335-56.
- ² Romero Cores P, de los Santos Moreno A. Síndrome de malabsorción. Medicine. 2012; 11: 197-205.
- ³ Heyman M B. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics. 2006; 118: 1279-1286.
- ⁴ Alliende G. Intolerancia a la lactosa y otros disacáridos. Gastr Latinoam. 2007; 18: 152-156.
- ⁵ Martin H, Ulsher M. Carbohydrate absorption and malabsorption. In: Walker A, Watkins J, editors. Nutrition in Pediatrics. Canadá: Decker Inc. 2003. p. 811-29.
- ⁶ Hyams W. Malabsorption. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. Pediatric gastrointestinal and liver disease; pathology, diagnosis, management. 3d ed. Elsevier Saunders. 2006. p. 9-38.
- ⁷ Pietzak Mm, Thomas DW. Childhood malabsorption. Pediatr Rev. 2003; 24: 195-206.
- ⁸ Hammer HF. Diarrhea caused by carbohydrate malabsorption. Gastroenterol Clin North Am. 2012; 41: 611-27.
- ⁹ Mathews C, Van Holde K. Bioquímica. 2 Ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana. 2001. p 1283
- ¹⁰ Badui S. Química de los alimentos. 4 Ed. Barcelona: Pearson-Educación. 2006. p 716-38.

¹¹ Auricchio S, Rubino A, Landolt M, Semenza G, Prader A. Isolated intestinal lactase deficiency in adults. *Lancet*. 1963; 2: 324-6.

¹² Vuorisalo T, Arjamaa O, Vasemägi A, Taavitsainen JP, Tourunen A, Saloniemi I. High lactose tolerance in North Europeans: a result of migration, not in situ milk consumption. *Perspect Biol Med*. 2012; 55:163-74.

¹³ Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvellä I. Identification of a variant associated with adult type hypolactasia. *Nat Genet*. 2002; 30: 233-7.

¹⁴ Wang Y, Harvey C, Hollox EJ, Phillips A, Poulter M, Clay P, et al. The genetically programmed down regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. 1998; 114: 1230-6.

¹⁵ Beja-Pereira. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. *Nature Genetics*. 2003; 35: 311-313

¹⁶ Wade N. The Twists and Turns of History and DNA: *The New York Times*. 2006; 12: 23-5.

¹⁷ Schirru E, Corona V, Satta PU, Scarpa M, Cucca F, Virgiliis S, et al. Decline of lactase activity and C/T-13910 variant in Sardinian childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 503-6.

¹⁸ Kerber M, Oberkanins C, Kriegshaauser G, Kollerist B, Dossenbach A, Fuchs D, et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? *Clin Chim Acta*. 2007; 383: 91-6.

¹⁹ Leonardi M, Gerbault P, Thomas M, Burger J. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence. *International Dairy Journal*. 2012; 22: 88-97.

²⁰ Tishkoff S, Reed F, Ranciaro A, Voight B, Babbitt C, Silverman J et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nature Genetics*. 2007; 39: 31-40.

²¹ Leis R, Tocoian A, Loidi L, Novo A, Vázquez R, Tojo R. Diagnóstico molecular de la malabsorción de lactosa. Implicaciones terapéuticas. *Rev Esp Pediatr*. 2007; 63: 417-8.

²² Mulcare CA, Weale ME, Jones AL. The T allele of a single nucleotide polymorphisme 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT)(C-13,9kbC) does not predict or cause the lactase persistence phenotype in Africans. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 1102-10.

²³ Montgomery R, Krasinski SD, Hirschhorn JN, Grand R. Lactose and lactase: Who is lactose intolerant and why? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:131-7.

²⁴ Rossi M, Maiuri L, Fusco MI, Salvati V, Fuccio A, Auricchio S, et al. Lactase persistence versus decline in human adults: Multifactorial events are involved in down-regulation after weaning. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1506-14.

²⁵ Hollund HI, Jans MM, Collins MJ. What Happened Here? Bone Histology as a Tool in Decoding the Postmortem Histories of Archaeological Bone from Castricum, The Netherlands. *Int. J. Osteoarchaeol*. 2011. (special issue paper). (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/oa.1273

²⁶ Harris SS. Lactose intolerance and African Americans: Implications for the consumption of appropriate intake levels of key nutrients. *J Natl Med Assoc*. 2009;10: 101.

²⁷ Gerbault P, Leonardi M, Weber C, Beneck N, Burger J, Thomas M. Domestication and migrations: Using mitochondrial DNA to infer domestication processes of goats and horses. *Domestication and Migrations*. 2012; 1: 17- 30.

²⁸ Moini M, Rollman CM, France CA. Dating human bone: is racemization dating species-specific? *Anal Chem.* 2013; 85: 11211-5.

²⁹ Gillis R, Chaix L, Vigne JD, Bronk Ramsey C. An assessment of morphological criteria for discriminating sheep and goat mandibles on a large prehistoric archaeological assemblage (Kerma, Sudan). *Journal of Archaeological Science.* 2011; 1-16.

³⁰ Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 202: 7-20.

³¹ Infante D, Tormo R. Malabsorción de hidratos de carbono en la infancia. Aplicación de la prueba de dosificación del hidrógeno en el aire espirado. En: Premios Nutrición Infantil 1987. Barcelona: Sociedad Nestlé A.E.P.A.; 1988. p. 9-30.

³² Carroccio A, Montalto G, Cavera G. Lactose intolerance and self-reported milk intolerance: relationship with lactose maldigestion and nutrient intake. Lactase Deficiency Study Group. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17: 631-6.

³³ Burgio GR, Flatz G, Barbera C, Patané R, Boner A, Cajozzo C, Flatz SD. Prevalence of primary adult lactose malabsorption and awareness of milk intolerance in Italy. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39: 100-4.

³⁴ Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, Levitt M. Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess.* 2010; 192: 1-410.

³⁵ Plantinga TS, Alonso S, Izagirre N, Hervella M, Fregel R, van der Meer JW, Netea MG, de la Rúa C. Low prevalence of lactase persistence in Neolithic South-West Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20: 810-5.

-
- ³⁶ Leis R, Tojo R, Pavón P, Douwes A. Prevalence of lactose malabsorption in Galicia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 296-300.
- ³⁷ Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, Vanderploeg T, Schaffner SF, Drake JA, Rhodes M, Reich DE, Hirschhorn JN. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet.* 2004; 74: 1111-20.
- ³⁸ Schmitz J. Maladies Congénitales de la digestión et de l'absorption. En: Navarro J, Schmitz J. *Gastroenterologie Pédiatrique.* 2ª ed. París: Flammarion-Medicine-Sciences; 2000. p.211-225.
- ⁴⁰ Ulshen M. Trastornos de malabsorción. En: Behrman, Kliegman, Jenson. Nelson. *Tratado de pediatría.* 16 edición. México DF: Mc Graw Hill, 2001. p.1280-8.
- ⁴¹ Mataix Verdú J, Maldonado Lozano J. Malabsorción de hidratos de carbono. En: *Nutrición y alimentación humana.* Madrid: Ergon; 2002. p. 979-85.
- ⁴² Valois S, Rising R, Duro D, Cole C et al. Carbohydrate malabsorption may increase daily energy requirements in infants. *Nutrition* 2003; 19 (10):832-6.
- ⁴³ Aurisicchio LN, Pitchumoni CS. Lactose intolerance. Recognizing the link between diet and discomfort. *Postgrad Med* 1994; 95: 113-116,119-120.
- ⁴⁴ Heitlinger LA, Lebenthal E. Trastornos de la digestión y absorción de carbohidratos. *Ped Clín North Am.*1998; 2: 261-279.
- ⁴⁵ Ramos M, Azcona C, Esteve C. Intolerancia a la lactosa. *Ped. Rural.*1999; 26: 17-24
- ⁴⁶ Di Stefano M, Missanelli A, Miceli E, Strocchi A, Corazza GR. Hydrogen breath test in the diagnosis of lactose malabsorption: accuracy of new versus

conventional criteria. J Lab Clin Med. 2004; 144: 313-8.

⁴⁷ Solomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance. Eur J Clin Nutr. 2002; 56: 50-5.

⁴⁸ Fernández Bermejo M. Bases físicas del test de hidrógeno. Gastrum 1998 ;148: 13-16.

⁴⁹ Hamilton LH. Protocol for lactose malabsorption. In: Hamilton LH, ed. Breath test and gastroenterology (ed Second edition). Milwaukee: Quin Tron Instruments Company; 1998. p. 33-46.

⁵⁰ Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problema. Postgrad Med J. 2005; 81: 167-173

⁵¹ Di Camillo Mauro, Marinaro Vanessa, Argnani Fiorenza, Foglietta Tiziana, Vernia Piero. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples. Can J Gastroenterol 2006; 20: 265-268.

⁵² Hamilton LH. Interpreting lactose malabsorption breath test. In: Hamilton LH, ed. Breath test and gastroenterology. Ed 2. Milwaukee: Quin Tron Instruments Company. 1998. p 37-47.

⁵³ Tormo R, Bertaccini A, Conde M, Infante D, Cura I. Methane and hydrogen exhalation in normal children and in lactose malabsorption. Early Human Development. 2001; 65: 165-72.

⁵⁴ King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. Lancet. 1998; 352: 1187-9

⁵⁵ Douwes AC. Hydrogen breath test in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1985; 60: 333-7.

⁵⁶ Le Marchand, Wilkens LR. Use of breath hydrogen and methane as markers of colonic fermentation in epidemiologic studies: circadian patterns of excretion. *Environ Health Perspect.* 1992; 98: 199-202.

⁵⁷ Vogelsang H. Acidic colonic microclimate-possible reason for false negative hydrogen breath test. *Acta Paediatr Scand.* 1985; 74: 942-944.

⁵⁸ Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2012; 5: 113-121.

⁵⁹ Rollán, A, Vial C, Quesada S. Diagnóstico de intolerancia a la lactosa en adultos: rendimiento comparativo de la clínica, test de hidrógeno espirado y test genético. *Rev Med Chile.* 2012; 140: 1101-8.

⁶⁰ Kenneth R, Mc Quaid MD. Tubo digestivo. En: Mc Phee, Stephen, Papadakis ed. *Diagnóstico clínico y tratamiento.* 46 Edición. México. Mc Graw Hill. 2007. p. 619- 20.

⁶¹ Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Lactose intolerance in clinical practice: myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 93–103.

⁶² Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB *et al.* NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health. *NIH Consens State Sci Statements.* 2010; 27: 1-27.

⁶³ Di Pierro F, Bertuccioli A, Marini E. A pilot trial on subjects with lactose and/or oligosaccharides intolerance treated with a fixed mixture of pure and enteric-coated α - and β -galactosidase. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015; 19: 95-100.

⁶⁴ Ibba I, Gilli A, Boi MF, Usai P. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance. *Biomed Res Int*. 2014; 14: 680-96.

⁶⁵ Tormo R, Infante D, Roselló E, Bartolomé R. Efecto de la ingesta de leche fermentada con *Lactobacillus casei* DN-114 001 sobre la flora intestinal. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 448-53.

⁶⁶ Rivero M, Santamaria A, Miro FJ, Infante D, Pich M, Tormo R. Comparison between breast and formula fed infants: Effects on *Lactobacillus* and bifidobacteria faeces levels and faeces composition. *Ann Nutr Metab*. 2001; 54: 1-6.

⁶⁷ Novillo A, Peralta D, Dima G, Besasso H, Soifer L. Frequency of bacterial overgrowth in patients with clinical lactose intolerance. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010; 40: 221-4.

⁶⁸ Honkanen R, Pulkkinen. Does lactose intolerance predispose to low bone density? A population-based study of perimenopausal Finnish women. *Bone*. 1996;19: 23-8.

⁶⁹ Savaiano D. Lactose intolerance: an unnecessary risk for low bone density. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2011; 67: 161-71.

⁷⁰ Akram M, Hamid A. Mini review on fructose metabolism. *Obes Res Clin Pract*. 2013; 7: 89-94.

⁷¹ Jones HF, Butler RN, Moore DJ, Brooks DA. Developmental changes and fructose absorption in children: effect on malabsorption testing and dietary management. *Nutr Rev*. 2013; 71: 300-9.

⁷² Jones HF, Butler RN, Brooks DA. Intestinal fructose transport and

malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300: 202-6.

⁷³ Choi YK, Johlin FC Jr, Summers RW, Jackson. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 1348-53

⁷⁴ Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Functional bowel disease: Malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterology.* 1998; 95: 694-700.

⁷⁵ Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42: 233-8.

⁷⁶ Melchior C, Gourcerol G, Déchelotte P. Symptomatic fructose malabsorption in irritable bowel syndrome: A prospective study. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009 ;11: 368-74

⁷⁷ Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *Journal of Medical Genetics.* 1998; 35: 353-65.

⁷⁸ Montalto M¹, Gallo A, Ojetti V, Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17: 26-9.

⁸⁰ Frieling T, Kuhlbusch-Zicklam R, Kalde S, Heise J, Hülsdonk A, Kreysel C. Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? *Digestion.* 2011; 84: 269-72.

⁸¹ Hoekstra JH, van Kempen AA, Bijl SB. Fructose breath hydrogen test. *Arch Dis Child.* 1993; 68: 136-138.

⁸² Rao SS, Attaluri A, Anderson L, Stumbo P. Ability of the normal human small intestine to absorb fructose: evaluation by breath testing. *Clin Gastroenterol*

Hepatol. 2007; 5: 959-63.

⁸³ Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C. Dietary fructose consumption among US children and adults the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med*. 2008; 10: 160.

⁸⁴ Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. *Gut* 1986; 27: 1161-8.

⁸⁵ Choi YK, Johlin FC. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1348-1353.

⁸⁶ Cox TM. Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. *Arch Dis Child* 1993; 69: 413-415.

⁸⁷ Fernández-Bañares F, Esteve M, Viver JM. Fructose-sorbitol malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009; 11: 368-74.

⁸⁸ Varea V, de Carpi JM, Puig C, Alda JA, Camacho E, Ormazabal A, Artuch R, Gómez L: Malabsorption of carbohydrates and depression in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 2005; 40: 561-5

⁸⁹ Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Lactose malabsorption is associated with early signs of mental depression in females. *Digestive Disease and Sciences*, 1998; 43: 2513-7.

⁹⁰ Ledochowski M, Sperner-Unterweger B, Widner B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with early signs of mental depression. *Eur J Med Res* 1998; 3: 295-8.

⁹¹ Ledochowski M, Widner B, Propst-Braunsteiner T, Vogel W, Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. En: Tryptophan, Serotonin and Melatonin: Basic Aspects and Applications. Ed Huether. Plenum Publishers, New York, 1999.

⁹² Ledochowski M, Widner B, Bair H, Propst-Braunsteiner T, Fuchs D. Fructose- and Sorbitol- reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. Scand J Gastroenterol, 2000; 10: 1048-1052.

⁹³ Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000; 30: 310-3.

⁹⁴ Alberdi Sudupe J, Taboada O, Castro Dono C. Depresión. Guías clínicas Fisterra. 2003 [citado 1 octubre 2007]; Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/depression.asp>

⁹⁵ Acuña R, Ausejo M, Cruz MA, Fernández I, Graell M, Herráez C, et al. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la depresión infanto-juvenil. En: Recomendaciones farmacoterapéuticas en Salud Mental, febrero/2006-Nº3, 1-19. Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid

⁹⁶ Bschor T. Masked depression: the rise and fall of a diagnosis. Psychiatr Prax. 2002; 29: 207-10.

⁹⁷ Pine DS, Cohen E, Cohen P, Brook J. Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? . Am J Psychiatry. 1999; 156: 133-5.

⁹⁸ National Institute of Mental Health Advisory Council Workgroup Report: Blueprint for Change: Research on Child and Adolescent Mental Health. Bethesda, Maryland, National Institute of Mental Health, 2001

⁹⁹ Weinberg WA, et al. Depression in children referred to an educational diagnostic center: diagnosis and treatment. Preliminary report. *J Pediatr.* 1973; 83: 1065-72.

¹⁰⁰ Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor; 1992.

¹⁰¹ American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV. Barcelona: Masson; 2003.

¹⁰² Clasificación multiaxial de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes: clasificación de la CIE-10 de los trastornos mentales y del comportamiento en niños y adolescentes. Madrid: Médica panamericana; 2001.

¹⁰³ Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [consultado 14 Mar 2008]. Disponible en:<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>.

¹⁰⁴ Canals J, Marti-Henneberg C, Fernandez-Ballart J, Domenech E. A longitudinal study of depression in an urban Spanish pubertal population. *Europ Child Adolesc Psychiatry.* 1995; 4: 102-11.

¹⁰⁵ Angold A, Costello EJ, Worthman CM. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med.* 1998; 28: 51-61.

¹⁰⁶ Pine DS, Cohen E, Cohen P, Brook J. Adolescent depressive symptoms as predictors of adult depression: moodiness or mood disorder? *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 133-5.

¹⁰⁷ Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35: 1427-39.

¹⁰⁸ Ulloa RE, Apiquian R, de la Peña F. Comorbilidad en Psiquiatría Infantil. En: Gutierrez JR, Rey F, editores. *Planificación Terapéutica de los Trastornos Psiquiátricos del niño y del adolescente*. Madrid: SmithKline-Beecham, 2000. p. 1345-54.

¹⁰⁹ Ruiz Lozano MJ, Gómez-Ferrer C. Trastornos depresivos en el niño Y adolescente. En: Ballesteros C, coordinador. *Práctica Clínica Paidopsiquiátrica. Historia Clínica. Guías Clínicas*. Madrid: Adalia; 2006. p. 203-9.

¹¹⁰ Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003; 40: 57-80.

¹¹¹ Coelho R, Silva C, Maia A, Prata J, Barros H. Bone mineral density and depresión: a community study in women. *J Psychosom Res*, 1999; 46: 29-35.

¹¹² Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20: 367-73.

¹¹³ Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgiotis L, Csako G. Depression and Osteoporosis: A Research Synthesis with Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research*. 2010; 42: 467-82.

¹¹⁴ Vrkljan M, Thaller V, Lovricevic I, Gacina P, Resetic J, Bekic M, Sonicki Z. Depressive disorder as possible risk factor of osteoporosis. *Coll Antropol*, 2001; 25: 485-92.

¹¹⁵ Maes M, De Ruyter M, Claes R, Bosna G, Suy E. The cortisol responses to 5-hydroxytryptophan, orally, in depressive inpatients. *Journal of Affective Disorders*. 1987; 13: 23-30.

¹¹⁶ Garber J. Depression in Children and Adolescents. Linking Risk Research and Prevention. *Am J Prev Med*. 2006; 31: 104-25.

¹¹⁷ Birmaher B, Brent D, Bernet W, Bukstein O, Walter H, Benson RS, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46: 1503-26.

¹¹⁸ Bragado C, Bersabé R, Carrasco I. Factores de riesgo para los trastornos conductuales, de ansiedad, depresivos y de eliminación en niños y adolescentes. *Psicothema*. 1999; 11: 939-56

¹¹⁹ Le HN, Boyd RC. Prevention of major depression: Early detection and early intervention in the general population. *Clin Neuropsychiatry*. 2006; 3: 6-22.

¹²⁰ Aslund C, Nilsson KW, Starrin B, Sjoberg RL. Shaming experiences and the association between adolescent depression and psychosocial risk factors. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16: 298-304.

¹²¹ National Collaborating Centre for Mental Health. Depression in Children and Young People. Identification and management in primary, community and secondary care [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005 [citado 8 ene 2008]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg028fullguideline.pdf>

¹²² Baldwin D, Birtwistle J. *An Atlas of Depression*. 2002. Southampton UK. The Parthenon Publishing group.

¹²³ Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. *American Family Physician*. 2007;75(1):74-80.

¹²⁴ Blows WT. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *J Neurosci Nursing*. 2000; 32: 234-238.

¹²⁵ Stiedl O, Pappa E, Konradsson-Geuken Å, Ögren SO. The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT_{1A} and 5-HT₇ and its interaction in emotional learning and memory. *Front Pharmacol*. 2015; 7: 162-8.

¹²⁶ "Serotonin", Syd Baumel, 1999, ed: McGraw-Hill Professional.

¹²⁷ Shen WW, Hsu JH. Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int J Psychiatry Med*. 1995; 25: 239-48.

¹²⁸ Hoes MJ. Monoamines in psychiatry: the role of serotonin in depression, anxiety and stress. *Acta Psychiatr*. 1982; 82: 287-309.

¹²⁹ Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major affective disorder. *Psychological Medicine*. 1999; 29: 35-46.

¹³⁰ Aberg-Wistedt A, Hasselmark L, Satín-Malmgren R, Aperia B, Kjellman BF, Mathé AA. Serotonergic "vulnerability" in affective disorder: a study of the tryptophan depletion test and relationships between peripheral and central serotonin indexes in citalopram-responders. *Acta Psychiatr Scand*. 1998; 97: 374-80.

¹³¹ Preskorn SH, Ross R, Stanga CY. Selective Serotonin reuptake Inhibitors. En Sheldon H. Preskorn, Hohn P. Feighner, Christina Y. Antidepressants: Past, Present and Future. Berlin: Springer. 241–62.

¹³² Pavcovich LA, Cancela LM, Volosin M, Molina VA, Ramirez OA. Chronic stress-induced changes in locus ceruleus neuronal activity. *Brain Res Bull.* 1990, 24: 293-296.

¹³³ Blows WT. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *J Neurosci Nursing.* 2000, 32: 234-238.

¹³⁴ Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991; 90: 107-110.

¹³⁵ North American Menopause Society The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2006; 13: 862-77.

¹³⁶ Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr.* 2002; 87: 169-77.

¹³⁷ Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94: 646-50.

¹³⁸ European Commission Scientific Committee on Food 2002; Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of calcium. European Commission, Brussels 2002.

¹³⁹ González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón. *Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp* 2008; 208: 3-13.

¹⁴⁰ Buzinaro EF, Almeida RN, Mazeto GM. Bioavailability of dietary calcium. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50: 852-61.

¹⁴¹ Gartner LM, Greer FR, Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new uidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*. 2003; 111: 908-10.

¹⁴² Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC, 1997 [citado en marzo de 2007]. Disponible en: <http://www.nap.edu>

¹⁴³ FAO/WHO. Vitamin D. En: Human vitamin and mineral requeriments. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Roma: FAO, 2002; 109-118. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep>

¹⁴⁴ IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press [citado en diciembre de 2010]. Disponible en: <http://www.nap.edu>

¹⁴⁵ Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, et al. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the inmune system. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 17-20.

¹⁴⁶ Helzlsouer KJ. VDPP Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol*. 2010; 172: 4-9

¹⁴⁷ Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk for food allergy and asthma. *Pediatrics*. 2004; 114: 27-32.

¹⁴⁸ Miggiano GA, Gagliardi L. Diet, nutrition and bone health. *Clin Ter*. 2005; 156: 47-56.

¹⁴⁹ Lupsa BC. Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2015; 44: 517-30.

¹⁵⁰ Ontario H. Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario: An Evidence-Based Analysis. 2006; 6: 1-180.

¹⁵¹ Jergas M, Genant HK. Spinal and femoral DXA for assessment of spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1997; 61: 351-7.

¹⁵² Arana E, Gutierrez I. Valor predictivo de la densitometría por ultrasonidos como método de cribado selectivo de la osteoporosis en atención primaria. *Aten Prim.* 2007; 39: 655-9.

¹⁵³ Hernández M., Castellet J, Narvaiza JL. Curvas y tablas de crecimiento. Madrid. Ed. Garsi, 1988.

¹⁵⁴ Di Camillo M, Marinaro V. Hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption: the importance of timing and the number of breath samples. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20: 256-8.

¹⁵⁵ Guy W: Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Modified From: Rush J, et al.: *Psychiatric Measures.* APA, Washington DC. 2000.

¹⁵⁶ Goldberg D. The detection of psychiatric illness by Questionnaire. 1972. Londres: Oxford University Press.

¹⁵⁷ Goldberg D, Hillier V. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychological Medicine.* 1979; 9: 139-145.

¹⁵⁸ Lobo A, Pérez-Echevarría MJ, Artal J. Validity of the scaled General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine.* 1986; 16: 135-40.

-
- ¹⁵⁹ Mann AH, Wakeling A, Wood K, Monck E, Dobbs R. Screening for abnormal eating attitudes and psychiatric morbidity in an unselected population of 15-year-old schoolgirls. *Psychological Medicine* 1983; 13: 573-80.
- ¹⁶⁰ D'Arcy C, Siddique CM. Social support and mental health among mothers of preschool and school age children. *Soc Psychiatry*. 1984; 19: 155-62.
- ¹⁶¹ Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud. 2006; <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>
- ¹⁶² Coppen A, Prange AJ, Whybrow PC, Noguera R. Abnormalities of indoleamines in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1972; 26: 474-478.
- ¹⁶³ Van Praag HM. *Depressie en Schizofrenie: Beschouwingen over hun pathogenese*, Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht, 1976.
- ¹⁶⁴ Aberg-Wistedt A, Hasselmark L, Satín-Malmgren R, Aperia B, Kjellman BF, Mathé AA. Serotonergic "vulnerability" in affective disorder: a study of the tryptophan depletion test and relationships between peripheral and central serotonin indexes in citalopram-responders. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97: 374-380.
- ¹⁶⁵ Klaassen T, Riedel WJ, Van Someren A, Deutz NEP, Honig A, Van Praag HM. Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 489-497.
- ¹⁶⁶ Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, Palmour RM, Benkelfat C. Acute tryptophan depletion in healthy young women with a family history of major affective disorder. *Psychological Medicine*, 1999; 29: 35-46.
- ¹⁶⁷ Douard V1, Sabbagh Y, Lee J, Patel C, Kemp FW, Bogden JD, Lin S,

Ferraris RP. Excessive fructose intake causes 1,25-(OH)(2)D(3)-dependent inhibition of intestinal and renal calcium transport in growing rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(12):1303-13.

¹⁶⁸ Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, Kreisel T, Feldman S, Tam J, Trembovler V, Csernus V, Shohami E, Bab I. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:16876–16881.

¹⁶⁹ Muhsen K, Lipsitz J, Garty-Sandalon N, Gross R, Green MS. Correlates of generalized anxiety disorder: independent of co-morbidity with depression: findings from the first Israeli National Health Interview Survey (2003–2004) *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2008;43:898–904.

ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado y hoja de información al paciente**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El/La Dr./Dra.....informa al paciente
 Sr./Sra.....y a su tutor legal
 Sr./Sra..... de la
 existencia de un proyecto de investigación sobre intolerancia a lactosa-fructosa y su asociación
 con la depresión, y pide su participación.

Intolerancia a lactosa y/o fructosa y depresión

Este estudio pretende evaluar el efecto de la malabsorción intestinal de hidratos de carbono (lactosa, fructosa), y la afectación tanto en la absorción de determinados aminoácidos implicados en la neurotransmisión, como en la absorción del calcio y otros oligoelementos y determinar la relación existente entre la malabsorción de hidratos de carbono con las alteraciones anímicas.

Para ello se seleccionan en dos grupos: 1- pacientes afectos de intolerancia intestinal a lactosa y/o fructosa en los que se realizará un estudio analítico, una densitometría ósea y una valoración psiquiátrica y 2- pacientes afectos de estados depresivos, en los que se intentará descartar la intolerancia digestiva.

El estudio no supone ningún riesgo que no sea el derivado de la extracción de sangre.

El beneficio del estudio es poder evaluar la existencia de depresión/distimia en pacientes afectos de intolerancia a lactosa-fructosa y estudiar en adolescentes con depresión la posible relación con esta patología digestiva, pudiendo intervenir en ambos casos en el tratamiento más adecuado.

Los responsables del estudio, y por lo tanto de las muestras y los datos, son investigadores de Sección Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Servicio de Psiquiatría y Servicio de Bioquímica, del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona; y el Centre de Psiquiatría y Psicología Dra Puig

El equipo investigador garantiza la confidencialidad respecto a la identidad del participante y por otra parte garantiza que la muestra y los resultados derivados de la investigación serán utilizados para los fines descritos y no otros.

He sido informado de la naturaleza del estudio que se resume en esta hoja, he podido hacer preguntas que aclararan mis dudas y finalmente he tomado la decisión de participar, sabiendo que la decisión no afecta mi atención terapéutica ni mi situación laboral en el centro y que me puedo retirar del estudio en cualquier momento.

	Nombre y apellidos	Fecha	Firma
Paciente			
Informante			

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Naturaleza del proyecto

Se le ha propuesto participar en un ensayo clínico que lleva por título: **“Intolerancia a lactosa/fructosa y depresión”**. El objetivo del estudio es valorar el efecto de la malabsorción intestinal de hidratos de carbono (lactosa, fructosa), y la afectación tanto en la absorción de determinados aminoácidos implicados en la neurotransmisión, como en la absorción del calcio y determinar la relación existente entre la malabsorción de hidratos de carbono con las alteraciones del estado anímico.

Los responsables del estudio, y por lo tanto de las muestras y los datos, son investigadores de Sección Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Servicio de Psiquiatría y Servicio de Bioquímica, del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona; también participa el Consultorio de Psiquiatría y Psicología de la Dra Puig

Procedimientos

Para ello se seleccionan en dos grupos: 1- pacientes afectos de intolerancia intestinal a lactosa y/o fructosa en los que se realizará un estudio analítico, una densitometría ósea y una valoración psicológica y 2- pacientes afectos de estados depresivos, en los que se intentará descartar la intolerancia digestiva.

Beneficios y riesgos

El estudio no supone ningún riesgo que no sea el derivado de la extracción de sangre.

El beneficio del estudio es poder evaluar la existencia de depresión/distimia en pacientes afectos de intolerancia a lactosa-fructosa y estudiar en adolescentes con depresión la posible relación con esta patología digestiva, pudiendo intervenir en ambos casos en el tratamiento más adecuado.

Asimismo, podrá usted tener acceso a la información generada por las exploraciones y determinaciones médicas que se le realicen durante el estudio.

Garantía de participación voluntaria

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Puede negarse a participar o retirarse del mismo en cualquier momento en que lo considere oportuno, sin necesidad de dar explicaciones y sin que ello repercuta en los cuidados o atención médica que usted recibirá ni en su actividad dentro de la empresa. Además, los investigadores pueden dar por terminada su participación sin su consentimiento.

Confidencialidad

Los investigadores se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la privacidad y confidencialidad respecto a la identidad y los datos del participante. Para ello los investigadores emplean códigos de identificación de los participantes que permiten trabajar con las muestras y la información generada sin que se conozca el nombre de la persona a partir de la cual se obtuvieron. Estos procedimientos están sujetos a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Toda la información que pueda derivarse del estudio será tratada con la máxima confidencialidad de acuerdo a los principios éticos vigentes y la buena conducta médica. Las bases de datos generadas serán de uso exclusivo por el equipo investigador y serán empleadas únicamente para la finalidad especificada en este proyecto.

Preguntas

Llegado este momento le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga preguntas. Le responderemos lo mejor que podamos.

ANEXO 2. Cuaderno de recogida de datos.

INTOLERANCIA A HIDRATOS DE CARBONO

DEPRESIÓN y OSTEOPENIA

CODIGO IDENTIFICACIÓN:

FECHA:

Lactosa-Depresión

Motivo consulta:	
Fecha:	ETIQUETA
Enviado por:	

ANAMNESIS:



1. Antecedentes Familiares:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Intolerancia Lácteos | <input type="checkbox"/> Depresión/Distimia |
| <input type="checkbox"/> Gastritis/úlceras | <input type="checkbox"/> Ansiedad |
| <input type="checkbox"/> Abdominalgias | <input type="checkbox"/> Trast Psíquicos |
| <input type="checkbox"/> Diarreas | <input type="checkbox"/> Osteoporosis |

2. Antecedentes Personales:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Prematuridad | <input type="checkbox"/> Cólicos del lactante |
| <input type="checkbox"/> I. Quirúrgicas | <input type="checkbox"/> Alergias |
| <input type="checkbox"/> Bronquitis | <input type="checkbox"/> ORL |
| <input type="checkbox"/> Neurológicas | <input type="checkbox"/> Depresión/Distimia |
| <input type="checkbox"/> Nefrourológicas | <input type="checkbox"/> Ansiedad |
| <input type="checkbox"/> Endocrinas | <input type="checkbox"/> Trast Psíquicos |

3. **Historia clínica-digestiva:**

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Diarreas | <input type="checkbox"/> Distensión abdominal |
| <input type="checkbox"/> Abdominalgia recurrente | |
| <input type="checkbox"/> Flatulencia/borborismo | |
| <input type="checkbox"/> Eritema perianal | <input type="checkbox"/> Rechazo a la leche |
| <input type="checkbox"/> Prurito anal | <input type="checkbox"/> Rechazo fruta |
| <input type="checkbox"/> Dispepsia postprandial | <input type="checkbox"/> Vómitos/Naúseas |
| <input type="checkbox"/> Pérdida de peso | <input type="checkbox"/> Cambio hábito intestinal |
- Tiempo de evolución:

lactosa-Depresión**ANTROPOMETRÍA –EXPLORACIÓN FÍSICA:**

Edad:

- **Peso :** <P3 P10 P25 P50 P75 P90 >P90
- **Talla :** <P3 P10 P25 P50 P75 P90 >P90
- **Estado General:** Delgado/a Normal Pícnico/a
- **ACP:** Normal Patológica
- **Abdomen:** Normal Distensión Masas-HEM

ANALÍTICA

TEST H2 ESPIRADO

DENSITOMETRÍA ÓSEA

VALORACIÓN PSIQUIATRICA

Lactosa-Depresión**ANALÍTICA - 455**

fecha	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Plaquetas	
Leucocitos	
Glucosa	
Triglicéridos	
Colesterol	
ALB/PROT	
F.A. osea	
DPD (orina)	
Serotonina plaq	
Triptófano	
ALT/AST	
GGT	

Lactosa-Depresión**TEST H2 ESPIRADO** fecha:

H2	Basal	30'	60'	90'	120'	150'	180'
LACTOSA							
FRUCTOSA							

DIAGNÓSTICO:• *Clínico:*

- Normal
- Intolerancia a lactosa
- Intolerancia a fructosa

• *H2:*

- Normal
- Malabsorción a lactosa
- Malabsorción a fructosa
- Sobrecrecimiento bacteriano

VALORACIÓN PSIQUIATRICA

- Hamilton-depresión
- GHQ-28: El Cuestionario de Salud General
- ICG (impresión clínica global)
- EEASL (Escala de evaluación de la actividad social y laboral)

Directrices para el investigador

1. Cumplimente todas y cada una de las casillas. Si no dispone del dato que se le pide, ponga ND (No Disponible) y explique al lado el motivo de la causa.
2. Utilice un bolígrafo para escribir. No use lápiz ni estilográfica.
3. Los errores deben tacharse con una línea horizontal y la corrección se escribirá al lado, poniendo las iniciales y la firma. No utilice tiras o líquido corrector tipo Tipp-Ex.
4. Los resultados poco usuales o las fechas que no concuerden con la secuencia esperada, deberá comprobarlos. Serán corregidos, poniendo sus iniciales, la firma y la explicación correspondiente.
5. Los resultados de laboratorio que excedan los rangos de normalidad establecidos, deberán ser comprobados por el investigador y su significado se anotará al lado del dato.
6. En caso de duda o si precisara una aclaración, contacte con el monitor del ensayo tan pronto como sea posible.
7. El investigador realizará una comprobación o revisión final del Cuaderno de Recogida de Datos Clínicos y firmará el apartado COMPROMISO DEL INVESTIGADOR antes de entregar la documentación al monitor.

Compromiso del Investigador

FECHA:

--	--	--

D M A

Iniciales del Voluntario:

--	--

--	--

N A

Certifico que la información contenida en este CRD es un registro completo y exacto de los datos correspondientes a este participante, que el estudio se ha realizado de acuerdo con el protocolo, con la legislación española vigente sobre ensayos clínicos en humanos, con las recomendaciones de la CEE sobre Buenas Prácticas Clínicas y con los principios éticos de la Declaración de Helsinki (revisión de Hong-Kong, 1989), y que se obtuvo el consentimiento voluntario del sujeto.

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR:

ANEXO 3. Escalas y Encuestas de valoración Psiquiátrica.

ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

M.J. Purriños
Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Saúde Pública. Servizo Galego de Saúde

- La depresión es una de las enfermedades más frecuentes de la población general y su presentación es cada vez mayor entre los pacientes crónicos atendidos en las consultas de Medicina Interna, habitualmente "disfrazada" como otra patología. De la misma forma que su diagnóstico no siempre es fácil, establecer si un paciente ha mejorado y cuánto, puede ser muy complicado. Las escalas de valoración permiten evaluar ambos hechos.
- La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depression rating scale (HDRS)) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias.
- Si bien su versión original constaba de 21 ítems[1], posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems [2], que es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva [3]. Diferentes evaluaciones han permitido comprobar la validez discriminante, la fiabilidad y la sensibilidad al cambio, tanto en poblaciones hospitalizadas[3, 4] como ambulatorios[5].
- Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo. La Guía de Práctica Clínica elaborada por el NICE [6], guía con una alta calidad global en su elaboración y una puntuación de "muy recomendada" según el instrumento AGREE, recomienda emplear los siguientes puntos de corte:
 - No deprimido: 0-7
 - Depresión ligera/menor: 8-13
 - Depresión moderada: 14-18
 - Depresión severa: 19-22
 - Depresión muy severa: >23
- Para la evaluación de la respuesta al tratamiento se ha definido como respuesta una disminución mayor o igual del 50% de la puntuación inicial de la escala, respuesta parcial como una disminución entre el 25-49% y una no respuesta como una reducción de menos del 25% [7]. La remisión se ha considerado con una puntuación menor o igual a 7, aunque hay resultados que apoyan que este punto de corte debería de tener un valor más bajo [8].

Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)	
- Ausente	0
- Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente	1
- Estas sensaciones las relata espontáneamente	2
- Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)	3
- Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea	4

 ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	
<p style="text-align: center;">Sentimientos de culpa</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente - Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones - Siente que la enfermedad actual es un castigo - Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza 	0 1 2 3 4
<p style="text-align: center;">Suicidio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausente - Le parece que la vida no vale la pena ser vivida - Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse - Ideas de suicidio o amenazas - Intentos de suicidio (cualquier intento serio) 	0 1 2 3 4
<p style="text-align: center;">Insomnio precoz</p> <ul style="list-style-type: none"> - No tiene dificultad - Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora el conciliar el sueño - Dificultad para dormir cada noche 	0 1 2
<p style="text-align: center;">Insomnio intermedio</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay dificultad - Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche - Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar) 	0 1 2
<p style="text-align: center;">Insomnio tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay dificultad - Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir - No puede volver a dormirse si se levanta de la cama 	0 1 2
<p style="text-align: center;">Trabajo y actividades</p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay dificultad - Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos) - Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación) - Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad - Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda. 	0 1 2 3 4
<p style="text-align: center;">Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palabra y pensamiento normales - Ligero retraso en el habla - Evidente retraso en el habla - Dificultad para expresarse - Incapacidad para expresarse 	0 1 2 3 4
<p style="text-align: center;">Agitación psicomotora</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ninguna - Juega con sus dedos - Juega con sus manos, cabello, etc. - No puede quedarse quieto ni permanecer sentado - Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios 	0 1 2 3 4



ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Ansiedad psíquica	
- No hay dificultad	0
- Tensión subjetiva e irritabilidad	1
- Preocupación por pequeñas cosas	2
- Actitud aprensiva en la expresión o en el habla	3
- Expresa sus temores sin que le pregunten	4
Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración)	
- Ausente	0
- Ligera	1
- Moderada	2
- Severa	3
- Incapacitante	4
Síntomas somáticos gastrointestinales	
- Ninguno	0
- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen	1
- Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales	2
	3
	4
Síntomas somáticos generales	
- Ninguno	0
- Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2	1
	2
Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)	
- Ausente	0
- Débil	1
- Grave	2
Hipocondría	
- Ausente	0
- Preocupado de si mismo (corporalmente)	1
- Preocupado por su salud	2
- Se lamenta constantemente, solicita ayuda	3
Pérdida de peso	
- Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana	0
- Pérdida de más de 500 gr. en una semana	1
- Pérdida de más de 1 Kg. en una semana	2
Introspección (insight)	
- Se da cuenta que esta deprimido y enfermo	0
- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	1
- No se da cuenta que está enfermo	2
	3

ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL -CGI

Indicación:

En Salud Mental del Hospital a Domicilio se usa la versión heteroaplicada, tanto en la primera evaluación del paciente (ICG-GE) como al final del ingreso (ICG-MG) para describir el cambio experimentado por el paciente.

Administración:

Consta de dos subescalas que evalúan respectivamente, la gravedad del cuadro clínico y la mejoría del cuadro clínico debido a las intervenciones terapéuticas.

Interpretación:

Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal.

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (ICG)

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL – GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD (ICG-GE)

Basándose en su experiencia clínica, ¿cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?

0. no evaluado
1. normal, no enfermo
2. dudosamente enfermo
3. levemente enfermo
4. moderadamente enfermo
5. marcadamente enfermo
6. gravemente enfermo
7. entre los pacientes más extremadamente enfermos

IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL – MEJORÍA GLOBAL (ICG-MG)

Comparado con el estado inicial, ¿cómo se encuentra el paciente en estos momentos? (Puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento).

0. no evaluado
1. mucho mejor
2. moderadamente mejor
3. levemente mejor
4. sin cambios
5. levemente peor
6. moderadamente peor
7. mucho peor

CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL DE GOLDBERG
(Scaled - 28)

A
B
C
D

T

POR FAVOR LEER CUIDADOSAMENTE:

Nos gustaría saber si Vd. ha tenido algunas molestias o trastornos y como ha estado de salud en las últimas semanas. Por favor, conteste a TODAS las preguntas, simplemente subrayando las respuestas que, a su juicio, se acercan más a lo que siente o ha sentido Vd. Recuerde que no queremos conocer los problemas que ha tenido en el pasado, sino los recientes y actuales.

Es importante que trate de responder a TODAS las respuestas.

Muchas gracias por su colaboración.

ULTIMAMENTE:

- | | | | | |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------------|----------------------------|
| A. 1. ¿Se ha sentido perfectamente bien de salud y en plena forma? | Mejor que lo habitual | Igual que lo habitual | Peor que lo habitual | Mucho peor que lo habitual |
| 2. ¿Ha tenido la sensación de que necesitaba un reconstituyente? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 3. ¿Se ha sentido agotado y sin fuerzas para nada? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 4. ¿Ha tenido la sensación de que estaba enfermo? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 5. ¿Ha padecido dolores de cabeza? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 6. ¿Ha tenido sensación de opresión en la cabeza, o de que la cabeza le va a estallar? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 7. ¿Ha tenido oleadas de calor o escalofríos? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| B. 1. ¿Sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 2. ¿Ha tenido dificultades para seguir durmiendo de un tirón toda la noche? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 3. ¿Se ha notado constantemente agobiado y en tensión? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 4. ¿Se ha sentido con los nervios a flor de piel y malhumorado? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 5. ¿Se ha asustado o ha tenido pánico sin motivo? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 6. ¿Ha tenido la sensación de que todo se le viene encima? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |
| 7. ¿Se ha notado nervioso y "a punto de explotar" constantemente? | No, en absoluto | No más que lo habitual | Bastante más que lo habitual | Mucho más que lo habitual |

- C. 1. **¿Se las ha arreglado para mantenerse ocupado y activo?**
 Más activo que lo habitual Igual que lo habitual Bastante menos que lo habitual Mucho menos que lo habitual
2. **¿Le cuesta más tiempo hacer las cosas?**
 Más rápido que lo habitual Igual que lo habitual Más tiempo que lo habitual Mucho más tiempo que lo habitual
3. **¿Ha tenido la impresión, en conjunto, de que está haciendo las cosas bien?**
 Mejor que lo habitual Aproximadamente lo mismo Peor que lo habitual Mucho peor que lo habitual
4. **¿Se ha sentido satisfecho con su manera de hacer las cosas?**
 Más satisfecho Aproximadamente lo mismo que lo habitual Menos satisfecho que lo habitual Mucho menos satisfecho
5. **¿Ha sentido que está jugando un papel útil en la vida?**
 Más tiempo que lo habitual Igual que lo habitual Menos útil que lo habitual Mucho menos útil que lo habitual
6. **¿Se ha sentido capaz de tomar decisiones?**
 Más que lo habitual Igual que lo habitual Menos que lo habitual Mucho menos capaz que lo habitual
7. **¿Ha sido capaz de disfrutar sus actividades normales de cada día?**
 Más que lo habitual Igual que lo habitual Menos que lo habitual Mucho menos que lo habitual
- D. 1. **¿Ha pensado que Vd. es una persona que no vale para nada?**
 No, en absoluto No más que lo habitual Bastante más que lo habitual Mucho más que lo habitual
2. **¿Ha venido viviendo la vida totalmente sin esperanza?**
 No, en absoluto No más que lo habitual Bastante más que lo habitual Mucho más que lo habitual
3. **¿Ha tenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse?**
 No, en absoluto No más que lo habitual Bastante más que lo habitual Mucho más que lo habitual
4. **¿Ha pensado en la posibilidad de “quitarse de en medio”?**
 Claramente, no Me parece que no Se me ha cruzado por la mente Claramente lo he pensado
5. **¿Ha notado que a veces no puede hacer nada porque tiene los nervios desquiciados?**
 No, en absoluto No más que lo habitual Bastante más que lo habitual Mucho más que lo habitual
6. **¿Ha notado que desea estar muerto y lejos de todo?**
 No, en absoluto No más que lo habitual Bastante más que lo habitual Mucho más que lo habitual
7. **¿Ha notado que la idea de quitarse la vida le viene repetidamente a la cabeza?**
 Claramente, no Me parece que no Se me ha cruzado por la mente Claramente lo he pensado

