

11220 3
71

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

I.S.S.S.T.E.

DIAGNOSTICO DE ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE

VACA EN PACIENTES CON HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:

DRA. GRACIELA LOYO PEREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

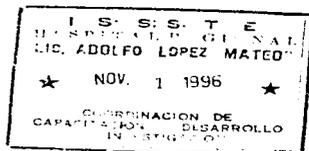
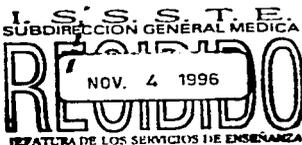
INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA



DR. BENJAMIN MANZANO SOSA
COORD. DE CAPACITACION, DE
SARROLLO E INVESTIGACION

DR. MODESTO OREA SOLANO
PROFR. TITULAR DEL CURSO

DR. JUAN CANEDO ACOSTA
COORD. DE MEDICINA IN-
TERNA



1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR DE TESIS:

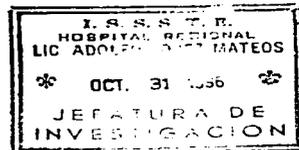
J. Gomez
DR. JAVIER GOMEZ VERA

VOCAL DE INVESTIGACION:

M. Alvarado
DRA. MONICA ALVARADO GRIJALVA

JEFE DE INVESTIGACION:

M. Romero
DRA. LILIA ROMERO CASTELAZO



JEFE DE CAPACITACION Y DESARROLLO:

A. Albarran
ANTONIO ALBARRAN Y CARBAJAL

A DIOS:

PORQUE SIN EL NADA ES POSIBLE,
GRACIAS POR LLUMINAR MI CAMINO.

A MIS PADRES Y HERMANOS:

PORQUE LOS AMO, Y SIN SU AMOR, APOYO INCON
DICIONAL, DEDICACION Y CONFIANZA NUNCA HU-
BIERA LOGRADO ESTA META.

A MAJA:

POR EL SIGNIFICADO QUE SIEMPRE HA TENIDO
EN MI VIDA Y POR SER QUIEN ES.

A MIS MAESTROS DR. OREA, DR. GOMEZ V. Y
DRA. FLORES:

GRACIAS POR SUS SABIAS ENSEÑANZAS, Y GUIA
EN EL CAMPO DE LA INMUNOLOGIA Y ALERGIA Y,
SOBRETUDO GRACIAS POR SU AMISTAD.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

POR LAS EXPERIENCIAS Y VIVENCIAS COMPARTIDAS
INOLVIDABLES, Y POR CREER EN MI.

I N D I C E

	Págs.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	10
DISCUSION	17
BIBLIOGRAFIA	23

RESUMEN

Los síntomas respiratorios como manifestación de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) han sido poco estudiados. El objetivo de esta investigación fué comparar el reto oral con las pruebas cutáneas e IgE específica a las proteínas de la leche de vaca en el diagnóstico de APLV, en niños con hiperrespuesta bronquial (HRB).

Se estudiaron 35 pacientes (15 masculinos, 20 femeninos) entre 6 y 44 meses de edad con HRB a quienes se les realizaron pruebas cutáneas por Prick (PCP) a leche y caseína, pruebas de reto oral abierto con leche, determinación de IgE específica a leche entera, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina, IgE sérica total y otras inmunoglobulinas, así como gammagrama gástrico.

Así encontramos que 7 pacientes tuvieron PCP positivas (20%). El reto a leche fué positivo en 16 pacientes (45.7%), encontrándose tos y rinorrea como síntomas predominantes (86.6% y 60%, respectivamente), y otros menos frecuentes como sibilancias (31.5%) diarrea (20%) y urticaria (13.3%). La IgE específica fué positiva en 4 pacientes, 2 con reto positivo (12.5%). Podemos concluir en cuanto a nuestros resultados obtenidos que ni las pruebas cutáneas ni la IgE específica tienen una buena sensibilidad para hacer el diagnóstico de APLV, considerándose el reto oral como el "patrón de oro" para esta entidad.

Palabras clave: Alergia a leche de vaca, hiperrespuesta bronquial, reto oral, IgE específica, pruebas cutáneas.

SUMMARY

The respiratory symptoms as manifestation of cow's milk proteins allergy (CMPA) not have been suitably studied. The objective of this research was to compare oral challenge with skin test and specific IgE to cow's milk proteins in diagnosis of CMPA in children with bronchial hyperresponsiveness (BH).

Were studied 35 patients (15 males, 20 females) which ages were 6 - 44 months old with BH, realizing to their skin prick test (SPT) to milk and casein, open oral challenge to milk, specific IgE determination to beta-lactoglobulin, alfa-lactalbumin and whole cow's milk, total serum IgE levels and others immunoglobulins, as well as gastric gammagram.

We encountered 7 patients with positive SPT. The milk challenge was positive in 16 patients (45.7%) with cough and rhinorrhea as predominant symptoms (86.6% y 60%, respectively) and others less frequent as wheezing (31.5%), diarrhea (20%) and urticaria (13.3%). Specific IgE was positive in 4 patients, 2 with positive challenge (12.5%).

We could to conclude according with ours results that neither skin test or specific IgE have a good sensitivity to CMPA diagnosis, considering oral challenge as the "gold standard" to this entity.

Key words: Cow's milk allergy, bronchial hyperresponsiveness, oral challenge, specific IgE, skin test.

INTRODUCCION

Ya desde hace varios siglos (siglo I A.C.) se han descrito reacciones secundarias a la ingesta de la leche de vaca, primero por Hipócrates, y posteriormente por Galeno, quienes observaron reacciones inmediatas a nivel de piel y tracto gastrointestinal. Hamburger en 1912 describió una reacción anafiláctica secundaria a la ingesta de la leche de vaca en un niño. Finkelstein reporta la primera muerte asociada a la ingesta de leche de vaca (1,2,3).

Así, la incidencia de la APLV durante el primer año de vida se ha reportado entre el 2 y 5% (4). En niños atópicos esta incrementa hasta el 30% con predominio en el sexo masculino (5).

Con respecto a la etiología de la alergia a alimentos, la cual es aplicable por supuesto a la APLV, tenemos que se clasifica de acuerdo a los mecanismos de daño inmunológico, en los mediados por IgE y los no mediados por IgE, y a los mecanismos no inmunológicos dentro de los que se encuentran la intolerancia a alimentos (6).

La APLV puede definirse como el grupo de reacciones adversas mediadas inmunológicamente y que ocurren posterior a la ingestión de leche, y cuyo diagnóstico es hecho solamente relacionado la ingestión de leche con el inicio de los síntomas, demostrándose además que es consecuencia de una reacción inmunológica (7).

Podemos encontrar diversas manifestaciones clínicas de APLV que van desde shock, angioedema, así como aquellas enfocadas al tracto gastrointestinal, piel y tracto respiratorio. Respecto a ello, muchos autores como Hamburger, Sampson, Businco, Chandra y Hill han descrito manifestaciones clínicas a nivel de piel y tracto gastrointestinal, así como el tratamiento

más adecuado (8,9). En realidad es poco lo estudiado en cuanto a la relación de esta entidad con síntomas respiratorios como la hiperrespuesta bronquial (HRB), a la que se ha buscado y relacionado con causas diversas como el virus sincitial respiratorio (10). La APLV es observada más frecuentemente en niños menores de 4 años de edad (9), sin embargo existen casos severos en adultos como el reportado por Vargiu A. sobre la reacción de hipersensibilidad posterior a la inhalación de proteínas de la leche de vaca, manifestada por asma (11). Así mismo se ha relacionado con ciertas enfermedades autoinmunes como por ejemplo Diabetes mellitus tipo 1, lo cual ha sido reportado en estudios recientes, encontrándose una estructura similar entre la albúmina sérica bovina y el antígeno 69 de las células beta de los islotes del páncreas (12).

Existen varios factores de riesgo para desarrollar enfermedad alérgica en los primeros años de la vida, tomando gran importancia los factores genéticos y la historia familiar de atopia (13), en donde si ambos padres son atópicos el riesgo de desarrollar enfermedad alérgica es del 62%, y si es solo uno de ellos este riesgo disminuye siendo del 37% (1). Se han mencionado predictores de atopia como los niveles de IgE elevados en sangre del cordón umbilical, sugiriendo que la sensibilización puede tener lugar durante la vida fetal (14,15,16,4). Zeiger y colaboradores encontraron que los niveles de IgE elevados en sangre del cordón umbilical, estaban asociados significativamente con alergia a alimentos, eccema y urticaria dentro de los primeros 2 años de vida, pero no asociados a rinitis o asma (16). Otro marcador de atopia en niños son los niveles séricos de IgE total, cuya aparición puede preceder la presencia de síntomas clínicos de atopia. Esto depende en parte del estado atópico de los padres

de la IgE materna, de la administración prenatal de progesterona, de infección helmíntica materna con microfilaria, del tabaquismo materno; también la contaminación del aire contribuye a incrementar la IgE sérica total, así como las infecciones virales (17,18,19).

Las precipitinas o determinación de IgG específica hacia la leche de vaca o sus diversas proteínas, eran consideradas como predictivas para el desarrollo de APLV y como protectoras; sin embargo Rowntree y colaboradores encontraron que la concentración de anticuerpos IgG hacia la leche de vaca no se asoció con protección contra el desarrollo de enfermedad alérgica (20). Otros factores de riesgo para el desarrollo de APLV y de los cuales existen algunas controversias son, la alimentación al seno materno, la introducción temprana de la leche de vaca y la ablactación temprana, existiendo diversos estudios, algunos haciendo énfasis en el mayor beneficio si las madres eliminan durante la lactancia los alimentos alergénicos comunes (22,23); y otros mencionando la alimentación exclusiva al seno materno durante los primeros 6 meses de vida como de gran ayuda en la prevención de alergia (24).

Para llegar al diagnóstico de la APLV existen varias pruebas in vitro y pruebas in vivo. De las pruebas de laboratorio más estudiadas son los niveles séricos de IgE, así como la determinación de IgE específica y precipitinas a la leche de vaca y sus componentes, reportándose ésta última tener una sensibilidad en el diagnóstico de APLV del 56%, y una especificidad del 67%(25). Existen otras pruebas in vivo como son las pruebas cutáneas por prick, las cuales tienen una sensibilidad del 44% según algunos autores (26). La otra prueba in vivo, que es considerada por muchos autores como el "patrón de oro" en alergia a alimentos es el reto oral doble

ciego placebo-controlado, del cual se ha reportado que tiene una sensibilidad del 95% al 100% para el diagnóstico de APLV (27).

El diagnóstico de APLV ha tomado gran importancia por las diversas manifestaciones clínicas de que es objeto, necesitándose aún realizar más estudios con el fin de conocer más acerca de esta enfermedad, para así poder abordar con precisión su manejo, el cual consiste en la eliminación del alimento agresor o dieta de exclusión por cierto periodo de tiempo, lo cual conduce en la mayoría de los pacientes a la remisión de sus síntomas, incluso en la exposición siguiente (8).

Tomando en cuenta lo anterior realizamos esta investigación con el fin de comparar 3 pruebas diagnósticas para la APLV, evaluando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo de la prueba positiva, valor predictivo de la prueba negativa, así como eficacia de cada una, tomando como estándar de oro el reto oral.

MATERIAL Y METODOS

Durante el periodo comprendido de Noviembre de 1995 a Mayo de 1996, se captaron todos los pacientes entre 6 meses y 4 años de edad que acudieron por primera vez al Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", I.S.S.S.T.E., con el diagnóstico de HRB. Este diagnóstico fue hecho previamente por un médico el cual en más de 2 ó 3 ocasiones en el examen físico encontró sibilancias espiratorias en el niño. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa buscando antecedentes de atopia, así como biometría hemática completa, citología de moco nasal con búsqueda de eosinófilos, en serie de 3 y cultivo nasal, coproparasitoscópico seriado, exudado faríngeo, determinación de inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM e IgE sérica total además de radiografía de senos paranasales, y en los pacientes más pequeños radiografía anteroposterior y lateral del cráneo para descartar patología a nivel de senos paranasales, así como tele de tórax, además de otros estudios de gabinete como gammagrama gástrico. A todos ellos se les realizaron también pruebas cutáneas por prick (PCP) a leche entera, caseína y otros alérgenos. Estas pruebas cutáneas fueron leídas por el método de Aas y Belin y se utilizó histamina como control positivo y solución de Evans como control negativo. A todos los pacientes mes y medio antes del estudio se les suspendieron medicamentos antihistamínicos y corticoesteroides. Se excluyeron aquellos pacientes cuyos padres no consintieron incluirlos en el estudio, y se eliminaron aquellos pacientes que no acudieron a cumplir con todos los exámenes a realizar, excluyéndose también aquellos pacientes que tuvieron alguna inmunodeficiencia. Para la realización del reto oral fue firmado un consentimiento por los padres sobre los riesgos y benefi-

cios del mismo. Por un periodo de 3 a 4 semanas previas al reto oral abierto, se eliminaron de la dieta de los pacientes la leche de vaca y sus derivados, sustituyendo la alimentación o leche con harina de soya. EL primer día del reto oral se utilizó placebo que fué harina de soya administrada en forma líquida, al 16% (Lab.Mead Johnson) en cantidades crecientes de 5, 10, 20, 30 y 60 ml con intervalos de 30 minutos entre cada toma, registrándose en una hoja de datos los síntomas observados y el tiempo de presentación y duración de los mismos. El segundo día administramos leche entera al 14% en forma líquida en cantidades crecientes de 5, 10, 20, 30 y 60 ml y con intervalos de 30 minutos también entre cada toma. El tercer día se administró una sola toma de leche entera a igual concentración, de 120 ml; al cuarto día ésta se dió en una primera toma de 240 ml supervisada en el hospital, hasta la cantidad habitual a tomar, que fué administrada en casa; el quinto y último día de reto fué igual al cuarto día. En el momento en que los pacientes presentaron alguna sintomatología como rinorrea, tos, sibilancias, diarrea o urticaria, se suspendía el reto y se daba por positivo, y se administraban los medicamentos de rescate como Clorfeniramina a dosis de 0.35 mg/kg/día y salbutamol jarrabe a dosis de 0.3 mg/kg/día, por espacio de 7 días, fecha en que se volvían a examinar los pacientes reactivos. Se les eliminaban la leche de vaca y sus derivados, sustituyéndose por harina de soya. A los padres se les proporcionó una hoja de seguimiento y registro de los síntomas que fueron observados en casa. En los días en que se realizó el reto oral, se les tomaron a todos los pacientes muestras de sangre (3 ml) para la determinación de IgE específica (realizada por Medidores Industriales y Médicos, S.A. de C.V., por medio del sistema AlaSTAT RIA, semicuantitativo),

siendo los resultados clasificados en Clase I, Clase II, Clase III, Clase IV, Clase V y Clase VI. Esta se realizó para leche entera, alfa-lactoalbúmina y beta-lactoglobulina. Según los síntomas presentados en el momento del reto oral, los pacientes se clasificaron en, reactores inmediatos si los síntomas se presentaron durante la primera hora posterior al reto oral, reactores intermedios aquellos pacientes que presentaron la sintomatología después de la primera hora a 20 horas del reto oral, y reactores tardíos aquellos pacientes que presentaron su sintomatología posterior a las 20 horas de realizado el reto oral (7).

El método estadístico utilizado fué la prueba de Gamble-Gambino para evaluar sensibilidad, especificidad, valor pronóstico positivo, valor pronóstico negativo de las pruebas cutáneas e IgE específica; también se utilizaron medidas de tendencia central (media), así como porcentajes y tablas para ilustrar los resultados.

RESULTADOS

En el periodo de tiempo mencionado acudieron al hospital 44 niños (20 masculinos y 24 femeninos), sin embargo solo fueron incluidos en el estudio 35 pacientes (15 masculinos y 20 femeninos) ya que un paciente siempre es tuvo sintomático, requiriendo el uso de medicamentos, y los otros 8 pacientes abandonaron el estudio no pudiéndose concluir en ellos todos los exámenes correspondientes. Los pacientes incluidos en nuestro estudio tuvieron una edad promedio de 24.8 meses con una desviación estandar de \pm 11.1. En cuanto a los antecedentes de atopia tuvimos 26 pacientes que los tenían haciendo un 74.8%. las pruebas cutáneas fueron positivas en 7 pacientes de los 35 estudiados (20%), siendo en 6 pacientes a leche entera (17.1%), y en 4 pacientes a caseína (11.4%). En cuanto al reto oral, este fué positivo en 16 pacientes (45.7%). De estos pacientes positivos al reto oral abierto con leche, 13 presentaron tos siendo un 87.5%, 9 rinorrea con un 56.2%, 4 sibilancias con un 25%, 3 diarrea con un 18.7%, y 2 urticaria con un 12.5% (Cuadro 1). Fueron 10 pacientes los que presentaron la sintomatología durante el primer día de darsela leche, 3 pacientes el segundo día, un paciente el tercer día, un paciente el cuarto día, habiendo una paciente que presentó la sintomatología a los 8 días después del reto oral. De acuerdo a estos resultados clasificamos a estos pacientes en reactores inmediatos que fueron 5 (31.2%), reactores intermedios también 5 (31.2%) y en reactores tardíos que fueron 6 (37.5%)(Cuadro 2). De los pacientes positivos al reto, 9 fueron femeninos (56.2%) y 7 masculinos (43.7%), y 13 tuvieron antecedentes de atopia ocupando un 81.2%. las prubas cutáneas fueron positivas en 5 de los pacientes positivos al reto oral (31.2%), de estos 3 tuvieron positividad tanto a la leche entera como

a la caseína (18.7%), un paciente solo a caseína (12.5%) y otro solo a lche entera (12.5%). Hubieron 2 pacientes que fueron positivos a leche entera en las PCP y negativos al reto oral abierto con leche. En cuanto al tipo de alimentación dada, la cual también fué investigada, encontramos que solo 2 pacientes tuvieron alimentación exclusiva al seno materno (de nuestros pacientes positivos al reto oral) durante los primeros 4 meses de vida, teniendo el resto de los pacientes alimentación combinada desde antes de los 4 meses de edad, y 4 pacientes tuvieron alimentación artificial desde el nacimiento.

En cuanto a los resultados de laboratorio obtuvimos que 8 pacientes tuvieron eosinofilia periférica (22.8%), 6 de los cuales también fueron positivos al reto oral, es decir un 37.5%. La IgE sérica total se encontró elevada en 17 pacientes de nuestra muestra total (48.5%), tomándose como parámetros normales de acuerdo a la edad los siguientes: 0-1 año 15 UI/ml, de 1-2 años 19 UI/ml, de 2-3 años 32 UI/ml, de 3-9 años 101 UI/ml, de 9 a 15 años 1.4-300 UI/ml, y en el adulto de 1.0-183 UI/ml. De nuestros pacientes positivos al reto oral, 7 tuvieron IgE sérica total elevada (43.7%) con un promedio de 110.4 UI/ml; en sí el rango de la IgE sérica total iba desde 1.0 hasta 1000 UI/ml. La determinación de IgG e IgM sérica en todos nuestros pacientes fué normal, tomándose como rangos normales para IgG de 600 a 1800 mg/dl y para IgM de 32 a 276 mg/dl. La IgA sérica se encontró en cifras bajas en 6 pacientes (17.1%) considerándose cifras normales de 62 a 432 mg/dl, ninguno de estos pacientes se clasificó en inmunodeficiencia selectiva de IgA, pues la cifra más baja observada fué de 21.9 mg/dl, en un paciente que también tuvo positivo el reto oral. De los pacientes positivos al reto oral, incluyéndose el mencionado, 3 presenta-

ron IgA sérica baja (18.7%). Los resultados de los coproparasitoscópicos seriados fueron normales en todos los pacientes descartándose parasitosis intestinal. Así mismo las citologías de moco nasal fueron también negativas. En cuanto a los resultados de IgE específica, esta se encontró positiva en 4 pacientes, de éstos un paciente fué negativo al reto oral presentando IgE específica positiva a leche entera Clase I, a alfa-lactoalbúmina Clase II y a beta-lactoglobulina Clase III, otro paciente también negativo al reto oral tuvo positividad a beta-lactoglobulina Clase II; sólo 2 pacientes de los positivos al reto oral fueron positivos también a la IgE específica, ambos a alfa-lactoalbúmina Clase II. No encontramos anomalías en las radiografías de senos paranasales y tórax. El gammagrama gástrico fué positivo a enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en 6 pacientes (17.1%) encontrándose en 3 de estos el reto a leche positivo (8.5%).

Por medio de la prueba de Gamble-Gambino observamos que las pruebas cutáneas tuvieron una sensibilidad del 31.2%, una especificidad del 89.4%, un valor pronóstico de la prueba positiva del 71.4%, un valor pronóstico de la prueba negativa del 60.7%, y una eficiencia de la prueba del 62.8%. La IgE específica tuvo una sensibilidad según nuestros resultados del estudio del 18.7%, una especificidad del 89.4%, un valor pronóstico de la prueba positiva del 60.0%, un valor pronóstico de la prueba negativa del 56.6%, y una eficiencia de la prueba del 54.2% (Cuadro 4).

CUADRO 1

RETO ORAL. SINTOMAS

SINTOMAS	No. PACIENTES	%
TOS	13	87.5%
RINORREA	9	56.2%
SIBILANCIAS	4	25.0%
DIARREA	3	18.7%
URTICARIA	2	12.5%

Fuente: Hosp. Reg. Lic. Adolfo López Mateos.

CUADRO 2

RETO ORAL. CLASIFICACION

	No. PACIENTES	%
REACTORES INMEDIATOS	5	31.2
REACTORES INTERMEDIOS	5	31.2
REACTORES TARDIOS	6	37.5
TOTAL	16	100.0

Fuente: Hosp. Reg. Lic. Adolfo López Mateos.

CUADRO 3

RELACION DE RESULTADOS DE PCP E IgE ESPECIFICA

	PCP+	IgE ESPECIF.
REACTORES INMEDIATOS	2	1*
REACTORES INTERMEDIOS	1	0
REACTORES TARDIOS	2	1*
TOTAL	5	2

PCP+: pruebas cutáneas por prick positivas a leche y caseína

* IgE específica positiva a alfa-lactoalbúmina, clase II.

Fuente: Hosp. Reg. Lic. Adolfo López Mateos.

CUADRO 4

EVALUACION DE LA SEGURIDAD DE LAS PCP* E IgE ESPECIFICA
EN COMPARACION CON EL RETO ORAL

	PCP	IgE ESPECIFICA
SENSIBILIDAD	31.2%	18.7%
ESPECIFICIDAD	89.4%	89.4%
VALOR PRONOSTICO DE LA PRUEBA POSITIVA	71.4%	60.0%
VALOR PRONOSTICO DE LA PRUEBA NEGATIVA	60.7%	56.6%
EFICIENCIA DE LA PRUEBA	62.8%	54.2%

* Pruebas cutáneas por prick.

Fuente: Hosp. Reg. Lic. Adolfo López Mateos.

DISCUSION

En nuestro país se conoce poco acerca de la incidencia y prevalencia de la APLV, así como sobre los diferentes métodos de diagnóstico que hay para ello.

Según nuestros resultados pudimos observar que en los pacientes positivos al reto oral, predominó el sexo femenino, caso contrario a lo reportado en la literatura mundial en donde predomina el sexo masculino en la alergia a alimentos. Sin embargo este dato no influye en la presentación de la sintomatología.

La historia familiar de atopia, como ya se mencionó anteriormente, juega un papel importante en estos pacientes, pues la mayoría de ellos (81.2%) tuvieron antecedentes familiares de atopia, siendo en solo 3 pacientes en quienes estos fueron negativos (28,29).

Las PCP resultaron positivas en 5 de los pacientes, quienes también tuvieron reto positivo, con un 31.2%, dato que se acerca un poco a las cifras reportadas en estudios previos, en donde se menciona que tienen una capacidad predictiva de síntomas clínicos en sólo un 50% de los pacientes con APLV, una sensibilidad del 44% y una especificidad del 67%, con valor predictivo negativo del 44% (26,30). Hay que tomar en cuenta además a este respecto que hay estudios que sugieren que las pruebas cutáneas son inciertas y no se correlacionan con los resultados de IgE específica en niños menores de 2 años, existiendo diversos factores que pueden influir en la respuesta cutánea como la presencia de dermatitis atópica e ingesta de antihistamínicos, así como la calidad del antígeno aplicado.

Nuestros pacientes no tuvieron administración de medicamentos antihistamínicos desde un mes previo a la realización del reto oral y PCP. El he-

cho de que las pruebas cutáneas resulten negativas en los pacientes positivos al reto oral confirma de cierta manera la ausencia de reacciones mediadas por IgE o bien esto podría deberse a una mala técnica en la preparación del antígeno (31,32).

El reto oral, considerado como el "patrón de oro" para el diagnóstico de alergia a alimentos, en este caso APLV, fué positivo en 16 pacientes de los 35, sin embargo hay que mencionar que ninguno de ellos reportó sintomatología previa asociada a la ingesta de leche de vaca o derivados, encontrándose al interrogatorio que la madre no observaba esto. Los pacientes presentaban síntomas como tos, rinorrea y sibilancias, pero sin una causa desencadenante aparente. Los resultados del reto oral abierto con leche, siendo en este caso el tipo de reto más adecuado por el grupo de edad de nuestros pacientes, sí concordaron con lo que se reporta en la literatura de que los síntomas respiratorios son los más frecuentemente observados en alergia a alimentos, y en la edad pediátrica la prevalencia de rinitis por APLV varía entre el 21% y 39% (3). En cuanto a la clasificación de las reacciones presentadas encontramos igual número de reactores inmediatos y reactores intermedios, siendo mayor el número de reactores tardíos. De los reactores inmediatos, 2 pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas a leche y caseína, y uno prueba de IgE específica positiva a alfa-lactoalbúmina Clase II, en el grupo de reactores intermedios sólo un paciente tuvo prueba cutánea positiva a caseína y ninguno IgE específica positiva, en el grupo de reactores tardíos 2 pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas, uno tanto a leche entera como a caseína y otro solo a leche entera, habiendo un paciente que presentó IgE específica positiva a alfa-lactoalbúmina Clase II. Hill y Hosking en estudios pre-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

vios encontraron que los pacientes clasificados como reactivos inmediatos y reactivos tardíos tenían pruebas cutáneas positivas a leche la mayoría de ellos, presentando síntomas como urticaria, eccema, angioedema, síntomas respiratorios y síntomas gastrointestinales; sin embargo los pacientes clasificados como reactivos intermedios, presentaron síntomas confinados al tracto gastrointestinal, como vómitos y diarrea, encontrándose que en la mayoría de estos pacientes las pruebas cutáneas a leche eran negativas, siendo descritos como intolerantes a las proteínas de la leche de vaca o enteropatía por leche de vaca. Así, en la mayoría de los pacientes reactivos inmediatos y reactivos tardíos las reacciones eran mediadas por IgE. En nuestro estudio esto no sucedió así, pudiendo explicarse por el hecho de que las reacciones no fueran mediadas por IgE, sino por otro tipo de mecanismo diferente, pudiendo ser por IgG4 que también se ha reportado en la literatura como causa de reacciones observadas en APLV, mencionándose que la respuesta de anticuerpos IgG4, frecuentemente está asociada con la respuesta de anticuerpos IgE (2,33). (Cuadro 3). Para confirmar esto se requiere la determinación de IgG4 específica a leche de vaca y sus diversas proteínas, lo cual explicaría los resultados obtenidos en las pruebas cutáneas y con la IgE específica. Es importante mencionar que los pacientes que resultaron positivos al reto oral abierto con leche, se les dió dieta de eliminación de la misma y sustitución de esta con harina de soya, siguiendo su evolución por 3 meses, objetivo de otro estudio a realizar. Nosotros no llevamos a cabo pruebas de permeabilidad intestinal para descartar algún otro factor que pudiera conjuntamente influenciar en la sintomatología de los pacientes que fueron positivos al reto y presentaron diarrea.

A nuestros pacientes que resultaron positivos al reto oral se les dió medicamento antihistamínico por 7 días y aquellos que tuvieron sibilancias se les administró además salbutamol oral por un periodo aproximado de 14 días de acuerdo a su evolución; de estos últimos pacientes 2 requirieron de hospitalización.

Con respecto al tipo de alimentación de nuestros pacientes, todos ellos tuvieron alimentación con leche artificial antes de los 4 meses de edad excepto 2 pacientes que fueron alimentados exclusivamente al seno materno durante los primeros 4 meses de vida y una ablactación temprana también en la mayoría de ellos. Es importante la alimentación al seno materno así como la eliminación de alimentos alergénicos durante el último trimestre de gestación para evitar o retardar en cierta forma la presencia de alergia a alimentos en el paciente con predisposición de atopia. Esto ha sido ampliamente discutido por diversos autores como Zeiger, Chandra, y Businco (1,7,8,16).

Los resultados de IgE específica a leche difieren con lo que se ha reportado en estudios previos, en donde se mencionan que ésta tiene una sensibilidad que varía del 56.0% al 62.5%, y una especificidad del 44.0% al 67.7% (5). La explicación de esto podría ser la misma que la de las pruebas cutáneas, en donde fueran otros mecanismos diferentes de la IgE los que intervinieran en la presentación de los síntomas, como los mediados por IgG4, hecho que en estudios posteriores debe de ser tomado en cuenta y realizar también determinación de IgG4 específica para el diagnóstico de APLV. En un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría por el Dr. Huerta y colaboradores sobre APLV se encontró que los resultados de IgG4 específica a leche fueron mayores que los de IgE especí-

fica, apoyando lo mencionado (2).

En cuanto a los otros estudios de laboratorio no encontramos en todos los pacientes positivos al reto oral eosinofilia periférica, sólo en un 37.5% de los casos, lo que también concuerda con lo reportado en la literatura, excluyéndose en ellos la posibilidad de otras causas de eosinofilia periférica como parasitosis intestinal.

Así mismo, la IgE sérica la encontramos elevada en un 43.7% de los casos positivos al reto oral, lo cual coincide también con estudios previos en donde se reporta que los niveles de IgE pueden estar bajos o bien en límites normales (2).

De las inmunoglobulinas sólo encontramos alteraciones en los niveles de IgA sérica, siendo en un 18.7% de los casos positivos al reto, los niveles bajos. En la literatura se ha reportado esto hasta en un 50% de los casos. Estas cifras bajas podrían influir en la presencia de la sintomatología bronquial repetitiva observada en nuestros pacientes (34).

En los resultados de gabinete encontramos que el gammagrama gástrico en un 8.5% de los casos positivos al reto oral, fué positivo a reflujo gastroesofágico. El reflujo gastroesofágico se conoce desde hace tiempo como causa de HRB en niños pequeños (menores de un año); sin embargo se ha encontrado en la literatura que la APLV y la enfermedad por reflujo gastroesofágico pueden estar asociadas hasta en el 5% de los casos, y esta última no excluye el diagnóstico de APLV (35).

Podemos concluir en nuestro estudio que el reto oral continúa siendo considerado como el "patrón de oro" para el diagnóstico de APLV. Los otros métodos diagnósticos evaluados como las pruebas cutáneas y sobretodo la IgE específica tuvieron poca sensibilidad para el mismo. es necesario rea

lizar más estudios sobre el diagnóstico de APLV con pruebas in vitro como IgE específica e IgG4 específica, y pruebas in vivo como pruebas cutáneas y principalmente pruebas de reto oral, en este grupo de pacientes con HRB con el fin de poder determinar otros mecanismos diferentes de los mediados por IgE que intervienen en las reacciones de APLV y conocer más sobre este campo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Chandra KR, Gill B and Kumari S. Food allergy atopic disease: pathogenesis, diagnosis, prediction of high risk, and prevention. *Ann Allergy* 1993; 6:495-502.
- 2.- Huerta hernández RE y col. Alergia a proteínas de la leche de vaca. *Alergia Pediátrica* 1989; 1:22-28.
- 3.- Gazca-Aguilar A. y col. Reacciones adversas a alimentos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53:93-99.
- 4.- Husby HA, et al. Prospective estimation of IgG, IgG subclass and IgE antibodies to dietary proteins in infants with cow's milk allergy. *Allergy* 1992; 47:218-229.
- 5.- Rodríguez Medina R, Montero MP. Evaluación del rastreo en el diagnóstico de niños con alergia a alimentos. *Revista Alergia México* 1996; 1: 9-12.
- 6.- Ortolani C, Vighi G. Definition of adverse reactions to food. *Allergy* 1995 Supl 1995; 20:8-13.
- 7.- Businco L, Bellanti J. Food allergy in childhood. Hypersensitivity to cow's milk allergens. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:481-483.
- 8.- Zeiger RS. Prevention of food allergy in infancy. *Ann Allergy* 1990; 65: 430-441.
- 9.- Hill DJ et al. Natural history of cow's milk allergy in children: Immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1994; 2 :124-131.
- 10.- Wilson NM, The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994 24: 522-529.
- 11.- Vargiu A et al. Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy* 1994; 49:386-387.

- 12.- Vaarala O. et al. Development of immune to cow's milk proteins in infants receiving cow's milk or hydrolyzed formula. *J Allergy Clin Allergy* 1995; 96:917-923.
- 13.- Lucas A. et al. Food and drug reactions, wheezing, and eczema in preterm infants. *Arch Dis Child* 1990; 65:411-415.
- 14.- Michel FB, et al. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:422-240.
- 15.- Kondo N, et al. Cord blood lymphocyte responses to food antigens for the prediction of allergic disorders. *Arch Dis Child* 1992; 67:1003-1007.
- 16.- Zeiger RS, et al. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: A randomized study. *J ALLERGY Clin Immunol* 1989; 84:72-89.
- 17.-Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069.
- 18.- Wjst M, et al. Indoor factors and IgE levels in children. *Allergy* 1994; 49:766-771.
- 19.- Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988; 112:181-190.
- 20.- Rowntree S, et al. Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease. *Arch Dis Child* 1985; 60:727-735.
- 21.- Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr* 1992; 121:S95-S199.

- 22.- Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *Ann Allergy* 1991; 67:129-132.
- 23.- Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet lactation and use formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ* 1989; 299:228-230.
- 24.- Savilahti E, et al. Prolonged exclusive breast feeding and heredity as determinants in infantile atopy. *Arch Dis Child* 1987; 62:269-273.
- 25.- Hattevig G, et al. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:108-115.
- 26.- Zeiger RS. Atopy in infancy and early childhood: Natural history and role of skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:633-639.
- 27.- Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117:561-567.
- 28.- Björkstén B. Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. *Allergy* 1994; 49:400-407.
- 29.- Matthew DJ et al. Prevention of eczema. *lancet* 1977; 12:321-325.
- 30.- Hill DJ, et al. Natural history of cow's milk allergy in children: Immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:124-131.
- 31.- Burks WA, Sampson HA. Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies. *J Pediatr* 1992; 121:S64-S71.
- 32.- Walker WA, Summary and future directions. *J Pediatr* 1992; 121:S4-S6.
- 33.- Aalberse RC et al. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993; 48:559-569.

- 34.- Lüdvolsson BR, et al. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. J Pediatr 1992; 121:23-27.
- 35.- Lacono G, et al. Gastrosophageal reflux and cow's allergy in infants: A prospective study. J Allergy Clin Immunol 1996; 97:822-827.