

## REPORTE DE CASO: ALERGIA A LA PROTEINA DE LECHE DE VACA

Ana Muñoz Urribarri\*, Alex Delgado Godos\*, Raúl Castillo Durán\*, Alejandro Yábar Berrocal\*\*

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El uso de fórmulas maternizadas puede causar alergia a la proteína de leche de vaca (ALPLV). Se discuten dos casos de ALPLV en infantes. **CASOS:** Caso N°1: Niño que presentó diarreas desde los 7 días de vida, sin mejoría a pesar de varios cursos de antibióticos y uso de fórmula sin lactosa. A los dos meses tenía anemia (8.6mg/dL), además de IgE de 17.8 UI/ml (normal <1.5 UI/ml) y una relación CD4/CD8 = 0.16, (normal 1.5–2.5). Endoscopia mostró atrofia duodenal. Recibió una fórmula a base de hidrolizado extenso de caseína, con mejoría parcial. A los tres meses de vida se le cambió a fórmula a base de aminoácidos cesando la diarrea en < 48 horas, retomando crecimiento normal y normalizando la histología duodenal. Caso N°2: Niño que debutó a los 10 meses de edad con un cuadro de 6 días caracterizado por vómitos, diarreas, y anasarca. Presentó hipoalbuminemia (2.35mg/dL). Una endoscopia mostró atrofia duodenal severa. Recibió hidrolizado extenso de proteínas con resolución de los edemas. Biopsia duodenal control a los 2 años y dos meses de vida evidenció regeneración de la mucosa. **CONCLUSION:** La ALPLV es un diagnóstico que se debe plantear precozmente para un manejo exitoso.

**PALABRAS CLAVE:** ALPLV, niños, fórmulas lácteas, atrofia duodenal.

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-2: 183-187*

### ABSTRACT

**GOAL:** Milk-based formulas can induce cow's milk protein allergy (CMPA) in infants. This article discusses two cases of severe CMPA in infants exposed to casein-based formulas. **Cases:** Case N°1: A 7 day old boy developed diarrhea with no improvement despite several courses of antibiotic and switching to formula without lactose. At 2 months of age he had a hemoglobin 8.6 mg/dL, IgE = 17.8 IU/ml (normal <1.5 UI/ml) and a CD4/CD8 ratio = 0.16 (normal 1.5 – 2.5). Upper endoscopy biopsies showed duodenal atrophy. He received a casein hydrolysate formula with decreased fecal flow but continued diarrhea. At 3 months of life he was changed to an amino acid formula with cessation of diarrhea in < 48 hours, resumption of normal growth and normalization of duodenal histology. Case N°2: A 10 month old boy had a 6-day history of vomiting, diarrhea and edema. His albumin was 2.35 mg/dL. An upper endoscopy biopsy showed severe duodenal atrophy. He received a casein hydrolysate with good tolerance and resolution of the edema. At 26 months of age, and endoscopic duodenal biopsy showed regeneration of the mucosa. **Conclusion:** The CMPA is a frequent diagnosis in young infants that can be confused with infection. An early diagnosis is key to a positive outcome.

**KEYWORDS:** CMPA, children, milk formulas, duodenal atrophy

---

\* Gastroenterólogo Pediatra, Unidad de Gastropediatría, Servicio de Pediatría Especializada. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima – Perú  
 \*\* Médico Patólogo. Servicio de Patología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima - Perú

## INTRODUCCION

**L**a lactancia materna exclusiva es el alimento ideal e insustituible durante los primeros meses de vida. El uso de fórmulas a base de leche de vaca "maternizadas" puede alterar los procesos inmunes y de adaptación gastrointestinal a antígenos externos. Este fenómeno se conoce como "imprinting" y la fórmula maternizada utilizada durante los primeros días de vida del ser humano pasa a ser conocida como el "biberón fatal" por las consecuencias en el ser humano a corto y largo plazo. La interrelación entre el medio ambiente, la madre y el recién nacido y su dieta desencadena mecanismos complejos que conducen a "aceptar lo bueno", es decir, la leche materna y "rechazar lo extraño o potencialmente nocivo", encabezando la lista la leche bovina y sus derivados (1).

Entre 5% y 15% de los infantes expuestos alguna vez a alimentos diferentes a la leche materna en los primeros 4 meses de vida muestran síntomas sugestivos de reacción adversa a la proteína de leche de vaca. Los estimados de prevalencia son variables debido a que el diagnóstico de alergia alimentaria es principalmente clínico y la certeza se obtiene sólo si se comprueba el alérgeno mediante un estudio doble ciego, que no siempre es posible (2). Sin embargo, se reconoce el aumento de incidencia de alergias a los alimentos a lo largo del tiempo, de modo similar a lo ocurrido con otras enfermedades de base inmune a partir de la era industrial. La teoría de la higiene propone que estas enfermedades surgen a raíz de contactarnos menos con los microbios y disminuir la frecuencia de las infecciones en nuestras poblaciones. Sin embargo, otros cambios que trajo la vida moderna, como el uso de fórmulas a base de proteína de leche de vaca desde el primer día de vida, la falta de lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y el incremento del parto por cesárea acondicionan también un ambiente adverso al neonato dando como resultante una respuesta perniciosa de nuestro sistema inmune, la alergia alimentaria (3).

Los síntomas de alergia a los alimentos en la infancia son predominantemente gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, cólico infantil, retardo en el crecimiento, diarrea con o sin sangre), respiratorios (rinosinusitis, otitis, asma) y cutáneos (urticaria, angioedema, dermatitis atópica). Como consecuencia, identificar y evitar el antígeno dietético agresor es la forma ideal de aliviar los síntomas de la alergia a los alimentos. La falta de un manejo eficaz de la enfermedad de la alergia a los alimentos en la infancia puede llevar a fallas en el crecimiento, afectando la salud y el bienestar del niño a largo plazo.

Estudios recientes han reconocido que el manejo adecuado de las alergias alimentarias puede prevenir el desenlace conocido como "marcha alérgica". Según ésta, la alergia alimentaria tiene diferentes manifestaciones según la etapa de la vida que observemos: Así la enteropatía por leche de vaca y la colitis por leche materna son propias del infante, mientras que la rinitis y el asma alérgica lo son del adulto. Más aún, muestra que estas patologías no están aisladas sino que forman parte de un continuum. Este devenir de una a

otra podría ser modificado con la intervención temprana y eficaz (4, 5).

Las reacciones alérgicas a los alimentos en los niños pueden ir de aquellas que son inmediatas y potencialmente mortales (tipo I o anafilaxia) hasta reacciones más tardías. Las reacciones con ataque inmediato son mediadas por IgE exclusiva o parcialmente e involucran la degranulación de mastocitos. Las reacciones de surgimiento más lento no son mediadas por IgE sino por células T activadas, y se vuelven evidentes horas a días después de la ingestión del alimento agresor. Consecuentemente, identificar el antígeno responsable puede ser un reto difícil.

En este artículo discutiremos dos casos de alergia alimentaria severa que respondieron favorablemente a la exclusión de proteína de leche de vaca intacta de la dieta.

### CASO N° 1:

El paciente nació en Tacna, a término, por cesárea, con peso de 3350g y Apgar adecuado. Sus padres tenían rinitis alérgica. Recibió fórmula láctea el primer día y luego lactancia materna exclusiva. Comenzó con diarrea desde los 7 días de vida, con moco, 10 a 15 veces por día, en dos oportunidades con rasgos de sangre. Al mes y medio de edad fue hospitalizado en Tacna debido al cuadro diarreico y recibió antibióticos múltiples, además de fórmula sin lactosa pero sin mejoría. Dos semanas más tarde fue referido a nuestro centro hospitalario para continuar su tratamiento. A su ingreso tenía un peso de 4 Kg(3th) y una talla de 53 cm (3th), además presentó anemia (8.6mg/dL).

Inicialmente como parte del plan diagnóstico se descartó anticuerpos al virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Sus inmunoglobulinas fueron normales. Se encontró una IgE alta, de 17.8 UI/ml (normal <1.55 UI/ml) y una relación CD4/CD8 = 0.16 (normal: de 1.5 a 2.5), sugiriendo un diagnóstico de alergia mediada por células y por IgE (tipo mixto). El test de cloro en sudor descartó fibrosis quística. Se realizó endoscopia que mostró atrofia duodenal subtotal

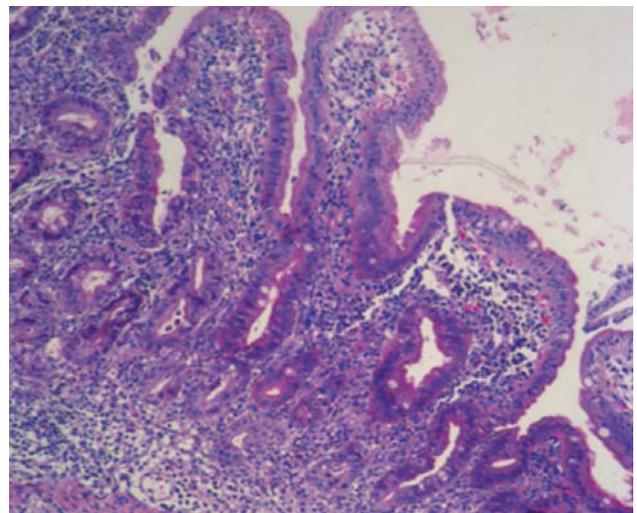
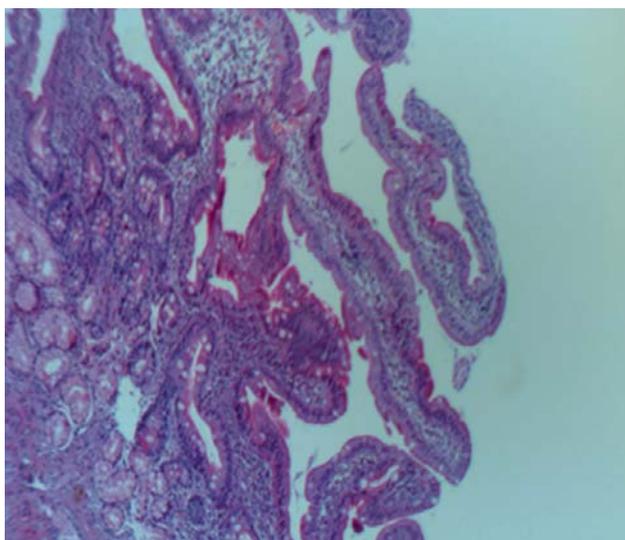


Foto N° 1. Caso 1 (Basal): Muestra vellocidades ensanchadas con infiltrado inflamatorio en lamina propia, y disminución del tamaño. x10, H-E

**(FOTO N° 1).** Recibió una fórmula a base de hidrolizado extenso de proteínas de caseína bovina (Nutramigen® Mead-Jhonson) con disminución del flujo fecal a la mitad, pero sin cese de diarrea. La leche humana exacerbaba la diarrea a pesar de dieta materna restringida en lácteos, soya y maní, por lo que se suspendió. El paciente continuó manejo ambulatorio.

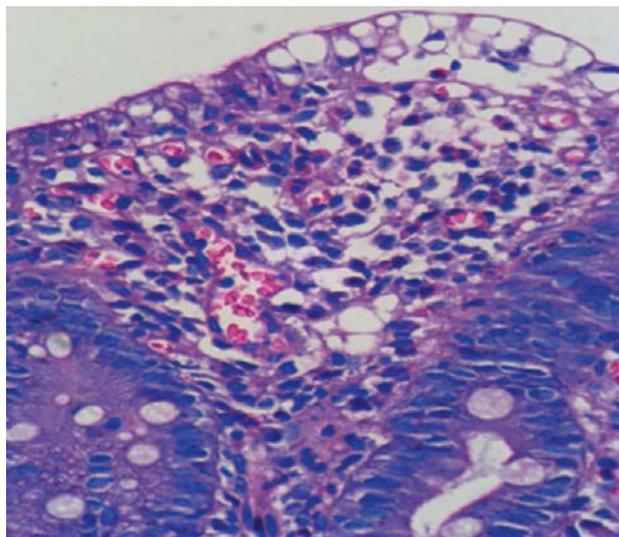
Debido a persistencia de diarrea a los 3 meses se le cambió a fórmula a base de aminoácidos (Neocate® SHS - Danone) cesando la diarrea a las 48 horas y mostrando buena ganancia de peso y talla hasta el año de edad (11 Kg de peso y 74 cm de talla, ambos parámetros sobre el 50th). Sin embargo su diarrea recurrió episódicamente, a partir de los 6 meses de edad, con la ingesta de cualquier alimento diferente a la fórmula especial a base de aminoácidos (durazno, plátano, arroz, pollo, pavo, cordero, verduras, etc). Los alimentos introducidos son bien aceptados inicialmente pero en una segunda exposición desencadenan diarrea severa, como típicamente ocurre en cuadros de enteropatía alérgica. El paciente tiene 22 meses de vida y continúa únicamente con Neocate®. Actualmente no tiene anemia ni hipoalbuminemia. La última endoscopia, estando asintomático (al año tres meses de edad) mostró regeneración de la mucosa intestinal, sin atrofia (**FOTO N° 2**).



**Foto N° 2. Caso 1 (Control):** Muestra vellocidades largas, no ensanchado la lamina propia y con poco infiltrado inflamatorio. x10, H-E

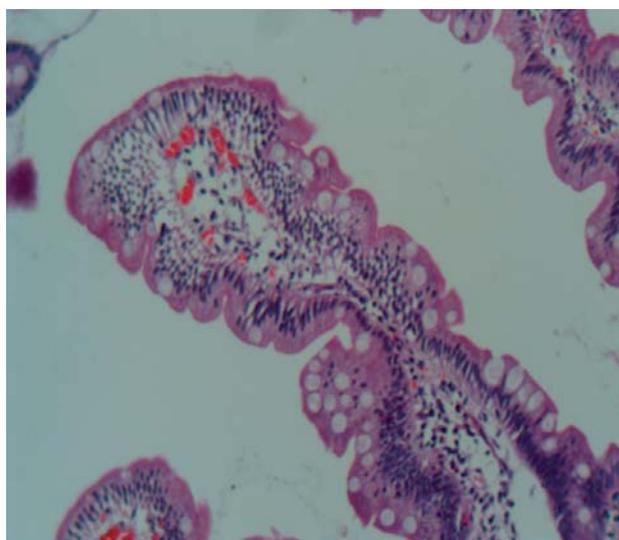
## CASO N° 2

Un niño de 10 meses de edad se presentó a la emergencia con un cuadro de 6 días de evolución. El primer día presentó fiebre y vómitos, y su médico le indicó cotrimoxazol y metoclopramida. Al segundo día comenzó con diarreas líquidas, hasta ocho veces por día. El sexto día cesó la diarrea pero presentó edema generalizado, por lo que su madre lo trajo al servicio de emergencia. El niño no presentaba antecedentes relevantes, salvo uso de leche evaporada en las papillas desde los 6 meses e ingesta de papilla de trigo el día previo al inicio de los síntomas.



**Foto N° 3. Caso 2 (Basal):** Muestra linfocitos intraepiteliales y vacuolización del citoplasma del epitelio superficial. Congestión y actividad inflamatoria en lamina propia. x40, H-E

A su ingreso se presentó muy pálido y en anasarca. Su peso era de 8.5 Kg (10th) y su talla de 72cm (50th). Exámenes de laboratorio mostraron: Hemoglobina 13.9mg/dL (alta, probablemente por contracción de volumen intravascular efectivo), albúmina 2.35mg/dL, creatinina 0.06mg/dL, orina negativa para albúmina, rotavirus negativo en examen inmunológico fecal (ELISA) y con presencia de sangre oculta y gotas de grasa neutra en heces. El dosaje de inmunoglobulinas fue normal. ELISA para VIH y serología para toxoplasma, sífilis, rubeola, virus citomegálico y herpes fue negativa. Se realizó una endoscopia alta para evaluar la causa de la enteropatía perdedora de proteínas, la cual mostró atrofia duodenal severa (**FOTO N° 3**). Debido a hallazgo de atrofia duodenal severa se realizó despistaje serológico de enteropatía por gluten, que fue negativo. La relación CD4/CD8 fue de 2.3 (rango normal de 1.5 a 2.5) después de 2 meses de manejo.



**Foto N° 4. Caso 2 (Control):** Muestra vellocidad larga de aspecto normal, con poco infiltrado inflamatorio en lamina propia y sin linfocitos intraepiteliales. x10, H-E

Recibió hidrolizado extenso de caseína bovina con buena tolerancia y resolución de los edemas después de 5 días de manejo. Mantuvo el hidrolizado como principal fuente proteica (complementándola sólo con arroz, papa y pollo) hasta el año y tres meses de edad, con adecuado crecimiento (25 percentil de peso y de talla) y sin sintomatología gastrointestinal. A partir de esa edad recibió fórmula maternizada a base de soya en lugar del hidrolizado extenso. Desde los dos años consume trigo y huevo y desde los 2 años y medio de edad tolera leche de vaca y sus derivados. Biopsia duodenal de seguimiento se realizó a los 2 años y dos meses de vida, evidenciándose regeneración completa de la mucosa (**FOTO N° 4**).

## DISCUSION

En este reporte presentamos dos casos de infantes con síntomas digestivos y nutricionales severos que respondieron a tratamiento nutricional con fórmulas hipoalérgicas. El diagnóstico de alergia gastrointestinal fue establecido basado en criterios clínicos, incluyendo síntomas y exámenes de laboratorio compatibles, ausencia de evidencia de infecciones entéricas, hallazgos endoscópicos típicos y respuesta dramática al manejo nutricional. Planteamos que la proteína responsable del cuadro clínico es la de leche de vaca, ya que es la única proteína fuera de la leche materna que ambos pacientes recibieron. Sin embargo, no podemos descartar en uno de los infantes que proteínas contenidas en la leche materna haya contribuido a desencadenar los síntomas alérgicos.

Estos dos casos ilustran que las fórmulas hipoalérgicas son la modalidad preferida para el manejo de las alergias alimentarias en infantes. Dado que la mayoría de manifestaciones de alergia gastrointestinal no son mediadas por IgE, estudios convencionales de laboratorio no son de valor para determinar el antígeno causante. La estrategia más conveniente en casos de alergia gastrointestinal es instituir una dieta de sustitución por un tiempo prudente (en lactantes, al menos por 6 - 12 meses posteriores a la resolución del cuadro clínico), evitando proteína de la leche bovina. Es conveniente guiarse por test cutáneos negativos al alimento que se pretende introducir, de forma controlada y programada, y evitar por tiempo prolongado proteínas de leche animal, soya, pescado, huevo, trigo, maní y nueces. Seguidamente, de acuerdo a la evaluación clínica e inmunológica del niño, se puede reintroducir las proteínas responsables de los síntomas alérgicos para explorar tolerancia. Si es que los síntomas de alergia retornan, conviene esperar unos meses antes de probar tolerancia nuevamente.

Las fórmulas hipoalérgicas pueden ser la fuente única o predominante de nutrición durante el primer año de vida y en algunos casos incluso después. Estas fórmulas resultan de la hidrólisis de caseína, consiguiendo fragmentos de < 1 kDa. La desventaja potencial de las fórmulas hidrolizadas

es que contienen péptidos intactos de leche bovina y hasta el 5 - 10% de bebés pueden ser alérgicos a estas fórmulas (6, 7). En estos casos, el paciente se puede beneficiar de una fórmula que contiene aminoácidos. Las fórmulas a base de aminoácidos han mostrado tener una antigenicidad más reducida comparadas con las fórmulas extensamente hidrolizadas. Este tipo de fórmulas permite que la mayor parte de casos de alergia digestiva se puedan manejar con nutrición enteral y no con nutrición parenteral, con obvias ventajas (8, 9). En algunas condiciones alérgicas las fórmulas a base de aminoácidos se recomiendan como terapia de primera línea (esofagitis eosinofílica, enteropatía en amamantados al pecho exclusivamente y reflujo gastroesofágico) (8, 9, 10, 11).

Conviene considerar que las necesidades nutricionales después del año de vida son distintas a las de lactantes más jóvenes, por lo cual se debe cambiar la fórmula a una apropiada para niños mayores de 1 año cuando sea oportuno. Las dietas que reemplazan la proteína de leche de vaca por los hidrolizados de proteína o aminoácidos se denominan dietas de sustitución, óptimas para cubrir los requerimientos de los niños, a diferencia de las dietas de eliminación que pueden restringir muchos nutrientes esenciales (12, 13, 14, 15).

Respecto al seguimiento de la evolución en la adquisición de tolerancia a los antígenos de la dieta, existen pocos estudios controlados o randomizados. El estudio de Boieussieu fue un estudio de cohorte que siguió durante 5 años a niños que desarrollaron alergia a hidrolizados de proteína a los 5 meses de edad aproximadamente. La tolerancia a la fórmula hidrolizada en estos niños se adquirió más rápido si no estaba presente la alergia a otros alimentos, criterio de mayor severidad. El manejo de la alergia alimentaria implicaba la introducción retardada y cuidadosa de alimentos potencialmente alérgicos. Este estudio además de mostrar la seguridad en el uso de fórmulas a base de aminoácidos mostró un grupo de pacientes alérgicos a las fórmulas a base de hidrolizados de proteína y que tuvieron alivio eficaz y prolongado de síntomas gastrointestinales con el uso de fórmulas basadas en aminoácidos (4).

En conclusión, la labor de los pediatras y gastroenterólogos es de prevenir, identificar y tratar apropiadamente las alergias alimentarias. La mejor prevención es promover la lactancia materna exclusiva, como mínimo, durante los primeros seis meses de vida.

## Agradecimientos:

Al Dr. Aderbal Sabrá, profesor de pediatría, gastroenterología, inmunopatología y alergia de la Escuela de Medicina de la UNIGRANRIO – Rio de Janeiro (Brasil), por su generosa disposición para la enseñanza de esta patología en toda Latinoamérica.

## REFERENCIAS

1. BELLANTI J, SABRA A AND ZELIGS B. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(Suppl 3):S26–S32.
2. VANDENPLAS Y, BRUETON M, DUPONT C ET AL. Guidelines of the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92: 902 – 908
3. BACH J. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *NEJM* 2002; 347(12): 911 – 920
4. DE BOISSIEU D, DUPONT C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Safety and duration of an amino acid-based formula. *J Pediatr.* 2002;141: 271 -3
5. HUSBY S. Food Allergy as Seen by a Paediatric Gastroenterologist. *JPGN* 2008;47- 52
6. LIFSCHITZ C. Is There a Consensus in Food Allergy Management? *JPGN* 2008;47:S58–S59
7. BAHNA S. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:453–459.
8. SIU L, TSE K, LUI S. Case report: Severe cow's milk protein allergy in a Chinese neonate. *HKMJ* 2001;7(4): 442 – 444
9. HILL J, MURCH S, RAFFERTY K ET AL. The efficacy of aminoacid based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Experimental Allergy* 2007;37: 808-822
10. ORSI M, FERNÁNDEZ A, FOLLET F ET AL. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5): 459-470
11. SICHERER S, NOONE S, KOERNER C ET AL. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *The J of Pediatr* 2001;138(5): 688 – 93
12. KEMP A, HILL S, ALLEN K ET AL. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *MJA* 2008; 188: 109–112
13. KEMP A. Hypoallergenic formula prescribing practices in Australia. *J Pediatr Child Health* 2006;42: 191 -5
14. SEPPO L, KORPELA R, L ET AL. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr* 2005;82:140 –5.
15. KSIAZYK J, PIENA M, KIERKUS J ET AL. Hydrolyzed Versus Nonhydrolyzed Protein Diet in Short Bowel Syndrome in Children. *JPGN* 2002;35:615–618.