

Deficiencia de disacaridasas en niños bolivianos con diarrea persistente

Mario Bustos W.¹, Gerardo Weisstaub N.², Magdalena Araya Q.²

Resumen

Se ha postulado que los genes amerindios favorecerían la deficiencia de lactasa en la población latino americana infantil, pero si esto es así, y como se relacionaría a la intolerancia clínica, se desconoce. *Objetivo:* Medir la actividad de disacaridasas en desnutridos hospitalizados por diarrea persistente, de origen aymará o quechua, y correlacionar los niveles enzimáticos con las manifestaciones clínicas de intolerancia al momento del alta. *Metodología:* Ingresaron 42 pacientes, 49% marásmicos y el resto desnutridos mixtos; la mediana de edad fue 15,7 meses (rango 3-34 meses). Desde el ingreso todos recibieron leche sin lactosa hasta 48 horas antes de alta, momento en que se probó una fórmula con leche entera al tercer día y a la semana de hospitalización se realizó biopsia intestinal para estudio histológico y para medición de disacaridasas en mucosa yeyunal según técnica de Dahlquist. *Resultados:* Al ingreso 64%, 97% y 45% tuvieron actividad de lactasa, sacarasa-isomaltasa y maltasas disminuidas, respectivamente; al alta, el 59% los valores de actividad permanecían disminuidos, las actividades de Sacarasa-Isomaltasa mejoraron un 7% y las maltasas empeoraron un 7%, pero ningún paciente presentó intolerancia clínica. La recuperación de la actividad de lactasa al alta fue significativamente mejor en los niños que tenían mayor Talla/Edad y Peso/Edad al ingreso ($p = 0,05$ y $0,03$ respectivamente) (figura 2). *Discusión:* Estos resultados no apoyan el uso prolongado de leche sin lactosa en niños desnutridos y con diarrea persistente, portadores de genes amerindios. (**Palabras clave:** desnutrición, disacaridasas, mucosa yeyunal, diarrea persistente). Rev Chil Pediatr 74 (4); 398-404, 2003

Disaccharidase deficiency in Bolivian children with persistent diarrhea

It has been postulated that Amerindian genes favour lactase deficiency in the Latin American infant population, but it is not clear how this phenomenon relates to clinical lactose intolerance. *Objective:* to assess disaccharidase activities in Aymara or Quechua children admitted for persistent diarrhea and malnutrition and relate these findings to clinical intolerance after recovery. *Methods:* 49% of 42 patients admitted were marasmic while the remaining suffered mixed forms of malnutrition. Median age was 15.7 months (range 3-34). Patients received a lactose free formula until 48 hours prior to discharge, when they were changed to a whole cow's milk formula. Disaccharidases were measured in jejunal mucosa following Dahlquist's technique. *Results:* on admission, 64%, 97%

1. Hospital Albina R. de Patiño, Cochabamba, Bolivia.

2. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

and 45% had low lactase, sucrase-isomaltase and maltase activities respectively; at discharge in 59% lactase activity remained low, while sucrase-isomaltase activity increased by 7% and maltase by 7%, but none were intolerant to lactose when challenged with a lactose containing formula prior to discharge. Recovery of lactase activity was significantly better among children with better height/age and weight/age ratios on admission ($p < 0.05$ y 0.03 respectively). *Discussion:* These results do not support prolonged use of lactose-free formulas in malnourished children of Aymara or Quechua origin with persistent diarrhea.

(Key words: malnutrition, children, milk, disaccharidases, jejunal mucosa).

Rev Chil Pediatr 74 (4); 398-404, 2003

INTRODUCCIÓN

A pesar de los numerosos esfuerzos realizados la mortalidad por malnutrición en los países en desarrollo sigue siendo alta¹. Una de las estrategias utilizadas para disminuir la prevalencia de desnutrición es entregar alimentos gratuitos a los niños en riesgo. Muchos de estos programas entregan leche en polvo, porque contiene una proteína de buena calidad y es un alimento generalmente bien aceptado para alimentar a los niños². Sin embargo, en ambientes pediátricos a veces se cuestiona esta estrategia porque se afirma que ciertos grupos étnicos tienen alta prevalencia de intolerancia de la lactosa³. Si bien se han descrito características genéticas diferentes en población indígena⁴ de la región de la Cordillera de los Andes (que portaría los llamados "genes amerindios"), la relación entre la presencia de estos genes y la aparición de intolerancia clínica a la lactosa no está claro⁵⁻⁷. Sin embargo, basados en el argumento de la etnia, algunos centros utilizan hasta hoy día leche sin lactosa para la recuperación de los desnutridos graves, aumentando con ello significativamente los costos de tratamiento. Este estudio tuvo por objetivo explorar este problema, evaluando si niños que posean el patrón genético mencionado presentan niveles de actividad de disacaridasas deficientes y si esta se traduce en intolerancia clínica a lactosa u otros hidratos de carbono, todo lo cual podría ser relevante para establecer las estrategias de tratamiento⁸.

La medición de intolerancia a lactosa es siempre controvertida y no hay una metodología que se considere irrefutable; para decidir cómo hacer el estudio se tomaron en cuenta las técnicas utilizadas en el hospital

participante, y por otro lado, se respetaron las normas de tratamiento del centro. En este contexto, a) se midió la actividad de disacaridasas en niños desnutridos hospitalizados por diarrea persistente, de origen aymará o quechua, al ingreso y previo al alta y b) se relacionaron los niveles enzimáticos con las manifestaciones clínicas de intolerancia observadas al alta, momento en el cual según las normas utilizadas los pacientes recibieron una fórmula con leche con 5 g de lactosa por litro.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este fue un estudio prospectivo, controlado, descriptivo, en que cada paciente fue su propio control (diseño "antes y después"). El diseño no incluyó un estudio poblacional de los genes presentes en el grupo de estudio. No se incluyó un grupo en niños controles (sin genes amerindios) porque en el hospital participante sólo consultaban niños de origen aymará y quechua. Criterio de inclusión: desnutridos moderados y graves (puntos de corte P/T -2 desviaciones estándar (DE) y -3 DE, respectivamente) menores de 3 años de origen amerindio, ingresados por diarrea de ≥ 14 de duración, al Centro de Pediatría Albina R. de Patiño, Cochabamba, durante un período de 12 meses. En 42 de los 62 niños ingresados se cumplieron estos criterios de inclusión, se pudo reunir la información necesaria para el análisis y se incorporaron al estudio.

Los niños fueron evaluados al tercer día después del ingreso, cuando el equilibrio hidroelectrolítico estaba estabilizado, y después de un período 3 semanas de tratamiento, arbitrariamente definido como "de

recuperación". El esquema de realimentación utilizado en el Hospital Albina R. de Patiño incluye la administración de una fórmula libre de lactosa, que aporta proteínas, lípidos, carbohidratos, minerales y vitaminas en cantidades suficientes para cubrir los requerimientos diarios⁹. Se pesó y midió a los niños al ingreso y al alta; el estado nutricional se evaluó calculando los parámetros peso/edad, talla/edad y peso/talla, usando las tablas NCHS¹⁰. Se definió Kwashiorkor como un cuadro caracterizado por edema, hipoalbuminemia y T/E mayor a -2 DE; desnutrición tipo marasmo cuando había P/T menor de -2 DE, sin edema ni otros signos de Kwashiorkor y mixta al resto de los casos. Las infecciones intercurrentes fueron detectadas y tratadas de acuerdo a las normas del hospital, que están basadas en las pautas OMS¹¹. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Albina de Patiño (Cochabamba, Bolivia) y los padres y guardianes legales dieron su consentimiento informado a los procedimientos.

Las disacaridasas se evaluaron midiendo la actividad enzimática porque en el hospital participante no había capacidad de hacer mediciones en aire espirado, y en cambio había experiencia en la toma de biopsias intestinales y se les utilizaba de rutina para evaluar a los pacientes. Al tercer día de internación y después de 4 horas de ayuno, se obtuvieron biopsias intestinales mediante la cápsula de Crosby-Kügler pediátrica, que da dos muestras de tejido. Una de las piezas fue fijada en solución de Bouin, incluida en parafina, cortada en serie y teñida con hematoxilina eosina, y analizada al microscopio de luz. Los resultados se expresaron en escala de 1 a 4 (1 = normal 4 = daño morfológico severo o mucosa plana), siguiendo el criterio de Baker¹². La segunda muestra fue homogenizada y se midieron las actividades de disacaridasas (lactasa, sacarasa-isomaltasa y maltasa) mediante técnicas de rutina de nuestro laboratorio, basadas en la técnica de Dahlquist¹³. Los resultados se expresaron como Unidades (U), a partir de los miligramos de sustrato hidrolizado por minuto por gramo de tejido. En nuestro laboratorio los límites que definen el nivel normal bajo de lactasa, sacarasa isomaltasa y maltasa son 10U, 60U y 90U, respectivamente. La evaluación histológica y los estudios enzimáticos fueron repetidos a la tercera semana de internación, momento en el

cual los pacientes estaban con deposiciones normales o seminormales, recibían la totalidad de los volúmenes de fórmula ofrecidos y sus indicadores antropométricos estaban mejorando.

Los resultados fueron analizados por el programa estadístico EPI INFO 6.04, calculando la mediana y rango, Kruskal-Wallis. La significancia estadística fue definida como $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 42 pacientes que ingresaron al estudio, 20 eran marásmicos (47%), 20 presentaban desnutrición mixta (47%) y 2 tenían Kwashiorkor (5%). La mediana de edad al ingreso fue de 15,7 meses (3 a 34 meses). Los indicadores P/E y P/T mostraron una tendencia a la mejoría en la segunda evaluación pero las diferencias no fueron significativas (figura 1). La duración de la diarrea previa al ingreso tuvo una mediana de 27 días (rango 14-150). Se identificó un promedio de dos enteropatógenos por niño (sólo uno tuvo los estudios etiológicos negativos), incluyendo bacterias (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*), parásitos (*E. histolítica*, *G. lamblia*, *S. estercoralis*) y rotavirus (en un caso). Los niños estabilizaron su hidratación y equilibrio hidroelectrolítico dentro de 72 horas post ingreso; la fórmula libre de lactosa fue bien tolerada durante toda la evolución, entendiendo tolerancia como la ingestión del volumen ofrecido, calculado para cubrir los requerimientos según edad, en ausencia de vómitos, junto con una disminución progresiva de la frecuencia de deposiciones y de la distensión abdominal. No se realizó un análisis cuantitativo de estos parámetros a lo largo de las tres semanas de estudio. Al momento de la segunda biopsia todos los niños recibían la totalidad de la fórmula ofrecida y estaban aumentando de peso. Cuando a un paciente se le consideró apto para ser dado de alta, se le ofreció una fórmula con leche entera de vaca al menos por 48 horas. En todos los casos las deposiciones se mantuvieron formadas o semi formadas y no se produjo meteorismo, dolor abdominal ni rechazo de la alimentación. De los 27 niños que ingresaron con un P/T < -2DE, sólo 5 continuaban debajo de este punto de corte; el cambio de los valores obtenidos al ingreso y alta, expresado como mediana, fue +2DE (rango 0 a 4). La recu-

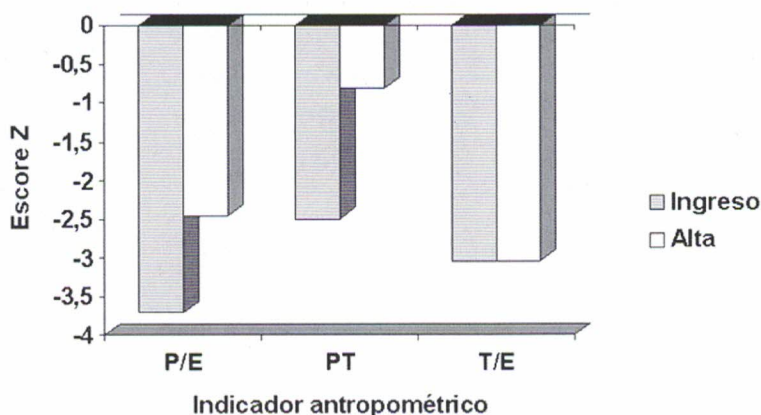


Figura 1. Evaluación antropométrica al ingreso y al momento del alta (expresados en Z score).

Tabla 1. Porcentaje y número de pacientes con actividades de disacaridasas por debajo de los niveles mínimos normales

Enzima	Ingreso		Alta	
	%	n	%	n
Lactasa	64	27	59	25
Sacarasa-isomaltasa	97	41	90	38
Maltasa	45	19	52	22

peración nutricional en el período de tres semanas de estudio fue en promedio de 8,5 g/kg/día (rango 1,2 -18).

La evaluación histológica al ingreso mostró que la mayoría de los niños presentaban daño leve y moderado (2 y 3 en la escala de 1 a 4), sólo uno de los pacientes con Kwashiorkor presentó mucosa plana. La segunda biopsia mostró una tendencia al mejoramiento de la arquitectura mucosal en todos los niños, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar el puntaje general (1 a 4), el número de linfocitos interepiteliales o la intensidad y/o calidad de la infiltración de la lámina propia.

El análisis de las disacaridasas se llevó a cabo comparando los promedios $\pm$ DE, y evaluando el número de sujetos por encima y por debajo del límite mínimo normal, utilizando los puntos de cortes respectivos para cada enzima. Al ingreso, 64% de los pacientes presentaban la actividad de lactasa

menor que el punto de corte, 15 de ellos tenían menos del 50% del valor mínimo esperado. Respecto a las otras enzimas, el 97% tenían disminuida la actividad de sacarasa-isomaltasa y el 45% el de maltasa. Al momento del alta el 59% de los niños continuaban con niveles de lactasa debajo del límite mínimo normal, los niveles de sacarasa habían mejorado un 7% y los de maltasa habían empeorado un 7%; todas las diferencias resultaron estadísticamente no significativas (tabla 1). El análisis por caso mostró que, independientemente de los valores iniciales o los cambios detectados en las actividades enzimáticas todos los pacientes toleraron la alimentación cuando se les cambió la fórmula 48 horas antes del alta. La recuperación de la actividad de lactasa al alta fue significativamente mejor en los niños que tenían mayor talla/edad y peso/edad al ingreso ($p = 0,05$ y $0,03$ respectivamente) (figura 2).

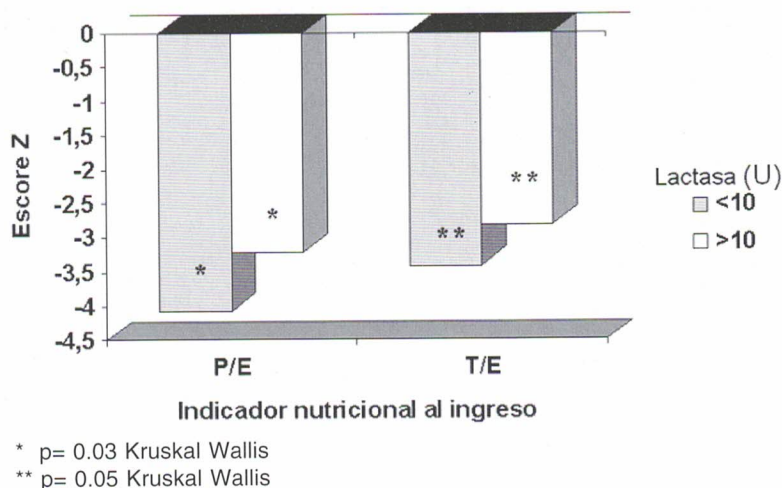


Figura 2. Niveles de lactasa al momento del alta, distribuidas por los indicadores antropométricos Peso/Edad y Talla/Edad (expresados en Z score) calculados al ingreso.

Discusión

Este trabajo aporta información sobre dos aspectos de los niños de origen aymará y quechua: los niveles de actividad enzimática de disacaridasas (lactasa, sacarasa-isomaltasa y maltasa) durante un episodio de diarrea persistente, y la ausencia de sintomatología al reexponer a los niños a la carga de carbohidratos contenida en una fórmula basada en leche entera de vaca, tres semanas después. Si la apreciación de que los grupos étnicos aymará y quechuas tienen alta prevalencia de intolerancia de la lactosa fuera correcta, el resultado esperado en este estudio era una alta frecuencia de intolerancia clínica a lactosa al momento del alta¹⁴. Los resultados muestran que esto no fue así. Al ingreso los niños tenían la actividad de disacaridasas en la mucosa yeyunal disminuidas, tanto de lactasa, como sacarasa - isomaltasa y maltasa. Este patrón de daño, incluyendo a las tres enzimas, es habitualmente aceptado como sugerente de daño secundario de la mucosa y no a una deficiencia genética o asociada a una étnia determinada⁶. La segunda medición tampoco mostró una diferencia entre lactasa y las otras dos disacaridasas, ya que ninguna de las enzimas cambió significativamente, manteniéndose una proporción alta de pacientes con las tres disacaridasas bajas; estos resultados, junto con la falta de una mejoría histológica clara, apoyan la etio-

logía secundaria del fenómeno observado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en los niños estudiados el tiempo de diarrea era prolongado y se identificaron en promedio dos enteropatógenos por niño, por lo tanto, el daño sufrido por la mucosa puede haber sido grave y requerir más de tres semanas para recuperarse. La intensa caída en actividad de sacarasa-isomaltasa y el hecho que en 15 niños la actividad de lactasa fuera menor del 50% del valor mínimo esperado apoya esta explicación. Tomando en cuenta esta discusión, el resultado más importante del estudio es que después de tres semanas el 100% de los pacientes toleraron sin problemas la fórmula basada en leche entera (con 5 gramos de lactosa por litro). Más aún, el aumento de peso promedio (8,5 g/kg/día) en las tres semanas de seguimiento fue muy superior que el esperado para la edad; datos de otros autores sugieren que los niños desnutridos con intolerancia a lactosa tendrían menor ganancia de peso durante el período de recuperación nutricional¹⁵. Una posible explicación a nuestros resultados es que a pesar del gran daño en el intestino proximal, la función lactásica remanente en segmento más bajos del yeyuno fueron capaces de manejar la carga de disacáridos y evitar así la aparición de sintomatología.

Estudios de Rossi y col mostraron que la actividad de lactasa esta relacionada de manera inversa al grado de daño histológico

de la mucosa¹⁶. En los niños que evaluamos el daño fue entre 2 y 3 al inicio, y no varió durante el tratamiento, lo que podría explicar la falta de recuperación de actividad enzimática. La desnutrición por sí misma es otro factor que disminuye la expresión de mRNA del gen de la lactasa¹⁷; la actividad enzimática puede tomar meses en recuperarse¹⁸. Algunos autores han descrito que la disminución de lactasa se asocia a intolerancia clínica en desnutridos en recuperación¹⁹, pero en este estudio nosotros sólo detectamos la disminución enzimática.

Este estudio tiene varias limitaciones. El respetar las prácticas habituales del hospital significó que no se pudo evaluar la presencia de intolerancia clínica a lactosa al ingreso. A pesar de esto, la ausencia de sintomatología al momento de reexponer a los niños a lactosa fue tan claramente negativa que consideramos que los resultados son valiosos. Por otro lado, el grupo evaluado resultó heterogéneo, la intensidad de las manifestaciones clínicas observadas fue variable, la duración de la diarrea fue entre 14 y 150 días, y hubo un promedio de dos agentes infecciosos identificados por niño, incluyendo agentes que actúan por mecanismos adherencia, invasores y toxicidad. El tamaño muestral no tiene el poder para analizar por separado la influencia del tiempo de diarrea, de la infección y de la intensidad del daño sobre la evolución de las actividades enzimáticas.

Existen trabajos que apoyan la restricción de lactosa durante la diarrea. Ashraf y col estudiaron 107 niños desnutridos severos con diarrea persistente que fueron alimentados con leche con bajo contenido en lactosa. Después de tres semanas de seguimiento observaron que 61 niños (57%) mejoraron con la dieta indicada mientras que el resto requirió dieta libre de lactosa y sucrosa. La edad fue la única variable que demostró estar asociada a la mejoría; los niños en que la terapia con baja lactosa fracasó fueron significativamente menores que el resto (8,9 vs 11,3 meses; $p < 0,05$).²⁰

Es difícil terminar con la controversia sobre la necesidad de restringir la lactosa en la diarrea persistente ya que los factores que intervienen son numerosos y con frecuencia eso significa que el tamaño de los grupos estudiados no es adecuado para el análisis. Creemos sin embargo, que se ha avanzado en dos aspectos importantes; existe amplio

consenso que lo que importa es la tolerancia clínica a la lactosa²¹ y no los niveles enzimáticos que se detecten, y segundo, existe evidencia que muestran que no hay inconvenientes en manejar niños con diarrea aguda con leche con lactosa²²; los resultados de este trabajo mostraron que los niveles de actividad de disacaridasas eran bajos, pero ellos no se relacionaron con sintomatología sugerente de intolerancia clínica (dolor y distensión abdominal); por lo tanto, nuestros resultados no apoyan el uso prolongado de leche sin lactosa en pacientes de origen amerindio con diarrea persistente.

REFERENCIAS

- 1.- UNICEF The State of the World's Children 1998. Oxford University Press, New York, USA. 1998.
- 2.- Underwood B: Success of failure of supplementary feeding programs as a nutritional intervention. In: Underwood B. Nutrition Intervention Strategies in National Development. Academic Press (New York) 1983; 57-66.
- 3.- Lebenthal E, Rossi T: Lactose Malabsorption and intolerance. En: Lebenthal E. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. Raven Press, New York 1981; 673-88.
- 4.- Luiselli D, Simoni L, Tarazona-Santos E, Pastor SE, Pettener D: Genetic Structure of Quechua-Speakers of the Central Andes and Geographic Patterns of Gene Frequencies in South American Indian Populations. American Journal Of Physical Anthropology 2000; 113: 5-17.
- 5.- Alzate H, Gonzáles H, Guzmán J: Lactose intolerance in South American Indians. Am J Clin Nutr 1969; 22: 122-3.
- 6.- Leslie J, MacLean W, Graham G: Effect of an episode of severe malnutrition and age on lactose absorption by recovered infants and children. Am J Clin Nutr 1979; 32: 971-4.
- 7.- Penny M, Paredes P, Brown K: Clinical and Nutritional consequences of lactose feeding during persistent postenteritis diarrhea. Pediatrics 1989; 84: 835-44.
- 8.- Solomons NW, Torún B, Caballero B, Flores Huerta S, Orozco G: The effect of dietary lactose on the early recovery from protein energy malnutrition I. Clinical and anthropometric indices. Am J Clin Nutr 1984; 40: 591-600.
- 9.- Torún B: Requerimientos y recomendaciones nutricionales para niños de 0 a 5 años de edad. En: O'Donnel A, Bengoa J.M, Caballero B, Lara Patin E, Peña M: eds. Nutrición y Alimentación del niño en los primeros años de vida. Washing-

- ton, D. C. Estados Unidos. OPS/OMS; CESNI; Fundación CAVENDES 1997; 49-130.
- 10.- Hamill PW: Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.
 - 11.- Division of Diarrhea and Acute Respiratory Disease Control. The Treatment of diarrhea. A manual for physicians and other senior health workers. WHO/CDD/SER/ 1990.
 - 12.- Baker SJ: Geographical variations in the morphology of the small intestinal mucosa in apparently healthy individuals. *Pathol Microbiol* 1973; 39: 222-37.
 - 13.- Dahlquist A: Methods for assay of intestinal disaccharidases. *Anal Biochem* 1964; 7: 18-25.
 - 14.- Rings E, Grand R, Buller H: Lactose intolerance and lactase deficiency in children. *Current Opinion in Pediatrics* 1994; 6: 562-7.
 - 15.- Lifshitz F: Acquired carbohydrate intolerance in children: clinical manifestations and therapeutic recommendations. En: Paige DM, Bayles TM, eds: Lactose digestion: clinical and nutritional implications. Baltimore MD: The Johns Hopkins University Press, 1981; 80-90.
 - 16.- Rossi TM, Lebenthal E, Nortd KS, Fazili RR: Extent and duration of small intestinal mucosal injury in intractable diarrhea of infancy. *Pediatrics* 1980; 66: 730-5.
 - 17.- Nichols BL, Dudley MA, Nichols VN, et al: Effects of malnutrition on expression and activity of lactase in Children. *Gastroenterology* 1997; 112: 742-51.
 - 18.- Truswell AS: Malnutrition and carbohydrate and lipid metabolism. En: Suskind RM, Suskind LL: The Malnourished Child. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol 19, Nestec Ltd., Vevey: Raven Press, Ltd., New York 1990; 95: 115.
 - 19.- Speziale AM, Torres LT: Enfermedad diarreica e intolerancia a la lactosa en México. *Rev Med IMSS* 2002; 40: 329-41.
 - 20.- Ashraf H, Ahmed S, Fuchs J, Mahalanabis D: Persistent diarrhoea: associated infection and response to a low lactose diet. *J Tropical Pediatr* 2002; 48: 142-8.
 - 21.- Prinsloo JG, Wittmann W, Kruger H, Freir E: Lactose absorption and mucosal disaccharidases in convalescent pellagra and Kwashiorkor children. *Arch Dis Child* 1971; 46: 474-8.
 - 22.- Brown K, Peerson J, Fontaine O: Use of milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta analysis of clinical trials. *Pediatrics* 1994; 93: 17: 27.

AVISO A LOS AUTORES

Se comunica a los autores que las figuras de los artículos enviados, pueden entregarse en formato electrónico como archivos JPG o TIFF, en resolución de 300 dpi o mayor. De lo contrario deben entregarse en papel fotográfico en tamaño 10 x 15 cm.