



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FACTORES PERINATALES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ALERGIA A LAS  
PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA:

**DR. ESTEBAN GÓMEZ MORALES**

TUTOR DE TESIS:  
DR. ERICK MANUEL TORO MONJARÁZ

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2015



FACTORES PERINATALES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ALERGIA A LAS  
PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA



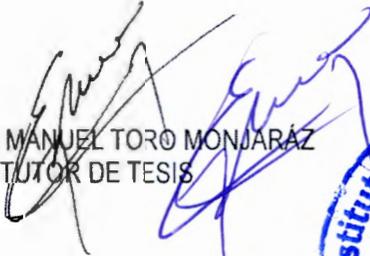
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JAIME A. RAMÍREZ MAYANS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA.



DR. ERICK MANUEL TORO MONJARAZ  
TUTOR DE TESIS



## ÍNDICE

	Página
1. Índice	1
2. Resumen	2
3. Abstract	3
4. Introducción	4
5. Materiales y métodos	4
6. Análisis estadístico	5
7. Resultados	5
8. Discusión	8
9. Conclusiones	10
10. Bibliografía	11

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

### **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 humana 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  $\chi^2$  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

**Palabras clave:** Alergia a las proteínas de la leche de vaca, prematuridad, lactancia materna, cesárea, antibióticos

## ABSTRACT

Cow's milk protein allergy (CPMA) has increased in recent years, associated with the use of antimicrobials in the perinatal period, prematurity, type of birth and decreased 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:** Comparative, retrospective, cross-sectional and observational study. Records of 101 children diagnosed with CMPA attended in the Department of Gastroenterology and Nutrition INP January 2012 to August 2013 were reviewed included the following variables: age, sex, weeks of gestation, history of infections and use of antimicrobials in the mother during pregnancy, type of delivery, human milk feeding duration. Also records of 90 children, as a control group without CMPA or other allergies were reviewed. For statistical analysis,  $\chi^2$  test was used for proportions or Mann-Whitney U-in the case of comparison of means.

**Results:** We found that the factors associated with CMPA were antimicrobial use in gestational stage and duration in months of breastfeeding in all there was a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). There were no association between CMPA and gestational age nor birth type

**Conclusion:** In our study only the use of antimicrobials and decrease breastfeeding were associated with CMPA

**Keywords:** Cow's milk protein allergy, prematurity, breastfeeding, antibiotics, cesarean delivery.

## 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.<sup>1,2</sup> Se ha observado el incremento de la alergia alimentaria en los últimos años.<sup>3,4</sup> 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 respiratorias.<sup>5</sup>

La prevalencia de APLV a nivel mundial va del 2.2 a 2.8% en niños menores de 1 año de edad. Schrander en un estudio en niños holandeses encontró una prevalencia de 2.8% mientras que Host la reporta en 2.2%.<sup>6,7</sup> 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%.<sup>5</sup>

Existen diversas hipótesis para explicar el incremento de la alergia y en especial de la alergia a las proteínas de la leche de vaca, 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 prematurez, el nacimiento vía cesárea y la falta de alimentación con leche humana.<sup>8, 9,10</sup>

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 ciego abierto simple, tal como se establece en las guías internacionales.<sup>11,12</sup> 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 menor o igual a 36 semanas de gestación, uso de antimicrobianos en la madre durante el embarazo, tipo de parto, alimentación con leche humana 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 edad y género. Se revisaron las mismas variables en todos ellos. Se excluyeron a todos los pacientes que no contaran con expediente completo así como a los que no se encontraran los datos requeridos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevo a cabo con el programa SPSS v20, se utilizó estadística descriptiva para las variables demográficas y para la comparación de las variables se utilizó prueba de  $\chi^2$  para proporciones o prueba de U-Mann-Whitney en el caso de comparación de medias.

## RESULTADOS

101 niños fueron diagnosticados con APLV (Grupo 1) y 90 como grupo control (Grupo 2). La distribución y características demográficas de los niños estudiados se establecen en el cuadro 1.

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

Características demográficas 1

Cuadro 1

En cuanto a el uso de antimicrobianos durante el tercer trimestre de gestación, los resultados se muestran en el Figura 1, en 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 un OR de 2.62 (IC: 1.47-4.76).

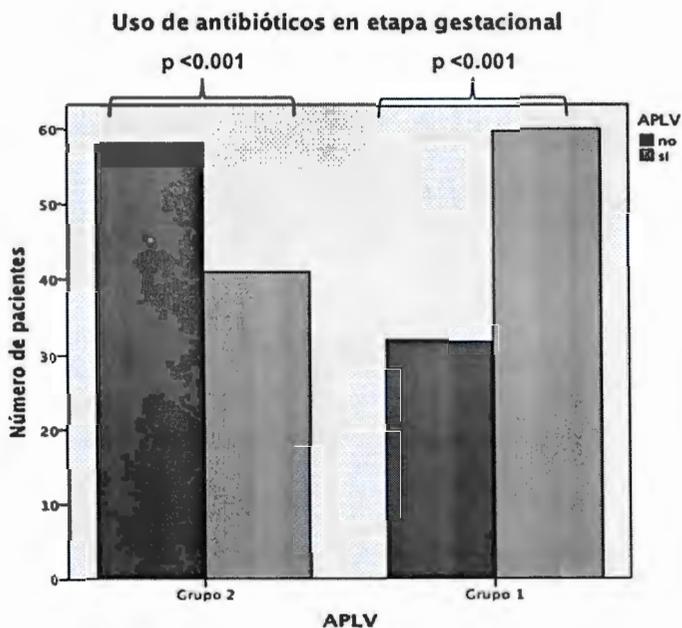


Figura 1. Comparación de uso de antibióticos en la madre durante el tercer trimestre en niños de grupo 1 ( con APLV) y Grupo 2 (sin APLV)

En cuanto a la edad gestacional y el tipo de nacimiento, vaginal o cesárea y su asociación con APLV, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

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

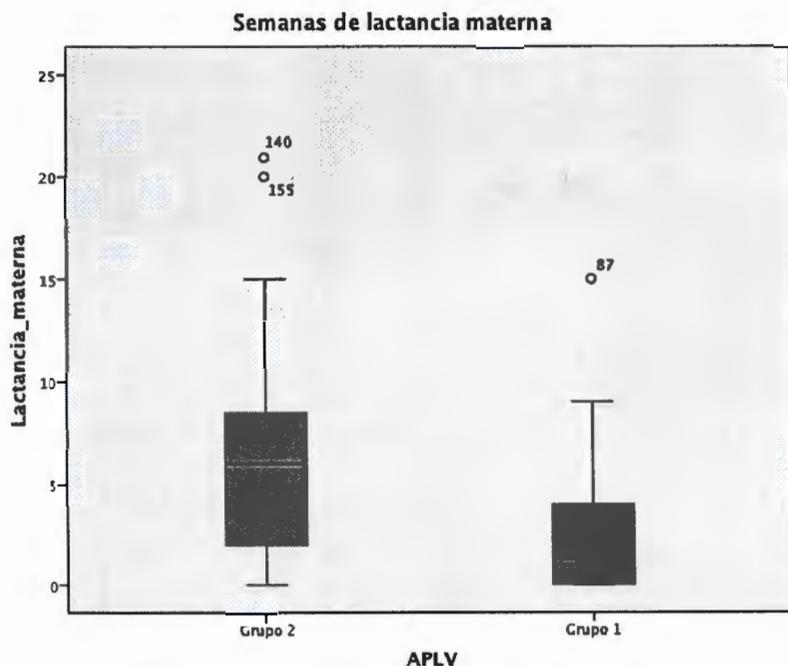


Figura 2. Comparación semanas de lactancia materna en niños de grupo 1 (con APLV) y Grupo 2 (sin APLV)

## DISCUSIÓN

Diferentes publicaciones sugieren que existen probablemente ciertos factores de relacionados a el desarrollo de alergia y en particular a las proteínas de la leche de vaca.

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 TGFB<sup>8</sup> es por eso que investigamos si existía alguna relación en cuanto a la presencia de infecciones en la madre y el uso de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. En nuestro estudio, en el grupo con APLV, encontramos una mayor frecuencia del 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 empleo antibióticos durante la etapa perinatal <sup>9</sup> esta asociación puede dar lugar a estudios multivariados que evalúen el peso específico de este factor en el desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

La prematurez, 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 mas aun 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 <sup>10,13,14</sup> En nuestro estudio, si bien no encontramos diferencias entre ambos grupos, otros estudios han establecido a la prematurez como un probable factor asociado al desarrollo de alergias. <sup>10</sup>

Hasta la fecha se acepta que leche humana sigue siendo el estándar de oro para la nutrición de los niños ya que como se sabe contiene todos los nutrimentos necesarios e indispensables para un buen crecimiento y desarrollo. Además de esto contiene factores inmunológicos, tales como la IgA, TGFb e IL10 que previenen el desarrollo de enfermedades alérgicas, enfermedad celiaca e incluso diabetes tipo 1. <sup>15</sup> Diferentes estudios han demostrado la diferencia en microbiota en niños alimentados con leche humana en comparación con aquellos que reciben fórmulas lácteas. La microbiota de los niños alimentados con leche humana 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 sea por el estímulo inmunológico de los diferentes nutrimentos de la leche humana tales como diferentes moléculas con actividad antimicrobiana, la presencia de prebióticos y probióticos. <sup>16,17</sup> En nuestro estudio existió una clara diferencia estadística en el desarrollo de APLV en relación a la duración de la lactancia materna. Encontrando que el grupo que presentaba APLV tenía una duración menor promedio de 2.2 meses contra 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 alergia a las proteínas de la leche de vaca, asma y rinitis alérgica. En nuestro estudio aún y cuando no hubo diferencias estadísticas significativas en ambos grupos si 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% a nivel privado y de un 38.9% en hospitales del sector salud, de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT).<sup>18</sup> Otros autores han demostrado que niños que nacen por parto vía cesárea la incidencia de alergias alimentarias es mayor.<sup>19, 20, 21</sup>

Aun y cuando nuestro estudio tiene ciertas limitaciones siendo la principal de ellas el que sea un estudio retrospectivo, esta permitió identificar al menos dos factores asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca 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 mas severos. En relación a otros factores asociados como prematuridad y parto vía cesárea creemos que el tamaño de la muestra es pequeña y en particular en lo relacionado a cesárea ya que fue difícil encontrar una relación por el alto número de cesáreas que se realizan en nuestro país.

## 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; 1:479-484.
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. Tsubouri 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, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J 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 Jul;21 Suppl 21:1-125
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, Samuelsen SO, Brunekreef B, Magnus P. 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.