









Acidosis metabólica neonatal por síndrome de enterocolitis inducido por proteína de alimentos: reporte de caso

Isabel Sanjurjo-Jimenez^a , Cristina Menéndez Hernando^a , Inmaculada Hidalgo Montes^a , Rocío Chacón Aguilar^a , Carolina González González^a , Juan López Carnero^a , Rocío Moreno-Novillo^a , Begoña Pérez-Moneo 

RESUMEN

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos (FPIES, por su sigla en inglés) es una reacción alérgica no mediada por inmunoglobulina E (IgE) con síntomas gastrointestinales, como vómitos y diarrea. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y en una prueba de provocación para confirmarlo. Es una enfermedad desconocida en las unidades neonatales, debido a la inespecificidad de los síntomas en los recién nacidos. La cifra de metahemoglobina elevada es una opción sencilla de aproximación diagnóstica.

Se describe el caso clínico de un recién nacido que ingresa al servicio de urgencias por deshidratación, letargia, vómitos, diarrea y acidosis metabólica grave con elevación de metahemoglobina, con mejora clínica y recuperación total tras el inicio del aporte de fórmula elemental. La sospecha diagnóstica se confirmó tras la prueba de provocación positiva.

Palabras clave: enterocolitis, hipersensibilidad a los alimentos, inmunoglobulina E, metahemoglobina, recién nacido.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02482>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021-02482.eng>

Cómo citar: Sanjurjo-Jimenez I, Menéndez Hernando C, Hidalgo Montes I, Chacón Aguilar R, et al. Acidosis metabólica neonatal por síndrome de enterocolitis inducido por proteína de alimentos: reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(1):e202102482.

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España.

Correspondencia para Isabel Sanjurjo-Jiménez: Isabel.sanjurjo@salud.madrid.org

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 1-11-2021

Aceptado: 8-3-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos (FPIES, por su sigla en inglés) es una forma de hipersensibilidad alimentaria no mediada por IgE, rara y potencialmente grave. La clínica se inicia en la infancia con síntomas digestivos (vómitos, diarrea, irritabilidad) sin que se asocien síntomas cutáneos ni respiratorios.¹ En las formas agudas, los síntomas se inician entre 1 y 3 horas tras la ingesta del alimento, y predominan los vómitos y la deshidratación. Las formas crónicas se manifiestan con vómitos intermitentes, diarrea, pérdida de peso y falla de medro.¹

La edad de presentación habitual es a partir del primer mes de vida, aunque hay casos en recién nacidos e incluso se sugiere una posible sensibilización en el período fetal.^{2,3} Aunque la prevalencia del FPIES no está bien establecida, algunas series, como la israelí, estiman que un 0,34 % de los casos se deben a hipersensibilidad a la leche de vaca.⁴ Se ha descrito el papel de la metahemoglobina como marcador de daño intestinal en caso de FPIES grave.^{5,6}

El objetivo del artículo es describir el caso de un neonato con deshidratación, letargia, vómitos, diarrea, falla de medro y acidosis metabólica grave tras el inicio de alimentación con fórmula adaptada. Presentó como hallazgo característico la elevación de la metahemoglobina.

Se ha obtenido el consentimiento de los progenitores para la publicación de este artículo.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de término de peso adecuado para su edad gestacional (41⁺⁴ semanas/3380 g) que acudió al servicio de urgencias a los 24 días de vida por presentar vómitos, diarrea y pérdida de peso del 4,7 % desde el nacimiento. Como antecedentes familiares, su madre padecía brotes maníacos, pero no necesitó medicación durante el embarazo y había consanguinidad en rama materna.

Parto por cesárea electiva con Apgar 1 min/5 min 9/10, exploración física normal. Recibió el alta al tercer día; la pesquisa neonatal fue normal. Alimentado con leche materna exclusiva hasta los 15 días, cuando inició la alimentación con fórmula por internación materna (motivos psiquiátricos). Tras el inicio del aporte de fórmula, se objetivaron vómitos proyectivos tras las tomas y diarrea con 8-10 deposiciones diarias. A su llegada a urgencias, pesaba 3180 g y estaba hemodinámicamente estable, deshidratado,

pálido, irritable, con fontanela anterior deprimida, mala perfusión periférica y aspecto letárgico. El abdomen era blando y depresible, sin masas ni megalias. No presentó síntomas cutáneos ni respiratorios, y el resto de la exploración por aparatos fue normal.

En la *Tabla 1* se muestran los hallazgos de laboratorio al ingreso en Neonatología. Se realizó la prueba rápida de antígeno de rotavirus (negativo) y adenovirus (negativo) en heces; y una ecografía abdominal que fue normal y descartó estenosis hipertrófica del píloro. Se inició reposición intravenosa con fluidoterapia (suero glucosado y bicarbonato 10 mEq) e ingresó en la unidad de Neonatología para el manejo de la deshidratación moderada a grave y las alteraciones hidroelectrolíticas.

TABLA 1. Datos analíticos del paciente del caso clínico al ingreso en la unidad de Neonatología

Analítica de sangre	
Hemograma	Hemoglobina 16,2 g/dl Hematocrito 50,8 %, Leucocitos 13,64 10 ⁹ /L Neutrófilos 6,2 10 ⁹ /L Linfocitos 5,0 10 ⁹ /L
Proteína C reactiva	PCR 10,3 mg/L
Gasometría venosa	pH 7,21 pCO ₂ 25,5 mmHg HCO ₃ 13 mmol/L EB -15,7 Ácido láctico 1,4 mg/dl Metahemoglobina 2,7 %
Ionograma	Na 153 mmol/L K 4 mmol/L Cl 136 mmol/L Ca 1,46 mmol/L
Función hepática	GPT 25 U/L GOT 34 U/L Proteínas totales 7 g/dl Albumina 3 g/dl
Función renal	Urea 22 mg/dl Creatinina 0,24 mg/dl
Metabolismo fosfocálcico	Calcio total 10 mg/dl Calcio corregido por albumina 10,9 mg/dl Fósforo 5 mg/dl 25-OH-vitamina D 24,7 ng/ml
Analítica de orina	
	pH 5
	Densidad 1030
	Anion gap -70,6

PCR: proteína C reactiva; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; HCO₃: bicarbonato; EB: exceso de bases; GPT: alanina-aminotransferasa; GOT: aspartato-aminotransferasa.

Ante la sospecha de acidosis metabólica de causa digestiva (aparición de clínica tras el inicio de fórmula artificial) y la elevación de la metahemoglobina (objetivada en control gasométrico), se sospechó FPIES crónico y se manejó junto con el servicio de Gastroenterología pediátrica. Se mantuvo en ayuno total durante 12 horas con resolución de los vómitos y la diarrea; persistió la metahemoglobina (2,9 %). Posteriormente, se reinició alimentación con fórmula hidrolizada y reapareció la sintomatología y la acidosis metabólica, por lo que se volvió a dejar en ayuno otras 12 horas. Por último, se reinició la alimentación con fórmula elemental (Neocate®). Con el cambio de alimentación, presentó una mejoría rápida de la sintomatología, con ganancia ponderal (aumento de 300 g en 4 días), normalización de la analítica y descenso de la metahemoglobinemia (1,4 %), lo que permitió la retirada de la sueroterapia a las 48 horas (Tabla 2). Se realizó seguimiento en el servicio de Gastroenterología pediátrica, donde se objetivó adecuada tolerancia y ganancia ponderal con la alimentación con fórmula

elemental. A los 45 días de vida se realizó una prueba de provocación con fórmula humanizada (30 ml) en hospital de día pediátrico. A la hora de la ingesta presentó signos clínicos (vómitos) y analíticos (metahemoglobina 1,8 %) de FPIES agudo causado por hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca.

DISCUSIÓN

La primera descripción del FPIES fue realizada por Powell en 1986.⁷ El alérgeno más frecuente en nuestro medio es la proteína de la leche de vaca, seguido del pescado y los cereales.⁸ En un estudio multicéntrico español, se estima en 5 meses la edad media de diagnóstico de FPIES causado por la leche de vaca, con un retraso diagnóstico de 4-6 meses. La mayoría de los pacientes presentan 2 o 3 episodios antes del diagnóstico.⁸

El diagnóstico de FPIES se basa en la clínica, que puede ser inespecífica y que suele presentarse como vómitos y/o diarrea asociados a letargia, irritabilidad y palidez que aparece 1-3 horas tras la ingesta del alérgeno. La clínica

TABLA 2. Evolución clínica y analítica del paciente del caso clínico presentado

Horas desde el ingreso	24 ddv	25 ddv	25 ddv	26 ddv	27 ddv	45 ddv
	Ingreso hospitalario					Hospital de día pediátrico
	0	10	30	42	72	
Situación	Urgencias	Inicio sueroterapia	Sueroterapia + bolo de bicarbonato (1 mEq/kg)	Tras ayuno absoluto e inicio fórmula elemental	Tras resolución vómitos	Prueba de provocación
Clínica	Palidez, letargia, vómitos, diarrea			Buena coloración, buena tolerancia oral		Vómitos e irritabilidad
pH	7,21	7,27	7,32	7,40	7,45	7,39
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	13	14	16,6	21,5	22,3	25,6
pCO ₂ (mmHg)	25,5	20	27,8	32,5	28,7	42,4
EB (mmol/L)	-15,7	-14,5	-9,6	-3,4	-2,5	0,5
Láctico (mmol/L)	1,4	2,6	5,5*	3,2	5,8*	1,5
Metahemoglobina (%)	2,7	2,9	2,9	1,4	1,6	1,8
Na ⁺ (mmol/L)	153	152	141	140	141	135
K ⁺ (mmol/L)	4	6,5*	5,1*	4	8,9*	5
Ca ²⁺ (mmol/L)	1,47	1,67	1,31	1,25	1,25	1,41
Cl ⁻ (mmol/L)	136	135	118	115	114	104
Glucosa (mg/dl)	76	97	80	91	83	68

ddv: días de vida; HCO₃⁻: bicarbonato; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; EB: exceso de bases.

*Parámetro posiblemente alterado por extracción sanguínea dificultosa.

neonatal es similar a la descrita, pero puede presentar, además, hematoquecia o acidosis metabólica grave que simula errores congénitos del metabolismo.^{2,3} Se han descrito casos de FPIES neonatal en los que la sintomatología se inicia tras la primera ingesta de leche artificial⁹ o de leche materna;² es posible que haya ocurrido la sensibilización al alérgeno en el período fetal por el paso transplacentario de las proteínas alergénicas.^{2,9} En el diagnóstico diferencial del FPIES de inicio neonatal, es fundamental tener en cuenta la sepsis, la estenosis hipertrófica del píloro, la enterocolitis necrosante o los errores innatos del metabolismo (*Tabla 3*).¹

El diagnóstico de FPIES se basa en criterios clínicos.¹ Las pruebas de alergia cutáneas y la determinación de IgE específicas para alimentos suelen ser negativas. No hay ninguna prueba de laboratorio específica que identifique esta enfermedad; se han descrito varias pruebas que pueden orientar, como la determinación de eosinófilos en heces (detección de cristales de Charcot-Leyden) o la prueba de estimulación linfocitaria (índices de caseína y beta-lactoglobulina elevados).¹⁰ Sin embargo, estas pruebas no están disponibles en todos los hospitales. Se puede observar la elevación de la metahemoglobina como marcador de FPIES grave en los resultados de los gasómetros de las unidades neonatales. La disminución de la actividad de la catalasa durante la inflamación intestinal aguda produce un aumento de los nitritos intestinales y puede causar un aumento de la oxidación del

TABLA 3. Diagnósticos diferenciales del síndrome de enterocolitis inducido por proteínas de los alimentos (FPIES)

• Gastroenteritis vírica o bacteriana
• Sepsis
• Enterocolitis necrosante
• Anafilaxia
• Trastornos de conducta alimentaria
• Errores innatos del metabolismo
• Intolerancia a la lactosa
• Vómitos cíclicos
• Enfermedad de Hirschsprung
• Enfermedad de reflujo gastroesofágico
• Gastroenteropatías eosinofílicas
• Enfermedad celíaca
• Enteropatías inmunes
• Problemas obstructivos
• Defectos de la coagulación
• Déficit de α -1-antitripsina
• Inmunodeficiencias primarias

grupo hemo, lo que conduce a la producción de metahemoglobinemia.^{5,6} En un reciente estudio japonés, describen un nivel de corte de metahemoglobina del 1 % para diagnosticar el FPIES (sensibilidad 72,7 % y especificidad 97,1 %) en comparación con otras patologías gastrointestinales.⁵ En nuestro caso, la historia clínica era compatible con FPIES y la elevación de las cifras de metahemoglobina hasta el 2,9 % nos hizo sospechar esta enfermedad. Tras el inicio de la fórmula hidrolizada (proteínas lácteas fraccionadas), mejoró la acidosis metabólica, pero no las cifras de metahemoglobina y persistían los síntomas. Tras el cambio por fórmula elemental (elaborada con aminoácidos), desaparecieron los síntomas y se normalizaron los niveles de metahemoglobina (*Figura 1*). Se han descrito otras alteraciones analíticas asociadas, principalmente, al FPIES crónico, como anemia, hipoalbuminemia, leucocitosis con desviación izquierda, trombocitosis y eosinofilia.¹

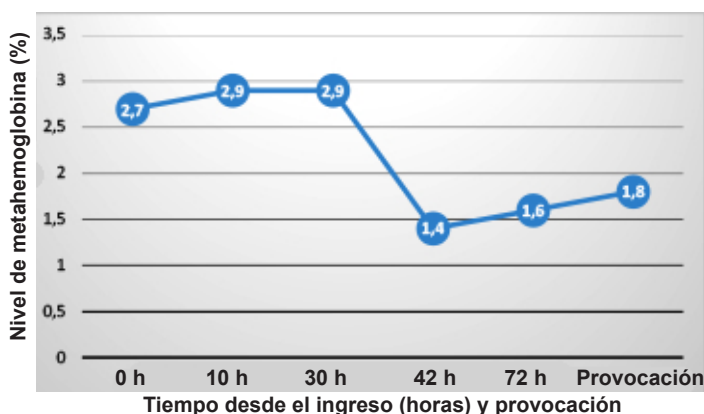
Aunque no es necesario en pacientes con alta sospecha de FPIES, el diagnóstico definitivo de la forma crónica consiste en realizar una prueba de provocación con el alérgeno sospechoso al aparecer sintomatología de FPIES agudo. Se recomienda realizar la provocación en ambiente hospitalario, con una vía venosa canalizada, debido a que pueden aparecer síntomas graves tras la provocación.¹ En nuestro caso se realizó la provocación a los 45 días de vida y presentó signos clínicos y analíticos que confirmaron el diagnóstico.

En la mayoría de las series descritas, los pacientes con FPIES causado por hipersensibilidad a la leche de vaca tienen buena tolerancia a la leche hidrolizada, no obstante, en los casos de FPIES grave, es frecuente la necesidad de utilizar fórmulas elementales.¹

La tolerancia definitiva a la proteína de leche de vaca suele ocurrir en torno a los 24 meses de edad,^{1,11} aunque en el estudio israelí informan una tolerancia del 50 % al año de vida.⁴

En conclusión, el FPIES es una enfermedad potencialmente grave infradiagnosticada, sobre todo en el período neonatal, en el que la clínica es inespecífica. En caso de vómitos, diarrea y síntomas de letargia o irritabilidad, es fundamental interrogar sobre el tipo de lactancia del niño y la alimentación de la madre. Se han descrito varias pruebas que ayudan al diagnóstico, dentro de las cuales está la elevación de las cifras de metahemoglobina. El diagnóstico de certeza se basa en criterios clínicos y en la realización de la prueba de provocación.¹ ■

FIGURA 1 Evolución de la metahemoglobinemia en paciente del caso clínico. Se muestra el nivel de metahemoglobina (%) luego el ingreso del paciente al servicio de Neonatología, así como en la prueba de provocación realizada en hospital de día pediátrico. Se observa una disminución de la metahemoglobina a las 42 horas del ingreso, que coincide con el período de reposo digestivo y el inicio de la fórmula elemental



REFERENCIAS

- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4):1111-26.e4.
- Bosa L, Martelossi S, Tardini G, Midrio P, Lago P. Early onset food protein-induced enterocolitis syndrome in two breastfed newborns masquerading as surgical diseases: case reports and literature review. *J Matern Neonatal Med*. 2021; 24(3):390-4.
- Ward CM, Geng L, Jyonouchi H. Fetal sensitization to cow's milk protein and wheat: Cow's milk protein and wheat-specific TNF- α production by umbilical cord blood cells and subsequent decline of TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells following dietary intervention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18(4):276-80.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(3):647-53.e1-3.
- Makita E, Kuroda S, Sato H, Itabashi K, et al. Comparison of methemoglobin levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and other gastrointestinal diseases in neonates. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48(5):490-5.
- Coates RW, Weaver KR, Lloyd R, Ceccacci N, Greenberg MR. Food protein-induced enterocolitis syndrome as a cause for infant hypotension. *West J Emerg Med*. 2011; 12(4):512-4.
- Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: Differential diagnosis and management. *Compr Ther*. 1986; 12(2):28-37.
- Díaz JJ, Espín B, Segarra O, Domínguez-Ortega G, et al. Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome: Data from a Multicenter Retrospective Study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(2):232-6.
- Mizuno M, Masaki H, Yoshinare R, Ito Y, et al. Hematochezia before the First Feeding in a Newborn with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *AJP Rep*. 2011; 1(1):53-8.
- Sopo SM, Giorgio V, Iacono ID, Novembre E, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: Different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(8):1257-65.
- Ruiz-García M, Escudero Díez C, Sánchez García S, Rodríguez del Río P, Ibáñez MD. Diagnosis and natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome in children from a tertiary hospital in central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(5):354-6.