

## Original

# Asociación entre alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca y enterocolitis hemorrágica en el primer mes de vida

C. CASTAÑO DE LA MOTA, B. HERRERO VELASCO, G. YEP CHULLEN, M<sup>a</sup> C. GARCÍA GARCÍA, M. SÁNCHEZ BAYLE

*Sección de Lactantes. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.*

### RESUMEN

**Introducción y objetivos.** La alergia/intolerancia a proteínas de leche de vaca incluye entre sus manifestaciones la diarrea, en ocasiones sanguinolenta (enterocolitis hemorrágica). El objetivo del estudio es establecer si existe relación entre los pacientes con enterocolitis hemorrágica y el incremento de IgE específica para leche de vaca.

**Sujetos y métodos** Revisión de los menores de un mes ingresados en la unidad de lactantes del Hospital Infantil Niño Jesús entre 2000 y 2006, con diagnóstico de sospecha de intolerancia a proteínas de leche de vaca. Las variables estudiadas fueron: edad al ingreso, sexo, tiempo de gestación, tipo de parto, peso de recién nacido, tipo de lactancia, antecedentes familiares de alergia, sintomatología al ingreso, alteraciones en la exploración física al ingreso e IgE específica para proteína de leche de vaca.

**Resultados** Se incluyeron 33 pacientes, 25 fueron varones (69%). En un 44% de los pacientes se encontró sangre en las heces. La IgE específica sólo fue positiva en el 15,1%. En la mitad de los pacientes que presentaban diarrea se encontró sangre en heces (8/16). En 5 se detectó una elevación de la IgE específica, pero en ninguno se evidenció sangre en heces.

**Conclusiones** En nuestro estudio no parece encontrarse relación entre la enterocolitis hemorrágica y la positivización de las IgE específicas. Sin embargo, no se puede descartar que los pacientes con deposiciones sanguinolentas presenten alergia a proteínas de leche de vaca no mediada por IgE (intolerancia a proteínas de leche de vaca).

**Palabras clave:** Intolerancia/alergia a proteínas leche de vaca; Enterocolitis hemorrágica; Lactante; Inmunoglobulina E.

### ABSTRACT

**Introduction.** Cow's milk protein allergy / intolerance, includes among its manifestations diarrhea, occasionally with blood (hemorrhagic proctocolitis). The aim of our study is to determine if there is relationship between patients with hemorrhagic proctocolitis and cow's milk specific immunoglobulin E (IgE) elevation.

**Subjects and methods.** We studied patients younger than one month hospitalized at Hospital Infantil Niño Jesús' breast-fed babies service since 2000 to 2006, diagnosed of cow's milk protein intolerance. Age, sex, gestation time, type of childbirth, newborn weight, type of feeding, allergy familiar precedents, clinical manifestations, physical exploration features and specific IgE were the variables we studied.

**Results.** 33 patients were included, 25 were males (69%). Bloody stools were found in 44% of the patients. Specific IgE was positive only in 15,1%. We found blood in stools in half of the patients who had presented diarrhea (8/16). Five patients presented specific IgE elevation but none of them had bloody stools.

**Conclusions.** Our study does not find relationship between hemorrhagic proctocolitis and the specific IgE positivization. However no mediated IgE cow's milk protein allergy (intolerance) is not be able to rule out at patients with bloody stools.

*Correspondencia:* Cristina Castaño de la Mota. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. *Correo electrónico:* ccastano993@yahoo.es

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

**Key words:** Cow's milk protein intolerance/allergy; Proctocolitis hemorrhagic; Breast-fed; Immunoglobulin E.

## INTRODUCCIÓN

La alergia/intolerancia a proteínas de leche de vaca (APLV/IPLV) es una patología frecuente en el período de lactancia, afectando alrededor de un 3% de los niños menores de 12 meses. Sus manifestaciones incluyen síntomas tales como diarrea, vómitos, rechazo del alimento, reacciones cutáneas, etc., siendo la clínica aguda en caso de la alergia (son reacciones inmediatas de tipo reagínico) y más crónica en el caso de la intolerancia<sup>(1-3)</sup>. En el caso de la APLV el diagnóstico, además de la clínica, está basado en pruebas de laboratorio, en las que puede verse una elevación de la inmunoglobulina E (IgE) total en sangre y una IgE específica en sangre positiva, elevación de la IgE específica para proteínas de leche de vaca como son caseína, betalactoglobulina y alfa-lactoalbúmina; sin embargo, en la IPLV esta elevación de anticuerpos no tiene lugar en la mayoría de los casos, ya que se considera la IPLV una forma de APLV no mediada por IgE.

En la literatura podemos encontrar referencias que documentan la relación entre la exposición temprana a fórmula artificial y el posterior desarrollo de una APLV o IPLV<sup>(4)</sup>. Sin embargo, estudios más recientes avalan la teoría de que la frecuencia de colitis hemorrágica (una de las posibles manifestaciones clínicas de esta patología y que clásicamente se había descrito en lactantes alimentados con fórmula) está aumentando significativamente en los niños con lactancia materna exclusiva<sup>(5)</sup>.

El sangrado rectal en los niños, aunque poco frecuente (0,3% de las consultas en un servicio de urgencias), es un síntoma alarmante, que requiere muchas veces un estudio en profundidad aunque sólo en raras ocasiones es necesaria la instauración de un tratamiento inmediato<sup>(6)</sup>; en la literatura se ha encontrado una incidencia de APLV entre estos pacientes menor de la que se creía en un principio<sup>(7)</sup>, incluso artículos recientes sostienen que la eliminación de las proteínas de leche de vaca de la dieta, práctica muy comúnmente recomendada, pasaría a ser una actuación cuestionable.

Los objetivos de este estudio son establecer la existencia de relación entre los pacientes con enterocolitis hemorrágica y el incremento en las inmunoglobulinas específicas para leche de vaca en lactantes menores de un mes, y comprobar si el tiempo de gestación o el tipo de lactancia tiene alguna influencia en la incidencia de la enterocolitis hemorrágica, así como en la positivización de las inmunoglobulinas específicas para proteínas de leche de vaca.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio es una revisión de los niños menores de un mes que estuvieron ingresados en la unidad de lactantes del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús con diagnóstico de sospecha de intolerancia a proteínas de leche de vaca durante el período comprendido entre el 2000 y el 2006

Las variables que se estudiaron fueron las siguientes: edad al ingreso, sexo, tiempo de gestación, tipo de parto, peso del recién nacido, tipo de lactancia, antecedentes familiares de alergia, sintomatología al ingreso, alteraciones en la exploración física al ingreso e IgE específica para proteína de leche de vaca, se consideró como positiva un valor  $\geq 0,35$  ku/L (mediante la técnica del RAST o *Radioallergosorbent test*).

Se utilizó  $\chi^2$  para el análisis de variables cualitativas dicotómicas y T-student para variables cuantitativas que tenían una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y en caso contrario se utilizó U de Mann-Whitney.

Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

Todos los datos fueron tratados con el programa estadístico SPSS (versión 14.0).

## RESULTADOS

La muestra incluyó un total de 36 niños, de los cuales 25 fueron varones (69%).

En la Tabla I se recogen datos referentes a la edad, tiempo de gestación (no hubo ningún gran prematuro), así como valores de hemoglobina y hematocrito del grupo estudiado (ningún paciente presentó anemia moderada o grave).

En la Tabla II se recogen la frecuencia de alteraciones en los antecedentes, clínica y exploración física, así como la frecuencia de IgE específica positiva.

Un 69,4% de los pacientes estaba con lactancia materna (ya fuera como alimentación exclusiva o formando parte de una lactancia mixta). El 11,1% tuvo dermatitis y el 8,3% urticaria. En un 44,4% de los pacientes se encontró sangre en las heces (enterocolitis hemorrágica). En cuanto a la IgE específica para leche de vaca sólo fue positiva en el 15,1% de los lactantes (se estudiaron sólo 33 de los 36 que constituían el total).

Entre los 16 pacientes que presentaron diarrea, en sólo 8 de ellos (50%) se detectó sangre en las heces ( $p=0,034$ ). De los 5 pacientes que presentaron positiva la IgE específica para leche de vaca, en ningún caso se encontró sangre en heces ( $p=0,044$ ). El tiempo medio de gestación de los lactantes con IgE para leche de vaca positiva fue significativamente menor que en los que la presentaron negativa [37,2 ( $\pm 1,09$ ) vs. 38,75 ( $\pm 1,8$ ), con  $p=0,03$ ].

**TABLA I.** MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

	Media (Desviación estándar)
Edad (días)	17,95 (7,07)
Tiempo de gestación (semanas)	38,5 (1,8)
Hemoglobina (g/dl)	14,16 (2,24)
Hematocrito (%)	41,95 (6,25)

De los 3 pacientes con dermatitis, 2 de ellos (66,6%) positivizaron las IgE específicas, al igual que 2 de los 3 pacientes con urticaria. En estos dos casos, la diferencia que se encontró estuvo en el límite de la significación estadística ( $p=0,053$ ).

En el resto de parámetros estudiados no se encontró diferencia o asociación estadísticamente significativa

## DISCUSIÓN

La APLV/IPLV es la enfermedad alérgica más frecuente en la primera infancia, afectando en torno al 3% de la población menor de un año, ya que las primeras proteínas extrañas introducidas en la dieta son las contenidas en la leche de vaca, en la que se encuentran distintas fracciones proteicas que podrían actuar como potenciales alérgenos, como la  $\beta$ -lactoalbúmina, caseína, albúmina sérica, gammaglobulina y  $\alpha$ -lactoalbúmina<sup>(7,8)</sup>.

La diferencia entre ambas radica en su patogenia; mientras que en la APLV está implicada una respuesta inmune a los antígenos presentes en la leche de vaca, en la IPLV parece que intervienen mecanismos de hipersensibilidad local y alteración de la mucosa intestinal puesto que no se han demostrado mecanismos inmunológicos.

Revisando la literatura se encuentran artículos en los que se habla de APLV sin realizar un estudio inmunológico.

Los autores más puristas sostienen que no puede descartarse APLV sin haber demostrado que no hay aumento de IgE (inmunidad tipo I) ni aumento de inmunocomplejos (tipo II y III) o existencia de inmunidad mediada por células (tipo IV)<sup>(4)</sup>.

En la práctica, el diagnóstico de APLV se realiza por medio de dos tipos de pruebas. Por un lado, la determinación de la concentración de IgE específica sérica (RAST) y, por el otro, la realización de pruebas cutáneas que reproducen la reacción alérgica de forma localizada en el punto de la piel donde se inocula el antígeno (*prick test*). El valor diagnóstico de estas pruebas es similar y la realización conjunta de ambas no aumenta la rentabilidad diagnóstica, sien-

**TABLA II.** DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS EN LAS VARIABLES ESTUDIADAS.

	Frecuencia absoluta (%)
Varones (sexo)	25 (69)
AF de alergia	8 (22)
Lactancia materna	25 (69,4)
Dermatitis	4 (11,1)
Urticaria	3 (8,3)
Fisura anal	3 (8,3)
Vómitos	11 (30,6)
Deposiciones diarreicas	11 (30,6)
Sangre en heces	16 (44,4)
Fallo de medro	15 (41,7)
IgE positiva	5 (15,15) *

\*N=33.

do preferible la determinación de IgE específica en sangre en niños pequeños, en aquellos que presenten síntomas digestivos inmediatos, ante la existencia de eccemas o dermatografismo o si existe sospecha de gran sensibilización por el riesgo de anafilaxia<sup>(9,10)</sup>.

Las manifestaciones clínicas se desarrollan en el primer mes de vida, generalmente en la primera semana tras la introducción de la fórmula, aunque se han descrito casos de lactantes alimentados con fórmula que presentaron sintomatología el primer día de vida, por lo que se especula con la sensibilización intraútero<sup>(11,12,14,15)</sup>.

El espectro clínico es muy variado, afectando normalmente a dos o más órganos, siendo las manifestaciones digestivas y cutáneas las más frecuentes<sup>(3,11,15,16)</sup>. Entre las manifestaciones gastrointestinales se encuentra la colitis hemorrágica cuya forma de presentación más frecuente suele ser la de un lactante con buen estado general y hebras de sangre en heces (hematoquecia) en ausencia de fisura rectal y/o gastroenteritis aguda. El sangrado al inicio suele ser gradual y errático (en algunas deposiciones durante algunos días) y escaso (la anemia y la repercusión hemodinámica son raras) para posteriormente aumentar su frecuencia y acompañarse de moco.

El diagnóstico de confirmación de la colitis hemorrágica inducida por la proteína de leche de vaca se realiza mediante la endoscopia, que revela erosiones lineales, edema y lesiones petequiales de la mucosa junto con la toma de biopsias, en la que el hallazgo más frecuente lo constituye la infiltración eosinofílica del epitelio y la lámina propia del colon<sup>(18)</sup>. Pero debido a la benignidad del cuadro y lo invasivo de las técnicas, estas se realizan sólo en contadas ocasiones.

La colitis hemorrágica clásicamente ha sido descrita en lactantes alimentados con fórmula artificial; sin embargo,

artículos recientes relatan un aumento de incidencia de esta patología en niños con lactancia materna exclusiva<sup>(5,12,18,19)</sup>.

Por otro lado, estudios recientes han demostrado que la eliminación de la proteína de leche de vaca en los lactantes con colitis hemorrágica no afectó a la duración del sangrado rectal ni al número de episodios diarios de los mismos por lo que están surgiendo dudas en cuanto al manejo de esta entidad<sup>(7)</sup>.

A pesar de que la APLV/IPLV constituye un problema frecuente en la primera infancia, hay que destacar que tiene un excelente pronóstico, ya que en un elevado porcentaje de los casos se produce una resolución espontánea antes de los tres años de edad<sup>(4,15)</sup>. En el caso de la APLV las pruebas diagnósticas antes mencionadas son, además, pronósticas de la evolución del cuadro: un *prick test* positivo o mayor de 5 mm y/o unos niveles elevados de IgE específica al inicio de la clínica se asocian a un aumento del riesgo de persistencia de la APLV junto con un incremento del desarrollo de otras alergias alimentarias y a alérgenos ambientales en la infancia tardía<sup>(4,15)</sup>.

En conclusión en nuestro estudio no parece que se encuentre relación entre la enterocolitis hemorrágica y la positivización de las IgE específicas para leche de vaca, ya que no hubo ningún niño con las IgE positivas que tuviera sangre en heces. Por lo que podemos afirmar que ninguno de nuestros pacientes con APLV presenta una enterocolitis hemorrágica.

Parece, sin embargo, que el tiempo de gestación pudiera estar relacionado con la positivización de las IgE específicas, pero no así el tipo de lactancia, que no se relacionó con la presencia de sangre en heces ni con una IgE específica positiva.

Tal vez pudiera existir relación entre urticaria e IgE positiva y entre dermatitis e IgE positiva; no obstante, el tamaño de la muestra de aquellos que tuvieron alguna de estas patologías dermatológicas fue muy pequeño (n=3 en ambos casos).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yimyaem P, Chongsrisawat V, Vivatvakin B, Wisedopes N. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy during the first year of life. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86(2): 116-23.
2. Ewing WM, Allen PJ. The diagnosis and management of cow milk protein intolerance in the primary care setting. *Pediatr Nurs*. 2005; 31(6): 486-93.
3. Tormo R. Alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca. En: Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid; 2002. p. 11-17.
4. Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49(Suppl 1): S13-8.
5. Barrios López M, García Rebollar C, Medina Benítez E. Proctocolitis hemorrágica en lactante exclusivamente alimentado al pecho. *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65(7): 341-345.
6. Ramos Espada JM, Camarero Salces C. Hemorragia digestiva baja. En: Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Madrid; 2002. p. 125-134.
7. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006; 117: 760-768.
8. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902-8.
9. Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, Koskinen P. Prediction of development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004; 144: 218-22.
10. Castro M, Diamanti A, Mancini S, Bella S, Papadatou B, Tarris de Iacobis I. Diagnostic value of food-specific IgE antibodies in children with immediate digestive symptoms to cow's milk. *J Pediatr*. 2004; 145: 715-16.
11. Martorrel A, Plaza AM, Boné J, Nevot S, García Ara MC, Echeverría L, et al. Cow's milk protein allergy. A multi-centre study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Inmunopathol (Madr)*. 2006; 34(2): 46-53.
12. Sierra Salinas C, Blasco Alonso J, Olivares Sánchez L, Barco Gálvez A, del Río Mapelli L. Colitis alérgica en lactantes exclusivamente amamantados al pecho. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 64(2): 158-61.
13. Hatzidaki EG, Manoura AE, Korakaki EV, Galalakis E, Gourgioitis D, Giannakopoulou CCh. Cow's milk allergy presented with Bloody stools from day 1 of life. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 214-5.
14. Kumar D, Repucci A, Wyatt-Asthmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the first day of life: Report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 31: 195-7.
15. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89(6 Suppl 1): 33-7.
16. Vitoria Cormenzana JC, Irastorza Terradillos I. Reacciones adversas a alimentos: intolerancia a proteínas de leche de vaca. Guías diagnóstico-terapéuticas en gastroenterología y nutrición pediátrica. *Anales de Pediatría Continuada*. 2007 (Oct-Nov): 36-40.
17. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (Suppl 1): 87-94.
18. Anveden-Hertzberg L, Finkel Y, Sandstedt B, Karpe B. Proctocolitis in exclusively breast-fed infants. *Eur J Pediatr*. 1996; 155(6): 464-7.
19. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balancon-Morival M, Jouan H, Le Gall E. Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants. *Arch Pediatr*. 2003; 10(9): 772-5.