

## **DIARREA CRONICA EN UN LACTANTE**

Dres. E. Rowensztein\*, J. Jaimovich\*, G. Pereira\*, M. B. Araujo\*\*

### **CASO CLINICO**

RNT, peso de nacimiento 3 kg (AEG), sin antecedentes perinatológicos relevantes, alimentado hasta los 2 meses de vida con pecho materno en forma exclusiva, con mal progreso ponderoestatural, motivo por el cual, y por indicación de su pediatra, incorporó a esa edad suplemento con fórmula de inicio. A partir de ese momento, comienza con diarrea y vómitos, las deposiciones eran semilíquidas sin moco ni sangre. Después de 15 días de evolución sin mejoría es internado en el Hospital de Niños de Catamarca. Al ingreso a dicho nosocomio presentaba un peso de 2,700 kg. Durante la internación, se rescató Rotavirus en materia fecal y se diagnosticó infección urinaria por E. coli, que se trató con antibióticos. Posteriormente presentó urocultivos de control negativos.

Por el cuadro gastrointestinal se indicó alimentación con fórmula con proteínas hidrolizadas y libre de lactosa a pesar de lo cual tuvo mala evolución, persistiendo con diarrea, deposiciones de aspecto malabsortivo empeorando el estado nutricional con trastornos hidroelectrolíticos e hipalbuminemia. Se le indicó nutrición parenteral total y recibió transfusiones de glóbulos rojos y albúmina.

Dado el difícil manejo del paciente, se derivó a nuestro hospital.

### **■ ¿Cuáles son sus planteos diagnósticos al ingreso?**

Por edad y antecedentes del paciente se deberían tener en cuenta los siguientes diagnósticos

\* Servicio de Clínica Pediátrica. \*\* Servicio de Nutrición.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

diferenciales: Síndromes malabsortivos (enfermedad fibroquística, linfangiectasia intestinal, Sínd. Shwachman Diamond, abetalipoproteinemia), diarrea de causa infecciosa, síndrome postgastroenteritis, intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, inmunodeficiencias primarias o adquiridas, y enfermedad por inclusión de microvellosidades.

### **■ ¿Qué estudios complementarios solicitaría?**

Ante la presencia de un niño con diarrea crónica, lo primero es caracterizar la diarrea desde un punto de vista fisiopatológico (Osmótica, secretora, inflamatoria o por aumento de la motilidad intestinal).

En este paciente los estudios y resultados fueron los siguientes:

Van de Kamer: 1,8 gr/24hs (sin sobrecarga grasa). Clearance de alfa 1 antitripsina: normal. Ph en materia fecal 6. Cuerpos reductores en materia fecal: negativo. Estos resultados, si bien no son concluyentes, muestran la presencia de pérdida de grasas en el límite superior normal, no evidencian pérdida significativa de proteínas por tubo digestivo ni por mala absorción de H de C. Cabe aclarar que en pacientes pequeños la recolección de muestras, en general escasas, puede ser factor de error en las técnicas de laboratorio, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

Con los estudios microbiológicos en materia fecal negativos, se descarta causa infecciosa.

Orina completa normal y urocultivo negativo.

Hemograma: GB 14.500 / mm<sup>3</sup> (PMN 51%, Linf 37%, Eos 4%, Bas 4%) Hb 8.6 g/dl, Plt 562.000/mm<sup>3</sup>.

Na 139 mEq/l K 4.1 mEq/l. EAB pH 7.33 pCO<sub>2</sub> 39 Bic 21 EB -3.

Proteinograma: Alb 2.05 g/dl, alfa1 0.22 g/dl, alfa2 0.7 g/dl, beta 0.5 g/dl, gamma 0.38 g/dl.

Triglicéridos: 85 mg%. Colesterol total 104 mg%. LDL 50 mg%. HDL 39 mg%.

Test del sudor: 2 determinaciones normales. Delta F508 y otras mutaciones: negativas. Se descarta fibrosis quística.

Estudio inmunológico: leve hipogamaglobulinemia, con perfil inmunológico normal. La disminución de las gammaglobulinas se asume como transitoria de la infancia asociada a algún grado de pérdida de proteínas por tubo digestivo. Se descarta inmunodeficiencia primaria.

Serología HIV: negativa.

Frotis: normal. Fondo de ojo: normal. No se encontraron acantocitos en el frotis ni retinitis pigmentaria.

### ■ ¿Cuáles serían los pasos siguientes?

Dada la persistencia de la clínica, con una primera serie de estudios que no han sido concluyentes para alcanzar un diagnóstico, se decide realizar endoscopia digestiva alta para toma de biopsia intestinal. Resultado: "Duodeno: Enteropatía con vacuolas apicales y leve aumento de eosinófilos. Estómago y esófago: Edema y congestión. Se sugiere descartar Abeta - hipobetalipoproteinemia-Enfermedad de Anderson. CD10 + en borde apical lo cual descarta enfermedad por inclusión de microvellosidades.

### Evolución

Durante la internación, el niño persistió con abundantes pérdidas por materia fecal, sin vómitos, con mala progresión ponderal a pesar de la alimentación con K1000 a 200 ml/kg/día (140

kcal/kg/día). Requirió NPT por un período prolongado para lograr la recuperación nutricional, alcanzando un peso de 4,800 kg con un aporte mixto (NPT más K1000 más pecho materno).

### ■ ¿Cuál sería su conducta?

Con los estudios realizados hasta el momento y la evolución clínica del niño, solo dos de los diagnósticos planteados al ingreso permanecían como probables.

1) Abeta - hipobetalipoproteinemia - Enf de Anderson: se trata de un grupo de enfermedades genéticas de muy baja frecuencia. El paciente sólo tenía a favor la presencia de vacuolas intestinales en la biopsia, que es sugestivo pero no patognomónico.

2) Alergia a la proteína de leche de vaca. Entidad más frecuente y con clínica compatible con la de este paciente.

Con este último planteo diagnóstico se decidió iniciar prueba terapéutica con fórmula elemental en base a aminoácidos sintéticos, y eliminación de todos los derivados lácteos en la dieta materna para poder mantener la lactancia materna.

Luego de un mes de iniciado este tratamiento, se observó muy buena evolución clínica, con normalización de las características de las deposiciones, permitiendo suspender la nutrición parenteral, alcanzando al momento del egreso hospitalario un peso de 5,900 kg (-2.1 DS) y una talla de 59.5 cm (-3 DS).

El niño pudo regresar a su hogar junto a su familia. Actualmente goza de buen estado de salud, sin diarrea y con recuperación nutricional sostenida.

## ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

Las proteínas de la leche de vaca (PLV) son generalmente el primer antígeno no homólogo al cual los niños se ven expuestos en cantidades importantes en su vida. La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, y todas ellas pueden actuar como antígenos en la especie humana. De todas éstas, los principales alérgenos son la beta lactoglobulina, la caseína, la alfa lactoglobulina y la seroalbúmina. La primera es una proteína que no existe en la especie humana, y que se encuentra en la leche materna en cantidades mínimas debido a los productos lácteos ingeridos por la madre, produciendo de esta manera la mayor proporción de sensibilización a esta proteína.

La hipersensibilidad a los alimentos se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos.

La terminología para clasificar las alergias alimentarias es confusa. En nuestro medio preferimos clasificar la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) según el mecanismo inmunológico involucrado, como APLV mediada por IgE, no mediada por IgE (otras inmunoglobulinas, inmunocomplejos o mediado por células) y mixtas.

### Epidemiología

La prevalencia de las alergias e intolerancias alimentarias es mayor en los primeros años de la vida. Según las series, las reacciones adversas a la proteína de la leche de vaca oscilan entre un 0,3% y 7,5 % en los niños menores de un año.

### Clínica y Fisiopatología

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) mediada por IgE suele manifestarse como cuadros agudos en clara relación con la ingesta de PLV, con síntomas preferentemente extraintestinales, aunque también son posibles las manifestaciones digestivas, pudiendo llegar a causar shock anafiláctico y edema de glotis.

Las manifestaciones más frecuentes de la APLV suelen involucrar a la piel. Se puede presentar como eritema, urticaria, angioedema o dermatitis atópica. Sin embargo, la gran mayoría de los niños (75 al 92%) tienen más de un síntoma.

En el 77% de los casos de APLV, los síntomas comienzan dentro de la semana de iniciada la alimentación con fórmula con PLV o leche de vaca entera, siendo la edad de más frecuente aparición, entre los 3 y los 4 meses de vida. Sin embargo, existe también la probabilidad de aparición de síntomas, generalmente expresados como dermatitis atópica, en niños alimentados con pecho exclusivo, a raíz del pasaje a través de la leche materna de las PLV.

Es común que el lactante con APLV muestre como primera o única manifestación rechazo a la toma de leche de vaca. Las manifestaciones gastrointestinales agudas, como vómitos y diarrea, pueden manifestarse solas, o asociadas en el 30% de los casos. Es excepcional que una sensibilización de tipo inmediato llegue a causar cuadros de diarrea prolongada. Está descrita la constipación y los cólicos del lactante originados por la APLV.

A nivel del aparato respiratorio, la sintomatología puede consistir en sibilancias recurrentes, estridor, tos y rinoconjuntivitis, los cuales rara vez se manifiestan como síntomas aislados.

En los cuadros generalizados de APLV suelen predominar los síntomas cutáneos acompañados de vómitos, dolor abdominal agudo o dificultad respiratoria.

La APLV no mediada por IgE y las formas mixtas engloban situaciones clínicas con síntomas fundamentalmente gastrointestinales de carácter agudo o crónico, con repercusión variable en el estado nutricional del paciente, que mejoran al suprimir las PLV de la dieta, con recaída tras la reexposición.

Los síntomas suelen aparecer en forma leve desde la primera semana de vida, e ir aumentando en forma progresiva. La manifestación más frecuente es la diarrea de características variables. Puede ser líquida, de características malabsortivas, con o sin moco y/o sangre.

Puede presentarse también con vómitos, distensión abdominal e irritabilidad, todos síntomas inespecíficos, los cuales sin embargo pueden representar los primeros indicadores de la enfermedad.

Se ha visto una asociación no infrecuente entre reflujo gastroesofágico y APLV, posiblemente relacionado al enlentecimiento en el vaciamiento gástrico secundario a las lesiones intestinales.

También se pueden observar una amplia gama de signos físicos y datos de laboratorio secundarios al síndrome malabsortivo, y detención en la curva de crecimiento.

Otra entidad descrita dentro de las APLV es la colitis alérgica o rectocolitis la cual se presenta en niños recién nacidos, o dentro de los dos primeros meses de vida, incluso en niños alimentados con leche materna. Presenta característicamente heces sin forma, con moco y/o estrias de sangre,

### Diagnóstico

El diagnóstico de la APLV es eminentemente clínico. Una historia clínica detallada que incluya la historia alimentaria, el tipo de leche utilizada para la alimentación del niño, el tiempo transcurrido entre la ingestión y el inicio de los síntomas, frecuencia de la aparición de síntomas y sus características, y si la reintroducción de la leche (en caso de haber existido suspensión) produjo síntomas similares, es fundamental. También es muy útil la realización por parte de la familia de un calendario de dieta, que consiste en un registro cronológico de la alimentación recibida y su relación temporal con la aparición o no de síntomas.

Un exhaustivo examen físico en busca de lesiones típicas, características atópicas del niño y compromiso de estado nutricional es muy importante.

En cuanto a la APLV mediada por IgE en particular, existen en ciertos centros, estudios de laboratorio que complementan la sospecha clínica. Estos son:

- IgE sérica total elevada para la edad del paciente.
- Prueba cutánea o prick positiva, la cual se realiza aplicando en la piel extractos estandarizados de los diferentes alérgenos presentes en la leche. El valor predictivo positivo de una prueba cutánea positiva es menor de 50% y el valor predictivo negativo de una prueba cutánea negativa es mayor de 95%.
- Concentraciones elevadas de anticuerpos IgE en la sangre, específicos para caseína, beta lactoglobulina y alfa lactoalbúmina, comúnmente conocidos como RAST (radioalergosorbent test). Han mostrado una especificidad del 88% y sensibilidad del 58%.
- Prueba cutánea positiva con el alimento fresco (prick by prick): se realiza con la leche que el paciente ingiere y de la manera en la que es preparada por técnica de punción de la piel.
- Eosinófilos en sangre periférica, en heces y en sangre oculta: se pueden encontrar en pacientes con enterocolitis y rectocolitis inducidas por la proteína de la leche y en la gastroenteritis eosinofílica, pero no son específicos para alergia alimentaria.

Existen otras estrategias diagnósticas complementarias:

- Diagnóstico por dieta de eliminación: consiste en eliminar de la dieta los alimentos que contengan proteínas de la leche de vaca y esperar la resolución de los síntomas. Si el paciente no mejora después de dos semanas de dieta estricta de exclusión de PLV, es poco probable que la alergia a éstas sea la causa de sus síntomas.
- Desafío alimentario: Para realizarlo debe eliminarse la PLV 7 a 14 días previos al reto. Conviene utilizar leche sin lactosa para evitar errores interpretativos. El desafío debe ser realizado por personal médico capacitado debido al riesgo de reacciones graves como anafilaxia. El antecedente de anafilaxia o de edema de glotis es contraindicación para la realización de esta prueba.

En cuanto a la APLV no mediada por IgE, y dado el diferente mecanismo fisiopatológico, no existen pruebas serológicas ni cutáneas que sean de utilidad. En este caso el diagnóstico es fundamentalmente clínico, sustentado en la respuesta a las pruebas de eliminación y al desafío anteriormente descritos. El desafío alimentario debe ser realizado una vez transcurridos 2 o 3 meses luego de la supresión de las PLV de la dieta, siempre que el niño sea mayor de 6 meses.

El rol diagnóstico de la endoscopia digestiva con toma de biopsia es controvertido, dado que puede existir APLV con síndrome malabsortivo sin que necesariamente se pueda objetivar la presencia de enteropatía en la biopsia intestinal. Los hallazgos más frecuentes de observar son una atrofia en parches alternando con mucosa normal, con moderada infiltración intraepitelial de linfocitos y pocos eosinófilos.

En tanto, en los casos de colitis alérgica, la información suministrada por la anatomía patológica puede ser muy orientativa en cuanto al diagnóstico (mucosa eritematosa, con o sin úlceras o sangrados y principalmente infiltrado de eosinófilos).

## Tratamiento

El tratamiento de la APLV consiste esencialmente en la eliminación total y completa de estas proteínas de la dieta del niño.

Se han utilizado diversos fármacos con fines preventivos y terapéuticos sin resultados satisfactorios.

El objetivo principal del tratamiento es lograr mantener la adecuada nutrición del niño, a pesar de las restricciones dietéticas.

La lactancia materna es fundamental en la prevención y el tratamiento de las reacciones adversas a la PLV. En el caso de niños con alimentación a pecho materno exclusivo, es esencial la eliminación en la dieta materna de todo alimento que contenga PLV. En el caso de niños menores de 6 meses, sólo debe recurrirse a fórmulas especiales en caso de que sea imprescindible la suplementación por motivos nutricionales o por contraindicación formal de la lactancia.

De las fórmulas disponibles, la primera opción en todos los casos, son las fórmulas a base de proteína ampliamente hidrolizada. Éstas aseguran una buena evolución en el 90% de los pacientes.

Se reserva el uso de fórmulas elementales para aquellos niños que no resuelvan la sintomatología con los hidrolizados. Éstas son fórmulas a base de L-aminoácidos, dextrinomaltoza, aceite de maíz y TCM. Su capacidad sensibilizante es teóricamente nula. Sin embargo, su alta osmolaridad, la falta de estudios a medio o largo plazo que documenten la tasa de absorción entre los diferentes aminoácidos, vitaminas y minerales, su mal sabor y alto precio hacen que su empleo se reserve solo a este grupo de pacientes.

En general no se recomienda el uso de fórmulas a base de proteína de soja por ser también altamente alergógenas, aunque no se ha demostrado reactividad cruzada entre los antígenos de PLV. Diferentes estudios clínicos han demostrado que un porcentaje variable (14-50%) de lactantes con estos síndromes que no toleran la leche de vaca tampoco toleran las fórmulas de soja, porcentaje que el Comité de Nutrición de la American Academy of Pediatrics acepta que puede alcanzar el 60%.

En cualquier caso, debe retrasarse la introducción de la alimentación complementaria hasta los 6 meses de edad y evitar alimentos con alto poder alergénico, como son el huevo, pescado y frutos secos, como mínimo hasta el año de edad.

Salvo que se demuestre sensibilización acompañada de manifestaciones clínicas, no es necesario eliminar de la alimentación del niño la carne de origen vacuno.

## Pronóstico

En general, los niños afectados por reacciones adversas a la proteína de la leche de vaca gozan de buen pronóstico a largo plazo. En el caso de las APLV, la misma remite entre el 28 y el 56% de los niños al año de vida, 60 a 77% a los 2 años y 71 a 87% a los 3 años de edad.

Indicadores de mal pronóstico son: alcanzar una edad de 5 años sin presentar tolerancia a la PLV, alto grado de sensibilización a la caseína y sensibilización concomitante a otros alérgenos.

La APLV representa en muchos casos la primera manifestación de una predisposición genética a padecer procesos alérgicos. Aproximadamente el 50% de los niños desarrollan luego alergia a otros alimentos y más del 28% desarrollan alergia a inhalantes antes de los 3 años.

En cuanto al momento de reintroducción de las PLV a la dieta, no existen indicadores claros de cuándo un niño puede transformarse en tolerante a estas proteínas. A partir del año de vida puede intentarse la reintroducción de la leche, siempre que no haya habido transgresiones dietéticas en el mes anterior que hayan dado lugar a reacción clínica. Sólo en el caso de que la primera manifestación clínica de la alergia a proteínas de leche de vaca hubiera sido una reacción de anafilaxia, se aconseja esperar a los 2 años de edad para efectuar la prueba de tolerancia. Esta prueba debe efectuarse siempre bajo supervisión del especialista, ya que si el niño no ha alcanzado aún la tolerancia repetirá la reacción clínica y ésta podría ser grave.

En el caso de que obtengamos una prueba de tolerancia con resultado positivo, o sea, que el niño no tolere todavía las proteínas de leche de vaca, aconsejamos esperar un mínimo de 6 meses antes de efectuar una nueva prueba para valorar la tolerancia.

### LECTURA RECOMENDADA

- Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:S540-7.
- Martín Esteban M et al. Adverse reactions to cow's milk proteins. *Allergol Immunopathol*. 1998 Jul-Aug;26(4):171-94
- Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. *Anales Españoles de Pediatría*. Abril 2001; 54; 04; 372 - 379
- Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:5(suppl 5):5-36.
- Crittenden RG, Bennett LE. Cow's Milk Allergy: A complex disorder. *J Am Coll Nutr*. 2005; 24 (6 Suppl): 582S-591S (Review).
- de Pini, Aida FS. ¿Cuáles pueden ser las formas de presentación de la alergia a la leche de vaca y cómo se realiza el diagnóstico?. *Medicina Infantil*. Vol IX (2). 2002: 194-195.