

Estudio de validez diagnóstica de la prueba de hemorragia oculta fecal en lactantes con proctocolitis alérgica inducida por proteína alimentaria

Diagnostic validity of fecal occult blood test in infants with food protein-induced allergic proctocolitis

Sara Concha^a, Carolina Cabalín^b, Carolina Iturriaga^b, Guillermo Pérez-Mateluna^b, Constanza Gomez^c, Lorena Cifuentes^d, Paul R. Harris^e, Juan Cristóbal Gana^e, Arturo Borzutzky^{b,d}

^aResidente de Inmunología, Alergia y Reumatología Pediátrica

^bLaboratorio de Inmunología y Alergia Traslacional, Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica

^cInterna de Medicina

^dDepartamento de Pediatría

^eDepartamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica,

^fInstituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 23 de marzo de 2018; aceptado el 28 de junio de 2018

Resumen

Introducción: La proctocolitis alérgica inducida por proteína alimentaria (PCA) es la forma más frecuente de alergia alimentaria no mediada por IgE. El diagnóstico se realiza por prueba de provocación oral, sin embargo, no existe una prueba diagnóstica no invasiva para su diagnóstico. Frecuentemente en Chile se utiliza la prueba de hemorragia oculta fecal (PHOF) para confirmar PCA, pero no hay estudios que respalden su indicación. **Objetivo:** Determinar la validez diagnóstica de la PHOF en la evaluación de lactantes con PCA. **Pacientes y Método:** Estudio de casos y controles con reclutamiento prospectivo de lactantes con rectorragia y sospecha de PCA y lactantes sanos, en quienes se realizó una PHOF. Se indicó dieta de exclusión a los casos y luego se confirmó diagnóstico de PCA mediante contraprueba. **Resultados:** Se incluyó a 25 casos y 29 controles sin diferencias significativas en edad, sexo, tipo de parto, alimentación o edad materna. Los casos presentaron con mayor frecuencia comorbilidades alérgicas, uso de medicamentos y antecedentes familiares de alergia. La PHOF fue positiva en 84% de casos y en 34% de controles ($p < 0,001$). La sensibilidad de la PHOF para diagnosticar PCA fue 84%, especificidad 66%, valor predictivo positivo 68% y valor predictivo negativo 83%. El área bajo la curva ROC fue de 0,75 (IC 95% 0,61-0,88). **Conclusiones:** Si bien la PHOF tiene sensibilidad adecuada para detectar PCA en lactantes con rectorragia, resulta alterada en más de un tercio de lactantes sanos por lo que no se recomienda su uso habitual para el diagnóstico de PCA.

Palabras clave:

Proctocolitis alérgica;
alergia a la leche;
alergia alimentaria;
sangre oculta;
lactante

Abstract

Introduction: Food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) is the most frequent presentation of non-IgE mediated food allergy (FA). The diagnosis is made by oral food challenge, however, non-invasive diagnostic tests are not available. In Chile, the fecal occult blood test (FOBT) is frequently used to confirm FPIAP, however, there are no studies that support this practice. **Objective:** To establish the diagnostic validity of FOBT in the evaluation of infants with FPIAP. **Patients and Method:** Case-control study with prospective recruitment of infants with rectal bleeding and suspicion of FPIAP, and controls were healthy infants, in whom the FOBT was conducted. All cases underwent an elimination diet, after which the diagnosis of FPIAP was confirmed by oral food challenge. **Results:** 25 cases and 29 controls were included without significant differences in age, gender, type of delivery, feeding, and maternal age. The cases had higher rates of allergic comorbidities, medication use, and family history of allergy. The FOBT was positive in 84% of cases and in 34% of controls ($p < 0.001$). The sensitivity of the FOBT for the diagnosis of FPIAP was 84%, specificity was 66%, positive predictive value 68%, and the negative predictive value 83%. The area under the ROC curve was 0.75 (CI 95% 0.61-0.88). **Conclusions:** Although the FOBT has an adequate sensitivity to diagnose FPIAP in infants with rectal bleeding, this test had abnormal results in more than a third of healthy infants. Therefore, the routine use of FOBT is not recommended for the diagnosis of FPIAP.

Keywords:

Allergic proctocolitis;
milk allergy;
food allergy;
occult blood;
infant

Introducción

Las alergias alimentarias (AA) son enfermedades altamente frecuentes en la población pediátrica, con una prevalencia acumulada de 3-6% de la población y con incidencia posiblemente en aumento¹. Las AA se pueden dividir en las de hipersensibilidad inmediata que son mediadas por inmunoglobulina E (IgE) específicas contra alérgenos alimentarios y pueden desencadenar anafilaxia y, por otra parte, las AA no mediadas por IgE o de hipersensibilidad retardada que predominantemente afectan al tracto gastrointestinal. En Chile, se ha reportado que las AA de hipersensibilidad inmediata afectan a 5,5% de la población escolar². De las AA no mediadas por IgE, la forma más frecuente es la proctocolitis alérgica inducida por proteína alimentaria (PCA) aunque su prevalencia exacta es desconocida³.

Estudios internacionales muestran que en lactantes la prevalencia de alergia a proteína de leche de vaca (APLV) es de alrededor de 2%^{4,5}. En un estudio reciente realizado en lactantes de Santiago de Chile la incidencia de APLV fue de 4,9%, en su mayoría no mediada por IgE. Aunque los autores de este estudio no reportan la incidencia de PCA explícitamente, sí describen que al menos 1,6% de los lactantes presentaron deposiciones mucosas y/o rectorragia debido a APLV, sugiriendo que la incidencia de PCA en Chile podría estar en torno a esta cifra⁶.

La PCA se caracteriza por deposiciones con estrías sanguinolentas y/o con mucosidad en lactantes que habitualmente impresionan estar sanos. Además, pueden presentar otros síntomas como cólicos, reflujo gastroesofágico, vómitos, diarrea o dolor con

la defecación. Diferentes estudios reportan que la PCA causa entre 18 y 64% de los casos de rectorragia en lactantes^{7,8}. Si bien su etiología y patogenia no están claras, la PCA en lactantes se desarrolla luego de la exposición a antígenos alimentarios, ya sea por ingesta de fórmulas lácteas o por exposición a través de la lactancia materna.

La proteína de la leche de vaca (PLV) es el alimento más frecuentemente asociado a AA gastrointestinal no-mediada por IgE. En lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva se ha descrito que la PCA usualmente es debido a PLV, soya, huevo y maíz en la dieta materna. En tanto, en niños alimentados con fórmula láctea, la PCA es generalmente debido a PLV o soya⁹. En el 60% de los casos, la PCA se desarrolla estando con lactancia materna exclusiva¹⁰. Se inicia más frecuentemente entre la segunda y octava semana de vida, sin embargo, se ha descrito inicio de presentación desde la primera semana de vida¹¹. En la mayoría de los casos, la PCA se resuelve alrededor de los 12 meses de edad, a diferencia de los síndromes de enterocolitis y enteropatía inducida por proteína alimentaria que pueden persistir hasta edades mayores. No obstante, la mayoría de las AA gastrointestinales no mediadas por IgE que se inician en etapa de lactante se resuelven antes de la edad escolar³.

Si bien las AA mediadas por IgE cuentan con pruebas diagnósticas precisas como las pruebas cutáneas tipo *prick test* y la medición de IgE específicas séricas, no existen pruebas diagnósticas no invasivas validadas para el diagnóstico de las AA no mediadas por IgE como la PCA. Por lo tanto, para establecer la asociación entre síntomas gastrointestinales y AA no

mediada por IgE se ha determinado que el estándar de oro es, al igual que en AA mediada por IgE, la prueba de provocación oral (PPO) que induzca la recurrencia de los síntomas tras la re-exposición al alimento^{12,13}.

Un dilema diagnóstico que enfrentan reiteradamente pediatras y otros clínicos es que, en ausencia de rectorragia macroscópica, frecuentemente es difícil de distinguir los síntomas de PCA de síntomas y signos comunes y benignos que se presentan en lactantes como reflujo gastroesofágico fisiológico, deposiciones líquidas, constipación y cólicos infantiles. Por ello, en la actualidad se hace fundamental realizar la PPO para evitar el sobre diagnóstico, medicalización excesiva e intervenciones dietéticas que muchas veces son innecesarias.

En Chile frecuentemente se apoya el diagnóstico de PCA con la prueba de hemorragia oculta fecal (PHOF), aunque no hay evidencia en la literatura para ello. En un estudio realizado en 106 niños de Santiago con sospecha de APLV, se observó que a 37 de ellos (34%) se les solicitó la PHOF¹⁴. De estos, 20 pacientes habían presentado rectorragia y sólo 7 de ellos tuvieron PHOF positiva. De los 17 pacientes restantes que no tenían rectorragia, en 5 de ellos la prueba fue positiva. Sin embargo, dicho estudio incluyó otras formas de APLV aparte de la PCA y no se confirmó el diagnóstico con PPO en todos los pacientes.

En la guía clínica de APLV del Ministerio de Salud de Chile no se menciona el uso de la PHOF¹⁵, así como tampoco en las guías clínicas extranjeras de la Organización Mundial de Alergia (DRACMA)⁴, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición⁵ ni la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica¹⁶.

La hipótesis de este estudio es que la PHOF no permite discriminar de manera correcta a pacientes con PCA de lactantes sanos. El objetivo principal es determinar la validez diagnóstica de la PHOF en la evaluación de lactantes con PCA. Como objetivos secundarios, describir las características clínicas de lactantes con PCA.

Pacientes y Método

Diseño del estudio y población

Se diseñó un estudio de tipo casos y controles con reclutamiento prospectivo. Los criterios de inclusión de los casos fueron: edad menor de 1 año con hemorragia rectal macroscópica, alimentados con lactancia materna exclusiva, mixta o fórmula exclusiva. Los criterios de exclusión fueron: otras formas de AA no mediada por IgE (por ejemplo, enteropatía alérgica), antecedente de enterocolitis necrotizante, enfermedad

inflamatoria intestinal y otras patologías crónicas del intestino y AA mediada por IgE (por ejemplo, anafilaxia a PLV).

Los criterios de inclusión de los controles fueron: edad menor de 1 año y sanos al momento del reclutamiento. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de AA u otras enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica), enfermedades crónicas intestinales, antecedente de enterocolitis necrotizante, y antecedentes familiares de AA en familiares de primer grado.

El tamaño muestral calculado fue de 42 pacientes, 21 casos y 21 controles asumiendo un error α : 0,05 y β : 0,20 y una estimación conservadora de prevalencia de PHOF alterada en lactantes sanos de 15%.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y se realizó cumpliendo con las normativas de las buenas prácticas clínicas.

Procedimiento del estudio

Los pacientes fueron evaluados en centros ambulatorios de la Red de Salud UC Christus o en el Centro de Investigación Clínica UC. Al momento del reclutamiento se les explicó a padres y/o apoderados los procedimientos del estudio y se llevó a cabo el proceso de consentimiento informado. Luego se les aplicó a los padres un cuestionario detallado del historial de salud de su hijo/a y sus síntomas de AA, y a los participantes se les realizó un examen físico completo.

En los niños con rectorragia y sospecha de PCA se realizó el manejo terapéutico estándar determinado por guías clínicas nacionales e internacionales. Se les indicó suspender la PLV (u otro alimento potencialmente causal del sangrado) por 4 semanas, ya sea a la madre si estaba dando lactancia materna y/o en el lactante si estaba alimentado con fórmula. Además, se entregó una pauta detallada de alimentación libre de PLV y/u otros alimentos sospechosos.

A lactantes alimentados con fórmulas, se les solicitó evitar el alimento sospechoso y si este fue PLV se le indicó fórmula láctea extensamente hidrolizada. En aquellos que no toleraban fórmula extensamente hidrolizada se cambió a fórmula elemental aminoacídica. A las 4 semanas, se realizó la contraprueba (prueba de provocación oral) con ingesta de PLV en la madre si daba lactancia materna o en el niño en caso de alimentarse con fórmula láctea. En aquellos que presentaron nuevamente rectorragia, se confirmó el diagnóstico de PCA, definiéndose el paciente como "caso". El diagnóstico diferencial de otras causas de rectorragia fue realizado por los clínicos que evaluaron al paciente, descartándose otras causas evidentes de sangrado rectal (por ejemplo, fisura anal).

Durante este período se tomaron 2 muestras de

las deposiciones: la primera al momento del reclutamiento entre 0 y 72 h después de presentar rectorragia, y la segunda, estando sano y sin hemorragia rectal macroscópica, por al menos dos semanas después del inicio de la dieta de exclusión para así asegurar que el niño estuviera sano, es decir no presentara sangrado. Esto se realizó con el objetivo de comparar las deposiciones del niño estando enfermo versus sano.

Las muestras de deposiciones frescas se obtuvieron desde el pañal y se almacenaron en 3 mL de RNAlater® (Ambion®, New York, USA) las que se refrigeraron a 4°C para luego ser enviadas al Laboratorio de Inmunología y Alergia Traslacional de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Todas las muestras se almacenaron a -80°C y se analizaron al finalizar el estudio.

Una vez descongeladas las muestras, cada una de ellas se homogeneizó en la solución estabilizadora de RNAlater®, para luego proceder a la determinación de la presencia de sangre fecal mediante la utilización del kit de sangre oculta de un solo paso en heces (ABON® FOB, Hangzhou, China). Para esto, se agregaron 10 µL de la solución homogénea al tubo colector del kit, este se agitó vigorosamente por inversión y se agregaron dos gotas al dispositivo de la prueba. Luego de 5 minutos, se leyeron los resultados. La presencia de 2 líneas coloreadas indica resultado positivo para la presencia de sangre en la muestra fecal.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software IBM® SPSS® version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó comparación estadística entre casos y controles mediante prueba T de student para variables independientes numéricas o test de Chi cuadrado para variables categóricas. Luego se realizó una curva ROC (receiver operating characteristic) y se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Todos los valores están expresados como promedio \pm desviación estándar excepto que se especifique lo contrario. Un valor P bidireccional menor a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Características clínicas

Se incluyeron 25 casos con rectorragia y 29 controles sanos, sin diferencias significativas entre estos en cuanto a edad, sexo, tipo de parto, alimentación, edad materna y número promedio de hijos. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se reportan en la tabla 1. La edad promedio de inicio de síntomas de PCA en los casos fue de $2 \pm 1,5$ meses y la edad pro-

medio de toma de la primera muestra de $3,8 \pm 2,6$ meses. Un 48% de los casos nacieron por parto cesárea y un 72% de ellos se alimentaba con lactancia materna exclusiva al momento de su primer episodio de sangrado rectal. En los pacientes alimentados con fórmula, ya sea mixta o exclusiva, el tiempo promedio entre inicio de alimentación por fórmula y la rectorragia fue de $11 \pm 12,8$ días.

Como comorbilidad de PCA, los casos presentaron dermatitis seborreica en un 56%, dermatitis atópica un 20%, bronquiolitis un 12% y rinitis alérgica un 8%. En cambio, de los controles sólo 1 presentó comorbilidad que fue una bronquiolitis. Un 48% (12) de los casos usaban algún medicamento siendo lo más frecuente el uso de probióticos e inhibidores de bomba de protones. Veintidós (88%) casos tenían antecedentes familiares de alergia y 9 casos (36%) tenían el antecedente de un hermano con AA. Los síntomas más frecuentemente asociados a la rectorragia fueron cólicos (92%), reflujo gastroesofágico (52%), dermatitis atópica/seborreica (56%), dermatitis del pañal (48%), alteración del sueño (40%), mal incremento ponderal (20%) y rechazo alimentario (4%) (figura 1).

Prueba de hemorragia oculta fecal

La PHOF fue positiva en un 84% de los casos (primera muestra) y en un 34% de los controles ($p < 0,001$) (Figura 2). La sensibilidad de la PHOF para el diagnóstico de PCA fue de 84% (IC 95%: 64-95%), especificidad del 66% (IC 95%: 46-82%), valor predictivo positivo de 68% (IC 95%: 55-78%), y valor predictivo negativo de 83% (IC 95%: 65-92%) (Tabla 2). Al analizar la curva ROC se obtuvo un área bajo la curva de 0,75 (IC 95% 0,61-0,88).

En la segunda muestra de PHOF tomada a los casos, estando sanos y sin rectorragia macroscópica, la prueba fue positiva en un 16%.

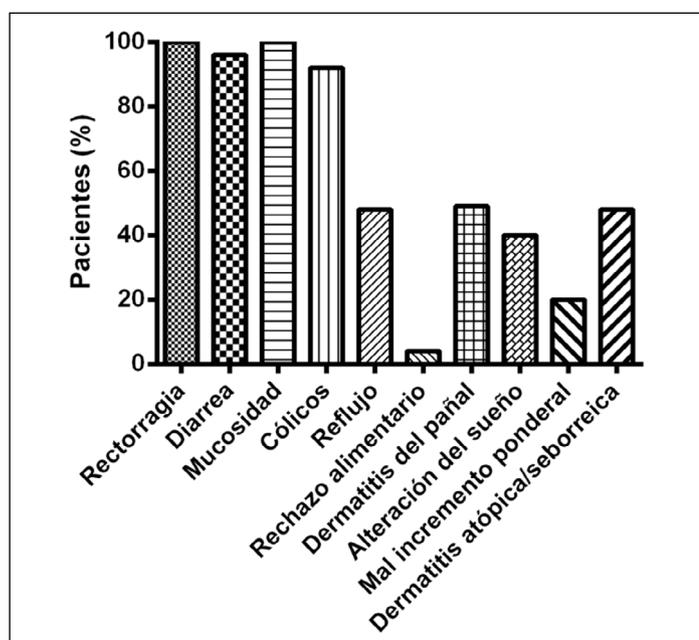
Discusión

El presente estudio evalúa la validez diagnóstica de la PHOF en lactantes con rectorragia secundaria a PCA comparados con lactantes sanos. Los resultados del presente estudio revelan que, si bien la PHOF tiene una adecuada sensibilidad para diagnosticar PCA en lactantes con rectorragia macroscópica, tiene una especificidad inadecuada dado que más de un tercio de lactantes sanos presentaron PHOF positiva.

Estudios previos realizados en lactantes sanos o con patologías no alérgicas han mostrado una alta prevalencia de PHOF positiva. Gralton KS, et al. observó que en un grupo de 180 niños menores de 1 año hospitalizados por enfermedades no gastrointestinales, un 22,8% tenía PHOF positiva¹⁷. Otro estudio realiza-

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes

| Característica | Casos (n = 25) | Controles (n = 29) | Valor p |
|--|-------------------|-----------------------|---------|
| Edad primera muestra, meses (promedio ± DS) | 3,8 ± 2,6 | 3,3 ± 1,9 | 0,41 |
| Edad inicio síntomas, meses (promedio ± DS) | 2 ± 1,5 | - | - |
| Sexo, n (%) | | | 0,79 |
| Hombres | 13 (52%) | 14 (48%) | |
| Mujeres | 12 (48%) | 15 (52%) | |
| Tipo de parto, n (%) | | | 0,46 |
| Cesárea | 12 (48%) | 11 (38%) | |
| Vaginal | 13 (52%) | 18 (62%) | |
| Lactancia materna exclusiva, n (%) | 18 (72 %) | 18 (62%) | 0,44 |
| Tiempo entre inicio fórmula y síntomas, días (promedio ± DS) | 11 ± 12,8 | - | - |
| Edad materna, años (promedio ± DS) | 31 ± 4 | 32 ± 4 | 0,56 |
| Número de hijo (promedio ± DS) | 2,2 ± 1,0 | 2,1 ± 1,5 | 0,97 |
| Comorbilidad, n (%) | | | |
| Dermatitis seborreica | 14 (56%) | 0 | < 0,001 |
| Dermatitis atópica | 5 (20%) | 0 | < 0,001 |
| Bronquiolitis | 3 (12%) | 1 (4%) | 0,23 |
| Rinitis alérgica | 2 (8%) | 0 | 0,12 |
| Medicamentos, n (%) | | | |
| Probióticos (<i>Lactobacillus reuteri</i>) | 8 (32%) | 4 (14%) | 0,11 |
| Inhibidor bomba de protones | 5 (20%) | 0 | 0,01 |
| Levocetirizina | 2 (8%) | 0 | 0,12 |
| Zinc | 2 (8%) | 0 | 0,12 |
| Antecedente familiar, n (%) | | | |
| Alergia a proteína de la leche de vaca | 9 (36%) | 0 | < 0,001 |
| Dermatitis atópica | 5 (20%) | 0 | 0,01 |
| Asma | 10 (40%) | 2 (7%) | 0,004 |
| Rinitis alérgica | 13 (52%) | 2 (7%) | < 0,001 |

**Figura 1.** Síntomas de pacientes con proctocolitis alérgica (n=25).

do en 31 lactantes sanos de 9 meses alimentados con fórmula de leche de vaca demostró que 29% de ellos tenía sangre oculta en deposiciones¹⁸. El presente estudio mostró 34% de positividad de PHOF en lactantes sanos, cifra aún mayor que la de estudios previos, reafirmando la inaplicabilidad de utilizar esta prueba para diagnosticar patologías gastrointestinales en lactantes dado el alto número de falsos positivos. Las causas de la alta prevalencia de PHOF alterada en lactantes sanos no son claras. La mucosa digestiva desde la zona oral a la perianal está expuesta a múltiples injurias de diversa naturaleza y cualquier daño mucosal menor que permita el escape de glóbulos rojos al lumen será evidenciado por el test de hemorragia oculta, de ahí la baja especificidad que tiene en el diagnóstico de patologías digestivas específicas.

El diagnóstico de AA no mediadas por IgE continúa siendo un importante desafío clínico. A diferencia de las AA mediadas por IgE en que la patogénesis de la enfermedad está muy bien definida, la ausencia de una etiopatogenia clara para las AA no mediadas por IgE

dificulta la elaboración de pruebas diagnósticas válidas y precisas.

Se ha propuesto que una maduración retardada del sistema inmune gastrointestinal conduce a la hipersensibilidad a alimentos que caracteriza la PCA¹⁹. Por consiguiente, se ha buscado dirigidamente alteraciones histopatológicas en rectosigmoides de lactantes afectados.

Estudios de biopsias de rectosigmoides en lactantes con PCA han demostrado infiltrados eosinofílicos y de linfocitos T en lámina propia^{20,21}. Un meta-análisis mostró infiltración eosinofílica en biopsias colónicas o rectales en 89,3% de pacientes, aunque es posible que haya habido un sesgo de incluir a pacientes confirmados por biopsia en los estudios analizados²². Dado que para tomar dichas biopsias se requiere estudios endoscópicos, habitualmente se prefiere no realizarlos ante sospecha de PCA por su carácter invasivo para lactantes menores, y se reserva para lactantes con sangrado masivo o como parte de un estudio diagnóstico diferencial de hematoquezia. Además, la variabilidad entre muestras de biopsia de un mismo paciente es amplia. En un estudio clinicopatológico de PCA realizado por Odze et al., un 40% de pacientes presentaban una o más muestras de biopsia normales¹¹.

Otros investigadores han buscado biomarcadores no invasivos tanto séricos como fecales para el diagnóstico de PCA, pero han fallado en encontrar pruebas con adecuada sensibilidad y especificidad. El meta-análisis realizado por Lozinsky et al. mostró que 48,3% de 263 lactantes con PCA presentaba eosinofilia en sangre²². Además, se ha observado una razón disminuida de interferón- γ /IL-4, aumento de linfocitos Th2 y disminución de linfocitos T reguladores²³. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es específico de PCA, sino más bien demuestran un estado atópico u otras enfermedades alérgicas.

En cuanto a estudios diagnósticos de PCA en deposiciones, las muestras de frotis fecal típicamente no muestran eosinófilos¹¹. Reportes más promisorios han mostrado proteínas derivadas de gránulos eosinofílicos en deposiciones de niños con PCA o síndrome de enterocolitis inducida por proteína alimentaria^{24,25}. Saarinen KM, et al. mostraron concentraciones elevadas de proteína catiónica eosinofílica en deposiciones de niños con AA con síntomas gastrointestinales tardíos, sin embargo, este estudio incluyó pacientes con APLV mediada por IgE y no mediada por IgE²⁴. Por último, cabe recalcar que la medición sérica de IgE específicas, así como los exámenes cutáneos de tipo *prick test* y *test* de parche no están recomendados para realizar diagnóstico de PCA u otras alergias gastrointestinales no mediadas por IgE^{3,26}. Otros marcadores de inflamación como calprotectina fecal no diferencian entre inflamación colónica de diversos orígenes (infecciosa, alérgica,

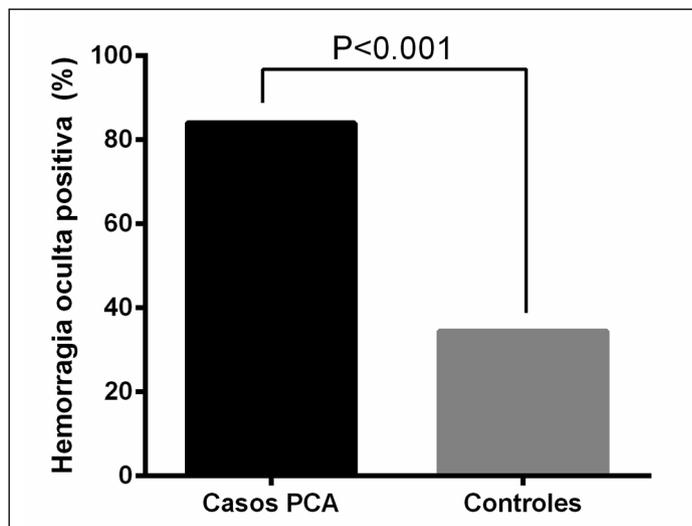


Figura 2. Prueba de hemorragia oculta fecal en lactantes con proctocolitis alérgica (PCA) y controles sanos.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de la prueba de hemorragia oculta fecal para el diagnóstico de proctocolitis alérgica en lactantes

| | | PCA | | |
|------|---|-----|----|----|
| | | + | - | |
| PHOF | + | 21 | 10 | 31 |
| | - | 4 | 19 | 23 |
| | | 25 | 29 | |

Sensibilidad = 84% (IC 95% 64%-95%).

Especificidad = 66% (IC 95% 46%-82%).

Valor predictivo positivo = 68% (IC 95% 55%-78%).

Valor predictivo negativo = 83% (IC 95% 65%-92%).

etc.), en adición a su elevación fisiológica durante el primer año de vida²⁷.

Considerando los antecedentes expuestos, y según lo recomendado por guías nacionales e internacionales, en la ausencia de pruebas diagnósticas objetivas, la forma correcta de hacer el diagnóstico de PCA es mediante dieta de eliminación de 2-4 semanas de duración y luego una prueba de provocación oral^{14,5,15}. Esta última puede ser realizada en el domicilio para lactantes con PCA, a diferencia de casos de AA mediada por IgE o síndrome de enterocolitis inducida por proteína alimentaria¹⁹.

Debido a que este estudio aborda la validez diagnóstica de la PHOF, se reclutó únicamente a lactantes con rectorragia y sospecha alta de PCA, dejando fuera a lactantes con posible PCA que no hubieran tenido sangramiento digestivo macroscópico. Esto se hizo con la intención de reclutar pacientes realmente enfermos, evitando incluir lactantes con diagnóstico du-

doso o síntomas gastrointestinales de otra causa, y de esta forma poder contrastar los resultados de la prueba diagnóstica en los pacientes con enfermedad versus los sanos.

En conclusión, la PHOF alterada no es específica para determinar o confirmar el diagnóstico de PCA en lactantes con rectorragia debido a que resulta alterada en más de un tercio de lactantes sanos. Por consiguiente, no debería utilizarse de forma rutinaria en los pacientes con sospecha de esta enfermedad. A futuro, son necesarias nuevas pruebas diagnósticas que permitan realizar un correcto y preciso diagnóstico de PCA y otras AA no mediadas por IgE.

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.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado por el Concurso Regular de Investigación 2015 de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Referencias

- Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):594-602.
- Hoyos-Bachiloglu R, Ivanovic-Zuvcic D, Alvarez J, et al. Prevalence of parent-reported immediate hypersensitivity food allergy in Chilean school-aged children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(6):527-32.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6-17.
- Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1119-28 e12.
- 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(2):221-9.
- Cruchet S, Arancibia ME, Maturana A. Informe final de estudio sobre incidencia a alergia a proteína de leche de vaca en el primer año de vida (APLV): Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile; 2017.
- Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006;117(4):e760-8.
- Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):16-22.
- Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114-24.
- Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):829-35.
- Odze RD, Bines J, Leichtner AM, Goldman H, Antonioli DA. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinicopathologic biopsy study. *Hum Pathol*. 1993;24(6):668-74.
- Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):399-404.
- Berni Canani R, Di Costanzo M, Troncone R. The optimal diagnostic workup for children with suspected food allergy. *Nutrition*. 2011;27(10):983-7.
- Errazuriz G, Lucero Y, Ceresa S, Gonzalez M, Rossel M, Vives A. [Clinical characteristics and management of infants less than 1-year-old suspected with allergy to cow's milk protein]. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(6):449-54.
- Arancibia ME, Arancibia C, Becerra C, et al. Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca. Santiago, Chile.: Ministerio de Salud; 2013.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
- Gralton KS. The incidence of guaiac positive stools in newborns and infants. *Pediatr Nurs*. 1999;25(3):306-8.
- Jiang T, Jeter JM, Nelson SE, Ziegler EE. Intestinal blood loss during cow milk feeding in older infants: quantitative measurements. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(7):673-8.
- Feuille E, Nowak-Wegrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):50.
- Winter HS, Antonioli DA, Fukagawa N, Marcial M, Goldman H. Allergy-related proctocolitis in infants: diagnostic usefulness of rectal biopsy. *Mod Pathol*. 1990;3(1):5-10.
- Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, et al. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution. *Pediatr Int*. 2014;56(6):884-90.
- Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):16-21.
- Cseh A, Molnar K, Pinter P, et al. Regulatory T cells and T helper

- subsets in breast-fed infants with hematochezia caused by allergic colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(5):675-7.
24. Saarinen KM, Sarnesto A, Savilahti E. Markers of inflammation in the feces of infants with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):188-94.
25. Wada H, Horisawa T, Inoue M, Yoshida T, Toma T, Yachie A. Sequential measurement of fecal parameters in a case of non-immunoglobulin E-mediated milk allergy. *Pediatr Int.* 2007;49(1):109-11.
26. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1105-18.
27. Peura S, Fall T, Almqvist C, et al. Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(1-2):120-4.