

# **Actualización de la Deficiencia Congénita de Sacarasa-Isomaltasa**

Editora y Coordinadora:  
**Consuelo Pedrón Giner**



© 2022, Reservados todos los derechos a los autores. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

Este documento se ha elaborado gracias a la colaboración y al trabajo en equipo de profesionales con dedicación especial dentro de su práctica asistencial. El contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores. Su edición es posible gracias a Immedica Pharma.

Actualización de la Deficiencia Congénita de Sacarasa-Isomaltasa  
ISBN: 978-84-09-44998-9

## PREFACIO

Ciertas enfermedades tienen un atractivo especial para los profesionales y el déficit congénito de sacarasa-isomaltasa es una de ellas. "Entenderlas" es crucial y, por tanto, saber su causa, que explica los síntomas, y conocer otros hechos de la fisiología, fundamentalmente digestiva, que ayudan a explicar el espectro clínico es muy enriquecedor. Actualmente está reconocida en OMIM por # 222900 y con ella ha pasado, como en otras enfermedades genéticamente condicionadas y de tipo "metabólico", que tras identificar el defecto genético que justifica el hecho fundamental de la patología, se abre una red de repercusiones que amplían la mirada del clínico.

El día 6 de octubre de 2021 realizamos un seminario web, patrocinado por Immedica Pharma, para poner al día los conocimientos sobre esta enfermedad. Todos los que participamos disfrutamos y aprendimos de lo expuesto por nuestros compañeros. Ahora nos proponemos dejar un testimonio escrito de esta actividad. Agradezco a todos ellos su buena disposición y complicidad y a Immedica Pharma la oportunidad que nos ofrece para llevarlo a la práctica.

Editora y Coordinadora:  
**Consuelo Pedrón Giner**



## Índice:

### Capítulo 1

**Historia de la enfermedad .....07**  
Consuelo Pedrón Giner.

### Capítulo 2

**Fisiopatología y sintomatología ..... 11**  
Inmaculada Hidalgo Montes y Elvira Cañedo Villarroya.

### Capítulo 3

**Métodos de diagnóstico .....21**  
Gema Crespo Sánchez y Óscar Segarra Cantón.

### Capítulo 4

**Aportaciones de la genética al diagnóstico .....29**  
Tomás Hernández Bertó y Nelmar Valentina Ortiz Cabrera.

### Capítulo 5

**Tratamiento dietético de la deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa .....35**  
Natalia Egea Castillo y Cecilia Martínez Costa.

### Capítulo 6

**Algoritmo diagnóstico y de seguimiento .....47**  
Elena Balmaseda Serrano y Carolina Gutiérrez Junquera.



***Consuelo Pedrón Giner***

Doctora en Medicina, especialista en Pediatría y su Áreas Específicas.  
Médica Adjunta jubilada, Sección de Gastroenterología y Nutrición.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.  
Profesora Asociada de Pediatría jubilada, Universidad Autónoma de Madrid.  
cpedronginer@gmail.com

## Capítulo 1

# Historia de la enfermedad

## Los primeros tiempos, importancia de la clínica y ciertas técnicas para el diagnóstico

Entre los años 50 y 60 del siglo pasado, se descubren las disacaridasas de la mucosa intestinal del cerdo, punto de partida para las investigaciones sobre su correspondencia en el ser humano apoyándose en el análisis de los pacientes que se van reseñando en la literatura <sup>(1)</sup>.

La primera descripción de la enfermedad ("diarrea causada por deficiencia de enzimas que dividen el azúcar") se publica en 1960 por la escuela holandesa clásica. Hacen una magnífica exposición clínica y fisiopatológica, y plantean el diagnóstico - mediante el estudio de las heces determinando pH, ácido láctico y ácidos grasos volátiles, y las curvas de sobrecarga con lactosa, sacarosa, maltosa y almidón - y el tratamiento, basado en la eliminación del sustrato y/o la adición de la enzima deficiente (sacarasa y maltasa). Sugieren cambios en la flora intestinal que no confirman <sup>(2,3)</sup>.

Apenas 2 años después se prueba que pacientes con intolerancia hereditaria a la sacarosa que mostraban algún tipo de intolerancia al almidón (y que tenían normal tanto la actividad amilasa como la tolerancia a la maltosa) no eran capaces de utilizar una mezcla de 1-6 - $\alpha$ -oligosacáridos, compuesta principalmente de isomaltosa. Se plantea por ello la existencia de una deficiencia de isomaltasa que podría explicar fácilmente su intolerancia al almidón <sup>(4)</sup>. En el proceso de comprobar la función de las disacaridasas intestinales en el ser humano <sup>(1,5)</sup>, los experimentos de inactivación por el calor demuestran que prácticamente toda la actividad palatinasa intestinal es ejercida por la isomaltasa y que la invertasa (sacarasa) intestinal y la isomaltasa del ser humano son dos enzimas que parecen faltar en los casos investigados. Como los pacientes pertenecían a familias no relacionadas, se sospecha que estas enzimas siempre faltan simultáneamente, lo que sugiere un mecanismo común para el control de su formación. Además, en este artículo <sup>(4)</sup> se describe la asociación familiar y la posibilidad de que los valores de ambas enzimas puedan estar disminuidos en esos miembros de la familia afectados. La determinación de estas actividades enzimáticas en la mucosa intestinal mediante biopsia se plantea como técnica diagnóstica rápidamente <sup>(5-7)</sup> y se indica la necesidad de asegurar la normalidad histológica <sup>(7)</sup>. El patrón de herencia autosómico recesivo se establece muy pronto <sup>(7,17)</sup>.

Casi simultáneamente se confirma la enfermedad en adultos <sup>(8)</sup> y ya más tarde las observaciones clínicas ponen de manifiesto la heterogeneidad de la enfermedad y la frecuencia con que el diagnóstico tarda en realizarse al no pensar en esta entidad <sup>(9)</sup>.

## La etapa intermedia, progreso de los conocimientos de las ciencias básicas

En este periodo se avanza en el conocimiento de la composición química <sup>(10)</sup> y molecular de la sacarasa-isomaltasa hasta completarla <sup>(11)</sup>. En 1987 se aísla el cDNA de la enzima que se localiza en el cromosoma 3 <sup>(12)</sup> y ello permite profundizar en las características de las alteraciones que dan lugar a los distintos fenotipos <sup>(13)</sup>.

Desde el punto de vista clínico se abre una puerta al tratamiento sustitutivo de la enzima con la administración de *Saccharomyces cerevisiae* <sup>(14)</sup> que tiene importante actividad sacarasa, aunque baja función isomaltasa y maltasa y que produce una gran mejoría en los pacientes.

Por último, se confirma la diversidad de la clínica <sup>(15)</sup> y cómo la mejora en la composición de las fórmulas, derivada de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) <sup>(15)</sup> condiciona cuadros más leves en los lactantes <sup>(16)</sup>.

---

## La etapa reciente, llegada de la genética y ampliación de la clínica

En el año 2012 se celebran los 50 años del descubrimiento de la deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa con un simposio internacional que abarca todas las áreas del conocimiento de esta enfermedad, con especial hincapié en los aspectos tecnológicos nutricionales y alimentarios<sup>(18)</sup>.

Hay que resaltar que los progresos de la técnica genética han supuesto un verdadero desafío, pues nos han mostrado nuevos aspectos ligados al tipo de mutaciones que hacen que este trastorno sea mucho más frecuente de lo que se creía hasta el momento - y más difícil de diagnosticar por el estudio genético-<sup>(19)</sup>, a la posibilidad de la expresión clínica en pacientes heterocigotos debido al lugar de acción del complejo enzimático, el borde en cepillo del enterocito,<sup>(20)</sup> y a que formas leves de esta enfermedad se manifiesten como síndrome de intestino irritable<sup>(21)</sup>.

## Conclusión

Desde que en 1960 se describió la enfermedad, de forma modélica por cierto, se ha avanzado mucho en su conocimiento, pero aún nos queda mucho por aprender para poder explicarnos lo que conocemos y lo que se descubrirá en el futuro.

**Bibliografía:**

1. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J Clin Invest.* 1962;41(3):463-470. doi:10.1172/JCI104499
2. Weijers HA, van de Kamer JH, Mossel DA, Dicke WK. Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes. *Lancet.* 1960;2(7145):296-297. doi:10.1016/s0140-6736(60)91381-7
3. Weijers HA, van de Kamer JH, Dicke WK, Ijsseling. Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. I. *Acta Paediatr.* 1961;50:55-71. doi:10.1111/j.1651-2227.1961.tb08022.x
4. Auricchio S, Dahlqvist A, Murset G, Parker A. Isomaltose intolerance causing decreased ability to utilize dietary starch. *J Pediatr.* 1963;62:165-176. doi:10.1016/s0022-3476(63)80388-1
5. Dahlqvist A, Auricchio S, Semenza G, Prader A. Human intestinal disaccharidases and hereditary disaccharide intolerance. The hydrolysis of sucrose, isomaltose, palatinose (isomaltulose), and a 1,6-alpha-oligosaccharide (isomalto-oligosaccharide) preparation. *J Clin Invest.* 1963;42(4):556-562. doi:10.1172/JCI104744
6. Auricchio S, Rubino A, Prader A, Rey J, Jos J, Frezal J. Intestinal disaccharidase activity in congenital malabsorption of sucrose and isomaltose. *Lancet.* 1964;2(7365):914. doi:10.1016/s0140-6736(64)90784-6
7. Burgess EA, Levin B, Mahalanabis D, Tonge RE. Hereditary sucrose intolerance: levels of sucrase activity in jejunal mucosa. *Arch Dis Child.* 1964;39(207):431-443. doi:10.1136/adc.39.207.431
8. Sonntag WM, Brill ML, Troyer WG Jr, Welsh JD, Semenza G, Prader A. Sucrose-isomaltose malabsorption in an adult woman. *Gastroenterology.* 1964;47:18-25. PMID: 14184340
9. Ament ME, Perera DR, Esther LJ. Sucrase-isomaltase deficiency-a frequently misdiagnosed disease. *J Pediatr.* 1973;83(5):721-727. doi:10.1016/s0022-3476(73)80362-2
10. Cogoli A, Mosimann H, Vock C, von Balthazar AK, Semenza G. A simplified procedure for the isolation of the sucrase-isomaltase complex from rabbit intestine. Its amino-acid and sugar composition. *Eur J Biochem.* 1972;30(1):7-14. doi:10.1111/j.1432-1033.1972.tb02065.x
11. Hunziker W, Spiess M, Semenza G, Lodish HF. The sucrase-isomaltase complex: primary structure, membrane-orientation, and evolution of a stalked, intrinsic brush border protein. *Cell.* 1986;46(2):227-234. doi:10.1016/0092-8674(86)90739-7
12. Green F, Edwards Y, Hauri HP, Povey S, Ho MW, Pinto M, et al. Isolation of a cDNA probe for a human jejunal brush-border hydrolase, sucrase-isomaltase, and assignment of the gene locus to chromosome 3. *Gene.* 1987;57(1):101-110. doi:10.1016/0378-1119(87)90181-8
13. Jacob R, Zimmer KP, Schmitz J, Naim HY. Congenital sucrase-isomaltase deficiency arising from cleavage and secretion of a mutant form of the enzyme. *J Clin Invest.* 2000;106(2):281-287. doi:10.1172/JCI9677
14. Harms HK, Bertele-Harms RM, Bruer-Kleis D. Enzyme-substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *N Engl J Med.* 1987;316(21):1306-1309. doi:10.1056/NEJM198705213162104
15. Treem WR. Clinical heterogeneity in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr.* 1996;128(6):727-729. doi:10.1016/s0022-3476(96)70320-7
16. ESPGAN Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. I. Recommendations for the composition of an adapted formula. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1977;(262):1-20. PMID: 266355.
17. Baudon JJ, Veinberg F, Thioulouse E, Morgant G, Aymard P, Charritat JL. Sucrase-isomaltase deficiency: changing pattern over two decades. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;22(3):284-288. doi:10.1097/00005176-199604000-00010
18. Gilger M, Hamaker B. Introduction to the 8th Starch Digestion Consortium Workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S1-S2. doi:10.1097/MPG.0b013e318272fee7
19. Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(3):817-826. doi:10.1016/j.bbdis.2016.12.017
20. Husein DM, Wanen D, Marten LM, Zimmer KP, Naim HY. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients.* 2019;11(10):2290. doi:10.3390/nu11102290
21. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2018;67(2):263-270. doi:10.1136/gutjnl-2016-312456



***Inmaculada Hidalgo Montes***

Facultativo especialista del Servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

[inma.hidalgo.montes@gmail.com](mailto:inma.hidalgo.montes@gmail.com)

***Elvira Cañedo Villarroya***

Facultativo especialista del Servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

[elviraCaedo@yahoo.es](mailto:elviraCaedo@yahoo.es)

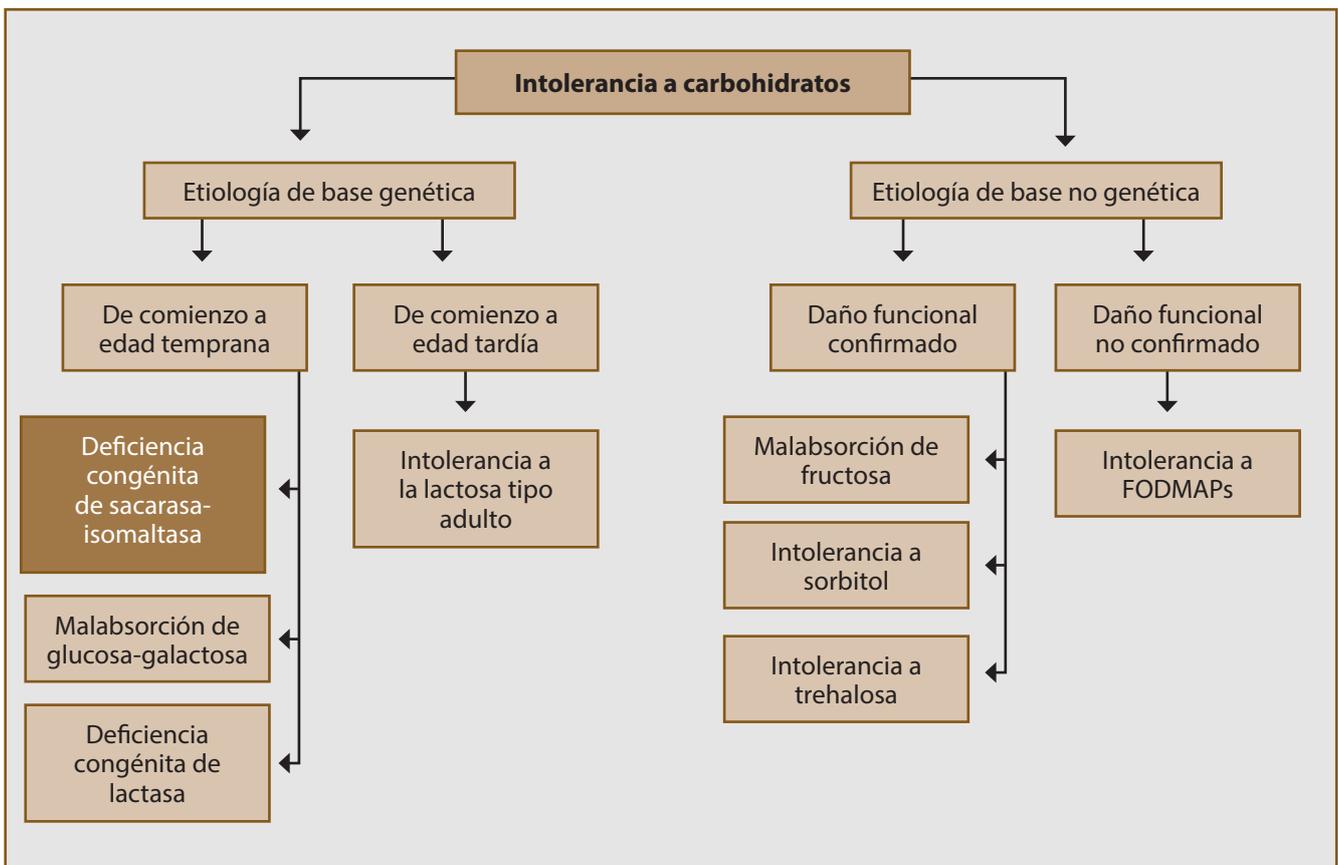
## Capítulo 2

# Fisiopatología y sintomatología

### Introducción

La deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa (DCSI) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva. Los pacientes con este defecto nacen con niveles bajos o nulos de la actividad de este complejo enzimático (Figura 1). Dos grupos de enzimas, a menudo llamados impropriamente disacaridasas, son responsables de la hidrólisis final, a nivel del borde en cepillo del enterocito, del almidón y los disacáridos naturales. El primer grupo son las  $\alpha$ -glucosidasas: por un lado, la sacarasa-isomaltasa (SI) y la glucoamilasa (también denominada maltasa-glucoamilasa (MGA)) que están involucradas en la digestión de la sacarosa y de los oligosacáridos procedentes de la transformación intraluminal del almidón (Figura 2) y, por otro, la trehalasa que hidroliza la trehalosa (2 moléculas de glucosa unidas por enlace  $\alpha$  1-1) que no se encuentra de forma natural en cantidad notable más que en los champiñones. En segundo lugar, la lactasa-florizina hidrolasa, es una  $\beta$ -galactosidasa que hidroliza el enlace  $\beta$  1-4 de la lactosa <sup>(1)</sup> (Tabla 1).

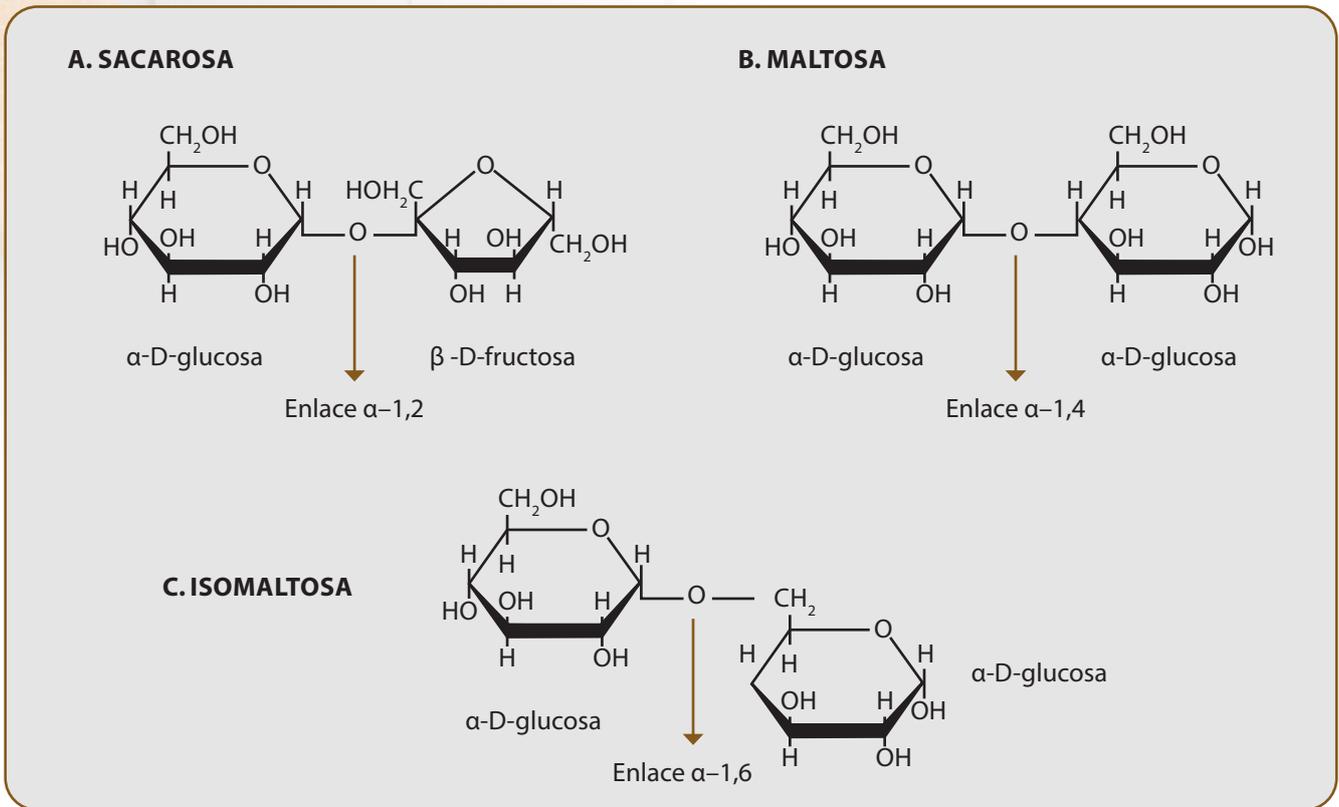
Figura 1. Intolerancia a carbohidratos



FODMAPs: Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols

Adaptado de Berni Canani R, et al. 2016<sup>5</sup>

**Figura 2. Composición de la sacarosa, maltosa e isomaltosa**



Elaboración de Inmaculada Hidalgo Montes

**Tabla 1. Papel de las enzimas del borde en cepillo en la digestión de disacáridos y almidón**

Enzima	Enlace escindido	Sustrato	Productos
<b>Lactasa</b>	$\beta$ -(1-4) galactosidasa ( $\beta$ -glucosidasa)	Lactosa	Glucosa, galactosa
<b>Sacarasa</b> o invertasa	$\alpha$ -(1-4) glucosidasa y $\alpha$ -(1-2) glucosa-fructosa	Sacarosa (enlaces $\alpha$ -(1-2)), maltosa, maltotriosa, dextrinas $\alpha$ -límite con enlaces terminales $\alpha$ -1-4	Glucosa, fructosa
<b>Glucoamilasa</b> o maltasa-glucoamilasa	$\alpha$ -(1-4) glucosidasa	Maltosa, maltotriosa, glucógeno, malto-oligosacáridos (polímeros de glucosa con afinidad máxima por cadenas de 6-10 residuos)	Glucosa
<b>Isomaltasa</b> o palatinasa	$\alpha$ -(1-6) glucosidasa	Maltosa, isomaltosa, dextrinas $\alpha$ -límite (malto-oligosacáridos con enlaces terminal $\alpha$ 1-6)	Glucosa
<b>Trehalasa</b>	$\alpha$ -y- $\beta$ - glucosidasa	Trehalosa	Glucosa

Basado en Treem WR. 1995<sup>1</sup> y la experiencia clínica del autor.

## Defecto molecular (ver Capítulo 4)

La DCSI se asocia a variantes de pérdida de función del gen de la SI localizado en el brazo largo del cromosoma 3. La proteína SI se sintetiza tanto en las células de las criptas como en las de las vellosidades y antes de que la SI alcance su actividad hidrolítica completa en el lumen intestinal, necesita ser procesada dentro de la célula y transportada adecuadamente a la superficie de la membrana del borde en cepillo <sup>(1)</sup>.

La SI es una glicoproteína de membrana que es traducida, plegada y N-glicosilada en el retículo endoplásmico (RE) produciéndose la glicosilación simple o alta en manosa y que es transportada al aparato de Golgi, donde tiene lugar la N- y O-glicosilación compleja. Dichas modificaciones son claves para el plegamiento completo, la adquisición funcional y el posterior transporte y distribución adecuados a la membrana apical de los enterocitos donde se expresa <sup>(2)</sup>.

La molécula SI está compuesta por una sola cadena polipeptídica glicosilada con un peso molecular de 120-160 KDa, tiene dos subunidades isomaltasa y sacarasa. Una vez en el borde en cepillo, orientadas al lumen intestinal, las proteasas pancreáticas pueden actuar sobre ellas y hacer que las dos subunidades queden en contacto mediante interacciones iónicas fuertes no covalentes <sup>(1)</sup>.

La subunidad de isomaltasa interactúa con la membrana del enterocito directamente a través de un segmento altamente hidrofóbico en su región N-terminal. Este segmento tiene una longitud de 20 residuos de aminoácidos y se extiende por la bicapa de la membrana lipídica sólo una vez. Le sigue un tramo glicosilado rico en serina/treonina de 22 residuos, que forma el tallo sobre el cual los dominios catalíticos globulares se dirigen hacia la luz intestinal. La subunidad sacarasa está en el extremo C-terminal y no interactúa en absoluto con el núcleo hidrofóbico de la membrana <sup>(3)</sup>.

## Control de la actividad enzimática

La regulación de las oligosacaridasas es un proceso dinámico. La vida media de las mismas es de solo 4-16 horas; por lo tanto, el mantenimiento de la actividad en el borde en cepillo del enterocito requiere varios ciclos de síntesis y degradación. La actividad enzimática de la SI está determinada por múltiples factores, entre los que destacan los relacionados con su transcripción, traducción, glicosilación y procesamiento (Tabla 2). Además, otros factores como la edad de la célula, su grado de diferenciación a lo largo de la vellosidad y la ubicación intestinal (proximal/distal), también juegan un papel importante <sup>(1)</sup>.

**Tabla 2. Control de la actividad sacarasa-isomaltasa (SI) en diferentes niveles**

	<b>Actividad SI aumentada</b>	<b>Actividad SI disminuida</b>
<b>Transcripción</b>	Unión cripta-vellosidad	Punta de la vellosidad
<b>Traducción</b>	Yeyuno	Íleon
<b>Glicosilación</b>	Glicosilación compleja	Glicosilación simple
<b>Proteasas pancreáticas<sup>A</sup></b>	Obstrucción del conducto pancreático / insuficiencia pancreática exocrina	Aumento de enzimas pancreáticas
<b>Dieta</b>	Dieta rica en sacarosa y carbohidratos <sup>B</sup>	Dieta rica en proteínas y baja en carbohidratos
<b>Hormonas<sup>C</sup></b>	Tiroxina, corticoides	

<sup>A</sup>- Las proteasas pancreáticas participan en la degradación luminal de SI. <sup>B</sup>- Actividad SI inducible por el sustrato. <sup>C</sup>- Inducen la expresión de SI

Adaptado de Treem WR. 1995<sup>1</sup>

La SI es una enzima inducible. Su actividad enzimática aumenta con la dieta rica en sacarosa o en carbohidratos y disminuye con el ayuno, por lo que los factores dietéticos y también ciertas hormonas endógenas son importantes reguladores de la actividad enzimática de la SI <sup>(3)</sup>.

## Expresión fenotípica

Existe una abundante variación fenotípica en pacientes con DCSI. Todos los pacientes con DCSI carecen, o tienen una actividad muy disminuida, de sacarasa, pero unos solo tienen trazas de actividad isomaltasa, otros la tienen reducida pero significativa, y en algunos es prácticamente normal. Clásicamente se describían 7 fenotipos, pero en realidad se pueden

resumir en 3 (ver Capítulo 4) y entenderlo como un espectro más que como grupos con límites claros. La existencia de actividad isomaltasa residual sugiere que la DCSI no es simplemente consecuencia de la ausencia completa de la expresión del gen *SI*, sino que esta variación fenotípica parece un reflejo de la heterogeneidad genotípica<sup>(3)</sup>. Además, otros factores pueden modificar la presentación clínica en estos pacientes<sup>(4)</sup>, (ver, en “factores modificadores de la clínica”).

## Desarrollo embrionario

En humanos, el complejo SI se expresa en el intestino delgado y de forma idéntica en el colon fetal entre las semanas 12 y 30 de gestación. Antes de la semana 30 de gestación, la enzima está presente solo como prosacarasa-isomaltasa; mientras que después de ese tiempo, además de la proenzima, también están presentes las subunidades de sacarasa e isomaltasa<sup>(1)</sup>.

## Digestión de carbohidratos

La  $\alpha$ -amilasa salival inicia la digestión del almidón y más tarde la  $\alpha$ -amilasa pancreática rompe los carbohidratos en unidades de dos, tres o cuatro monosacáridos. Los productos resultantes son: polímeros de glucosa con enlaces  $\alpha$ -1-4 en forma de maltosa (dos moléculas de glucosa), maltotriosa (3 moléculas de glucosa) y dextrinas ramificadas con enlaces  $\alpha$ -1-6, además de glucosa<sup>(1)</sup>.

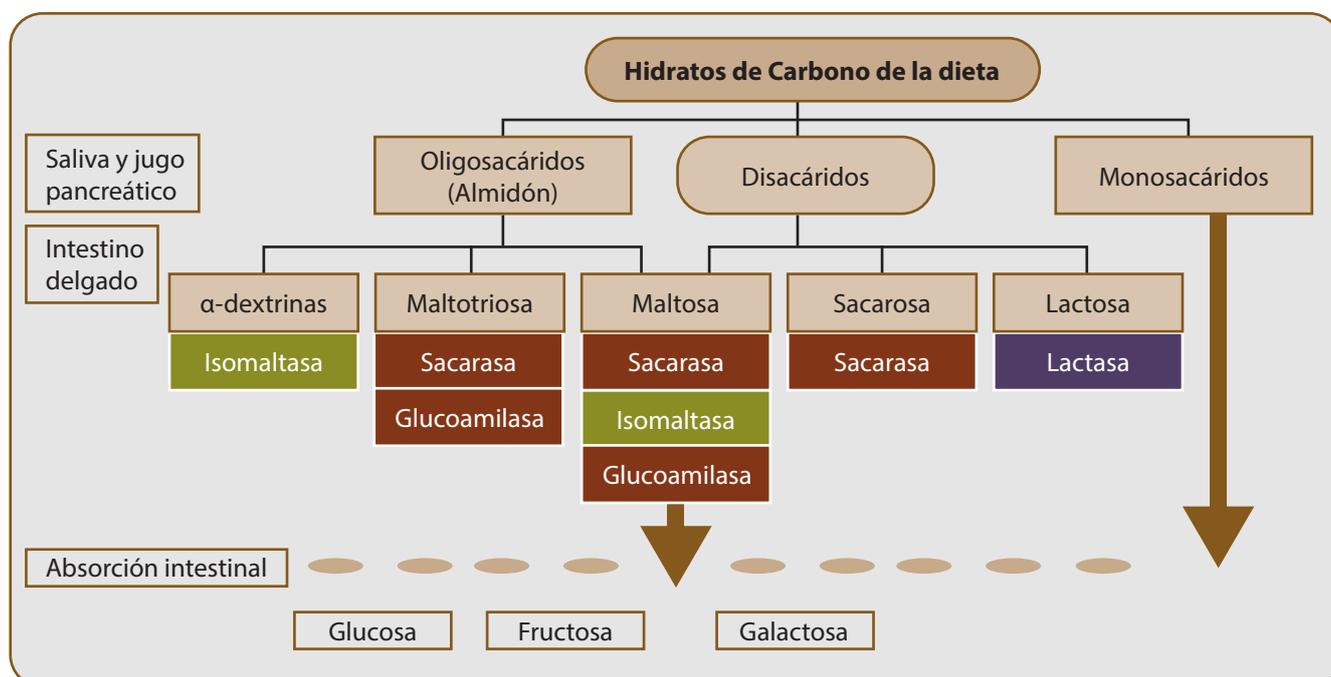
La actividad SI tiene lugar a lo largo de todo el intestino delgado con mayor actividad en el yeyuno. En el duodeno proximal y en el íleon distal, esta actividad enzimática desciende un 20-30%, a diferencia de la maltasa-glucoamilasa cuya actividad es mayor en estas porciones<sup>(1)</sup>.

La sacarasa hidroliza los enlaces de glucosa  $\alpha$ -1-4 de la maltosa y maltotriosa, y el enlace glucosa-fructosa de la sacarosa. Por su parte, la isomaltasa, escinde los enlaces glucopiranosilo  $\alpha$ -1-6 de los oligosacáridos ramificados y de la isomaltosa, así como los enlaces  $\alpha$ -1-4 de la maltosa<sup>(1)</sup>.

La actividad del complejo maltasa-glucoamilasa se superpone a la de la SI, al hidrolizar los enlaces de glucosa  $\alpha$ -1-4 de la maltosa, maltotriosa, almidón, glucógeno y otros oligosacáridos, con máxima afinidad por cadenas de polisacáridos de tamaño mediano con 6 a 10 residuos de glucosa<sup>(1)</sup>.

Debemos tener en cuenta, que aproximadamente el 80% de la actividad de la maltasa corresponde a la SI y solo el 20% al complejo maltasa-glucoamilasa<sup>(1-3)</sup> (Figura 3).

**Figura 3. Digestión de carbohidratos. Enzimas encargadas de la digestión de oligosacáridos/disacáridos**

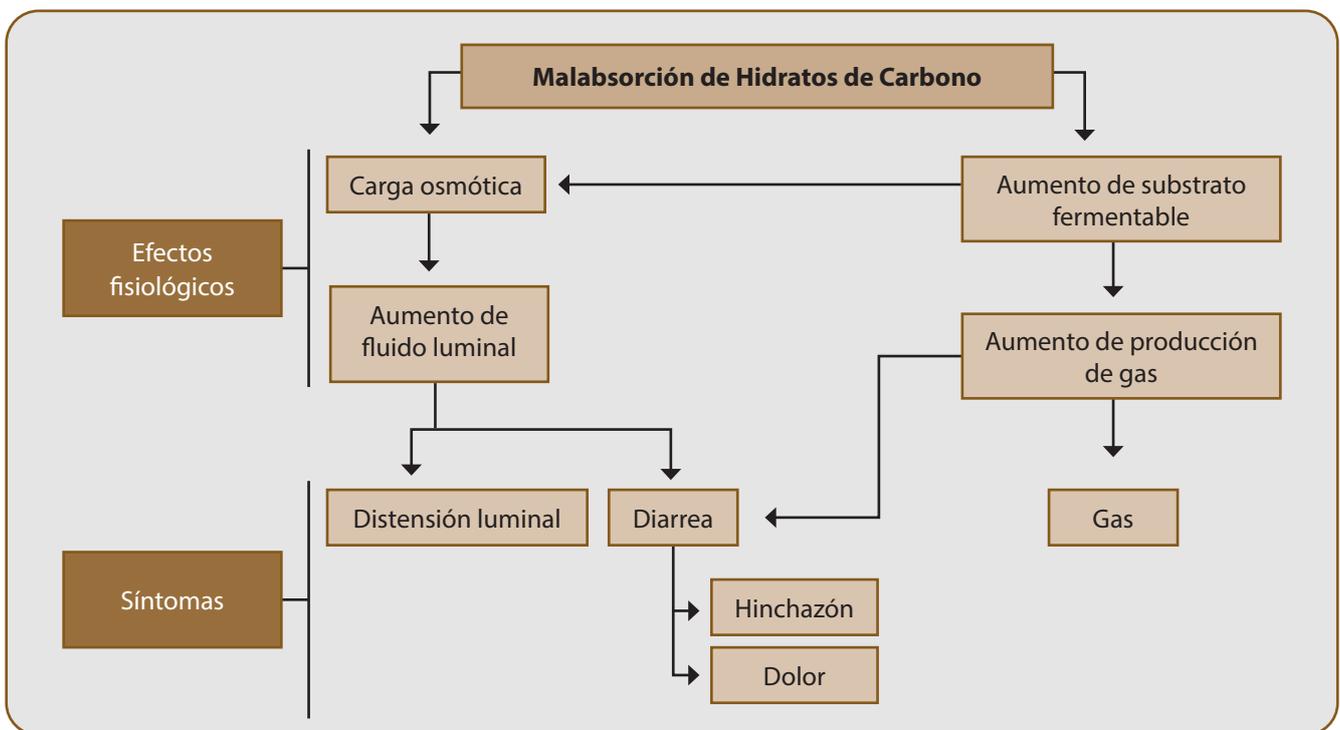


Elaboración de Inmaculada Hidalgo Montes

## Patogénesis

La malabsorción de almidón y disacáridos de la dieta en el intestino delgado proximal da lugar a un aumento de la carga osmótica que estimula la peristalsis en el íleon y el colon. En respuesta a la diferencia de presión osmótica entre la sangre y la luz intestinal, el agua fluye hacia el yeyuno permeable y el sodio se mueve hacia la luz intestinal siguiendo su gradiente de concentración. Debido a la presión osmótica generada por el carbohidrato malabsorbido se produce un gran volumen de líquido intraluminal que es isotónico respecto al plasma<sup>(5)</sup>. Las bacterias colónicas hidrolizan los disacáridos en monosacáridos, y éstos a su vez en ácidos orgánicos (láctico y pirúvico), CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. De esta forma, coinciden en la luz del colon los disacáridos no digeridos, monosacáridos, ácidos orgánicos y CO<sub>2</sub>. Cuando se supera la capacidad de las bacterias del colon para fermentar los carbohidratos malabsorbidos y la capacidad del colonocito para absorber el líquido y los ácidos grasos de cadena corta resultantes, se produce la diarrea (Figura 4)<sup>(6)</sup>. Esta diarrea desaparece rápidamente cuando el azúcar en cuestión se excluye de la dieta o si se agrega la enzima que falta.

**Figura 4. Fisiopatología y clínica de la malabsorción de hidratos de carbono**



*Elaboración de Inmaculada Hidalgo Montes*

Estos carbohidratos no absorbidos presentes en el intestino delgado distal tienen efectos sobre las funciones gastrointestinales y también sobre la absorción de otros nutrientes. Como consecuencia de la disminución de la absorción de agua y sodio, se produce una inhibición del vaciamiento gástrico y una aceleración del tránsito intestinal. La aceleración del tránsito a nivel del duodeno y del intestino delgado también puede contribuir a la malabsorción de almidón, grasa o incluso monosacáridos. Esta malabsorción de oligosacáridos y monosacáridos puede provocar la interrupción del aumento postprandial normal de hormonas como la insulina, el péptido C y el péptido inhibidor gástrico<sup>(7)</sup>.

## Factores modificadores de la clínica<sup>(9)</sup>

La gravedad e intensidad de los signos y síntomas dependerán no solo del fenotipo del paciente, y por tanto de la actividad enzimática residual, sino del tipo de dieta y cantidad de carbohidratos ingeridos (en dietas basadas mayoritariamente en grasa y proteína como puede ser la dieta esquimal tradicional no existirán síntomas), la velocidad del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal, la actividad metabólica de las bacterias del colon y su capacidad de absorción<sup>(4)</sup>.

El paciente pediátrico se encuentra en desventaja en comparación con el adulto en muchos de estos parámetros. La mayor gravedad de los síntomas observados en muchos lactantes con DCSI se relaciona con la menor longitud intestinal, la menor capacidad del colon para absorber el exceso de líquido intraluminal, así como con el tipo de alimentación que siguen, que es mucho más rica en carbohidratos aportados en forma de zumos, alimentos para lactantes, frutas, verduras

y cereales. Además, los lactantes pequeños con DCSI al presentar un ritmo intestinal más rápido, disponen de menos vías alternativas para la digestión de carbohidratos entre las que se incluye la recuperación de carbohidratos mal absorbidos por fermentación bacteriana en el colon. Con la edad, se incrementan estos mecanismos compensatorios para la digestión del almidón con la consecuente disminución de la sintomatología. En los niños mayores, la actividad isomaltasa suele ser baja, pero no necesariamente se encuentra ausente y teniendo en cuenta que la mayoría del almidón que consumen tiene un bajo contenido de enlaces glucosilo  $\alpha$  1-6, la presencia de isomaltasa residual puede ser suficiente para hidrolizar estos enlaces. Además, estos pacientes suelen tener una actividad glucoamilasa normal o aumentada que resulta suficiente para asegurar la digestión de los enlaces  $\alpha$  1-4 de la amilopectina. Hay que tener en cuenta también, que la capacidad de las bacterias del colon para fermentar el almidón suele estar bien desarrollada en lactantes a los 6 meses de edad <sup>(8)</sup>.

La sacarasa isomaltasa es además inducible por el sustrato, y la tiroxina y los corticoides también tienen un papel inductor. En modelos animales la deficiencia dietética de hierro provoca una actividad disminuida de las disacaridasas por sobreexpresión de PDX-1 (Pancreatic and Duodenal Homeobox-1), un inhibidor de las regiones promotoras de sacarasa y lactasa que puede revertirse al replecionar los depósitos de hierro con una dieta rica en éste. Algunos fitoquímicos como la canela, la cebolla, el ajo, los champiñones y la manzanilla pueden actuar como inhibidores de la amilasa y de las  $\alpha$  glucosidasas intestinales contribuyendo a empeorar la clínica <sup>(9)</sup>.

## Manifestaciones clínicas

### 1. Cuadro clínico clásico de DCSI

Tradicionalmente el cuadro clínico clásico describía a un lactante que tras iniciar la alimentación complementaria rica en sacarosa y almidones, o antes incluso en caso de ser alimentado en los primeros meses con fórmulas con sacarosa, almidones o dextrinas, presentaba tras las tomas diarrea osmótica acuosa, irritabilidad en probable relación a dolor, distensión abdominal, excoriación perianal, vómitos, deshidratación, acidosis metabólica, desnutrición secundaria y en algunos casos retraso del desarrollo psicomotor por dicha desnutrición <sup>(2,9)</sup>.

### 2. Otros cuadros clínicos

Hoy se sabe que la clínica es muy heterogénea dependiendo del fenotipo del paciente y de otros factores modificadores. En general las manifestaciones más habituales son: diarrea, flatulencia, dolor y distensión abdominal tras la ingesta de carbohidratos inadecuadamente absorbidos por actividad deficiente de sacarasa, maltasa, isomaltasa y también lactasa (Tabla 3). En un elevado porcentaje de pacientes conviven ambas situaciones dada la elevada frecuencia de déficit de lactasa en la población general, aunque su existencia, haría necesario descartar un déficit secundario de disacaridasas en vez de un DCSI (ver más adelante) <sup>(10)</sup>.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes del déficit de sacarasa-isomaltasa**

<b>Clínica típica gastrointestinal</b>	Después de las comidas: diarrea, distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal
<b>Otros datos sugerentes</b>	Historia familiar, rechazo voluntario o aversión por alimentos dulces, náuseas, dispepsia, síntomas de intestino irritable que no responde a dieta baja en FODMAPS, aumento o descenso del IMC
<b>FODMAPS:</b> ( <i>fermentable oligosaccharides, disaccharides, and polyols</i> ). <b>IMC:</b> índice de masa corporal	

Elaboración de Elvira Cañedo Villarroya

#### a) Clínica de aparición en niños mayores, adolescentes o adultos

Aunque tradicionalmente los fenotipos con menor actividad enzimática se manifiestan como cuadros clásicos, los fenotipos más leves, entre los que podrían encontrarse los heterocigotos compuestos e incluso los portadores, pueden presentar cuadros más suaves o ser etiquetados erróneamente de trastornos funcionales, especialmente intestino irritable con predominio de diarrea <sup>(11)</sup>. Muchos autores proponen utilizar el término de "déficit genético de sacarasa isomaltasa" (DGS) <sup>(2)</sup> para incluir no solo los cuadros clásicos en homocigotos recesivos o DCSI, sino a todas las demás situaciones en las que existan alteraciones en alguno de los genes.

Se ha publicado que parece existir mayor predisposición al desarrollo de clínica sugerente de intestino irritable en caso de ciertos polimorfismos del gen de *SI* <sup>(12,13)</sup>. Además de ese incremento de riesgo de desarrollo de cuadros funcionales, dichos polimorfismos se relacionan así mismo con la no respuesta a la disminución de FODMAPs (oligosacáridos, disacáridos y polioles fermentables) <sup>(14)</sup>, como medida dietética usada en ocasiones para disminuir la sintomatología del intestino irritable. Recientemente, una dieta restringida en sacarosa y almidón ha mostrado disminuir los síntomas gastrointestinales en pacientes con intestino irritable <sup>(15)</sup>; entre los mecanismos responsables de esta mejora se postula la existencia de los polimorfismos descritos, la sobrecarga de los sistemas absorbivos fisiológicos con las dietas actuales occidentales o la disfunción del sistema nervioso (Tabla 4) <sup>(8,16,17)</sup>.

**Tabla 4. Posibles explicaciones para la clínica digestiva y extradigestiva en pacientes con malabsorción de carbohidratos**

Etiología	Posible mecanismo	Manifestaciones clínicas
Déficit de sacarasa- isomaltasa	Los carbohidratos no absorbidos son fermentados y se produce gas, difusión acuosa, distensión y aumento de la velocidad del tránsito intestinal	Distensión abdominal, dolor, flatulencia, diarrea, pérdida de peso
Intolerancia a lactosa (en muchos casos de DCSI o DGSI aparece también, así como en los casos de déficits secundarios de disacaridasas)	La lactosa no absorbida es fermentada y se produce gas, difusión acuosa, distensión y aumento de la velocidad del tránsito	Distensión abdominal, dolor, flatulencia, diarrea
Intolerancia a fructosa	Debido a la gran cantidad de fructosa de las dietas occidentales actuales por su uso como edulcorante, etc. se superan los mecanismos fisiológicos de absorción. Los carbohidratos no absorbidos son fermentados y se produce gas, difusión acuosa, distensión y aumento de la velocidad del tránsito	Distensión abdominal, dolor, flatulencia, diarrea
Efectos endocrino-metabólicos en tejidos periféricos y sistema nervioso por: - carbohidratos no adecuadamente absorbidos - dietas que superan la capacidad absorbiva fisiológica de los hidratos de carbono - cambios en la microbiota - generación de productos tóxicos	Hiperinsulinemia, aumento de liberación de GIP y GLP-1, dislipemia, estrés oxidativo, acumulación de productos glicosilados y metabolitos tóxicos de síntesis bacteriana que afectan al SNC y periférico provocando alteraciones de motilidad gastrointestinal e hipersensibilidad visceral dolorosa. Se postula entre otros la implicación de los receptores 5-HT en sistema digestivo y SNC	Resistencia a insulina, síndrome metabólico, obesidad, polineuropatía, cansancio, fatiga, mialgias, dolores musculares, cefaleas, depresión, palpitaciones, mareos
<b>DCSI:</b> déficit congénito sacarasa-isomaltasa. <b>DGSI:</b> déficit genético sacarasa-isomaltasa. <b>GIP:</b> péptido inhibitor gástrico. <b>GLP-1:</b> glucagón like péptido 1. <b>SNC:</b> sistema nervioso central. <b>5-HT:</b> serotonina.		

Basado en Ohlsson B. 2021<sup>16</sup> y la experiencia clínica del autor

La clínica en niños mayores o adultos suele ser crónica, típicamente refieren varios episodios al día y varios días de la semana después de las comidas (Tabla 3). Esta sintomatología impacta de forma importante en la calidad de vida y la mitad de los pacientes desarrollan cuadros aversivos o de rechazo de ciertos alimentos ricos en carbohidratos y, además, estrés emocional <sup>(3,18)</sup>.

### b) Cuadros de déficit secundario o adquiridos de sacarasa-isomaltasa <sup>(2)</sup>

En numerosas enfermedades gastrointestinales como en la enfermedad celiaca existe atrofia vellositaria y por tanto afectación de las enzimas del borde en cepillo especialmente lactasa, sacarasa y maltasa. En estos casos (Tabla 5), el déficit de disacaridasas suele ser pasajero, con mejoría en caso de resolución del cuadro original.

**Tabla 5. Causas potenciales de déficit secundario de sacarasa-isomaltasa o maldigestión de carbohidratos**

<b>ATROFIA VELLOSIARIA</b>
Enfermedad celiaca
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enteropatía alérgica
Enteropatía secundaria a radioterapia o quimioterapia
Desnutrición
Otros tipos de enteropatías
<b>INFECCIONES</b>
Gastroenteritis aguda
Giardiasis
Esprúe tropical
Enteropatía por VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
Sobrecrecimiento bacteriano
<b>TRÁNSITO RÁPIDO</b>
Diarrea crónica inespecífica
Síndrome de dumping
Colitis ulcerosa, microscópica o linfocítica
Fármacos

*Basado en Cohen SA. 2016<sup>2</sup> y la experiencia clínica del autor.*

### c) Clínica sistémica y neurológica <sup>(8,16,17)</sup>

Además de los síntomas digestivos típicos se han descrito otros muchos sistémicos (mialgias y dolores articulares, palpitaciones, eccemas, úlceras orales, síndrome metabólico, resistencia a insulina, etc.) y neurológica (cefaleas, fatiga, cansancio, dificultad de concentración, alteraciones de memoria, vértigo, depresión, etc.) en pacientes con algún grado de intolerancia a carbohidratos por malabsorción de los mismos (fundamentalmente referidos en cuadros de intolerancia a lactosa, fructosa y pacientes diagnosticados de intestino irritable). Se postula que esta clínica podría ser explicada por la producción de metabolitos tóxicos por las bacterias colónicas como resultado de la digestión anaeróbica de carbohidratos no absorbidos en intestino delgado además de diferentes cambios hormonales y metabólicos. Estos metabolitos incluirían alcoholes, dioles, cetonas, ácidos y aldehídos como el metilglioxal que afectarían a distintos mecanismos de señalización celular dando lugar a los síntomas descritos.

## Conclusiones

- Los pacientes con DCSI carecen o tienen unos niveles muy disminuidos de actividad enzimática sacarasa, pero la actividad de la isomaltasa es variable, lo que justifica la variabilidad clínica que presentan.
- Como consecuencia de la malabsorción de almidón y de disacáridos de la dieta (maltosa, sacarosa y maltotriosa) en el intestino delgado se produce un aumento de la carga osmótica, apareciendo la clínica típica de diarrea, distensión y dolor abdominal, que es de mayor intensidad en los pacientes de menor edad, al carecer éstos de mecanismos de compensación.
- El conocimiento de las manifestaciones variables de DCSI es nuestra mejor garantía de un diagnóstico rápido y un tratamiento eficaz para estos pacientes, ya que los síntomas pueden controlarse con una dieta adecuada, mejorando así la calidad de vida del paciente de manera significativa.

## Bibliografía:

1. Treem WR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21(1):1-14. doi:10.1097/00005176-199507000-00001
2. Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):5. doi:10.1186/s40348-015-0028-0
3. Chey WD, Cash B, Lembo A, Patel DB, Scarlata K. Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: What, When, and How? *Gastroenterology & Hepatology.* 2020; 16(10): 1-11
4. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):2. doi:10.1186/s40348-016-0033-y
5. Martin Gotteland. Absorción intestinal del agua y los electrolitos. En Brunser/Cruchet/Gotteland. Fisiología gastrointestinal y nutrición. Nestlé Chile S.A; 2013. 61-74.
6. Roberto Quezada Calvillo, Maricela Díaz Sotomayor, Buford L. Nichols. Digestión y absorción de los hidratos de carbono. En Brunser/Cruchet/Gotteland. Fisiología gastrointestinal y nutrición. Nestlé Chile S.A; 2013. 75-98.
7. Greger Lindberg. Basic physiology of motility, absorption and secretion. En intestinal failure: diagnosis, management and transplantation. Edited by A.N Langnas, O. Goulet, E.M.M. Quigley and K.A Tappenden; 2008. 20-32. DOI:10.1002/9781405195805.ch3
8. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients.* 2016;8(3):157. doi:10.3390/nu8030157
9. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S7-S13. doi:10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90
10. Boney A, Elser HE, Silver HJ. Relationships among Dietary Intakes and Persistent Gastrointestinal Symptoms in Patients Receiving Enzyme Treatment for Genetic Sucrase-Isomaltase Deficiency. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(3):440-447. doi:10.1016/j.jand.2017.11.005
11. Kim SB, Calmet FH, Garrido J, Garcia-Buitrago MT, Moshiree B. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2020;65(2):534-540. doi:10.1007/s10620-019-05780-7
12. Garcia-Etxebarria K, Zheng T, Bonfiglio F, Bujanda L, Dlugosz A, Lindberg G, et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(10):1673-1676. doi:10.1016/j.cgh.2018.01.047
13. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2018;67(2):263-270. doi:10.1136/gutjnl-2016-312456
14. Zheng T, Eswaran S, Photehauer AL, Merchant JL, Chey WD, D'Amato M. Reduced efficacy of low FODMAPs diet in patients with IBS-D carrying sucrase-isomaltase (SI) hypomorphic variants. *Gut.* 2020;69(2):397-398. doi:10.1136/gutjnl-2018-318036
15. Nilholm C, Roth B, Ohlsson B. A Dietary Intervention with Reduction of Starch and Sucrose Leads to Reduced Gastrointestinal and Extra-Intestinal Symptoms in IBS Patients. *Nutrients.* 2019;11(7):1662. doi:10.3390/nu11071662
16. Ohlsson B. Theories behind the effect of starch- and sucrose-reduced diets on gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome (Review). *Mol Med Rep.* 2021;24(4):732. doi:10.3892/mmr.2021.12372
17. Campbell AK, Matthews SB, Vassel N, Cox CD, Naseem R, Chaichi J, et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology.* 2010;278(3):268-276. doi:10.1016/j.tox.2010.09.001
18. Smith H, Romero B, Flood E, Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Qual Life Res.* 2021;30(8):2329-2338. doi:10.1007/s11136-021-02819-z

## Abreviaturas:

**DCSI:** deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa

**DGSI:** déficit genético de sacarosa isomaltosa

**FODMAPs:** Oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y alcoholes fermentables  
(*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*)

**MGA:** maltasa-glucoamilasa

**RE:** retículo endoplásmico

**SI:** sacarasa-isomaltasa



***Gema Crespo Sánchez***

Licenciada en Farmacia.  
Especialista en Análisis clínicos.  
Laboratorio de Gastroenterología y Elementos Traza.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.  
mariagama.crespo@salud.madrid.org

***Oscar Segarra Cantón***

Licenciado en Medicina.  
Título de Pediatría y Áreas específicas.  
Doctorado en Pediatría por la UAB (Universidad Autónoma de Barcelona).  
Unidad de Gastroenterología y Soporte Nutricional Pediátrico.  
Hospital Campus Vall Hebrón. Barcelona.  
osegarra@vhebron.net

**Autor para correspondencia:**

***Gema Crespo Sánchez***

mariagama.crespo@salud.madrid.org

## Capítulo 3

# Métodos de diagnóstico

## Introducción

Hoy en día, disponemos de una información detallada acerca de la estructura, función y localización de la enzima sacarasa-isomaltasa (SI) y del resto de oligosacaridasas ligadas al borde en cepillo de la mucosa intestinal. Las 3 oligosacaridasas principales (SI, lactasa y glucoamilasa, llamada también maltasa-glucoamilasa (MGA)) son activas en la membrana del borde en cepillo del enterocito. Las actividades SI y lactasa aumentan a lo largo del duodeno para alcanzar su máxima actividad en las primeras asas yeyunales y decrecer en el íleon. La actividad MGA, por el contrario, aumenta a lo largo del intestino y es máxima en el íleon terminal<sup>(1,2)</sup>.

Las actividades de las disacaridasas que son de interés clínico son la lactasa, sacarasa, maltasa y algunos laboratorios también determinan la isomaltasa más comúnmente conocida como palatinasa.

La SI es un complejo enzimático responsable de catalizar la hidrólisis de la sacarosa y el almidón de la dieta. La actividad del complejo MGA se superpone a la de la SI, al hidrolizar los enlaces de glucosa  $\alpha$  1-4 de la maltosa, maltotriosa, almidón, glucógeno y otros oligosacáridos. La SI es responsable del 60–80% de la actividad maltásica total de la mucosa intestinal, de la casi totalidad de la actividad isomaltásica y de la totalidad de la actividad sacarásica<sup>(3)</sup>.

El resultado final de la acción de las oligosacaridasas son los monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa), única forma en que la mucosa intestinal absorbe los hidratos de carbono (HC)<sup>(4)</sup>.

La DCSI es una rara enfermedad hereditaria autosómica recesiva del intestino delgado resultante de mutaciones genéticas en el gen *SI*, que codifica por el complejo enzimático SI. La heterogeneidad fenotípica intracelular se refleja en grandes variaciones de la capacidad enzimática residual, desde absolutamente ausente hasta una disminución moderada, y se relaciona con la gravedad de las manifestaciones clínicas. Los pacientes con este trastorno muestran una reducción sustancial o ausencia de las actividades de sacarasa y/o isomaltasa relacionadas con la reducción de la capacidad digestiva del intestino delgado en general<sup>(5)</sup>. La gravedad de los síntomas depende de la actividad residual de sacarasa e isomaltasa, la cantidad de azúcar y almidón consumidos, el grado de amortiguación de otros alimentos y el vaciado gástrico<sup>(6)</sup>.

## El diagnóstico del DCSI

El diagnóstico, al igual que otras intolerancias a HC, debe sospecharse por la clínica y confirmarse por pruebas de laboratorio y/o aplicando una dieta de exclusión. En la actualidad, el estándar de oro para el diagnóstico de DCSI sigue siendo la determinación de actividad de oligosacaridasas en biopsia intestinal <sup>(3)</sup>.

## Sintomatología clínica (véase Capítulo 2)

La sospecha clínica se basa en el desarrollo de los síntomas tras la ingestión de la sacarosa o almidón, con diarrea osmótica y fermentativa, acompañándose de dolor abdominal, flatulencia e irritación perianal. Los síntomas de malabsorción del azúcar aparecen con la introducción de la sacarosa en la dieta y desaparecen con la supresión de ésta de la alimentación.

En el adulto los síntomas son menos graves e inespecíficos, el diagnóstico a menudo se retrasa y los pacientes son diagnosticados erróneamente de síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca u otras causas de diarrea crónica.

Ante estos datos clínicos, puede ser necesario confirmar el diagnóstico a través de la realización de las pruebas de laboratorio que se requieran (Tabla 1).

**Tabla 1. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la DCSI**

· Cribado de azúcares en heces
· Test de sobrecarga oral con sacarosa (o prueba de tolerancia)
· Test de aliento con hidrógeno (H <sub>2</sub> ) espirado con sacarosa
· Test de aliento con sustrato marcado con <sup>13</sup> C: sacarosa y almidón
· Determinación de la actividad enzimática de las oligosacaridasas en biopsia intestinal
· Test genético del gen <i>SI</i>

## Cribado de azúcares en heces

Es un método rápido, simple y barato de orientación diagnóstica ante una sospecha de una malabsorción de azúcares <sup>(7)</sup>. Esta prueba consiste en la determinación de:

**- Cuerpos reductores (CR):** Si se sospecha malabsorción de carbohidratos, se debe investigar la presencia de una sustancia reductora en las heces. En 1964, Kerry y Anderson <sup>(8)</sup> propusieron por primera vez, el uso de tabletas Clinitest®, en muestras de heces, como ensayo semicuantitativo para detectar deficiencias de disacaridasas o malabsorción de CH como causa de diarrea en niños. Estas tabletas se basan en la solución de Benedict, que utiliza sulfato de cobre para hacerlo reaccionar con los azúcares reductores de la muestra, dando como resultado un cambio de color de azul en ausencia de azúcares reductores a naranja o marrón verdoso dependiendo de la cantidad de azúcares reductores presentes <sup>(9)</sup>. Además, con las tabletas Clinitest® podemos conocer semicuantitativamente la cantidad de CR. Si la cantidad de sustancia reductora en las heces es <0,25 mg/dL, el resultado de la prueba es normal. Si es de 0,25 a 0,5 mg/dL, el resultado es dudoso. Si es >0,5 mg/dL, el resultado es anormal <sup>(10)</sup>.

La sacarosa es un azúcar no reductor y precisa ser hidrolizado para que la fructosa liberada en su hidrólisis sea detectada como CR. El Clinitest® identifica la presencia de azúcares reductores como lactosa, maltosa, fructosa, galactosa y glucosa; para identificar la sacarosa es preciso adicionar a la muestra de heces, una solución de ácido clorhídrico y ésta someterla luego al calor, con objeto de hidrolizar el disacárido antes de colocar la tableta de Clinitest® <sup>(11)</sup>.

En pacientes con DCSI puede aparecer un exceso de CR (>0,5%) en heces líquidas proveniente de la sacarosa de las heces <sup>(12)</sup>.

- **pH fecal:** los CH no absorbidos que llegan al colon pueden ser metabolizados por bacterias, liberando ácido láctico y bajando el pH de las heces. La presencia de ácido se detecta analizando heces diarreicas con papel de pH. Un pH <5,5 en heces se considera indicador de malabsorción de azúcares <sup>(13)</sup>. El pH de las heces en pacientes con DCSI normalmente puede estar entre 5 y 6 <sup>(12)</sup>.

Para realizar ambas pruebas es muy importante mantener la muestra de heces congelada hasta su análisis.

## Test de sobrecarga oral con sacarosa

La administración oral de lactosa, sacarosa o polímeros de glucosa, a una dosis de 2g/kg de peso corporal, disueltos en una solución al 10% y seguido de la determinación del aumento del nivel de glucosa en sangre es una prueba más de screening para el diagnóstico de malabsorción a carbohidratos. En niños, un aumento en sangre del nivel glucosa de menos de 20 mg/100 ml, después de la administración del azúcar, es una indicación de malabsorción. Esta prueba puede mostrar resultados falsos positivos, si hay un retraso en el vaciado gástrico <sup>(13)</sup>.

La prueba tiene un elevado porcentaje de resultados falsos positivos y negativos, por lo que es aconsejable complementarla con una prueba de hidrógeno (H<sub>2</sub>) espirado.

## Test de aliento con hidrógeno espirado con sacarosa

La prueba de aliento con H<sub>2</sub> espirado es una prueba relativamente económica, confiable y no invasiva para diagnosticar la intolerancia a los HC o el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). El test se basa en que, si un azúcar no se absorbe, cuando llega al colon (a los 90 minutos, aproximadamente), se metaboliza por las bacterias generándose H<sub>2</sub> que se absorbe a la sangre y se elimina por el pulmón. En caso de deficiencia de la SI, la flora colónica fermenta la sacarosa y/o isomaltosa no absorbidas elevando el H<sub>2</sub> en el aliento <sup>(14)</sup>.

Tras una sobrecarga del azúcar específico (sacarosa), se determina la elevación de la concentración de H<sub>2</sub> espirado a lo largo del tiempo. Sería patológico si se produce una elevación tardía (90 - 120 min) de  $\geq 20$  ppm de H<sub>2</sub> sobre el basal <sup>(7)</sup>. Una elevación precoz en los primeros 90 minutos es característica de SIBO o tránsito acelerado. La sensibilidad aumenta, si se determina simultáneamente metano. Puede dar resultados falsamente negativos en caso de ausencia de flora fermentadora. El resultado también puede alterarse por el empleo de antibióticos y laxantes <sup>(14)</sup>.

## Test de aliento con sacarosa marcada con <sup>13</sup>C

El carbono 13 (<sup>13</sup>C) es un isótopo no radioactivo, sin contraindicaciones en niños ni mujeres gestantes, y no contaminante del medio ambiente. La incorporación de la espectrometría de masas de relación isotópica en los laboratorios, con la capacidad de medir la relación <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub> en el aire espirado ha permitido el desarrollo de distintos tests funcionales. De la misma forma descrita en el test de aliento con hidrógeno y/o metano, se elige un sustrato marcado que es metabolizado por la enzima investigada, se libera <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> que difunde a la sangre, es transportado a los pulmones y allí es exhalado a través del aire espirado y medido por el espectrómetro de masas. Se recogen distintas muestras a intervalos de tiempo determinados para confirmar la normal metabolización del sustrato marcado a lo largo del tiempo <sup>(15)</sup>.

En 2009, el grupo de Robayo-Torres, en 10 pacientes afectados de DCSI, demostró la correlación entre la determinación enzimática en la biopsia intestinal y las alteraciones en el test de aliento con sacarosa marcada, e incluso la normalización del test, tras repetirlo adicionando enzima sustitutivo en forma de sacarasa <sup>(16)</sup>.

## Test de aliento con almidón marcado con <sup>13</sup>C

Dada la participación del complejo SI en la digestión del almidón, en 2018, el mismo grupo de Robayo-Torres, en su cohorte histórica de DCSI, objetivó las alteraciones en la absorción de almidón a través de un test de aliento con almidón de algas marcado. Demostraron una fuerte correlación en los afectados de DCSI entre ambas pruebas de aliento (sacarosa y almidón) <sup>(17)</sup>.

## Determinación de la actividad enzimática de las oligosacaridasas en biopsia intestinal

Si bien hay una serie de opciones de laboratorio disponibles para diagnosticar la deficiencia de disacaridasas, el “patrón oro” es una biopsia endoscópica del intestino delgado con posterior análisis bioquímico de disacaridasas y el análisis histológico de rutina<sup>(18)</sup> para valorar el estado de la mucosa intestinal antes del análisis de la actividad ya que cualquier daño en las microvellosidades intestinales puede dar actividades enzimáticas falsamente disminuidas. Además, conocer su estado nos ayuda a distinguir si la deficiencia de disacaridasas es debida a un trastorno primario o secundario.

Un daño en las microvellosidades intestinales puede dar actividades enzimáticas falsamente disminuidas.

Aunque los niveles de disacaridasa son de hasta un 50% más altos en el yeyuno, la mayoría de las muestras endoscópicas se toman del duodeno debido a la facilidad de acceso<sup>(19)</sup>.

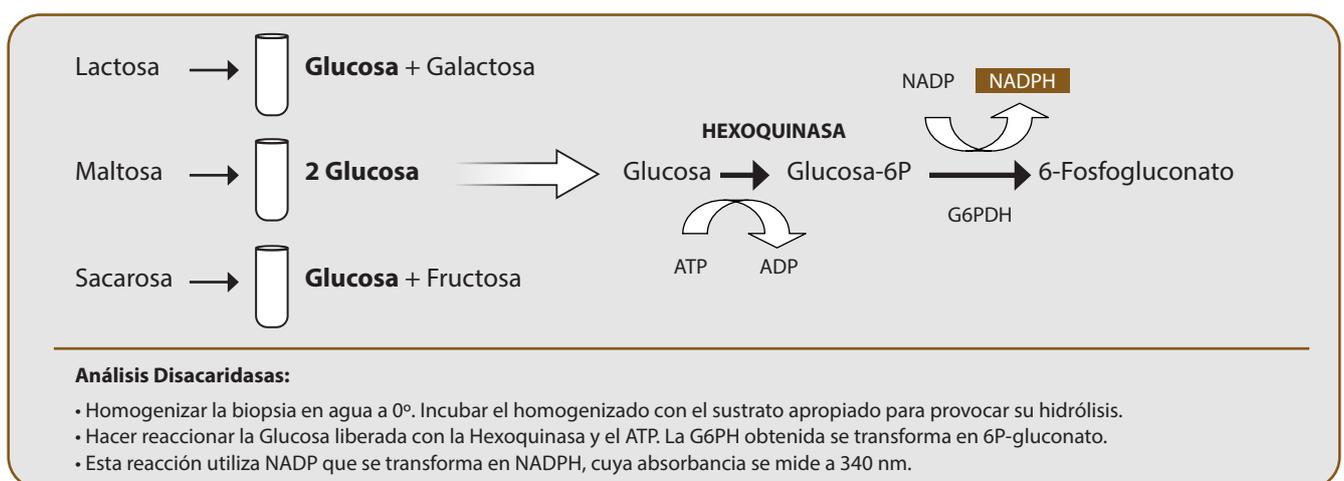
La biopsia intestinal debe recogerse en tubo seco de cristal o plástico y congelar inmediatamente (-20°C) para frenar la actividad enzimática y evitar el agotamiento de las disacaridasas.

Los métodos cuantitativos para la determinación de las disacaridasas evalúan la actividad individual de cada disacaridasa que se encuentran en la muestra (biopsia intestinal). En 1962, Dahlqvist aisló las disacaridasas de la mucosa intestinal y un par de años más tarde determinó la actividad de las disacaridasas con un método propio que hoy conocemos como método de Dahlqvist<sup>(20)</sup>. Aunque, actualmente la mayoría de los laboratorios utilizan una variación del método original de Dahlqvist, en el que se sustituye la dianisidina (sustancia cancerígena) por otro cromógeno y la enzima glucosa-oxidasa por la hexoquinasa<sup>(21)</sup>. Este método presenta menos interferencias y una buena correlación con el tradicional.

El análisis de la actividad enzimática de las disacaridasas mide la glucosa liberada después de la incubación con muestras de tejido homogeneizado con los distintos disacáridos (lactosa, sacarosa, maltosa e isomaltosa)<sup>(19)</sup>.

La muestra de biopsias se homogeneiza, a una temperatura de 4°C en una solución salina o de cloruro de potasio. Después, el homogeneizado se incuba a 37°C durante un intervalo de tiempo fijo, con cada uno de los sustratos (lactosa, maltosa y sacarosa) para liberar diferentes unidades de glucosa<sup>(19)</sup>. De esta manera la actividad de cada oligosacaridasa se mide con su sustrato respectivo. A continuación, la reacción de hidrólisis es inhibida por el tampón Tris (pH 7,8), un inhibidor directo de las disacaridasas. Dentro del contenido del tampón también tenemos la hexoquinasa. Después de detener las reacciones, se determina la concentración de glucosa<sup>(19)</sup> (Figura 1).

**Figura 1. Determinación de la actividad de las disacaridasas. Método de la hexoquinasa**



**ATP:** adenosín trifosfato. **ADP:** adenosín difosfato. **Glucosa-6P:** Glucosa 6 fosfato. **G6PDH:** glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. **NADP:** nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en forma oxidada. **NADPH:** nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en forma reducida.

Elaboración de Gema Crespo Sánchez

**Análisis de la glucosa obtenida:** La hexoquinasa fosforila cada molécula de glucosa utilizando trifosfato de adenosina (ATP) para crear glucosa-6-fosfato (Glucosa-6P) que luego se oxida para producir 6-fosfogluconato y nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) a través de la reacción hexoquinasa-glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La fuerte absorción de luz UV a 340 nm por el NADPH permite su determinación y, por lo tanto, una medida indirecta de la concentración de glucosa presente. Así, por cada mol de glucosa obtenido de la hidrólisis de cada disacárido, se produce un mol de NADPH <sup>(19)</sup> (Figura 1).

Para calcular una actividad de disacaridasa específica, se usa una curva de calibración con un blanco de agua y un calibrador de glucosa. Por lo tanto, al usar la curva de calibración, el cambio de absorbancia medido a 340 nm se puede relacionar directamente con la actividad enzimática específica (U/L) de la muestra. La actividad de la disacaridasa se calcula mediante la siguiente fórmula <sup>(19)</sup>:

$$\text{Actividad de la disacaridasa/L de muestra} = \Delta [\text{Glucosa}]/n.t$$

**Δ[Glucosa]:** Cambio en la concentración de glucosa (μmol/L) entre un blanco de agua y una muestra de reacción. **n:** Número de moléculas de glucosa formadas por moléculas de sustrato (lactosa y sacarosa n=1; para maltosa n=2). **t:** Tiempo de incubación.

**Definición y expresión de las unidades de actividad enzimática:** Una unidad (U) de actividad de la disacaridasa es definida como la cantidad de enzima que hidroliza 1 μmol de sustrato disacárido por minuto a 37°C <sup>(19)</sup>. Debido a las variaciones inherentes en el tamaño de la muestra (biopsia), la actividad de la disacaridasa se determina en relación con la concentración de proteína del homogeneizado, utilizando el método colorimétrico de Lowry (1951) <sup>(22)</sup>. Así, los resultados de actividad de disacaridasa se normalizan para la concentración de proteína dentro del homogeneizado y se expresan como micromoles de sustrato hidrolizado a 37°C (U), por minuto, por gramo de proteína (U/min/g) <sup>(19)</sup>.

La mayoría de los laboratorios determinan su propio intervalo de referencia y ello genera una gama dispar de valores de referencia entre laboratorios. También hay que tener en cuenta que obtener verdaderos intervalos de referencia de muestras de biopsia con un estado histológico normal son difíciles de conseguir dada la naturaleza invasiva de la prueba y la población sesgada que están sujetos a estas pruebas, con probable mal funcionamiento del tracto gastrointestinal <sup>(19)</sup>. Algunos laboratorios evalúan sus resultados sobre la base de los valores de referencia históricos, referenciados en la Tabla 2 <sup>(19)</sup>.

**Tabla 2. Intervalos de referencia históricos para los niveles de disacaridasas**

Enzima	U/min/g de proteína
Lactasa	>15
Sacarasa	>25
Maltasa	>100

*Adaptada de Burke M. Clin Biochem Rev. 2019<sup>19</sup>.*

Los criterios para el diagnóstico de DCSI incluyen morfología normal del intestino delgado con actividad de sacarasa ausente o marcadamente reducida, actividad de isomaltasa que varía de 0 a actividad total, actividad de maltasa reducida y actividad de lactasa normal o ligeramente reducida, una relación sacarasa: lactasa <1,0 <sup>(3)</sup>.

La determinación de la actividad enzimática está sujeta a una serie de limitaciones y desviaciones que pueden afectar a los resultados. Por un lado, la obtención de la biopsia a través de cápsula o endoscopio en cuanto a la localización de ésta (duodeno o yeyuno), la calidad del material obtenido y su almacenamiento hasta su procesamiento. Por otro lado, los diferentes laboratorios tienen diferentes métodos de preparación de muestras, como la homogeneización con trituradores de tejidos o con sonicadores que también pueden afectar a los resultados. Asimismo, existen diferencias entre laboratorios en la determinación de proteína total y glucosa, unidades de resultados del informe e interpretación de estos <sup>(19)</sup>.

El aumento de la demanda de esta prueba, en los últimos años, ha llevado a pasar de los ensayos manuales a los analizadores automatizados. Este cambio debería ayudar en la estandarización de los parámetros técnicos y conseguir una mayor armonización entre laboratorios.

## Análisis genético del gen *SI* (véase Capítulo 4)

Las pruebas genéticas son una alternativa y un complemento de los estudios enzimáticos. El estudio genético es un eslabón más en el diagnóstico, si se encuentran variantes patogénicas bialélicas se confirma la enfermedad, pero un resultado negativo o no concluyente no la descarta.

## Conclusión

El diagnóstico de DCSI se basa, inicialmente en la sospecha clínica y la determinación del pH fecal y la presencia de CR en heces. Para determinar la absorción y la tolerancia a un HC, se puede utilizar la prueba de absorción oral o una prueba de H<sub>2</sub> espirado. Sin embargo, las únicas pruebas que nos permiten distinguir un problema primario de uno secundario son determinar las oligosacaridasas intestinales y/o realizar un estudio genético. Por último, la confirmación diagnóstica vendrá dada por la normalización clínica tras la retirada de la dieta del HC sospechoso o con la adición de su terapia enzimática sustitutiva.

## Bibliografía:

1. Doell RG, Kretschmer N. Studies of small intestine during development. I. Distribution and activity of beta-galactosidase. *Biochim Biophys Acta*. 1962;62:353-362. doi: 10.1016/0006-3002(62)90097-5.
2. Newcomer AD, McGill DB. Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology*. 1966;51(4):481-488. PMID: 5922947.
3. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55 Suppl 2:S7-S13. doi:10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.
4. Prieto G, Fernández B. Malabsorción de hidratos de carbono. *An. de Pediatria Contin.*2014;12(3):111-18. doi:10.1016/s1696-2818(14)70178-7.
5. Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 Mar; 1863(3):817-826. doi:10.1016/j.bbdis.2016.12.017.
6. Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr*. 2016Dec;3(1):5. doi:10.1186/s40348-015-0028-0.
7. Codoceo R, Muñoz C., Ariza MJ, Muñoz R.A. Test del hidrógeno (H<sub>2</sub>) espirado: Metodología e indicaciones. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2019. p. 25. ISBN: 978-84-17844-35-6.
8. Soeparto P, Stobo EA, Walker-Smith JA. Role of chemical examination of the stool in diagnosis of sugar malabsorption in children. *Arch Dis Child*. 1972 Feb;47(251):56-61. doi: 10.1136/adc.47.251.56.
9. Pyle-Eilola AL. Stool pH and Reducing Sugars: Can We Finally Stop Offering These Tests?. *J Appl Lab Med*. 2020 Mar 1;5(2):249-250. doi: 10.1093/jalm/jfz018.
10. Kasirga E. The importance of stool tests in diagnosis and follow-up of gastrointestinal disorders in children. *Turk Pediatri Ars*. 2019;54(3):141-148. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2018.00483.
11. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C, Vega-Franco L. Intolerancia transitoria a lactosa: criterios y procedimientos de diagnóstico. *Rev Mex Pediatr*. 2007;74(1):24-31.
12. Treem WR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995 Jul;21(1):1-14. doi: 10.1097/00005176-199507000-00001.
13. Robayo-Torres CC, Quezada-Calvillo R, Nichols BL. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;4(3):276-87. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.023.
14. Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(1):15-40. doi:10.1002/ueg2.12133
15. Campuzano-Maya G. An optimized 13C-urea breath test for the diagnosis of H pylori infection. *World J Gastroenterol*. 2007;13(41):5454-5464 doi:10.3748/wjg.v13.i41.54.
16. Robayo-Torres CC, Opekun AR, Quezada-Calvillo R, Villa X, Smith EO, Navarrete M, et al. 13C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrase isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):412-418. doi:10.1097/mpg.0b013e318180cd09.
17. Robayo-Torres CC, Diaz-Sotomayor M, Hamaker BR, Baker SS, Chumpitazi BP, Opekun AR, et al. 13C-Labeled-Starch Breath Test in Congenital Sucrase-isomaltase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66 Suppl 3(Suppl 3):S61-S64. doi:10.1097/MPG.0000000000001858.
18. Cohen SA, Oloyede H. Variable Use of Disaccharidase Assays When Evaluating Abdominal Pain. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018 Jan;14(1):26-32. PMID: 29491758;
19. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement - a Mini-Review. *Clin Biochem Rev*. 2019 Nov;40(4):167-174. doi: 10.33176/AACB-19-00025.
20. Dahlquist A. Method for Assay of Intestinal Disaccharidases. *Anal Biochem*. 1964;7:18-25. doi: 10.1016/0003-2697(64)90115-0.
21. Passley RB, Gillum RL, Fuller JB, Urry FM, Giles ML. Evaluation and comparison of 10 glucose methods and the reference method recommended in the proposed product class standard (1974). *Clin Chem*. 1977;23(1):131-139. PMID: 832363.
22. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AI, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265-275. PMID: 14907713.

**Abreviaturas:**

**ATP:** trifosfato de adenosina

**<sup>13</sup>C:** carbono 13

**CR:** cuerpos reductores

**DCSI:** deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa

**H<sub>2</sub>:** hidrógeno

**HC:** hidratos de carbono

**MGA:** maltasa-glucoamilasa

**SI:** sacarasa-isomaltasa

**SIBO:** sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado



**Tomás Hernández Bertó**

Médico, especialista en Pediatría. Hospital General Universitario de Albacete. Unidad de Gastroenterología y Nutrición pediátrica.  
toherber.sescam@gmail.com

**Nelmar Valentina Ortiz Cabrera**

Médico, especialista en Bioquímica Clínica, PhD en Medicina y Cirugía. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.  
Consulta de Genética Clínica.  
nelmarvalentina.ortiz@gmail.com

## Capítulo 4

# Aportaciones de la genética al diagnóstico

## Introducción

La deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa (DCSI) (MIM: # 222900) está causada por alteraciones en el gen *SI* que codifica para esta enzima. Esta enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico recesivo, es decir, es necesaria la presencia de una variante patogénica en cada una de las dos copias para que se manifieste la enfermedad. Esto puede ocurrir porque una misma variante se encuentre en ambos alelos, condición conocida como homocigosis, o debido a que el individuo presente una variante distinta en cada uno de los alelos, lo que se conoce como heterocigosis compuesta. Aunque actualmente se piensa que los individuos heterocigotos para variantes patogénicas pueden ser sintomáticos, posteriormente dedicaremos un apartado para comentar esta situación <sup>(1,2)</sup>.

En población europea se cree que afecta a 2 de cada 1000 habitantes, pero en poblaciones de Groenlandia puede afectar hasta alrededor del 10% de la población, y en Alaska y Canadá se calcula que entre el 3 al 7% puede estar afectado <sup>(1-3)</sup>.

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en la historia clínica, siendo los estudios de actividad enzimática y el estudio genético herramientas que el clínico puede usar para confirmar su presunción. En el caso de los estudios genéticos sólo servirán para confirmar el diagnóstico si se obtiene un resultado positivo, pero un resultado negativo no permite descartar esta entidad. En cuanto al rendimiento diagnóstico del estudio genético existen datos muy discordantes, pasando de un 80% en la muestra de 31 pacientes pediátricos de Urich y colaboradores donde existía clínica compatible y biopsia intestinal donde se demostraba una deficiencia de sacarasa-isomaltasa <sup>(4)</sup> a un 5,6% en el trabajo de Deb y colaboradores que incluyeron 125 pacientes pediátricos y adultos con alteración en la actividad enzimática y clínica compatible <sup>(5)</sup>.

Para poder entender mejor la sensibilidad de los estudios genéticos en esta enfermedad repasaremos conceptos básicos de genética.

## Conceptos generales de genética

Nuestro código genético guarda la información necesaria para generar las proteínas de nuestras células. El código genético se interpreta de la siguiente manera: cada tres letras del ADN, por ejemplo: A-T-G (adenina-timina-guanina) codifica para un aminoácido de la proteína, ATG=Met (metionina). Pero esta información no está escrita de manera continuada en los genes, está separada en unos "capítulos" conocidos como exones. Los exones de los genes son las regiones que estudiamos hoy en día, porque son las únicas que sabemos interpretar correctamente. Cuando hacemos estudios genéticos de secuenciación "leemos" el código genético de los exones de los genes con el objetivo de encontrar alguna alteración en la secuencia de letras, que llamamos variante o mutación, que explique la enfermedad del paciente.

Ahora bien, no todos los cambios en el código genético son causantes de enfermedad pues la mayoría de los cambios que encontramos están presentes en la población general y las llamamos variantes benignas que, en principio, no pensamos que se relacionen con ninguna enfermedad, por lo menos por sí solas. Podemos encontrar variantes que sí causan enfermedad, que llamamos patogénicas o probablemente patogénicas, que son las que estamos buscando; pero, existe un grupo de variantes que no sabemos si causan o no enfermedad, y las llamamos variantes de significado clínico incierto, estas variantes NO son causantes de problemas, de hecho, la mayoría se clasifica como benigna con el paso del tiempo. Esta clasificación se realiza siguiendo las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Humana y Patología (ACMG) <sup>(6)</sup>.

## Características del gen *SI*

El gen *SI* se ubica en el brazo largo de cromosoma 3 citobanda 3q26.1, es de gran tamaño y su información codificante se encuentra repartida en 48 exones. La enzima codificada por este gen tiene en su extremo N-terminal un pequeño dominio intracitoplasmático que comprende los aminoácidos 2-12 y está seguido del dominio transmembrana que sirve de ancla en la membrana apical de los enterocitos y se encuentra entre los aminoácidos 13-32. Avanzando en sentido C-terminal se encuentra la región que funciona como "tallo" de la proteína y la proyecta hacia la luz intestinal (aminoácidos 33-109), siguiendo con el dominio con función isomaltasa, aminoácidos 110-1007, y en el extremo C-terminal el dominio con función sacarasa que se extiende entre los aminoácidos 1008-1827 <sup>(4,7)</sup>.

## Estudio genético

Antes de la instauración de las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS), el estudio del gen *SI*, por su tamaño, se hacía mediante técnicas de genotipado que eran capaces de buscar variantes concretas que se habían descrito en población europea o esquimal con una sensibilidad muy baja. El estudio del gen completo utilizando secuenciación Sanger era engorroso, largo y costoso. Con el advenimiento de la NGS, los estudios de secuenciación se han hecho progresivamente más sencillos y económicos puesto que permiten el estudio de múltiples regiones genómicas de interés en un solo ensayo, pudiendo realizarse desde el estudio de un único gen o paneles de varios genes hasta el estudio del exoma y el genoma completo. Esta mejora técnica ha hecho que actualmente el estudio genético indicado en la DCSI sea la secuenciación de toda la región codificante del gen *SI* mediante NGS en cualquiera de sus aplicaciones <sup>(5)</sup>.

## Interpretación de las variantes en *SI*

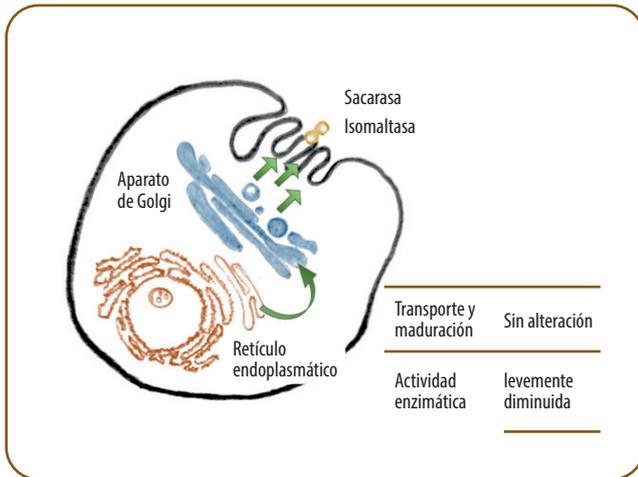
Como comentamos anteriormente, existen unos criterios generales que nos permiten clasificar las variantes detectadas en los estudios genéticos <sup>(6)</sup>. Pero en el caso concreto del gen *SI*, los estudios funcionales de Keiser 2009 y posteriormente de otros grupos como el de Gericke y colaboradores <sup>(3,8,9)</sup> han permitido demostrar que las variantes patogénicas en el gen *SI* pueden generar 3 fenotipos biosintéticos tomando en consideración el transporte y maduración de la cadena polipeptídica a través del retículo endoplásmico rugoso-aparato de Golgi- membrana celular y la medición de la actividad enzimática una vez expresada la proteína en la membrana apical:

- Fenotipo I (Figura 1): sin alteración del transporte y maduración, pero con disminución de la actividad enzimática. Debido a variantes de cambio de sentido que afecten los dominios funcionales de la proteína sin alterar los aminoácidos implicados en el transporte celular y maduración post-traducciona.
- Fenotipo II (Figura 2): transporte y maduración enlentecidos con actividad reducida. Ocasionado por variantes de cambio de sentido que afecten el transporte celular y maduración post-traducciona.

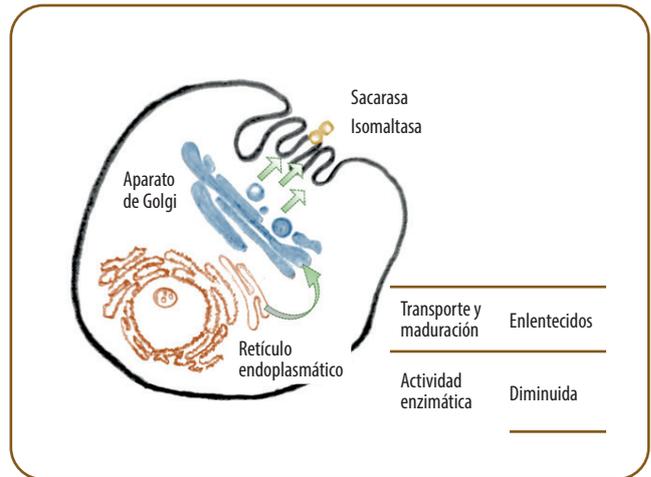
- Fenotipo III (Figura 3): no evidencia de transporte o maduración, ausencia de actividad enzimática. Producido por variantes de pérdida de función (deleciones con pérdida del patrón de lectura o variantes sin sentido).

Aunque la existencia de estos estudios funcionales ilustra la fisiopatología de la enfermedad, sólo es aplicable para las variantes de cambio de sentido estudiadas por estos grupos <sup>(3,8,9)</sup> y para las variantes de pérdida de función. Pero no es aplicable para todas las variantes de cambio de sentido encontradas en la práctica clínica habitual.

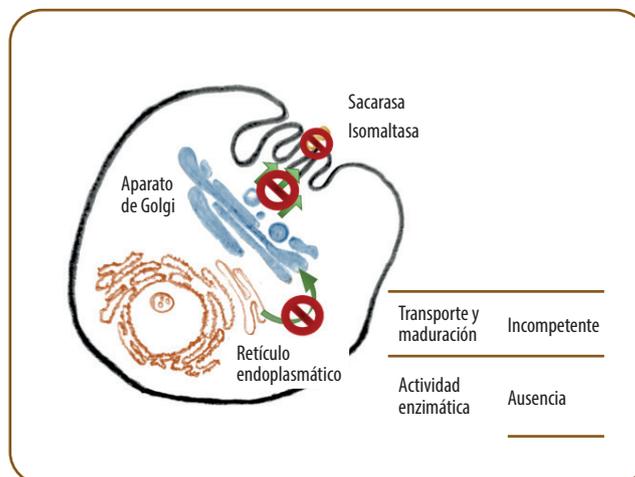
**Figura 1. Fenotipo 1**



**Figura 2. Fenotipo 2**



**Figura 3. Fenotipo 3**



Elaboración de Buedo Rubio, MI, 2022.

## Variantes en heterocigosis

Como se comentó anteriormente, no en todos los pacientes con clínica y estudio de actividad enzimática sugestivos de DCSI se demuestra la presencia bialélica de variantes patogénicas en el gen *SI*, sobre todo en los pacientes con presentaciones no graves de la enfermedad. La alta frecuencia de heterocigotos en los pacientes de dicha serie sugirió por primera vez la posibilidad de que mutaciones en heterocigosis generaban un fenotipo potencialmente nuevo de DCSI <sup>(10)</sup>.

En teoría, los heterocigotos deberían expresar un alelo de enzima SI con actividad y transporte intactos que debería equivaler al 50% de la actividad enzimática. Esto podría implicar que los disacáridos pueden metabolizarse hasta un punto que no provoca necesariamente síntomas de malabsorción<sup>(11)</sup>. Se han planteado diversas hipótesis para explicar el por qué los individuos heterocigotos pueden manifestar la enfermedad:

- En primer lugar, debemos pensar que el individuo presenta un alelo afectado por una variante conocida y el otro alelo se encuentra afectado por una variante que no hemos identificado por estar en regiones no estudiadas del gen, como es la región intrónica o la región reguladora<sup>(11)</sup>.
- La interacción entre las proteína nativa y mutante puede hacer que disminuya aún más la actividad enzimática de la primera. Esto se explicaría porque la conformación cuaternaria de la enzima SI hace que se formen dímeros unidos por la región de la proteína que funciona como “tallo”, por tanto, al unirse una proteína mutada a la proteína nativa se disminuye o bien la actividad o la eficiencia en el transporte, dando lugar a la aparición de síntomas<sup>(11)</sup>.
- El efecto de los factores que provocan deficiencia secundaria de sacarasa-isomaltasa, como son infecciones, enfermedades inflamatorias, drogas, pueden tener un efecto mayor en personas heterocigotas que tienen una menor actividad enzimática total<sup>(12)</sup>.

Todo esto sugiere la posibilidad que exista una entidad relacionada a variantes monoalélicas, aparte de la DCSI que implica afectación bialélica. También se podría plantear que el fenotipo de los pacientes es un continuo en donde los verdaderos heterocigotos pueden o no presentar sintomatología, en función de los factores antes descritos y los homocigotos y/o heterocigotos compuestos presentan sintomatología más o menos grave, en función del fenotipo biosintético de las variantes que presentan<sup>(3,5)</sup>.

Estas variantes monoalélicas representan un desafío en el manejo de estos pacientes. El trabajo de Deb en 2021 puso de manifiesto la dificultad en el diagnóstico y el manejo en pacientes con mutaciones de este tipo, ya que menos de la mitad de los casos -10 de 26 (38%)- habían sido tratados correctamente. Además, confirmó la presencia de mutaciones del gen *SI* heterocigotas en casos sintomáticos con patrones variados de deficiencia de disacaridasa<sup>(5)</sup>.

El progreso realizado en las últimas dos décadas en la genética de la DCSI, así como en el descubrimiento de los mecanismos moleculares básicos que subyacen a su fisiopatología, ha obligado a revisar los conceptos iniciales sobre el rasgo hereditario y la gravedad de la enfermedad. El valor científico obtenido de este conocimiento en las causas que generan dicho déficit ha dado como resultado una mayor concienciación sobre la enfermedad, así como el desarrollo de herramientas de diagnóstico más fiables.

Cabe mencionar que una de las entidades más frecuentes en el manejo diario de un gastroenterólogo pediátrico es la diarrea crónica inespecífica en el periodo pre-escolar y el síndrome de intestino irritable (SII) dentro de los trastornos funcionales gastrointestinales. Recientes publicaciones han asociado un aumento del riesgo de desarrollar SII en polimorfismos en el gen *SI*<sup>(13)</sup>. No sería sorprendente, por tanto, que las variantes del gen *SI* heterocigotas también pudieran estar involucradas en dichas patologías y pudiésemos predecirlas en un futuro en base a su carga genética.

## Conclusiones

- Es importante tener en cuenta que lo ideal para un diagnóstico certero de DCSI sería la interpretación guiada de la actividad de disacaridasas respaldada por pruebas genéticas, ya que el estudio genético en esta entidad ha ido descubriendo nuevas mutaciones previamente no caracterizadas como patógenas. Pero viendo las limitaciones de los estudios genéticos, aún no podemos apoyarnos únicamente en el genotipo para poder hacer un diagnóstico definitivo. Es decir, para el diagnóstico de la DCSI nos debemos basar en 3 pilares: la historia clínica, la actividad enzimática y el estudio genético, sabiendo los alcances y limitaciones de cada una. Quizás en el futuro, cuando se pueda secuenciar e interpretar adecuadamente el genoma completo, podamos contar con un estudio genético con la sensibilidad y especificidad suficientes, como para utilizarlo como *gold standard* de diagnóstico.
- Por último, es necesario incidir en que la expresión fenotípica y la heterogeneidad del DCSI no solo dependen de la estructura, función (residual) y efectos epigenéticos, sino también de la cantidad de sacarosa ingerida y factores de motilidad, como el tiempo de tránsito intestinal y el vaciado gástrico, así como la composición del microbioma intestinal.

## Bibliografía:

1. Marcadier JL, Boland M, Scott CR, Issa K, Wu Z, McIntyre AD, et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. *CMAJ*. 2015;187(2):102-107. doi:10.1503/cmaj.140657
2. Smith H, Romero B, Flood E, Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Qual Life Res*. 2021;30(8):2329-2338. doi:10.1007/s11136-021-02819-z
3. Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(3):817-826. doi:10.1016/j.bbdis.2016.12.017
4. Uhrich S, Wu Z, Huang JY, Scott CR. Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55 Suppl 2:S34-S35. doi:10.1097/01.mpg.0000421408.65257.b5
5. Deb C, Champion S, Derrick V, Ruiz V, Abomoelak B, Avdella A, et al. Sucrase-isomaltase Gene Variants in Patients With Abnormal Sucrase Activity and Functional Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(1):29-35. doi:10.1097/MPG.0000000000002852
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
7. UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D480-D489. doi:10.1093/nar/gkaa1100
8. Alfalah M, Keiser M, Leeb T, Zimmer KP, Naim HY. Compound heterozygous mutations affect protein folding and function in patients with congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Gastroenterology*. 2009;136(3):883-892. doi:10.1053/j.gastro.2008.11.038
9. Husein DM, Rizk S, Naim HY. Differential Effects of Sucrase-Isomaltase Mutants on Its Trafficking and Function in Irritable Bowel Syndrome: Similarities to Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients*. 2020;13(1):9. Published 2020 Dec 22. doi:10.3390/nu13010009
10. Sander P, Alfalah M, Keiser M, Korponay-Szabo I, Kovács JB, Leeb T, Naim HY. Novel mutations in the human sucrase-isomaltase gene (SI) that cause congenital carbohydrate malabsorption. *Hum Mutat*. 2006;27(1):119. doi:10.1002/humu.9392
11. Husein DM, Wanes D, Marten LM, Zimmer KP, Naim HY. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients*. 2019;11(10):2290. doi:10.3390/nu11102290
12. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr*. 2016;3(1):2. doi:10.1186/s40348-016-0033-y
13. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263-270. doi:10.1136/gutjnl-2016-312456

## Abreviaturas:

**ACMG:** Colegio Americano de Genética Humana y Patología (*American College of Medical Genetics*)

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**A-T-G:** adenina-timina-guanina

**DCSI:** deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa

**Met:** metionina

**NGS:** secuenciación de próxima generación (*Next Generation Sequencing*)

**SII:** síndrome de intestino irritable



***Natalia Egea Castillo***

Dietista-Nutricionista.  
Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.  
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.  
natalia.egea@sjd.es

***Cecilia Martínez Costa***

Pediatra.  
Departamento de Pediatría. Universidad de Valencia.  
Servicio de Pediatría. Sección de Gastroenterología, Hepatología y  
Nutrición Pediátrica.  
Hospital Clínico Universitario de Valencia.

cecilia.martinez@uv.es

## Capítulo 5

# Tratamiento dietético de la deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa

## Objetivos del tratamiento dietético

- Eliminar de la dieta la sacarosa y reducir el almidón y los polímeros de glucosa, manteniendo una dieta saludable para la edad.
- Prevenir y tratar la desnutrición.
- Adaptar las pautas dietéticas según la evolución y establecer la dosis de tolerancia de cada paciente.
- Mejorar la evolución clínica y calidad de vida del paciente.

## Valoración nutricional del paciente

Los pacientes con esta deficiencia pueden presentar manifestaciones clínicas variadas presididas por episodios de diarrea osmótica con eritema perianal con afectación del estado de nutrición y detención del crecimiento en el primer año de vida. Pueden manifestarse más tarde como diarrea crónica, flatulencia y/o dolor abdominal pudiendo simular un síndrome de intestino irritable<sup>(1)</sup>. Por ello, en la evaluación clínica seguiremos la sistemática de la evaluación nutricional que consistirá en<sup>(2-4)</sup>:

## Anamnesis

Incluirá los siguientes datos:

### 1. Antecedentes familiares.

Preguntar por la existencia de esta enfermedad o cuadros de diarrea o problemas digestivos como los indicados anteriormente u otras patologías reseñables en los miembros de la familia.

### 2. Antecedentes personales.

Se deben recoger datos referentes a la gestación, parto y enfermedades padecidas hasta el momento actual. Para orientar el diagnóstico de este déficit, la anamnesis incluirá el tipo de lactancia (el hábito intestinal durante este periodo) y la aparición de manifestaciones con la introducción de la alimentación complementaria (especialmente la ingesta de zumos y/o de batido de frutas). Se indagará la presencia de episodios de diarrea aguda explosiva con eritema perianal o bien, de diarrea crónica, meteorismo (mayor al final del día) y/o dolor abdominal, así como deterioro del estado de nutrición. Se debe de reseñar si se pautó fórmula sin lactosa en algún episodio diarreico en cuyo caso la respuesta sería de empeoramiento por ser productos que casi sin excepción contienen dextrinas. En caso de haberse administrado fórmulas cuyas proteínas se han sometido a un alto grado de hidrólisis con la sospecha de alergia a proteína de leche de vaca no mediada por IgE, sí podría haberse observado mejoría ya que estas fórmulas en muchas ocasiones contienen polímeros de glucosa fácilmente digeribles por acción de la glucoamilasa. La respuesta a los cambios de fórmula puede ayudar al diagnóstico y, por ello, es muy importante analizar el componente en carbohidratos de los productos utilizados. Además, no hay que olvidar que en algunos pacientes la deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa (DCSI) se asocia a deficiencia de lactasa.

### 3. Perfil de desarrollo.

Se construirá en percentiles gráficos la progresión de las medidas de peso, talla y perímetro craneal (estos datos se pueden extraer de la cartilla de salud). Ello permitirá visualizar longitudinalmente la progresión desde el nacimiento y cuándo ha comenzado a detenerse.

#### 4. Ingesta dietética.

Interesa conocer la ingesta habitual del niño mediante una historia dietética, preguntando qué consume habitualmente en las principales comidas del día, cantidad aproximada y tipo de alimento, completándolo con la frecuencia diaria o semanal de los principales grupos de alimentos. Se incluirán, en caso de consumirlos, productos de nutrición enteral, así como suplementos vitamínicos y minerales. Una encuesta detallada (recuerdo de 24 horas, cuestionario de frecuencia, registro de ingesta con pesada de alimentos durante varios días), requiere la intervención especializada de dietistas e informatización de los datos.

### Exploración clínica

Nos permitirá valorar aspectos relacionados con la constitución, así como las consecuencias del trastorno nutricional. Al explorarlos desnudos observaremos que están perdiendo masa corporal, con adelgazamiento de extremidades y glúteos y piel laxa, señal de fusión del panículo adiposo y masa muscular. La exploración sistematizada permitirá detectar los signos carenciales específicos y los sospechosos de enfermedad.

### Exploración antropométrica

En primer lugar, se obtendrán de forma estandarizada las medidas básicas (peso, talla, perímetro craneal -hasta los 3 años- perímetro del brazo y pliegues tricipital y subescapular). Se calculará la relación peso/longitud y/o el índice de masa corporal (IMC). Una vez recogidas las medidas del paciente, se comparará con los patrones de referencia internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que consisten en:

- Anthro 2006 que incluye las medidas de peso, longitud/estatura, perímetro craneal, perímetro del brazo y pliegues tricipital y subescapular y los cálculos de la relación peso/talla y del IMC para niños de 0-5 años<sup>(5)</sup>.
- AnthroPlus 2007 para el resto de las edades (5-19 años). Incluyen peso, talla e IMC. Ambos están accesibles en la web de la OMS y disponen de software libre para su cálculo automático lo que los hace muy fáciles de aplicar<sup>(6)</sup>.

De forma fácil, el cálculo del z-score y/o del percentil de cada paciente con estos patrones como con otros publicados, se puede realizar fácilmente accediendo a la Aplicación nutricional de la SEGHN (Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica)<sup>(7)</sup>. También se pueden obtener los percentiles de los pliegues tricipital y subescapular de 0 a 5 años según la OMS y a partir de entonces, aplicando los patrones Enkid. La grasa corporal se puede calcular con la ecuación de Slaughter también disponible en la aplicación.

La clasificación del estado nutricional de OMS basada en la antropometría<sup>(8)</sup> se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación de la OMS del estado nutricional en niños y adolescentes basado en la antropometría (ICD-11 modificado)**

Estado nutricional	Edad: Nacimiento a 60 meses	Edad: 5-19 años
Obeso	z-score IMC (o peso/talla) >3 DE	IMC para la edad >2 DE (2 DE aproximadamente IMC 30 kg/m <sup>2</sup> a los 19 años)
Sobrepeso	z-score IMC (o peso/talla) >2 a 3 DE	IMC para la edad >1 a 2 DE (1 DE aproximadamente IMC 25 kg/m <sup>2</sup> a los 19 años)
Posible riesgo de sobrepeso	z-score IMC (o peso/talla) >1 a 2 DE	No aplicable
Desnutrición aguda moderada	z-score IMC <-2 ≥-3 DE	z-score IMC <-2 a -3 DE
Desnutrición aguda grave*	z-score IMC <-3 DE	z-score IMC <-3 DE
Desnutrición crónica moderada	z-score talla <-2 a -3 DE	z-score talla <-2 a -3 DE
Desnutrición crónica grave**	z-score talla <-3 DE	z-score talla <-3 DE

IMC = Índice de masa corporal; DE =Desviación estándar. \*También denominado según OMS "wasting". \*\*También denominado según OMS "stunting"

Modificado de Manual de Nutrición 2021<sup>8</sup>

## Pruebas complementarias <sup>(2-4)</sup>

Diversos exámenes complementarios son de utilidad tanto en la exploración inicial como en el seguimiento del estado de nutrición, así como en la respuesta a la terapia nutricional.

**1. Hemograma:** para detectar la presencia de anemia se deben valorar el número de hematíes, la hemoglobina, el hematocrito, los índices eritrocitarios, el ancho de distribución de los hematíes y el recuento de reticulocitos.

**2. Valoración de la síntesis proteica:** Las proteínas séricas más utilizadas en la clínica son:

- Albúmina sérica: Refleja bien el estado de síntesis proteica, pero su vida media larga (18-20 días) explica su respuesta lenta con el tratamiento nutricional. Valores normales: 3,5-5 g/dl.
- Prealbúmina: Con una vida media corta (2 días) refleja bien cambios agudos en el estado nutricional, pero disminuye rápidamente en las infecciones, estrés e inflamación y se eleva en la disfunción renal, lo que reduce su utilidad en el seguimiento nutricional del enfermo crítico o con infección aguda. Valores normales: 15-30 mg/dL.

**3. Otros parámetros bioquímicos:** La cinquemia y el estado de los depósitos de hierro se determinan con mucha frecuencia en el niño desnutrido por ser las carencias asociadas más frecuentes, cuya corrección terapéutica va a favorecer considerablemente la recuperación nutricional. Otros parámetros del metabolismo calcio/fósforo, colesterol, niveles de vitaminas..., se seleccionarán en función de las condiciones del paciente.

**4. Heces:** En las heces se constatará un pH ácido y puede haber azúcares reductores. La sacarosa no es un azúcar reductor por lo que su presencia requerirá que el laboratorio pueda determinarla por cromatografía u otras técnicas.

Las pruebas específicas diagnósticas se recogen en el capítulo 3.

## Fundamentos del tratamiento dietético

El tratamiento dietético se basará en establecer la dieta de eliminación y en la recuperación nutricional del paciente. Se limitarán de la dieta los alimentos que contengan <sup>(9)</sup>:

- Sacarosa (azúcar blanco o integral, panela, azúcar de remolacha, edulcorantes a base de jarabes, mermeladas, algunas frutas y verduras).
- Polímeros de glucosa:
  - Maltosa: producida en los fermentados del pan o la cerveza.
  - Isomaltosa: derivada de la hidrólisis del almidón y utilizada en forma de edulcorante.
  - Almidón: presente en cereales, tubérculos, legumbres, etc.

Si se ha indicado el tratamiento enzimático, se deberá tener en cuenta que mejorará la digestión de la sacarosa, pero no la del almidón, maltosa e isomaltosa <sup>(10,11)</sup>.

Es importante que la dieta se base en alimentos naturales, frescos y de temporada, evitando productos de bajo valor nutricional, alimentos procesados y con exceso de aditivos alimentarios. Los aditivos alimentarios deben figurar siempre en la lista de ingredientes de los alimentos procesados, indicando la función que desempeñan, pueden estar listados por su nombre o por el número E, que es el código por el que se autorizan en la Unión Europea. Muchos de estos aditivos pueden ser azúcares o almidones añadidos. En caso de utilizar algún alimento mínimamente procesado revisar siempre la etiqueta comprobando que no declare entre sus ingredientes: azúcar, sacarosa, almidón, dextrinomaltoza o harinas, jarabes, siropes etc<sup>(12)</sup>.

Por último, no hay que olvidar que ciertos fármacos pueden llevar como excipientes estos compuestos, por lo que los padres y/o pacientes deben estar instruidos para detectarlos.

## Pauta dietética general

Una vez diagnosticado el paciente de DCSI o si se sospecha esta enfermedad antes de confirmarla (ver Capítulo 6), se deberá retirar la sacarosa y almidón de la dieta hasta la mejoría de los síntomas digestivos. En esta fase, es muy importante un seguimiento estricto desde el punto de vista nutricional y dietético para asegurar el cumplimiento de las recomendaciones nutricionales, su conocimiento por parte de las familias y la mejoría de la clínica digestiva y en los parámetros antropométricos. Posteriormente, trataremos de encontrar la tolerancia individual a la sacarosa, y en segundo lugar se incorporará el almidón. Siempre se indicarán pequeñas cantidades del alimento a introducir hasta llegar a la ración normal a la edad <sup>(10)</sup>. (Ver anexos 1 y 2).

Por ello, vamos a diferenciar el tratamiento dietético en 3 fases: fase de eliminación, fase de tolerancia a sacarosa y fase de tolerancia al almidón.

### 1. Fase de eliminación

El objetivo de esta fase es realizar una dieta estricta restringida en sacarosa y almidón. En las tablas 2, 3 y 4 se muestra un listado de alimentos y su contenido en sacarosa y almidón <sup>(13)</sup>.

- En el caso del lactante, como primera opción se optará por lactancia materna, y si esta no es posible se usarán fórmulas de inicio que no contienen nunca azúcares o almidones añadidos <sup>(10)</sup>.

Es importante tener en cuenta que la fórmula infantil sin lactosa contiene, casi siempre, maltodextrinas por lo que no sería recomendable su uso en caso de diarrea o sospecha de intolerancia a la lactosa en estos pacientes. En estas circunstancias, pueden usarse fórmulas hidrolizadas o elementales con los carbohidratos en forma de polímeros de glucosa\*.

- En niños mayores de 6 meses, están permitidos (teniendo en cuenta la alimentación complementaria): lactancia materna o fórmula de continuación, lácteos sin azúcares añadidos, vegetales muy bajos en sacarosa < 0,5 % (ver tabla 2), carnes, pescados y huevos, y grasas saludables <sup>(10)</sup>.

**Tabla 2. Contenido de sacarosa de frutas, verduras y hortalizas por 100 g**

% sacarosa	Alimentos
0-0,5	Brócoli, coliflor, berenjena, endivia, pimiento rojo, lechuga, escarola, rábano
0,5-2	Cerezas, higo, nectarina, pera, kiwi, lima, limón, granada, papaya, coco, judía verde, cebolla, remolacha en conserva
2-5	Albaricoque, naranja, zanahoria, piña, manzana, pomelo, sandía
5-7	Plátano
7-10	Mango
10-15	Caqui

*Adaptado de Base de Datos BEDCA<sup>13</sup>*

En los anexos 3 y 4 se muestran ejemplos de menú en fase de eliminación para un lactante y un niño de 6 años.

Esta fase del tratamiento dietético es muy restrictiva por no permitir el consumo de cereales, legumbres ni gran parte de frutas y verduras y, por tanto, la cantidad de carbohidratos en la dieta y de los micronutrientes que contiene. Para asegurar el aporte calórico se aconseja que aproximadamente el 12% de la energía sea administrada en forma de proteínas (con esta cifra evitamos una ingesta excesiva de proteínas) y el resto de las necesidades sean cubiertas por las grasas. Además, los alimentos permitidos pueden no ser los habituales en la dieta del paciente y es importante conseguir unas características organolépticas de los menús que faciliten su consumo.

\* Información basada en la revisión realizada por las autoras de las fórmulas sin lactosa.

**Tabla 3. Alimentos con mayor contenido de almidón por 100 g**

Grupos de alimentos	Gramos de almidón por 100 g de alimento
<b>Harinas y cereales</b>	
Arroz	85,8
Arroz hinchado, para el desayuno, enriquecido	77,6
Arroz integral, crudo	72,7
Sémola de trigo, cruda	70,4
Pasta alimenticia, cruda	68,3
Palomitas de maíz, sin aceite, sin sal	61,7
Harina de trigo, integral	60,5
Harina de centeno	59,7
Pan blanco o integral, tostado	55,1
Pan blanco, de barra	52
Quinoa, cruda	43,3
Cereales para el desayuno, ricos en fibra, tipo "all-bran"	27,8
Maíz, en mazorca, crudo	16
<b>Tubérculos</b>	
Patata, frita con aceite sin especificar, sin sal	30
Puré, de patata, con leche	12,7
Boniato, crudo	12,3
<b>Legumbres</b>	
Lenteja, seca, cruda	49,4
Garbanzo, seco, crudo	43
Alubia blanca, seca, cruda	39,2
<b>Frutos secos</b>	
Castaña, tostada	31,8
Anacardo, crudo	25,6
Pipa de girasol	17,9

Adaptado de Base de Datos BEDCA<sup>13</sup>

**Tabla 4. Alimentos que contienen menos de 3 g de almidón por 100 g de alimento**

Grupo de alimentos	< 3 g de almidón
Lácteos	Leche, yogur natural y queso sin aditivos
Verduras y hortalizas	Todas
Frutas	Todas
Carnes, pescado y huevo	Frescos y sin procesar
Grasas	Aceite de oliva, mantequilla

Adaptado de Base de Datos BEDCA<sup>13</sup>

**Tabla 5. Ejemplo de menú para niño de 6 años en tratamiento enzimático y tolerancia de 120 gr de almidón al día**

Desayuno	200 ml de leche 40 g tostada de pan integral con aguacate
Media mañana	Plátano con nueces
Comida	Ensalada de arroz (75 g cocido) con tomate, lechuga, aceitunas y cebolla 50 g de pollo empanado con pimiento asado 100 g de sandía
Merienda	Yogur tipo griego natural con copos de avena (30 g)
Cena	125 g de garbanzos guisados con espinacas 70 g de filete de merluza 80 g de fresas

*Elaboración de Natalia Egea Castillo*

## 2. Fase de tolerancia a la sacarosa

En esta fase se incorporarán alimentos con hasta 2% de sacarosa de forma progresiva para establecer la tolerancia individual<sup>(10)</sup>. (Ver tabla 2)

Indicaciones dietéticas<sup>(10)</sup>:

- Elegir un alimento que contenga hasta un 2% sacarosa y comprobar su tolerancia en 3-7 días.
- Es muy importante dar indicaciones precisas de la cantidad del alimento que se introduce. Se recomienda empezar con cantidades pequeñas, y si la tolerancia es buena, ajustar la proporción del alimento a la ración adecuada a la edad, sexo y necesidades del paciente. (Ver anexos 1 y 2).
- A las 4 semanas, se puede iniciar tratamiento enzimático de modo que aumenta la tolerancia a alimentos con mayor contenido de sacarosa. Se ofrecerán alimentos con mayor porcentaje de sacarosa por 100 gr de alimento. Cada semana se incorporarán alimentos con más contenido en sacarosa empezando por los que tienen un 2-5% y aumentando semanalmente alimentos con: 5%, 7%, 10%, 15%, 20% y hasta un 25% sacarosa<sup>(10)</sup>. Es importante realizar la tolerancia con alimentos como frutas y verduras con el fin de poder incorporar las raciones y cantidades adecuadas a la edad en lugar de elegir alimentos procesados altos en azúcares como galletas, cereales azucarados, azúcar de mesa, chocolates, etc.

## 3. Fase de tolerancia al almidón

No hay tratamiento farmacológico enzimático por lo que se va a introducir de forma progresiva con alimentos naturales mínimamente procesados en raciones pequeñas en función de la edad y repartidas a lo largo del día<sup>(14)</sup>. (Ver anexos 1 y 2).

La tolerancia al almidón variará dependiendo de la actividad enzimática, suele ser entre 120 g a 360 g de almidón al día (esto supone alrededor del 25-30% del valor calórico total de la dieta)<sup>(10,11)</sup>. (Ver tablas 2 y 5).

## Conclusiones

- Al diagnóstico de la enfermedad va a ser importante una valoración dietético-nutricional completa, sobre todo en aquellos pacientes menores que tiene mayor riesgo de desnutrición.
- El tratamiento dietético se basa en la restricción de sacarosa, almidón y otros polímeros de glucosa, siendo más estricto en una primera fase y pudiéndose flexibilizar según la evolución de los síntomas. Será importante mantener un diario y registro de alimentos, síntomas y horarios.
- No hay guías dietéticas específicas para la práctica clínica para el DCSI por lo que es importante realizar una introducción guiada por un dietista-nutricionista, basando la dieta en alimentos naturales y mínimamente procesados.
- El pronóstico para los pacientes es bueno ya que la intolerancia al almidón generalmente se resuelve durante los primeros años de vida y la intolerancia a la sacarosa por lo común mejora con la edad.
- Todos los niños con DCSI deben recibir un suplemento de vitaminas y minerales sin sacarosa porque puede ser más difícil satisfacer ciertas necesidades de nutrientes, sobre todo en aquellos que no toleran frutas y verduras.

**Anexo 1. Tabla orientativa de raciones adecuadas según las diferentes edades por grupos de alimentos (peso en crudo)**

		3-6 años	7-12 años	13-15 años	16-18 años
VERDURAS	Plato principal	100-120 g	120-150 g	150-200 g	200-250g
	Guarnición	50-60 g	60-100 g	100-120 g	120-150 g
FRUTA	Fruta fresca	90-120 g	120-150 g	150-200 g	175-250 g
CEREALES, LEGUMBRES Y TUBÉRCULOS	Legumbres (plato principal)	30-50 g	50-60 g	60-80 g	80-100 g
	Legumbres (guarnición)	15-20 g	20-30 g	30-40 g	40-50 g
	Patatas (plato principal)	150-200 g	200-250 g	250-300 g	250-300 g
	Patatas (guarnición)	80-90 g	90-100 g	100-150 g	150-200 g
	Arroz, pasta (plato principal)	50-60 g	60-80 g	80-90 g	90-100 g
	Arroz, pasta (sopa)	20-25 g	25-30 g	30-35 g	35-50 g
	Arroz, pasta (guarnición)	20-25 g	25-30 g	30-35 g	35-50 g
	Pan de barra (acompañamiento)	20-30 g	30-40 g	40-50 g	50-60 g
	Pan de payés (acompañamiento)	20-30 g	30-40 g	40-50 g	50-60 g
PRODUCTOS LÁCTEOS	Queso (ración)	25-30 g	30-40 g	40-50 g	50-60 g
	Yogur natural (no azucarado)	1/2-1 unidad	1 unidad	1-2 unidades	1-2 unidades
CARNES Y AVES, PESCADO Y HUEVOS	Pescado (filete)	70-100 g	100-125 g	125-150 g	125-150 g
	Huevos	1 unidad	1-2 unidades	2 unidades	2 unidades
	Pollo guisado o asado (peso bruto)	80-100 g	100-175 g	200-250 g	200-250 g
	Filete/Solomillo	50-70 g	70-100 g	100-125 g	100-125 g
	Chuletas de cerdo (peso bruto)	70-90 g	90-120 g	120-145 g	120-150 g
	Chuletas de cordero (peso bruto)	70-90 g	90-120 g	120-145 g	120-150 g
	Carne picada (albóndigas, hamburguesas)	50-70 g	70-100 g	100-125 g	100-125 g
	Carne picada (para arroz, pasta)	15-30 g	30-40 g	40-50 g	40-50 g

Adaptado de Agència de Salut Pública de Catalunya<sup>15</sup>

**Anexo 2. Raciones de proteína (en crudo) recomendadas de 6 meses a 3 años**

<b>Alimento</b>	<b>Gramaje habitual</b>	<b>Cantidades recomendadas niños de 6-12 meses*</b>	<b>Cantidades recomendadas para niños de 12 meses a 3 años</b>
<b>1 trozo de carne de cerdo o ternera</b>	80 g	20-30 g (1/3 trozo de lomo)	40-50 g (1/2 trozo de lomo)
<b>1 pechuga de pollo</b>	150-200 g	20-30 g (1/6 de pechuga de pollo)	40-50 g (1/3 de pechuga de pollo)
<b>1 filete de merluza</b>	125-175 g	30-40 g (1/4 de filete de merluza)	60-70 g (1/2 de filete de merluza)
<b>1 rodaja de merluza</b>	60-100 g	30-40 g (1/2 rodaja de merluza)	60-70 g (1 rodaja pequeña o 1/2 de grande)
<b>1 huevo</b>	Unidad pequeña (S): menos de 53 g	1 unidad pequeña (S)	1 unidad mediana (M)-grande (L)
	Unidad mediana (M): de 53 a 63 g		
	Unidad grande (L): de 63 a 73 g		
<p>*No es conveniente incluir la cantidad de carner (20-30g/ 40-50g) o de pescado(30-40g / 60-70g) indicada en más de una comida al día. Si se quiere incluir carne o pescado en la comida y la cena, habría que fraccionar las cantidades.</p>			

*Adaptado de Salutpublica.gencat.cat. 2022<sup>16</sup>*

**Anexo 3. Menú de 750 kcal en fase de eliminación para un lactante de 10 meses con menos de 0,5% de sacarosa y sin almidones**

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
<b>Desayuno</b>	Lactancia materna o 240 ml de fórmula de continuación Frutas permitidas: ciruela, melocotón, fresa, frambuesa, aguacate, arándano, uva pelada						
<b>Comida</b>	180 g de crema de berenjenas y 10 g de queso cremoso	180 g de crema de tomate sofrito y 10 g de almendras molidas	100 g de flores de coliflor salteadas con 10 ml de aceite 30 g de merluza desmenuzada	210 g de crema de brócoli con 25 g de pavo empanado con huevo y avellanas molidas	220 g de pastel de huevo (tamaño pequeño) con 150 g de coliflor y 10 g de almendras molidas	150 g de puré de coliflor salteada y 10 gr de anacardos molidos  30 g de salmón desmenuzado	1 huevo poché con 50 g de pimiento rojo sofrito
<b>Merienda</b>	100 ml de batido de fresas con yogur natural (50 g)	150 g de triturado de frutas con una cucharada de crema de cacahuete	100 g de compota de ciruela 30 g de queso fresco	100 g de melocotón en trocitos con 50 g de yogur natural tipo griego batido	125 g de triturado de frutas 20 g de queso fresco	100 ml de batido de fresas con yogur natural (50 g)	150 g de triturado de frutas con una cucharada de aguacate batido
<b>Cena</b>	150 g de puré de brócoli con 25 g de pollo y 15 g aguacate	1 huevo poché con 50 g de pimiento rojo sofrito	150 g de crema de berenjenas con 30 g de rape y 5 g de nueces trituradas	50 g de aguacate con 100 g de tomate triturado untable y 35 g de salmón al horno desmenuzado	150 g de crema de berenjenas salteadas con 30 g de queso crema	150 g de puré de coliflor y 25 g de pollo (triturar con leche de vaca y espolvorear con nuez moscada)	180 g de crema templada de tomate con 20 g de mozzarella y 10 g de almendras molidas
<b>Toma nocturna</b>	Lactancia materna o 240 ml de fórmula de continuación						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Añadir en comidas y cenas una cucharada de aceite de oliva virgen extra.</li> <li>• Acompañar las comidas con agua.</li> <li>• Todas las opciones se pueden triturar.</li> </ul>							

Elaboración de Natalia Egea Castillo

**Anexo 4. Menú de 1600 kcal para niño de 6 años en fase de eliminación con menos de 0,5 % sacarosa y sin almidones**

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7
<b>Desayuno</b>	Tortilla de jamón dulce Yogur natural	Aguacate con tortilla francesa	Bol de yogur tipo griego y nueces	Vaso de leche con tortilla francesa	Tortilla de queso Bol de fruta	Aguacate con queso fresco y avellanas	Vaso de leche con tortilla de jamón
<b>Media Mañana</b>	Uvas con avellanas	Yogur natural bebible sin azúcares añadidos Puñado de anacardos	Envase de leche entera Fresas	Almendras y melocotón	Yogur natural bebible sin azúcares añadidos Puñado de nueces	Frutas variadas con yogur tipo griego	Almendras o nueces con melocotón
<b>Comida</b>	Ensalada variada con lechuga, rábano, aceitunas y semillas de sésamo  Conejo al ajillo con trocitos de pimiento rojo	Pastel de coliflor con huevo y mozzarella  Pavo a la plancha con ensalada	Ensalada de tomate con aceitunas y aguacate  Pollo empanado con huevo y almendra en polvo	Berenjena y pimiento rojo asado  Hamburguesa de ternera con queso y endivia aliñada	Escarola con aceitunas y atún con salsa de tomate y frutos secos tipo romescu  Rodaballo al horno	Gazpacho de tomate, pimiento y rábano con anacardos molidos  Filete a la plancha con brócoli rebozado con almendras	Ensalada de tomate con atún, aceitunas y frutos secos  Lomo de cerdo a la plancha con pimiento verde frito
<b>Merienda</b>	Vaso de leche Melocotón	Batido de arándanos, ciruelas y fresas con leche	Frutas permitidas Almendras tostadas	Yogur natural tipo griego con arándanos	Frutos secos con yogur natural Ciruelas	Vaso de leche Melocotón	Yogur natural tipo griego con fresas
<b>Cena</b>	Brócoli salteado  Salmón con aguacate	Endivias aliñadas con aceitunas  Rape con tomate sofrido con frutos secos molidos	Crema de berenjenas sofritas y queso parmesano  Huevo poché con base de pimiento rojo caramelizado	Flores de brócoli rebozado con almendras  Palitos de merluza rebozados con harina de almendras y guacamole	Base de láminas de berenjenas y queso con huevo frito encima	Crema de coliflor sofrida con ajo (añadir leche para triturar y nuez moscada)  Tortilla de berenjenas	Endivias con aguacate y aceitunas  Merluza empanada con harina de almendras
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En todas las comidas y cenas añadir aceite de oliva virgen extra para aliñar.</li> <li>• Postre de elección: fruta permitida en esta fase.</li> <li>• Acompañar las comidas con agua.</li> <li>• Las cantidades de alimento varían en función de cada niño. En anexo 1 y 2 consultar las cantidades orientativas por grupos de edades.</li> </ul>							

Elaboración de Natalia Egea Castillo

## Bibliografía:

1. Cohen SA, Oloyede H. Variable Use of Disaccharidase Assays When Evaluating Abdominal Pain. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018;14(1):26-32. PMID: 29491758
2. Leis R, Martínez Costa C, Galera R, Morais A y Grupo de trabajo de Nutrición de la SEGHP. SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral) Alianza másnutridos. Hacia la desnutrición cero en Pediatría. Madrid: Alianza másnutridos, 2018. ISBN: 978-84-09-10194-8. Disponible en: <http://www.alianzamasnutridos.es/cuadernos/>
3. Martínez Costa C. Valoración del estado nutricional. En: Arguelles Martín F; García Novo MD; Pavón Relinchón P; Román Riechman E; Silva García G; Sojo Aguirre A, eds. Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica aplicada de la SEGHP. Madrid: Ergon; 2011. pp. 631-650. ISBN: 978-84-8473-891-6
4. Martínez Costa C, Crehuá Gaudiza E. Valoración nutricional y patrones de referencia en el paciente en edad pediátrica. En: De Luis Román DA, Bellido Guerrero D, García Luna PP, Oliveira Fuster G, eds. Dietoterapia y nutrición clínica y metabolismo. 3ª ed. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Grupo Aula Médica, SL, 2017. pp. 821-828. ISBN: 978-84-7885-621-3
5. Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (SEGHP). Aplicación nutricional. Disponible en: <https://www.seghp.org/nutricional/> [Acceso septiembre 2022]
6. WHO (World Health Organization). WHO Child Growth Standards: <http://www.who.int/childgrowth/en/index.html> [Acceso septiembre 2022]
7. WHO (World Health Organization). WHO Growth Reference for school-aged children and adolescents: <http://www.who.int/growthref/en/> [Acceso septiembre 2022]
8. Martínez Costa C, Cortés Mora P. Desnutrición relacionada con la enfermedad. Principios del tratamiento nutricional. Síndrome de realimentación. En: Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la AEP, eds. *Manual de Nutrición* 2021. pp. 30-43. ISBN: 978-84-09-30366-3
9. Marcadier JL, Boland M, Scott CR, Issa K, Wu Z et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common inuit founder mutation. *CMAJ*. 2015;187(2):102-107. doi: 10.1503/cmaj.140657
10. McMeans AR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: diet assessment and education guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55 Suppl 2:S37-S39. doi:10.1097/01.mpg.0000421410.72880.ae
11. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55 Suppl 2:S7-S13. doi:10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90
12. Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición. Aditivos alimentarios: Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/subdetalle/aditivos\\_alimentarios.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/aditivos_alimentarios.htm). [Acceso septiembre 2022]
13. Base de Datos BEDCA [Internet]. Bedca.net. 2022. Disponible en: <https://www.bedca.net/bdpub/index.php>. [Acceso septiembre 2022]
14. Chicano Marín FJ, García Menor E, Cañete Díaz A. Trastornos de la digestión y absorción de hidratos de carbono. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 5ª edición. Madrid: Ergon; 2021. pp. 213-222. ISBN: 978-84-17844-99-8
15. *Agència de Salut Pública de Catalunya*. Disponible en: <https://agora.xtec.cat/ceipalba/wp-content/uploads/usu598/2018/10/gramatges-infantils-1.pdf>. [Acceso septiembre 2022]
16. Salutpublica.gencat.cat. 2022. [internet] Disponible en: [https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio\\_salut/alimentacio\\_saludable/02Publicacions/pub\\_alim\\_inf/recomanacions\\_0\\_3/0\\_3\\_guia\\_recomanacions/guia\\_recomendaciones\\_alimentacion\\_primera\\_infancia.pdf](https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/alimentacio_saludable/02Publicacions/pub_alim_inf/recomanacions_0_3/0_3_guia_recomanacions/guia_recomendaciones_alimentacion_primera_infancia.pdf). [Acceso septiembre 2022]



***Elena Mª Balmaseda Serrano***

Facultativo Especialista de Área. Gastroenterología Pediátrica. Servicio de  
Pediatria. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

[elenabalmaseda@hotmail.com](mailto:elenabalmaseda@hotmail.com)

***Carolina Gutiérrez Junquera***

Facultativo Especialista de Área. Gastroenterología Pediátrica. Servicio de  
Pediatria. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid. Profesora  
Asociada de Pediatria de la Universidad Autónoma de Madrid.

<mailto:carolinagjunquera@gmail.com>

## Capítulo 6

# Algoritmo diagnóstico y de seguimiento

## Introducción

La deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa (DCSI) es una enfermedad rara con herencia autosómica recesiva debida a mutaciones en el complejo enzimático sacarasa-isomaltasa, responsable de catalizar la hidrólisis de la sacarosa y el almidón de la dieta. Existen varios fenotipos con distintos grados de afectación de actividad enzimática, desde ausencia a disminución de la actividad sacarasa e isomaltasa. Los síntomas gastrointestinales comienzan tras el destete, con la introducción de la sacarosa y el almidón en la dieta del lactante. En etapas precoces de la vida el síndrome malabsortivo es su manifestación principal, siendo la clínica más variada y menos específica en etapas posteriores. En la práctica clínica, se dispone de varias herramientas que posibilitan un diagnóstico correcto de esta entidad. La evolución natural de la enfermedad llevará a una tolerancia al almidón los primeros años de vida y en edades tardías a una tolerancia de mayores cantidades de sacarosa <sup>(1)</sup>. En su manejo es esencial el apoyo por un nutricionista, con el objetivo de que la restricción dietética en estas etapas iniciales de la vida no influya en el crecimiento y el correcto estado nutricional de los pacientes.

## Algoritmo diagnóstico

La DCSI ha sido considerada históricamente como una enfermedad rara, con una prevalencia estimada del 0,2% en población europea, pero alcanzando prevalencias de hasta el 9% en determinados grupos étnicos (población americana de descendencia europea) <sup>(2)</sup>. Estudios más recientes han demostrado que portadores heterocigotos de variantes del gen sacarasa-isomaltasa pueden presentar síntomas compatibles con DCSI, por lo que la prevalencia real puede estar infraestimada. Las manifestaciones clínicas varían en función de la edad, el grado de deficiencia enzimática y la cantidad de sacarosa y almidón consumidos, por lo que en adolescentes y adultos puede manifestarse como síndrome de intestino irritable <sup>(3)</sup>. Así, el grupo de Henström publica en 2018 que el polimorfismo p.Val15Phe está fuertemente asociado a un aumento del riesgo de síndrome de intestino irritable <sup>(4)</sup>, siendo confirmada la asociación entre estas dos patologías en 2021 por el grupo de Husein <sup>(5)</sup>.

Por lo tanto, el primer escalón dentro del diagnóstico de DCSI es la **alta sospecha clínica** (ver Capítulo 2). En el lactante se manifiesta como un síndrome malabsortivo con diarrea crónica explosiva, dolor abdominal, distensión abdominal, eritema perianal, vómitos y si se prolonga en el tiempo desnutrición. Es característico que la clínica aparezca entre los 6 y 18 meses, tras la introducción de la alimentación complementaria, con alimentos ricos en sacarosa y almidón como frutas, zumos, patatas, arroz o pan. A mayor edad la clínica es más inespecífica, presentando dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal o diarrea crónica, solapándose el diagnóstico con otras entidades como los trastornos gastrointestinales funcionales, la diarrea crónica inespecífica en niños o el síndrome de intestino irritable en adolescentes y adultos <sup>(6)</sup>. En este grupo es característico que los síntomas aparezcan tras la ingesta, que sean muy frecuentes (varios episodios al día, varios días a la semana) y de larga evolución. Apoyaría el diagnóstico la historia familiar de DCSI, la evitación de alimentos ricos en hidratos de carbono, la pérdida ponderal, los vómitos, la pesadez y distensión postprandial y que los síntomas no responden al tratamiento habitual <sup>(7)</sup>.

Ante un paciente con clínica sugestiva de DCSI debemos **descartar otras causas** de síndrome malabsortivo en el lactante, y de diarrea crónica o dolor abdominal crónico en el escolar y adolescente. Realizaremos exploraciones complementarias en búsqueda de enfermedad celíaca, fibrosis quística, enteropatía por proteína de leche de vaca, parasitosis intestinal, síndrome postenteritis, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, intolerancia a la lactosa o enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 1).

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la DCSI**

ENFERMEDAD	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Enfermedad celíaca	IgA, AATG, EMA, biopsia intestinal
Fibrosis quística	Ionotest, estudio genético
Enteropatía por proteína de leche de vaca	Dieta de exclusión de proteína de leche de vaca, test de provocación oral
Parasitosis intestinal	Parásitos en heces
Síndrome postenteritis	Coprocultivo, PCR virus en heces
Intolerancia a la lactosa	Dieta de exclusión de lactosa, test de hidrógeno espirado con lactosa
Enfermedad inflamatoria intestinal	Calprotectina fecal, endoscopia digestiva
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano	Test de hidrógeno espirado, prueba terapéutica antibiótica
Insuficiencia pancreática exocrina	Elastasa fecal, quimiotripsina fecal

**IgA:** inmunoglobulina A. **AATG:** anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular. **EMA:** anticuerpos antiendomiso. **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa.

Elaboración de Elena Balmaseda Serrano y Carolina Gutiérrez Junquera

También es importante **descartar formas secundarias o adquiridas** de déficit enzimático de sacarasa-isomaltasa. La disminución de la actividad enzimática puede ser debida a un daño intestinal generalizado en relación a varias etiologías que incluyen: 1) *atrofia vellositaria*: enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, enteropatía alérgica, inmunodeficiencias, enteropatía por quimioterapia o radiación y desnutrición, 2) *infecciones*: síndrome postenteritis por virus o bacterias (rotavirus, *yersinia*), giardiasis, enteropatía por VIH, síndrome de sobrecrecimiento bacteriano, 3) *aceleración del tránsito intestinal*: diarrea crónica inespecífica, síndrome de dumping, aceleración del vaciamiento gástrico, colitis ulcerosa, colitis linfocítica, colitis colágena, fármacos y 4) *otros*: estrés psicológico crónico<sup>(7,8)</sup>. Suele ser transitorio, con recuperación de la actividad enzimática cuando se resuelve el problema subyacente.

Para confirmar la sospecha clínica de DCSI disponemos de **diferentes pruebas diagnósticas** (ver Capítulo 3), pero no existe evidencia de cuál es la óptima, ya que cada una tiene sus ventajas e inconvenientes (Tabla 2).

**Tabla 2. Test diagnósticos de DCSI**

Test	Ventajas	Inconvenientes
Determinación enzimática de disacaridasas en biopsia intestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Único que diferencia deficiencia primaria de secundaria</li> <li>- Determina actividad enzimática de todas las disacaridasas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasivo, alto coste</li> <li>- No existen estándares de referencia entre laboratorios</li> <li>- FP: mal procesamiento muestra, muestras de duodeno proximal, distribución parcheada de disacaridasas en el borde en cepillo</li> </ul>
Test de hidrógeno espirado con sacarosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No invasivo</li> <li>- Seguro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No específico</li> <li>- FP y FN: síndrome de dumping, sobrecrecimiento bacteriano, antibioterapia</li> <li>- Altas dosis de sacarosa producen síntomas graves</li> </ul>
Test de aliento <sup>13</sup> C sacarosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No invasivo</li> <li>- Seguro</li> <li>- Específico</li> <li>- Bien tolerado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FP y FN: síndrome de dumping, enlentecimiento vaciado gástrico</li> <li>- No validado</li> </ul>
Estudio genético	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No invasivo</li> <li>- Si es positivo confirma DCSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto coste</li> <li>- Si es negativo no descarta DCSI</li> </ul>
Test de restricción dietética de sacarosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No invasivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difícil de realizar, precisa de nutricionista</li> <li>- No validado</li> </ul>
<p><b>FP:</b> Falso positivo. <b>FN:</b> falso negativo. <b>DCSI:</b> deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa.</p>		

Elaboración de Elena Balmaseda Serrano y Carolina Gutiérrez Junquera

En la actualidad la **determinación enzimática de disacaridasas en biopsia intestinal** sigue siendo el *gold standard*. Para ello es necesario realizar una endoscopia digestiva superior con toma de biopsias duodenales distales a la ampolla de Vater o en yeyuno proximal. Además de las muestras para determinación enzimática se deben tomar muestras para estudio anatomopatológico. Los criterios diagnósticos de la deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa incluyen: morfología duodenal normal, actividad sacarasa muy reducida o ausente, actividad isomaltasa desde ausente a normal y actividad maltasa reducida. La actividad lactasa puede ser normal o reducida, siendo en este caso la ratio sacarasa/lactasa <1. Aunque es una técnica invasiva, costosa, que requiere un laboratorio especializado, que precisa una toma y procesamiento correcto de las muestras para evitar los falsos positivos y pese a que no existen estándares de referencia entre los distintos laboratorios, sigue siendo la prueba de elección, ya que es la única que cuantifica la actividad enzimática de todas las disacaridasas y que diferencia causas primarias de secundarias<sup>(9)</sup>.

Existen dos **tests de aliento** de utilidad en el diagnóstico de DCSI: el test de hidrógeno espirado con sacarosa y el test de aliento con <sup>13</sup>C-sacarosa<sup>(9-13)</sup>.

Aunque el **test de hidrógeno espirado con sacarosa** es seguro y no invasivo, no es específico de DCSI y presenta una alta frecuencia de falsos positivos y negativos por múltiples factores (sobrecrecimiento bacteriano, uso de antibióticos, síndrome de dumping). Para realizar el test es necesario dar una dosis alta de sacarosa (2g/kg), pudiendo producir síntomas graves en el paciente. En el año 2022 la ESPGHAN publica una guía sobre la utilidad de las pruebas de aliento en gastroenterología pediátrica. En ella no aconseja el uso de la prueba de hidrógeno espirado en el diagnóstico de la DCSI, resaltando la importancia de la clínica y su relación con la introducción de la alimentación complementaria en el lactante, precisando la identificación de mutaciones genéticas para confirmar el diagnóstico<sup>(10)</sup>.

El **test de aliento con <sup>13</sup>C-sacarosa** es un test seguro, no invasivo, bien tolerado (debido a la escasa cantidad de sacarosa administrada: 0,02 g/kg) y más específico que el test de hidrógeno espirado, pero en la actualidad son necesarios más estudios que validen su uso y su aplicación en la práctica clínica<sup>(11)</sup>.

El **gen sacarasa-isomaltasa** (ver Capítulo 4) está localizado en el cromosoma 3q26.1 y existen más de 37 mutaciones descritas. Estas mutaciones afectan a distintos aspectos de la funcionalidad del gen, dando lugar a múltiples fenotipos con un amplio rango de actividad enzimática y manifestaciones clínicas<sup>(12)</sup>. Las 4 mutaciones más frecuentes (p.Gly1073Asp, p.Val577Gly, p.Phe1745Cys en el dominio de sacarasa y p.Arg1124X en el dominio de isomaltasa) ocasionan el 83% de DCSI<sup>(13)</sup>. Existe gran evidencia de que los portadores heterocigotos pueden tener síntomas similares a homocigotos o heterocigotos compuestos, como diarrea crónica, dolor y distensión abdominales, siendo con frecuencia diagnosticados incorrectamente de trastornos gastrointestinales funcionales<sup>(14)</sup>. Cohen propone el nuevo término *deficiencia genética de sacarasa-isomaltasa* que debería usarse para englobar todos los patrones de herencia y reservar el término *deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa* para homocigotos recesivos<sup>(15)</sup>.

La **secuenciación del gen sacarasa-isomaltasa** puede identificar homocigotos y heterocigotos compuestos, pero no están identificadas todas las mutaciones, por lo que un resultado negativo no excluye la enfermedad. Aunque el futuro del diagnóstico de esta entidad, como otras patologías hereditarias, se basará en el estudio genético, en la actualidad no podemos utilizarlo como única herramienta diagnóstica.

Previo a la realización de pruebas invasivas se puede realizar un **test de restricción dietética de sacarosa** durante 4-6 semanas, supervisado por un nutricionista, con registro de síntomas antes y durante el tratamiento dietético. Si observamos mejoría en la clínica, y para descartar causas secundarias de déficit de sacarasa-isomaltasa, se puede volver a introducir la sacarosa en la dieta y comprobar la reaparición de la clínica previo a la realización de la endoscopia digestiva superior con toma de biopsias.

Aunque no existen guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la DCSI, basándonos en la bibliografía publicada y la práctica clínica proponemos el siguiente **algoritmo diagnóstico**, que debe ser adaptado en función de la disponibilidad de recursos en cada centro (Figura 1).

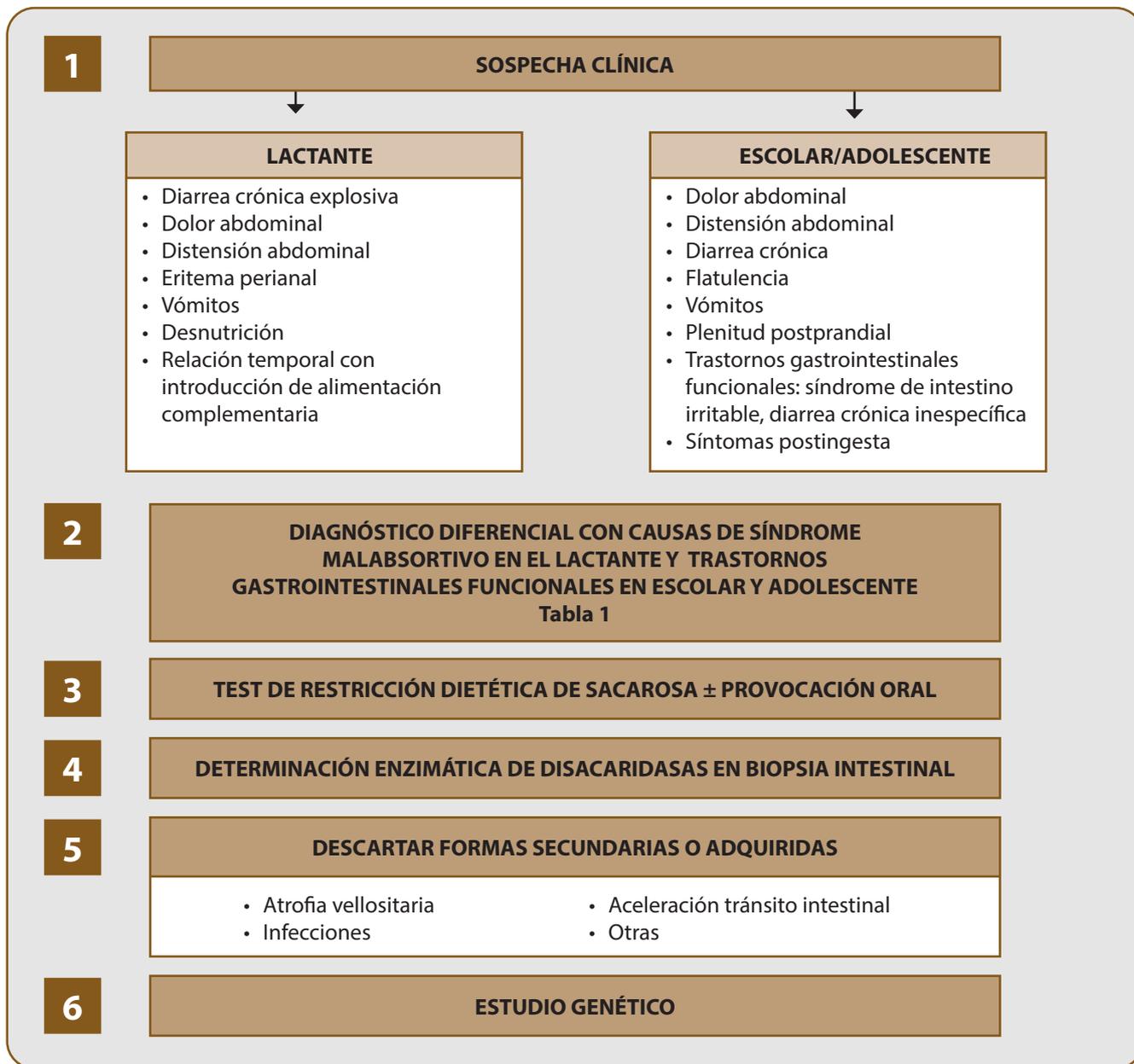
## Algoritmo de seguimiento

Ante un nuevo diagnóstico de DCSI es fundamental la evaluación y soporte nutricional (ver Capítulo 5), ya que cuanto más precoz es el inicio de los síntomas mayor es la probabilidad de desnutrición y malabsorción de otros nutrientes. La educación dietética es crucial para lograr un estado nutricional óptimo, minimizar los síntomas y alcanzar el mayor grado de tolerancia<sup>(16)</sup>.

El historial de ingesta dietética del paciente (tipos, consistencia y cantidades de alimentos), alergias alimentarias, aversiones y qué fármacos y/o suplementos está tomando, son útiles para evaluar la ingesta actual de nutrientes y los hábitos alimentarios. El **registro dietético** de 3 días es una herramienta fundamental para evaluar la ingesta de nutrientes y las cantidades de sacarosa y almidón que se consumen. Es también importante el **registro de síntomas** como el hábito intestinal (utilizando la escala de Bristol), los episodios de dolor y/o distensión abdominal, la flatulencia o los vómitos ya que nos ayudan a determinar las cantidades de azúcares tolerados.

Al debut se debe realizar una **evaluación nutricional** exhaustiva con somatometría, índices nutricionales, evaluación antropométrica de la composición corporal (medición de pliegues cutáneos y perímetros), analítica con perfil nutricional (albúmina, prealbúmina, ferrocínica, vitaminas y minerales) y una exploración física buscando deficiencias vitamínicas y nutricionales.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico



Elaboración de Elena Balmaseda Serrano y Carolina Gutiérrez Junquera

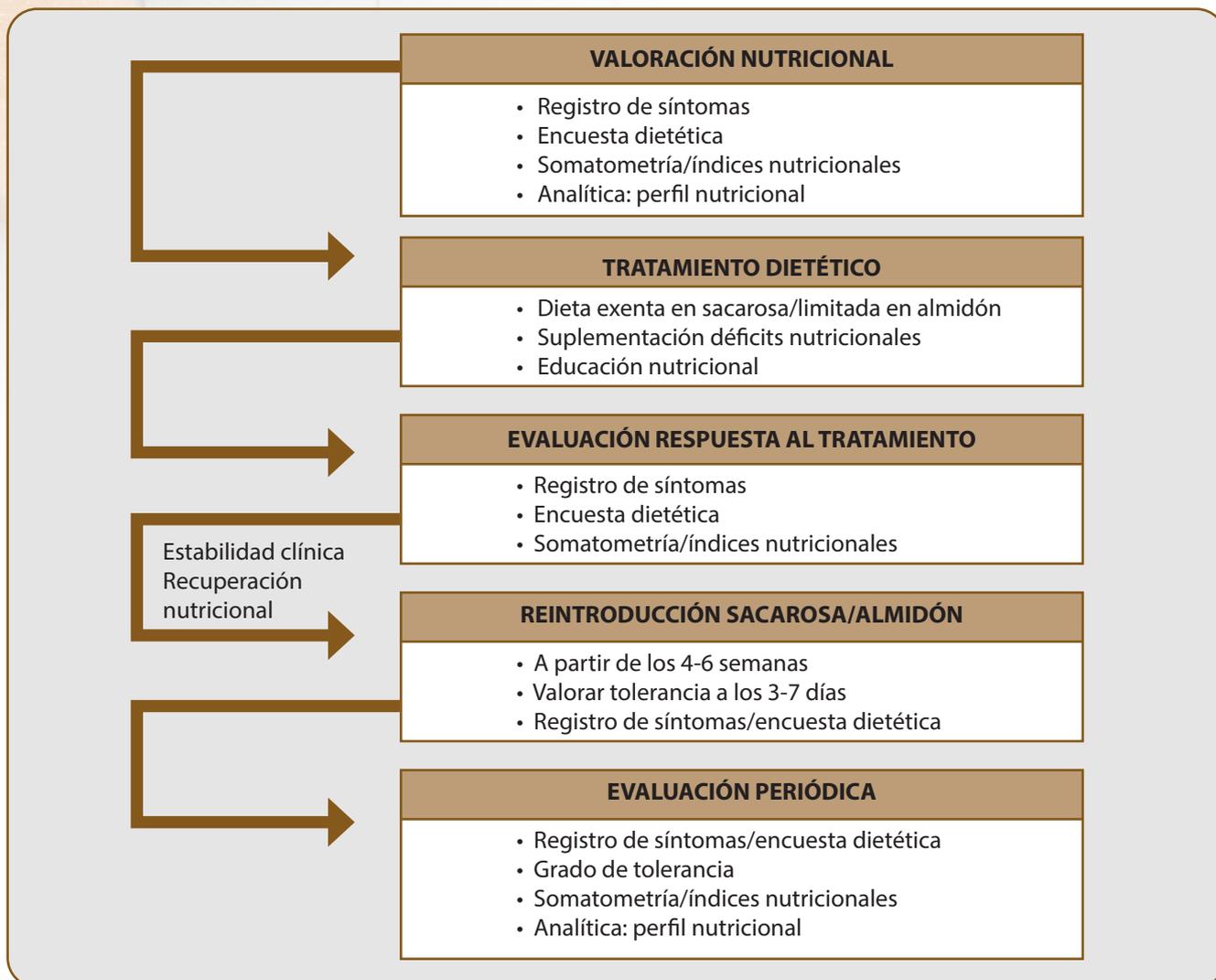
El **tratamiento dietético** debe ser multidisciplinar, con colaboración estrecha entre el gastroenterólogo pediátrico y el nutricionista. Es recomendable una **educación nutricional individualizada** tanto a los padres como al niño (adaptada a su edad). Inicialmente se debe realizar una dieta exenta en sacarosa y limitada en almidón. Cuando el paciente se encuentre asintomático y con un buen estado nutricional podemos introducir de forma progresiva alimentos con almidón y/o sacarosa hasta alcanzar el nivel de tolerancia. La introducción de alimentos debe ser lenta y progresiva, a partir de las 4-6 semanas de restricción, valorando la tolerancia entre los 3-7 días.

Se debe educar a la familia sobre el etiquetado de los alimentos procesados y cómo reconocer la sacarosa y el almidón en los mismos. También debemos instruir sobre el uso de fármacos, que no deben contener entre sus excipientes sacarosa ni almidones.

Es frecuente que precisen suplementación vitamínica y de minerales, ya que el tratamiento dietético restrictivo puede ser insuficiente para satisfacer ciertas necesidades de nutrientes en el niño <sup>(17)</sup>.

Es imprescindible el **seguimiento periódico** del paciente, con control de síntomas, somatometría, índices nutricionales, evaluación antropométrica de la composición corporal, registro dietético y perfil nutricional (Figura 2).

**Figura 2. Algoritmo de seguimiento**



*Elaboración de Elena Balmaseda Serrano y Carolina Gutiérrez Junquera*

La evolución de la enfermedad suele ser benigna, alcanzando la tolerancia a almidón en los primeros años de vida, ya que con la edad aumenta la longitud del intestino delgado y la capacidad del colon para absorber el exceso de líquidos lumbinales. La intolerancia a sacarosa mejora con la edad aunque se mantiene de por vida, permitiendo a la mayoría de los pacientes realizar una alimentación prácticamente libre<sup>(1)</sup>.

## Conclusiones

- La DCSI es una enfermedad rara, aunque infradiagnosticada, en la que la sospecha clínica es el pilar fundamental del diagnóstico. Ante un lactante con un cuadro malabsortivo coincidiendo con la introducción de la alimentación complementaria y un escolar o adolescente con dolor abdominal, distensión abdominal o diarrea crónica tras la ingesta, debemos sospechar esta entidad. Debemos descartar causas secundarias de déficit enzimático y otras causas de síndrome malabsortivo o síndrome de intestino irritable.
- Aunque el *gold standard* es la cuantificación de la actividad enzimática de disacaridasas intestinales, previamente podemos hacer una prueba de restricción dietética de sacarosa con registro de síntomas y test de provocación oral posterior. El estudio genético nos puede confirmar el diagnóstico, pero si no se encuentra ninguna mutación conocida no lo descartaría. El tratamiento dietético con restricción de sacarosa y almidón debe ser multidisciplinar, entre el gastroenterólogo pediátrico y el nutricionista, con controles clínicos, de antropometría y analíticos asegurando un correcto estado nutricional y desarrollo pondero-estatural. Tras la estabilización clínica y nutricional puede incorporarse progresivamente alimentos con almidón y/o sacarosa ya que la intolerancia a almidón suele resolverse en los primeros años de vida y la intolerancia a sacarosa mejora con la edad.

## Bibliografía:

1. Naim HY, Heine M, Zimmer KP. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S13-S20. doi:10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b
2. Nichols BL Jr, Adams B, Roach CM, Ma CX, Baker SS. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S28-S30. doi:10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64
3. Kim SB, Calmet FH, Garrido J, Garcia-Buitrago MT, Moshiree B. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2020;65(2):534-540. doi:10.1007/s10620-019-05780-7
4. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2018;67(2):263-270. doi:10.1136/gutjnl-2016-312456
5. Husein DM, Rizk S, Naim HY. Differential Effects of Sucrase-Isomaltase Mutants on Its Trafficking and Function in Irritable Bowel Syndrome: Similarities to Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients.* 2020;13(1):9. Published 2020 Dec 22. doi:10.3390/nu13010009
6. Puertolas MV, Fifi AC. The Role of Disaccharidase Deficiencies in Functional Abdominal Pain Disorders-A Narrative Review. *Nutrients.* 2018;10(12):1835. doi:10.3390/nu10121835
7. Chey WD, Cash B, Lembo A, Patel DB, Scarlata K. Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency: What, When, and How? *Gastroenterology & Hepatology.* 2020;16(10) Suppl 5
8. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):2. doi:10.1186/s40348-016-0033-y
9. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S7-S13. doi:10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90
10. Broekaert IJ, Borrelli O, Dolinsek J, Martin-de-Carpi J, Mas E, Miele E, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Use of Breath Testing in Paediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(1):123-137. doi:10.1097/MPG.0000000000003245
11. Robayo-Torres CC, Diaz-Sotomayor M, Hamaker BR, Baker SS, Chumpitazi BP, Opekun AR, et al. <sup>13</sup>C-Labeled-Starch Breath Test in Congenital Sucrase-isomaltase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66 Suppl 3(Suppl 3):S61-S64. doi:10.1097/MPG.0000000000001858
12. Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(3):817-826. doi:10.1016/j.bbdis.2016.12.017
13. Uhrich S, Wu Z, Huang JY, Scott CR. Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S34-S35. doi:10.1097/01.mpg.0000421408.65257.b5
14. Deb C, Champion S, Derrick V, Ruiz V, Abomoelak B, Avdella A, et al. Sucrase-isomaltase Gene Variants in Patients With Abnormal Sucrase Activity and Functional Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(1):29-35. doi:10.1097/MPG.0000000000002852
15. Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3(1):5. doi:10.1186/s40348-015-0028-0
16. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients.* 2016;8(3):157. doi:10.3390/nu8030157
17. McMeans AR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: diet assessment and education guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 Suppl 2:S37-S39. doi:10.1097/01.mpg.0000421410.72880.ae

## Abreviaturas:

**DCSI:** deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa





# Actualización de la Deficiencia Congénita de Sacarasa-Isomaltasa