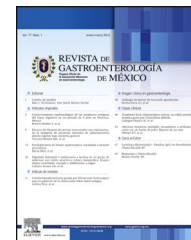




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca



E.M. Toro Monjaraz*, J.A. Ramírez Mayans, R. Cervantes Bustamante,
E. Gómez Morales, A. Molina Rosales, E. Montijo Barrios, F. Zárate Mondragón,
J. Cadena León, M. Cazares Méndez y M. López-Ugalde

Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México

Recibido el 18 de septiembre de 2014; aceptado el 12 de enero de 2015

Disponible en Internet el 25 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Alergia a las proteínas de la leche de vaca;
Prematuridad;
Lactancia materna;
Césarea;
Antibióticos

Resumen La alergia a las proteínas de la leche de vaca se ha incrementado en los últimos años, asociado al uso de antimicrobianos en el periodo perinatal, prematuridad, el tipo de nacimiento y la disminución de la lactancia materna. El objetivo de este estudio fue analizar si existe alguna asociación entre estos factores y el desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV).

Material y métodos: Estudio comparativo, retrospectivo, transversal, observacional. Se revisaron los expedientes de 101 niños con diagnóstico de APLV que asistieron al Departamento de Gastroenterología y Nutrición del INP de enero de 2012 a agosto de 2013. Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, semanas de gestación, antecedente de infecciones y uso de antimicrobianos en la madre durante el embarazo, tipo de parto, alimentación con leche materna y duración de la misma. Así mismo se revisaron los expedientes de 90 niños como grupo control sin APLV ni otro tipo de alergias. Para el análisis estadístico se utilizó prueba de Chi cuadrado para proporciones o U-Mann-Whitney en el caso de comparación de medias.

Resultados: Se encontró que los factores asociados a APLV fueron el uso de antimicrobianos en la etapa gestacional y la duración en meses de la lactancia materna; en todos ellos existió una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). No se encontró asociación de APLV con la edad gestacional y el tipo de nacimiento.

Conclusión: Los factores asociados estadísticamente significativos fueron la duración de la lactancia materna y el uso de antibióticos durante la etapa gestacional, lo que obliga a realizar estudios prospectivos.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Insurgentes Sur 3700 C. Colonia Insurgentes-Cuiculco. CP 04530. Teléfono: +10840900 ext. 1288. Celular: 0445533321176.

Correo electrónico: emtoromonjaraz@hotmail.com (E.M. Toro Monjaraz).

KEYWORDS

Cow's milk protein allergy;
Prematurity;
Breastfeeding;
Cesarean section;
Antibiotics

Perinatal factors associated with the development of cow's milk protein allergy

Abstract The prevalence of cow's milk protein allergy (CMPA) has increased in recent years, and is associated with antimicrobial use during the perinatal period, prematurity, the type of childbirth, and the decrease in breastfeeding. The aim of this study was to analyze whether there is any association between these factors and the development of CMPA.

Material and methods: A retrospective, comparative, cross-sectional, observational study was conducted by reviewing the case records of 101 children diagnosed with CMPA and seen at the Department of Gastroenterology and Nutrition of the *Instituto Nacional de Pediatría* within the time frame of January 2012 and August 2013. The following variables were included: age, sex, weeks of gestation, history of maternal infection and antimicrobial use during the pregnancy, type of delivery, and feeding with human milk, and its duration. Likewise, the case records of 90 children were reviewed as a control group on not having CMPA or any other allergy. The chi-square test was used for proportions, and the Mann-Whitney U test was used for comparing means in the statistical analysis.

Results: The factors associated with CMPA were the use of antimicrobials during gestation and breastfeeding duration in months. Both factors were statistically significant ($P < .001$). No association was found between CMPA and gestational age or type of delivery.

Conclusions: The statistically significant associated factors were breastfeeding duration and the use of antimicrobials during the gestational stage. These results underline the necessity for prospective studies.

© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La alergia alimentaria se define como una reacción inmunológica adversa que ocurre por la exposición a un alimento específico y es distinta de otra reacción a alimentos, como intolerancia, reacciones farmacológicas y reacciones mediadas por toxinas^{1,2}. Se ha observado el incremento de la alergia alimentaria en los últimos años^{3,4}. Las proteínas de la leche de vaca son la principal causa de alergia alimentaria en niños menores de 2 años de edad. La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) se define como una reacción inmunológica a las proteínas de la misma, acompañada de signos y síntomas, la gran mayoría de las veces de tipo gastrointestinal, aunque también pueden presentarse manifestaciones dermatológicas y respiratorias⁵.

La prevalencia de APLV a nivel mundial va del 2.2 al 2.8% en niños menores de 1 año de edad. Schrandt, en un estudio en niños holandeses, encontró una prevalencia del 2.8%, mientras que Host la reporta en 2.2%^{6,7}. En México no se han realizado estudios epidemiológicos que nos permitan conocer con certeza la prevalencia de APLV, aunque se ha estimado que va de un 5 a 7%⁵.

Existen diversas hipótesis para explicar el incremento de la alergia, y en especial de la APLV, sin embargo todas ellas son motivo de controversia. En general se han propuesto ciertos factores que pueden explicar esto, como son: el uso de antimicrobianos en el periodo perinatal, la prematuridad, el nacimiento vía cesárea y la falta de alimentación con leche materna⁸⁻¹⁰.

El objetivo del presente trabajo fue analizar esta probable asociación en la población de niños con APLV que asisten a nuestro instituto.

Material y métodos

Estudio comparativo, retrospectivo, transversal, observacional. Se revisaron los expedientes de 101 niños con diagnóstico de APLV (grupo 1) que asistieron al Departamento de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2012 a agosto de 2013. Se realizó el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca con la prueba de reto abierto, tal como se establece en las guías internacionales^{11,12}. Se incluyeron todos aquellos niños en donde los expedientes contaban con la información requerida: edad, sexo, semanas de gestación, considerándose prematuro todo aquel paciente con 36 semanas de gestación o menor, uso de antimicrobianos en la madre durante el embarazo, tipo de parto, alimentación con leche materna y duración establecida en semanas.

Para la determinación del uso de antibióticos se incluyeron a las madres de los pacientes que utilizaron estos en el último trimestre del embarazo. Así mismo se revisaron los expedientes de 90 niños como grupo control que acudieron a la consulta externa de gastroenterología por otro motivo (hepatopatía, pólipos, dolor abdominal), sin APLV ni otro tipo de alergias (grupo 2), pareándose de acuerdo a la edad y el género. Se revisaron las mismas variables en todos ellos. Se excluyeron a todos los pacientes que no contaran con expediente completo, así como en los que no se encontraran los datos requeridos.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo con el programa SPSS v20, se utilizó estadística descriptiva para las variables demográficas y para la

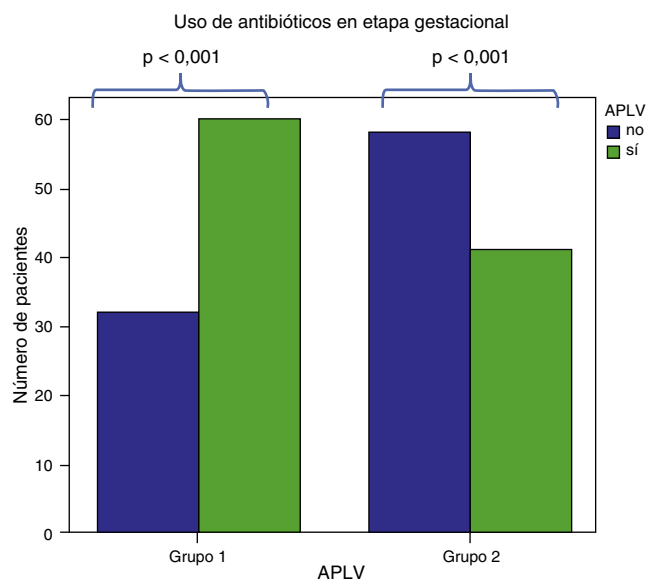


Figura 1 Comparación de uso de antibióticos en la madre durante el tercer trimestre en niños del grupo 1 (con APLV) y grupo 2 (sin APLV).

comparación de las variables se utilizó prueba de Chi cuadrado para proporciones, o prueba de U-Mann-Whitney en el caso de comparación de medias.

Resultados

Ciento un niños fueron diagnosticados de APLV (grupo 1) y 90 fueron el grupo control (grupo 2). La distribución y características demográficas de los niños estudiados se establecen en la [tabla 1](#).

En cuanto al uso de antimicrobianos durante el tercer trimestre de gestación, los resultados se muestran en la [figura 1](#), donde se puede apreciar que 60 madres en el grupo de APLV recibió antibiótico, mientras que 32 madres en el grupo sin APLV recibió antibiótico, esto con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) y una OR de 2.62 (IC: 1.47-4.76).

En cuanto a la edad gestacional y el tipo de nacimiento, vaginal o por cesárea, y su asociación con APLV, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Al comparar los meses de lactancia materna en ambos grupos encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), como puede observarse en la [figura 2](#).

Discusión

Diferentes publicaciones sugieren que existen probablemente ciertos factores relacionados con el desarrollo de alergia, y en particular APLV.

En cuanto al uso de antimicrobianos en la etapa perinatal se sabe que es un factor que promueve cambios en la microbiota intestinal de la madre y del feto, lo que pudiera alterar la respuesta inmune, disminuyendo las citocinas que promueven la tolerancia intestinal, es decir IL-10 o TGF β ⁸; es por eso que investigamos si existía alguna relación en cuanto a la presencia de infecciones en la madre y el uso

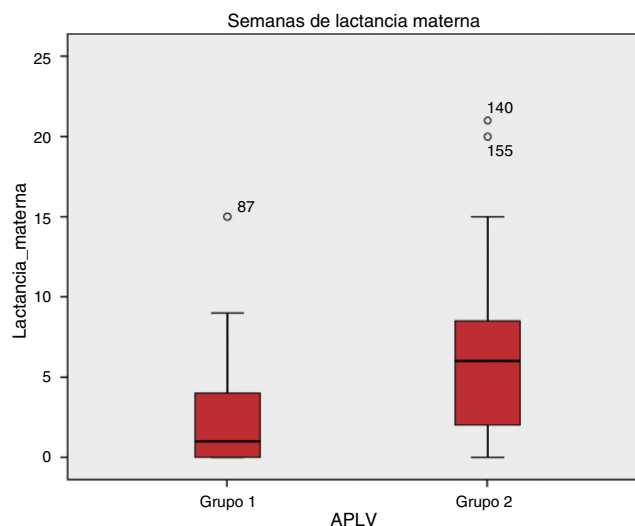


Figura 2 Comparación de semanas de lactancia materna en niños de grupo 1 (con APLV) y grupo 2 (sin APLV).

de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de APLV. En nuestro estudio, en el grupo con APLV, encontramos una mayor frecuencia de uso de antibióticos, con una diferencia estadísticamente significativa. Otros estudios apoyan nuestro resultado, ya que han evaluado la relación del uso de antibióticos en los primeros meses de vida y el desarrollo de alergias, demostrando un incremento de las mismas en niños en quienes se emplearon antibióticos durante la etapa perinatal⁹. Esta asociación puede dar lugar a estudios multivariados que evalúen el peso específico de este factor en el desarrollo de APLV.

La prematuridad, medida en semanas de gestación en este estudio, se ha considerado también como un factor de riesgo en el desarrollo de APLV debido a la inmadurez de la barrera gastrointestinal, y más aún en aquellos niños que presentaron hipoxia-isquemia intestinal, ya que esto favorece la absorción de antígenos de alto peso molecular, lo que se traduce en una mayor probabilidad de desarrollar alergia^{10,13,14}. En nuestro estudio no encontramos diferencias entre ambos grupos, si bien otros estudios han establecido la prematuridad como un probable factor asociado al desarrollo de alergias¹⁰.

Hasta la fecha se acepta que la leche materna sigue siendo el estándar de oro para la nutrición de los niños, ya que como se sabe contiene todos los nutrientes necesarios e indispensables para un buen crecimiento y desarrollo. Además de esto, contiene factores inmunológicos, tales como la IgA, TGF β e IL-10 que previenen el desarrollo de enfermedades alérgicas, enfermedad celiaca e incluso diabetes tipo 1¹⁵. Diferentes estudios han demostrado la diferencia en la microbiota en niños alimentados con leche materna en comparación con aquellos que reciben fórmulas lácteas. La microbiota de los niños alimentados con leche materna está compuesta por un mayor número de bifidobacterias y lactobacilos, mientras que la microbiota de los niños alimentados con fórmulas está compuesta por un mayor número de enterococos y enterobacterias. Esta diferencia se piensa que sea por el estímulo inmunológico de los diferentes nutrientes de la leche materna, tales como diferentes moléculas con actividad antimicrobiana, la presencia de prebióticos y

Tabla 1 Características demográficas

	Grupo 1 (niños con APLV) n = 101	Grupo 2 (niños sin APLV) n = 90	Valor de p
<i>Edad en meses (DE)</i>	15.1 (8.9)	13.8 (8.4)	0.879
<i>Sexo</i>			
Mujeres	46	40	
Hombres	55	50	
<i>Vía de nacimiento</i>			0.127
Parto vaginal	34 (33.7%)	40 (44.4%)	
Cesárea	67 (66.3%)	50 (55.6%)	
<i>Tiempo de lactancia materna exclusiva en meses (DE)</i>	2.27 (2.97)	5.9 (4.72)	< 0.001
<i>Uso de antibióticos durante la etapa gestacional</i>	60	32	< 0.001
<i>Semanas de gestación (DE)</i>	37.37 (2.56)	37.82 (2.18)	0.145

Resultados expresados en promedio y DE: desviación estándar; APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

probióticos^{16,17}. En nuestro estudio existió una clara diferencia estadística en el desarrollo de APLV en relación con la duración de la lactancia materna, encontrando que el grupo que presentaba APLV tenía una duración menor (promedio de 2.2 meses frente a 5.9 meses del grupo control).

El nacimiento vía cesárea se ha propuesto también como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de APLV, asma y rinitis alérgica. En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticas significativas en ambos grupos, pero sí hubo un mayor número de niños nacidos por cesárea en el grupo 1. Esto quizá se explique por el tamaño de la muestra y también por el alto índice de cesáreas que se realizan en nuestro país, que es de hasta un 69.8% en el ámbito privado y de un 38.9% en hospitales del sector salud, de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT)¹⁸. Otros autores han demostrado que en niños que nacen por parto vía cesárea la incidencia de alergias alimentarias es mayor¹⁹⁻²¹.

Aunque nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, siendo la principal de ellas que sea un estudio retrospectivo, esta permitió identificar al menos 2 factores asociados al desarrollo de APLV, siendo la principal de ellas la disminución del tiempo de lactancia materna. Un país como el nuestro necesita de políticas públicas que fomenten la lactancia materna al menos durante el primer año de vida, así como establecer políticas para evitar en lo posible el uso indiscriminado de antibióticos en la madre durante la gestación.

Conclusiones

Tal como mencionábamos la principal limitación de nuestro estudio es que es retrospectivo, pero permite establecer la necesidad de un estudio prospectivo, así como de fomentar la lactancia materna con la finalidad de disminuir la APLV, cuyo costo de tratamiento es elevado dada la necesidad del empleo de fórmulas especiales, como son los hidrolizados extensos y/o fórmulas elementales en los casos más severos. En relación con otros factores asociados, como prematuridad y parto vía cesárea creemos que el tamaño de la muestra es pequeña, y en particular en lo relacionado con la cesárea,

ya que fue difícil encontrar una relación por el alto número de cesáreas que se realizan en nuestro país.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cianferoni A, Spergel J. Food allergy: Review, classification and diagnosis. *Aller Inter.* 2009;58:457-66.
2. Kathan J. Milk and soy allergy. *Pediatr Clin N Am.* 2011;58:407-26.
3. Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN, et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a school-based inner-city asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:479-84.
4. Mills EN, Mackie AR, Burney P, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy.* 2007;62:717-22.
5. Cervantes R, Sánchez Pérez MP, Bacarreza D, et al. Actualidades en alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Rev Enf Inf Ped.* 2007;21:82-90.
6. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, et al. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: A prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr.* 1993;152:640-4.

7. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy*. 1990;45:587–96.
8. Tsabouri S, Priftis KN, Chaliasos N, et al. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:69–77.
9. Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, et al. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: An update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46:320–9.
10. Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R, et al. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Arch Dis Child*. 1982;57:369–72.
11. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:221–9.
12. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Special Committee on Food Allergy, World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21 21 Suppl:1–125.
13. Weaver LT, Laker MF, Nelson R. Intestinal permeability in the newborn. *Arch Dis Child*. 1984;59:236–41.
14. Alpan O. Oral tolerance and gut-oriented immune response to dietary proteins. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:572–7.
15. Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, et al. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45:1730–47.
16. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:e177.
17. Newburg DS. Neonatal protection by innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans. *J Anim Sci*. 2009;87 13 Suppl:26–34.
18. Gutiérrez JP, Rivera J, Teresa Shamah T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
19. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, et al. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:420–6.
20. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, et al. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. *Allergy*. 2005;60:1172–3.
21. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Cesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitization during the first year of life. *Arch Dis Child*. 2004;89:993–7.