

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**"UTILIDAD DE LAS DIFERENTES PRUEBAS EN EL
DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE
DE VACA"**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DR. CARLOS ALBERTO ZAPATA CASTILLEJA.

TUTOR DE TESIS

DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE.

MEXICO D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

Índice.....	1
Introducción.....	2
Epidemiología.....	2
Diagnóstico.....	5
Tratamiento.....	10
Planteamiento del problema.....	12
Justificación del estudio.....	13
Pregunta de Investigación.....	15
Tamaño de muestra.....	19
Análisis estadístico.....	19
Resultados.....	20
Conclusiones	22
Bibliografía.....	24

Introducción

Las reacciones adversas a los alimentos se consideran como cualquier reacción clínica que sigue a la ingesta de ciertos alimentos ^(1,2) y pueden ser de 2 tipos:

1.-Alergia definiéndose como una reacción de hipersensibilidad con respuesta inmunológica mediada por IgE. Su prevalencia se ha reportado de 10 al 15% de los casos.

2.- Intolerancia definiéndose como una reacción de hipersensibilidad sin respuesta inmunológica. Esta es la más frecuente y representa aproximadamente de un 85 a 90% de los casos.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una causa común de alergia a los alimentos en lactantes^(3,4) y se define como una reacción inmunológica a las proteínas de la leche de vaca acompañada de signos y síntomas clínicos.

Se tiene mayor riesgo de presentarla cuando existen antecedentes de atopia y exposición temprana a las proteínas de leche de vaca, siendo las más alergénicas beta-lactoglobulina, caseína y alfa lactoalbúmina.

Epidemiología

La incidencia de esta patología a nivel mundial es de 1-12% ⁽⁷⁾. En un informe reciente publicado por la agencia Francesa de seguridad sanitaria de alimentos se encontró que la alergia alimentaria afecta hasta un 8% de la población pediátrica y en los últimos diez años su frecuencia se ha duplicado ⁽⁸⁾. Schrandt estudio niños holandeses y encontró una prevalencia de 2,8% de APLV ^(9,10) mientras que Host reportó 2,2% en niños daneses durante el primer año de vida ⁽¹¹⁾. A nivel mundial se estima una prevalencia en países desarrollados del 2-5% ⁽⁷⁾.

En México se desconoce su prevalencia, sin embargo esta podría variar entre un 5 a 7%. Una serie de estudios ^(12,13) sugieren que la reacción a diferentes epítopes alergénicas podrían diferenciar aquellos niños que pierden rápidamente su reactividad a la leche de vaca de aquellos que no.

El comportamiento clínico de la alergia en los diferentes países puede ser distinto por lo tanto los resultados locales son muy importantes sin restarle

relevancia a lo reportado en otros países. No se ha logrado conocer la distribución étnica, predominio poblacional a nivel mundial por lo cual nos da un particular interés en el tema.

La incidencia de alergias en general es de un 12% cuando no hay antecedentes de padres atópicos, incrementándose hasta 20% cuando un padre es alérgico, 32% cuando hay un atópico sibilante, 43% cuando ambos padres lo son y puede llegar hasta 72% cuando ambos padres tienen idéntico tipo de enfermedad alérgica.⁽¹⁴⁾

Manifestaciones clínicas

El inicio de los síntomas coincide con la introducción de las fórmulas derivadas de leche de vaca, desde la primera toma o pudiendo lograr tolerar algunas de las mismas, sin embargo el intervalo no suele ser superior a una semana en pacientes menores de 1 año de edad.⁽¹³⁾

Los síntomas de alergia a las proteínas de los alimentos incluyen aquellos comúnmente asociados a inmunoglobulina E (IgE), como la rinitis, vómitos, eczema, urticaria, angioedema y anafilaxia; y los no asociados a IgE, condición inmunológica que también ha sido asociada a la ingesta de leche de vaca, soya y otras proteínas de los alimentos.

Aquellos desórdenes incluyen hemosiderosis pulmonar, malabsorción con atrofia de vellosidades, proctocolitis eosinofílica, enterocolitis y esofagitis^(18,19)

En 82% de los casos los primeros signos y síntomas aparecen en los primeros 4 meses de vida y en el 95% durante el primer año de vida.^(14, 20, 21,22)

Algunos niños pueden presentar irritabilidad como única manifestación.^(18,20) Las manifestaciones clínicas pueden darse en diferentes órganos dentro de los que tenemos:

Gastrointestinales: (50-60%) Diarrea crónica, diarrea con moco y sangre, náusea/vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, disquesia, sangrado oculto, sialorrea, sangrado de tubo digestivo (hematemesis, melena, rectorragia) y enteropatía perdedora de proteínas^(9, 18,19) De todos estos

síntomas de alergia gastrointestinal solo una pequeña proporción es mediada por IgE. ⁽²³⁾

En los últimos años se ha reportado que en más de la mitad de los casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) coincide con APLV. ^(21, 24,25), mientras que Vandénplas reportó una prevalencia de RGE patológico por pHmetría intraesofágica de 24 horas en el 50% de los niños con APLV ⁽¹⁴⁾ comparada con un 10% de la población de niños sin alergia. ⁽²⁶⁾

Dado todas estas manifestaciones de enfermedad, debemos estudiar objetivamente la presencia o no de reflujo gastroesofágico patológico mediante pHmetría intraesofágica de 24 horas y de esta manera tratar de evitarlas mejorando así la expectativa de vida del pequeño paciente, instaurado de inmediato al diagnóstico el manejo antireflujo concomitante a la utilización de fórmulas especiales.

No hay que olvidar que el reflujo gastroesofágico patológico (ERGE) en este grupo de pacientes se ha reportado hasta en un 40% a 60% de los casos.

Respiratorias. (20-30%) La rinoconjuntivitis es una manifestación frecuente y se puede acompañar de manifestaciones gastrointestinales o cutáneas. Otros síntomas asociados son broncoespasmo, laringoespasmos, asma, cianosis, tos crónica, neumopatías, apneas y el síndrome de muerte súbita.

El síndrome de Heiner es una rara forma de hem siderosis pulmonar inducida por la ingesta de proteína de leche de vaca con una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus (complejos inmunes). ^(18, 20,27)

Neurológicas: Pudiéndose presentar pseudoconvulsiones, irritabilidad, llanto nocturno además de alteraciones del patrón de sueño.

Dermatológicas: (30-70%) La urticaria aguda y el angioedema se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes estimándose en un 50-60%. La dermatitis atópica es una forma de eczema que generalmente inicia en la infancia y se caracteriza por una distribución típica, prurito intenso y curso crónico.

Sistémicas

El choque anafiláctico se presenta en menos del 1% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias, con expresión cutánea, respiratoria gastrointestinal y cardiovascular, hipotensión, y disritmias cardíacas ⁽²⁷⁾.

La detención de peso y talla se da como consecuencia de un diagnóstico no oportuno y son secundarias al rechazo del alimento, síndrome de mala absorción de nutrientes, vómitos y diarrea persistente.

Diagnóstico

El momento del diagnóstico dependerá de la severidad de las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución y los factores de riesgo asociados. Generalmente es oportuno cuando se sospecha este padecimiento.

En la revisión avanzada sistematizada realizada en el servicio se concluyó que actualmente las pruebas reto doble ciego placebo controladas con una sensibilidad y especificidad de más de 95% sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico, en esta revisión se encontró una prevalencia de reacción de tipo inmediato según los diversos estudios revisados de un 15 a 33% en pacientes con pruebas de reto positivas, así como las manifestaciones retardadas: cutáneas y gastrointestinales se presentaron en un 25-34% y los pacientes que no mostraron ninguna sintomatología en un 42-50%; sin embargo no permiten establecer del todo el tipo de reacción alérgica asociada, son costosas, dependientes del tiempo, deben ser realizadas en un centro hospitalario y no se recomiendan en todos los casos ⁽²⁷⁾

Por lo anterior en nuestro estudio solo haremos la prueba de supresión del alérgeno y evaluaremos la respuesta clínica favorable a esta, esto nos puede ayudar a confirmar el diagnóstico sin llevar al paciente a exponerlo a un factor de riesgo como es la prueba de reto.

En la actualidad la prueba de reto ha quedado en desuso ya que el paciente que presenta mejoría importante no es necesario volverlo a retar ⁽³¹⁾. Cuando el lactante se alimenta exclusivamente al pecho con exclusión completa de leche y derivados a la madre y no se observa respuesta clínica favorable después de

un tiempo, estaría indicado la suspensión del pecho y la alimentación con una fórmula hidrolizada extensa y/o dieta elemental ^(5, 6, 32,33)

Una historia clínica completa nos permite conocer los antecedentes hereditarios así como el inicio de la alimentación con fórmulas derivadas de

leche de vaca, edad del paciente a la introducción del alérgeno, frecuencia de alimentación, cantidad ingerida durante el día o semana, el tiempo entre la ingestión y el inicio de los síntomas, último evento de reacción secundaria a la ingestión del alimento, historia familiar de atopia y finalmente el estado inmunológico.

Existen métodos diagnósticos que se consideran complementarios pues como ya se mencionó el diagnóstico de APLV es clínico, entre estos métodos podemos mencionar los siguientes y suelen dividirse según la reacción de hipersensibilidad involucrada en mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos.

Pruebas mediadas por IgE.

Parte de las reacciones asociadas con alergia alimentaria son mediadas por anticuerpos específicos IgE, estas sirven para identificar o excluir el agente responsable, a continuación se realiza una breve descripción.

1.-RAST: (Radioalergosorbent tests)

Es la medida más útil *in vitro* usada para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata frente a alérgenos de alimentos (IgE específica). Se introdujo por primera vez en 1974, estas pruebas de ensayo *in vitro* similar a ELISA, identifica anticuerpos específicos contra las proteínas de la leche de vaca: alfa lactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína con valores de corte estandarizados mayores de 2.5KUA/L.

La ventaja de estas pruebas es que pueden realizarse aun si el paciente toma antihistamínicos y no requiere de un área cutánea libre para la aplicación de la prueba.

2.-Pruebas cutáneas:

Son la aplicación práctica de las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 y tipo IV de Gell y Coombs. Consisten en introducir en la epidermis y en la dermis una cantidad mínima de alérgeno generalmente a una concentración de 1:10 o 1:20, los resultados predictivos negativos son mucho más altos que la exactitud predictiva positiva, son de aplicación segura, sin embargo hay pacientes que pueden reaccionar al colocarlo en la piel o inhalarlo. ⁽³⁴⁻³⁹⁾

3.-Prick test ó prueba de escarificación

Es la más utilizada con un valor predictivo negativo mayor del 95%, desafortunadamente el valor predictivo positivo es menor de 50%. En lactantes menores de 2 años de edad las pruebas cutáneas a la leche, huevo o cacahuete, con una roncha de más de 8 mm se ha reportado un 95% de reactividad.

Estas pruebas se leen a los 15 minutos de ser aplicada y hay que observar la tríada de Lewis (pápula, eritema y prurito).

Los resultados negativos en menores de 12 meses está determinado por inmadurez inmunológica a nivel de piel y que la mayor parte de las reacciones son mediadas sin respuesta IgE.

La positividad de la prueba está determinada por un diámetro de 3 mm o más con respecto al control negativo (solución de Evans). Habitualmente cuando la prueba coincide con la historia clínica el habón mide 4-6 mm.

En la revisión avanzada solo se encontró un ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado elaborado por Keskin et. al. (2005) con una muestra de 37 lactantes con edad mediana de 11 meses, donde se realizaron pruebas complementarias: RAST, Skin Prick test y prueba de parche, encontrando una sensibilidad y especificidad comparado con manifestaciones tempranas/tardías (utilizando para el diagnóstico clínico la prueba de reto doble ciego controlado) y puntos de corte ya descritos: RAST (0,7KUL) sensibilidad 79% / 50%, especificidad 79%/79%; Prick test (mas de 3mm) sensibilidad 100% /50% , especificidad 50% /50%, prueba de parche sensibilidad 72% /75% ;con una especificidad de 86% /86% y el uso combinado de IgE, Prick test/APT sensibilidad de 100% y una especificidad de 50%. Se describieron RAST VPP 83% /40% y VPN 73% /85%, pruebas cutáneas VPP 73% /22% VPN 100% /78% y prueba de parche VPP 76% VPN 100%.

En vista de que solo existe este estudio, no tenemos lo referente a nuestra población igualmente nos vemos motivados a comparar estos diferentes

métodos diagnósticos complementarios para evaluar sensibilidad, especificidad, VPP, VPN pero comparándolos igualmente con histopatología, IgE total y con el estándar de referencia para nosotros que es la prueba de supresión del alérgeno y la respuesta clínica favorable a esta.

Pruebas no mediadas por IgE.

Se pueden dividir en métodos no invasivos (prueba de parche atópico, pruebas de función celular, precipitinas, pruebas de permeabilidad intestinal, eosinófilos, FNT- alfa e invasivos como lo son endoscopia con toma de biopsias y prueba de parche atópico (atopy patch test).

La prueba de parche atópico es una prueba cutánea diseñada para detectar reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV, la lectura se realiza a las 48 y 72 horas. Se utiliza para el diagnóstico de dermatitis atópica, alergia a las proteínas de leche de vaca y otros alérgenos se refiere una sensibilidad de 76% y una especificidad del 93 a 95% con un VPP de 88%.

En la actualidad es el estudio reportado por algunos con mayor especificidad para el diagnóstico, aumentando cuando se realiza en conjunto con pruebas mediadas por IgE. Reportándose menor riesgo de reacciones anafilácticas.

Principio del test cutáneo: Se pone en contacto con la piel una cantidad determinada de alérgeno y se mantiene un dispositivo durante 48 horas. La lectura se hace a las 72 horas después de la colocación comparándolo con un testigo sin alérgeno. El test es positivo cuando la piel aparece más roja y más inflamada a nivel del alérgeno.

En la revisión avanzada de la literatura, prueba de parche mostró ser una herramienta útil en el diagnóstico de APLV en pacientes con y sin manifestaciones atópicas cutáneas asociadas a reacciones alérgicas de tipo celular ó retardada.

Permite descartar la APLV en pacientes con dermatitis atópica y cuando se realiza en conjunto con pruebas cutáneas se demostró una sensibilidad de 100% con una especificidad de 50%. Con la ventaja de que no presentan reacciones de tipo sistémico asociado. La desventaja de la prueba esta dada por la ausencia de manifestaciones de atopia (eczema atópico) y su disponibilidad comercial.

Patología

Se debe hacer diagnóstico histológico mediante panendoscopia y rectosigmoidoscopia con toma de biopsias, siendo este el mejor método con mayor sensibilidad y especificidad. Para la confirmación de esta patología se debe evidenciar la presencia de eosinófilos: más de 60 en 6 campos de alto poder, y/o más de 15 a 20 eosinófilos por campo y más de 25% del infiltrado inflamatorio; así mismo puede encontrarse la presencia de linfocitos intraepiteliales y abscesos eosinofílicos en criptas en el intestino delgado.

A nivel del colon los hallazgos endoscópicos incluyen eritema focal, mucosa friable, hiperplasia folicular linfoide en 75% de los pacientes, se han presentado hallazgos histológicos de infiltrados locales de eosinófilos en todos los compartimientos.

En la revisión avanzada de la literatura no se hizo búsqueda intencionada de estudios de abordaje invasivos (específicamente el papel de la histopatología de esófago, antro gástrico, duodeno y recto) en el diagnóstico de APLV, no significando esto que no sea de utilidad en el diagnóstico.

En todo niño con sospecha diagnóstica se requiere tomar biopsias de esófago, antro, duodeno y recto porque el infiltrado de eosinófilos puede diferir en cada una de estas áreas. En nuestro servicio se realiza como método de abordaje la sospecha clínica, los exámenes complementarios (IgE total, precipitinas para la leche de vaca) así como la realización de panendoscopia para toma de biopsias de diferentes áreas (esófago, estómago, duodeno y recto) sabemos que este procedimiento invasivo implica riesgos mayores al mínimo, sin embargo este es un procedimiento que se realiza en todos los pacientes con sospecha clínica de APLV y es el que tiene mayor sensibilidad y especificidad para nosotros.

Precipitinas y Anticuerpos aglutinantes

Su medición es determinada por anticuerpos IgG por lo que no indican necesariamente sensibilización pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad primaria.

Pruebas de permeabilidad intestinal

Evalúa la integridad del epitelio intestinal. Es una prueba más sensible al ser comparada con la interpretación histológica por toma de biopsias endoscópicas, en la determinación de anomalías patológicas mínimas de la mucosa intestinal.

Puede ser realizada en las diferentes etapas de estudio de un niño con sospecha de alergia, a saber: previo a cualquier biopsia intestinal, luego de dietas de eliminación, durante la monitorización hacia los valores normales, durante las pruebas de reto, para detectar anomalías de la permeabilidad intestinal y luego del daño a la mucosa ocasionado por la ingesta de alimentos agresores. En niños con APLV con una alimentación normal, el cociente lactulosa/manitol está aumentado en relación con las anomalías intestinales de la mucosa, que pueden ir desde una mínima inflamación hasta grados variables de atrofia de las vellosidades.

Pruebas de los eosinófilos, de la alfa 1-antitripsina y del FNT-alfa:

Algunos estudios reportan que estas pruebas pueden estar alteradas en niños con APLV y dermatitis atópica: hay incremento del TNF-alfa, proteína catiónica eosinofílica, y de alfa-1 antitripsina en heces; se interpreta que la concentración elevada de proteína eosinofílica catiónica en las heces, se asocia con reacciones inmunológicas mediadas por IgE y la liberación de FNT-alfa con reacciones de tipo retardado.⁽⁴⁵⁾

Tratamiento

Dentro de este se incluye la supresión completa de lácteos y derivados en la dieta de la madre. La beta lactoglobulina de la leche de vaca puede ser detectada en la leche materna hasta en el 95% de las madres lactando.

Sin embargo la sensibilización ante las proteínas de los alimentos ha sido reportada durante la lactancia exclusiva mediante un mecanismo poco claro; se han identificado pequeñas cantidades de otras proteínas en la leche materna las cuales pueden ser responsables de esta sensibilización, así como las proteínas inhaladas de los alimentos ó la contaminación de las manos podría jugar un papel importante.

Cuando el tratamiento con pecho materno aunado a dieta de exclusión de la alimentación materna a derivados lácteos no es posible, tenemos en el mercado una amplia gama de formulas hidrolizadas, ya sea hidrolizados extensos de proteínas del suero o de la caseína así como también dietas elementales para el manejo del paciente con APLV.

Para poder obtener una formula hidrolizada la industria cuenta con diferentes métodos para el manejo de las fórmulas con el objetivo de disminuir la alergenicidad: Tratamiento térmico, hidrólisis enzimática o por combinación de hidrólisis, térmico y/o ultrafiltración.

A continuación describiremos de manera breve cada uno de ellos:

Tratamiento térmico

Como la pasteurización; a 75° C por 15 minutos no reduce la alergenicidad pero si se eleva a 121° C durante 20 minutos destruye la alergenicidad de muchas proteínas del suero como la betalactoglobulina y algunas inmunoglobulinas, sin embargo la alfa lactoalbúmina se renaturaliza con el enfriamiento y este tratamiento no afecta a la caseína.

Hidrólisis:

La reducción por hidrólisis enzimática se hace a través de enzimas proteolíticas tales como la tripsina, quimiotripsina y pepsina las cuales convierten a los polipéptidos a pesos moleculares inferiores a 1500 kDa los cuales son poco inmunogénicos.

El producto de estos procesos se clasifica de acuerdo al grado de hidrólisis de proteínas en extensos o parciales. Hay que recordar que las fórmulas hidrolizadas extensas en proteínas del suero su peso molecular es inferior a 1500 daltons en un 85-94%, mientras que los hidrolizados parciales de proteínas tienen el 50% de proteínas inferiores a 1500 kDa, por esta razón estas últimas tienen un riesgo elevado de fracaso en el tratamiento de ahí que no estén indicados en el manejo de esta patología.

Hasta cerca del 90% de los niños tolera estas fórmulas especiales. Los síntomas como cólicos severos podrían mejorar hasta la primera o segunda semana de ser utilizados. Se ha descrito que algunas fórmulas con péptidos residuales podrían provocar reacciones adversas.

Ultrafiltración: Se realiza ultrafiltración de los polipéptidos para obtener solo péptidos menores de 1500 daltons.

Dietas elementales:

Las dietas elementales (aminoácidos libres), son quienes tienen el estándar ideal de no alergenicidad y se indica en aquellos pacientes que no han tenido una respuesta adecuada al manejo con fórmulas hidrolizadas extensas.

Medicamentos:

Debido a que existen reportes de una asociación de APLV y ERGE hasta en un 40 a 60% de los casos una historia clínica cuidadosa, la observación de la

alimentación y un examen físico de los niños es siempre indicado para detectar signos de RGE secundario o patológico.

En los niños con síntomas persistentes estaría indicado el uso de proquinéticos, antagonistas de la histamina e inhibidores de la bomba de protones.

La cisaprida fue asociada con una significativa reducción en el índice de reflujo, las dosis son 0,2 mg/kg/dosis 3 veces al día.

El tratamiento de esofagitis está basado en el uso de antagonistas de histamina H₂ a dosis de 8-12 mg/kg/día en 2 dosis, bloqueadores de la bomba de protones a dosis de 1-2 mg/kg/día una dosis al día, siendo estos últimos más efectivos, bien tolerados y muy seguros.

Medidas preventivas.

Se han identificado marcadores de alto riesgo, incluyendo niveles altos de IgE en cordón umbilical y sérico e historia de atopia familiar. Los niveles de IgA en el calostro y en la leche humana madura pueden prevenir el ingreso de antígeno a la superficie intestinal de niños alimentados al pecho materno, niveles bajos de IgA en esta, puede conducir a una exclusión defectuosa de antígenos alimentarios y predisponer a alergias alimentarias. De ahí el excelente factor protector de la alimentación exclusiva al seno materno.

La ablactación en estos pacientes no se debe iniciar antes de los 6 meses de edad, las frutas cítricas, leche y derivados hasta la edad de 18 meses, huevo a los 24 meses y pescado y mariscos después de los 36 meses de edad. La fórmula de soya no debe de ser utilizada debido a que se ha encontrado que hasta el 70% de pacientes con APLV tienen reacción cruzada con esta de ahí que exista un riesgo elevado de fracaso.

En todos los consensos internacionales la soya solo está indicada en niños mayores de 6 meses, con IgE elevada con síntomas respiratorios y en ausencia de síntomas gastrointestinales.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes con APLV tienen un pronóstico excelente, sobre todo cuando el diagnóstico y tratamiento son oportunos. La hipersensibilidad a los derivados de la leche de vaca en niños es frecuentemente resuelta en los primeros años de vida; en la mayor parte de los casos es transitoria aproximadamente el 80% tolera las proteínas de la leche después de los 12 meses de manejo. El 20 % requiere entre los 15 y los 36 meses.

Planteamiento del problema

En una revisión avanzada sistematizada actual de la literatura nacional y mundial solo se encontró un estudio por Keskin y colaboradores en 2005 que comparó la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos teniendo en cuenta sus valores de corte (RAST, Prick test, prueba de parche)

con las manifestaciones tempranas y tardías en APLV. Pero no se encontraron trabajos en donde se haga una relación de estos métodos diagnósticos complementarios con las manifestaciones clínicas y la respuesta clínica a la supresión del alérgeno.

Quedando planeando en esta revisión que quizá el uso combinado de pruebas (RAST, prick test, y prueba de parche) en pacientes menores de un año de edad, con manifestaciones cutáneas o gastrointestinales permite elaborar un adecuado diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad, aumentando la prevalencia de la APLV y mejorando los valores predictivos positivos y negativos.

En esta revisión se presenta una gran implicación en la práctica clínica diaria, ya que nos muestra el conocimiento de la especificidad y sensibilidad de los diferentes métodos diagnósticos, desde la historia clínica que nos permitirá sospechar y diferenciar las manifestaciones clínicas inmediatas de las retardadas y hacer la correcta elección del cuadro para un tratamiento

adecuado y la prevención de la inadecuada suspensión del pecho materno y fórmulas derivadas de la leche de vaca.

De ahí que queda establecida la necesidad de estudios en población latinoamericana para poder ajustar el resultado de los métodos diagnósticos actuales. Siendo este el motivo de plantear la realización de este estudio.

Justificación del estudio

En México se desconoce su prevalencia si como la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos, así mismo las áreas geográficas y grupos de población (género, edades y etnia) más afectados de esta patología. En el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud ocupa la tercera causa de consulta solo superada por ERGE y la constipación. Se valoran aproximadamente 40 pacientes mensualmente con sospecha diagnóstica de APLV.

En todo paciente con sospecha de APLV, que acude a nuestro servicio se le realizan estos estudios de abordaje diagnóstico, siguiendo un protocolo ya establecido como guía de manejo. Los únicos métodos diagnósticos complementarios que hasta el momento no hemos utilizado son la prueba de

parche y RAST (este último porque no existe una prueba solo específica para proteína de leche de vaca sino que se realiza para alergias alimentarias en general, lo cual aumenta el costo y por ello no se realizará en nuestro estudio).

Hasta el momento no existen consensos o guías clínicas que establezcan un abordaje diagnóstico específico de APLV.

El mejor método diagnóstico es el clínico y la respuesta a la supresión de la proteína alergénica con fórmulas hidrolizadas extensas de proteínas del suero y/o caseína y en algunas ocasiones dietas elementales.

Por lo cual sugerimos recomendando el pecho materno o si se requiere; la utilización de estas fórmulas especiales.

En 1999 se realizó un consenso en el tratamiento con fórmulas especiales (hidrolizados extensos y dietas elementales) por la sociedad Europea de inmunología y Alergia (ESPACI) y de la sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)

En la revisión avanzada de la literatura no se hizo búsqueda intencionada de estudios de abordaje invasivos (específicamente el papel de la histopatología de esófago, antro, duodeno y recto) en el diagnóstico de APLV, no significando esto que no sea de utilidad en el diagnóstico.

En todo niño con sospecha diagnóstica se requiere tomar biopsias de esófago, antro, duodeno y recto porque el infiltrado de eosinófilos puede diferir en cada una de las áreas. En la revisión avanzada no se encontraron estudios realizados en población mexicana y/o latina y los que se describen tienen población con variedad en el grupo de edad (sabiendo que a mayor edad se pueden introducir como confusores otras clases de alergias alimentarias), sin condiciones uniformes en los métodos diagnósticos y clínicos.

En los trabajos encontrados nos hablan solo de diagnóstico y utilidad de las diferentes pruebas no invasivas.

En cuanto a las preguntas sin respuestas que sigue siendo un interrogante. Es importante señalar que la clínica sigue siendo un estándar de referencia aun cuando tenemos determinación de inmunoglobulina específica no todas las alergias son mediadas por IgE. La negatividad de esta no excluye el diagnóstico de APLV ya que más del 85% en niños menores de 6 meses la IgE es negativa.

Nosotros en nuestro estudio garantizaremos condiciones iniciales uniformes y es de importancia resaltar que nuestro grupo son pacientes de edades tempranas (menores de 6 meses) sin ablactación, desde donde procuraremos estudiarlos realizando un abordaje diagnóstico completo (clínico, histopatológico y con estudios complementarios) para poder ajustar los

resultado de los diferentes estudios publicados y dirigirlos hacia nuestra población.

Debido a que es desconocida la relación de las manifestaciones clínicas y la utilización de las diferentes pruebas para llegar al diagnóstico acertado y así mismo evitar complicaciones asociadas a esta patología tales como ERGE, asma bronquial o neumopatías crónicas u otras clases de alergias entre otras, nos vemos motivados a la realización de este estudio en niños menores de 6 meses que llegan a nuestro servicio.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las diferentes pruebas diagnósticas en APLV?

¿Existe asociación entre APLV y RGE patológico?

Hipótesis:

La combinación de las diferentes pruebas aumentará la ganancia posprueba de alergia a la proteína de leche de vaca.

Existirá una asociación significativa (más de 50%) entre APLV y ERGE

Objetivo general:

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas para el diagnóstico de la APLV (histopatología, IgE, precipitinas a la leche de vaca, prick test) de acuerdo a la presencia clínica frente a la prueba de supresión.

Objetivo Secundario

Establecer la frecuencia de RGE en niños con sospecha de APLV. (pHmetría)

Material y métodos

Es un estudio prospectivo, comparativo y observacional en 37 niños, atendidos en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría con sospecha clínica de alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) durante el período comprendido de marzo del 2008 a noviembre del 2009, la edad al ingreso fue de 1 mes de edad a 6 meses, género indistinto, evaluación clínica por 3 gastroenterólogos con sospecha de APLV, no ablactados, test de hidrogeniones negativo para absorción intestinal deficiente de lactosa (AIDL) y consentimiento informado de los padres.

Criterios de inclusión:

- Edad de 1 mes a 6 meses
- Género indistinto

- No ablactados
- Test de hidrogeniones negativo para absorción intestinal deficiente de lactosa (AIDL) Consentimiento informado de los padres.

Criterios de exclusión:

- Pacientes desnutridos moderada y severa,
- VIH positivos
- Otras inmunodeficiencias
- Enfermedades metabólicas y/o endocrinológicas y daño neurológico en todos ellos se llevo a cabo una historia clínica completa.
- Test de hidrogeniones positivo
- Respuesta favorable a fórmula sin lactosa

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no lleven a cabo el tratamiento recomendado y/o que no acudan a sus citas de control

En todos ellos se llevo a cabo una historia clínica completa, pero para fines de este estudio solo se tomo en cuenta: edad, sexo, peso, talla, manifestaciones clínicas (regurgitaciones, distensión abdominal, diarrea, disquesia, broncoespasmo, irritabilidad, dermatitis atópica), exámenes de laboratorio (IgE total y precipitinas a la leche de vaca), exámenes de gabinete (pHmetría y radiografía de tórax) , estudios de endoscopia alta y baja con toma de biopsia.(Esófago, antro, duodeno y recto), prueba de prick, fórmula administrada (hidrolizado extenso de suero de leche o caseína y dieta elemental), medicamentos (procinético, antihistamínicos H2, inhibidor de bomba de protones) y la evolución clínica.

A todos los pacientes que durante su evolución comenzara con detención de peso y talla se realizaron estudios para abordaje de Acidosis tubular renal (ATR) realizándose en todos ellos (gasometría, E.G.O, electrolitos séricos (calcio, fósforo y magnesio) y urinarios, (bicarbonato, calcio, fósforo, magnesio) y ultrasonido renal. Al que se le confirmo ATR se le inicio tratamiento con bicarbonato ó citratos de acuerdo al tipo de ATR

Considerando

Respuesta al tratamiento: Cuando respecto a la evolución inicial los síntomas disminuyen igual o más del 50% en la segunda semana de tratamiento (por

ejemplo sí presenta 14 evacuaciones con moco y sangre al día que presente disminución a 7 veces/día es signo de mejoría del 50%)

No respuesta al tratamiento: Cuando respecto a la evolución inicial los síntomas disminuyen menos de 50% en la segunda semana de tratamiento

Instrumentos de medición

Se tomarán datos antropométricos en balanza electrónica calibrada y en tallímetro (peso, talla, y se hará calculo de índice p/t para ver su evaluación nutricional

El alergólogo de nuestro estudio, previamente estandarizado realizará una prueba de puntura (skin Prick test) durante esta se utiliza un a lanceta estéril diseñada expresamente para ello, en la región anterior del antebrazo. La positividad de la prueba está determinada por un diámetro del habón de 2 mm o más. Habitualmente cuando la prueba coincide con la historia clínica el habón mide 4-6 mm. Estas pruebas se leen a los 15 minutos de ser aplicadas y hay que observar la triada de Lewis (pápula, eritema, y prurito).

Las biopsias obtenidas durante la panendoscopia y rectosigmoidoscopia constaron de 2 biopsias de esófago, 2 de estómago, 2 de duodeno y 2 de rectosigmoides y estas se enviaron en frascos de formol rotulados y separados por cada área tomada siendo revisadas por servicio de patología donde serán evaluadas para la búsqueda de eosinófilos o cambios que siguien el diagnóstico de APLV .

Para evaluar la presencia o no del ERGE se le realizará pHmetría intraesofágica de 24 horas para el cual se requerirá la hospitalización del paciente durante 24 horas en nuestro servicio. Para este procedimiento se calibra la sonda con punta de antimonio en el phmetro digytraper en los pH 7.0 y 1.0 y una vez calibrado, mediante la fórmula de Strobel se calcula la distancia a la que se introduce la sonda para que quede 3cm. por encima del hemidiafragma lo que corresponde al tercio distal del esófago y se corrobora su ubicación mediante toma de radiografía de tórax PA iniciándose el estudio posterior a la verificación de la localización adecuada.

Se realizará determinación de IgE total y Precipitinas, considerando a la primera positiva si se reporta mayor de y en el caso de Precipitinas se reportara como positiva o negativa.

Todos los pacientes dentro del estudio recibieron formula hidrolizada del suero de manera inicial o en su defecto seno materno con dieta de exclusión de

derivados lácteos a la madre, valorándose los primeros 15 días su respuesta, de no haber respuesta se cambia a un hidrolizado de caseína por 15 días mas y de no obtener respuesta clínica se instaura fórmula elemental para el manejo.

Primera consulta

Se recolectó información acerca de la historia clínica del paciente, incluso enfermedades pasadas y crónicas, enfermedades actuales, síntomas previos, tratamiento y medicaciones previas y actuales. Se realizó un examen físico completo (talla y peso en balanza electrónica calibrada) Se le programó cita para realización de una prueba de hidrogeniones en aire expirado y mediante este descartar o confirmar absorción deficiente de lactosa, si esta prueba es positiva se iniciará fórmula modificada en proteínas sin lactosa por 7 días, si no hay una respuesta adecuada a esta fórmula se considera diagnóstico de APLV y se le selecciona para el estudio.

Si los resultados de esta prueba fueron negativos de forma inmediata se le incluyó en el estudio y se indicaron los estudios complementarios de abordaje. Se realizó toma de BH, TP, TTP, IgE total, precipitinas para la leche de vaca. Se decidirá la hospitalización para la realización de SPT por el alergólogo del estudio y la pHmetría intraesofágica de 24 horas y se programa panendoscopia y rectosigmoidoscopia diagnóstica.

Segunda consulta

A los 7 días a los pacientes que tuvieron un test de hidrogeniones positivos para ver su respuesta al tratamiento con fórmula sin lactosa, si esta es inadecuada se incluyó al estudio como APLV e iniciamos estudios de abordaje. Para los seleccionados inmediatamente esta visita se realiza a los 7 días para corroborar toma de laboratorios y fechas de realización de pHmetría intraesofágica y panendoscopia y rectosigmoidoscopia diagnóstica

Tercera consulta

A los 7 días de la visita 1 (segunda semana). Se indica en esta la fórmula especial (hidrolizado extenso de proteínas del suero) y se ven los resultados de laboratorios e histopatología si se tienen en este momento.

Cuarta consulta y subsecuentes

Se hace un control de los signos de APLV a las 4 semanas de la visita 2, si hay mejoría en mínimo 50% de los signos clínicos encontrados en la evaluación inicial previos a la fórmula se continuará el mismo hidrolizado. Si por el contrario no hay mejoría en mínimo del 50% de los signos clínicos se

decidirá cambio de fórmula especial a un hidrolizado extenso de caseína. Posteriormente se dio seguimiento clínico cada mes, vigilando su sintomatología, así como el crecimiento ponderoestatural, en el momento en que se detectó detención de peso y/o talla en cualquier momento del seguimiento se realizó abordaje para descartar asociación de Acidosis tubular Renal.

9. - Tamaño de muestra

Se incluyeron 37 pacientes. Tamaño de muestra por conveniencia. El cálculo de la muestra es por conveniencia debido a los altos costos de estudios tales como prueba de parche. Se plantea así mismo hacer de manera inicial una prueba piloto para según los resultados iniciales, realizar el cálculo de la muestra y ajuste del mismo según la factibilidad del estudio y el servicio así como tener en cuenta las casuísticas de los estudios previos

10. - Análisis estadístico

Se realizará análisis univariado y bivariado para evaluar las variables sociodemográficas de interés, utilizándose SPSS para el cruce de las variables.

11. - Factibilidad

Se cuenta con infraestructura, kits, medios de obtención y medición de las variables. La población adscrita a nuestro hospital permite un número suficiente de pacientes.

12. - Aspectos éticos

De acuerdo al reglamento de la ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17 pagina 5, donde se enuncia la categoría de riesgo mayor al mínimo (que corresponde a nuestro estudio) del título Segundo” De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” El estudio cumple con los principios básicos de buenas prácticas clínicas de investigación en humanos de acuerdo con la declaración de Helsinki y la OMS. Se obtendrá la autorización por escrito para la participación en este estudio. Inciso 2(2,1-2,13)

13.-Resultados

El estudio incluyó un total de 37 pacientes con diagnóstico clínico de APLV, menores de 6 meses de edad a los que se les realizó determinación de precipitinas a la leche de vaca, determinación sérica de IgE, pHmetría intraesofágica de 24 horas, skin prick test y panendoscopia con rectosigmoidoscopia y toma de biopsias (esófago, estómago, duodeno y rectosigmoides).

Además a los pacientes que en cualquier momento de su seguimiento presentaran detención del crecimiento se les realizó abordaje para diagnosticar acidosis tubular renal y de corroborarse el diagnóstico se les inició manejo con citratos o bicarbonato vía oral.

Se encontraron los siguientes resultados:

Con relación al género se encontró que un 43.2% de la población de estudio perteneció al sexo masculino, predominando el sexo femenino con 56,7%.

En relación a la edad se encontró una media de un 3.39+/- 1.7 meses y el peso fue de 5.055 +/- 2,39.

El 40.5% de la población presentaron histopatología compatible con APLV, encontrándose que el rectosigmoides fue el sitio mas afectado en un 87% de los pacientes seguido el duodeno con 13%

Genero masculino	43.2%
Genero femenino	56,7%.
Edad	3.39*/- 1.7 meses.
Peso	5.055 +/- 2,39

El skin prick test se reporto positivo en 37.3% de los pacientes. Siendo el segundo método diagnóstico más sensible después de la histopatología.

Las precipitinas a leche de vaca se encontraron positivas en 10.8% solo un poco mas alto que la determinación de IgE total que se reportó en solo 8.1%.

La presencia de rectorragia se encontró en 29,7% de los pacientes en algún momento de su evolución.

También hicimos determinación de signos y síntomas asociados a APLV encontrando las siguientes frecuencias

Signos y síntomas Gastrointestinales

Regurgitaciones y/o vómitos:	97.2%
Irritabilidad:	89.1%
Distensión	83.7%
Disquezia	81%
Diarrea:	32.4%

Otros signos y síntomas

Broncoespasmo	18,9%
ALTE	5.4%
Cianosis	27%
Dermatitis atópica	29,7%
Acidosis tubular renal	32.4%

De acuerdo a respuesta al tratamiento

Hidrolizado del suero/Pecho materno	72.9%
Hidrolizado de caseína	21,6%
Dieta elemental.	5.4 %

Los pacientes que respondieron al tratamiento con hidrolizado del suero y/o dieta de exclusión materna correspondieron a un 72.9%

Pacientes que respondieron a un hidrolizado de caseína representan un 21,6% Y solo un 5.4 % de los pacientes requirieron alimentación con dieta elemental.

14.-Conclusiones:

Este estudio permite concluir datos muy importantes en cuanto a los métodos diagnósticos utilizados para el estudio y abordaje de APLV. Encontrando que de los métodos valorados la histopatología resulto ser el método mas frecuentemente asociado al diagnóstico de A.P.L.V.(40.5%)

Un dato importante encontrado en relación con los pacientes con histopatología compatible con APLV es que ser de género femenino (13/37) se relacionó con mayor frecuencia de datos histopatológicos compatibles con APLV en biopsias obtenidas comparadas con el género masculino (3/37).

Al comparar la presencia de rectorragia con los datos histopatológicos se evidenció que la presencia de rectorragia correlaciona en un 72.7% con la presencia de histopatología compatible con A.P.L.V (eosinófilos en recto).

Además que de los pacientes que no presentaron rectorragia solo 26% presento datos histopatológicos de APLV.

En relación con los datos histopatológicos encontramos que la gran mayoría de los pacientes que presentaron histopatología compatible con APLV, el sitio mas frecuentemente afectado fue rectosigmoides. (87%) Lo que permite sugerir que en caso de sospecha de APLV, la rectosigmoidoscopia con toma de biopsias ofrece mayor utilidad que la panendoscopia.

Otro dato que encontramos interesante que los pacientes con prick test positivo presentaron también histopatología compatible con APLV ,misma que se relacionó en un 64,3%

Llama la atención la frecuencia tan baja de pHmetrías positivas asociadas al diagnostico de APLV. A diferencia de lo publicado en la literatura mundial no se encontró relación entre niveles elevados de IgE, con la presencia de APLV, tampoco la positividad para las precipitinas para leche de vaca se relacionó con la presencia de APLV.

De los 37 pacientes estudiados solo se obtuvo 3 pHmetrías positivas lo que corresponde a 8% lo que contrasta con lo publicado en la literatura donde se habla de hasta un 40 a 60% de los pacientes con APLV.

Un dato importante encontrado en el estudio y que no era un objetivo del mismo es la asociación de APLV con acidosis tubular renal lo cual puede

correlacionar con el daño tubular secundario en este tipo de pacientes, el cual fue encontrado en 32% de nuestros pacientes

Un 29,7% de nuestra población estudiada presento además dermatitis atópica dato que corresponde con lo reportado en la literatura.

11. - Bibliografía

1. -Vanto T, Sinikka. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144:218-222
2. Kleinman RE. Food Sensitivity. In: American Academy of Pediatrics, editors. *Pediatric Nutrition Handbook*. Fifth edition. Library of Congress: USA 2004: 593-607
3. Guandalini S. Cow's milk allergy. In: Guandalini S. *Essential pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. McGraw Hill 2005: 175-192
4. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 221-229
5. Machteld M, Tiemessen MS. Cow's milk-specific T cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10 *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 932-939
6. Murch S. Food allergies. In: Guandalini S, editor. *Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition*. Taylor & Francis: London 2004: 319-346
7. Sánchez MP. Alergia a la proteína de leche de vaca. En: Velasco CA, editor. *Temas sobre Gastrohepatología y Nutrición Pediátrica*. Gastrohup Ltda. Editorial: Cali 2008: 115-130
8. Sabrá A. Diagnóstico clínico de alergia alimentaria. En: Velasco CA, editor. *Revisiones de temas sobre Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Gastrohup Ltda. Editorial: Cali 2008: 23-28
9. Barboza F. Aspectos clínicos de la alergia alimentaria. En: Velasco CA, editor. *Revisiones de temas sobre Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Gastrohup Ltda. Editorial: Cali 2008: 19-22
10. Seidman EG, Singer S. Alergia alimentar e gastroenteropatia eosinofílica. En: Targa C, De Carvalho E, Rodrigues L, editores. *Gastroenterologia e Hepatologia em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento*. Medsi: Rio de Janeiro 2003:153-160
11. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S87- S94
12. Host A, Halcken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life, *Allergy* 1990; 45:587-596

13. Sánchez MP, Cervantes R, Bacarreza D, Montijo E, Zárate F, Mata N, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de Enfermedades infecciosas en Pediatría* 2007; 21: 51-59
14. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972- 984
15. Ruitter B. Characterization of T cell epitopes in alpha s1- casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 303-310
16. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 3): S81-S83
17. Huang J, Walker WA. Food allergic enteropathy. In: Huang J, Walker WA, editors. *Review of pediatric gastroenterology disease and nutrition*. BC Decker Inc: Hamilton 2005: 145- 146
18. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S251-S257
19. Magazzú G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (Suppl): 65- 68
20. Sami B. Clinical expressions of food allergy. *Ann allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 3): 41-44
21. Lio PA. Atopic dermatitis and food allergies: true, true and related? *Arch Dis Child* 2007; 92: ep56-ep60
22. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902 – 908
23. Pabón MM, Ulloa C, Quintero OJ, Olmos CE. Alergia a la proteína de la leche de vaca en lactantes: manifestaciones gastrointestinales. En: Vera JF, Suárez MA, Briceño GD, editores. *Guías de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Basadas en la Evidencia*. Editorial Distribuna: Bogotá 2006: 395-406
24. Heine R, Donald JS, Cameron F, Chung Ch, Hill D, Catto-Smith AG. Esophagitis in distressed infants: Poor diagnostic agreement between esophageal pH monitoring and histopathological findings. *J Pediatr* 2002; 140: 14-19
25. Gold BD, Co J, Colletti RB. What outcome measures are needed to assess gastroesophageal reflux disease in children? What study design is appropriate? What new knowledge is needed? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37: S72-S75

26. Vandeplass Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour ph monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 834-840
27. Nielsen RG, Bindslev C, Kruse S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 383-391
28. Velasco CA, Valencia AG, Sánchez MP. Asociación entre síntomas digestivos y/o respiratorios y parámetros de la pHmetría intraesofágica ambulatoria de 24 horas en niños. *Rev Colombia Médica* 2006; 38: 14-18
29. Velasco CA, Pérez ML, Sánchez MP. pHmeter in children with gastroesophageal reflux disease and otolaryngology symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: E17 (Abstract)
30. Hu W, Grbich C, Kemp A. Parental food allergy information needs: a qualitative study. *Arch Dis Child* 2007; 92: 771-775
31. Cleghorn G. Esofagitis eosinofílica. En: Velasco CA, Rodríguez Rodríguez J, editores. *Tópicos pediátricos en gastroenterología, hepatología y nutrición*. Gastrohup Ltda. Editorial: Cali 2008: 49-58
32. Belkind J. Alergia y estreñimiento. *Rev Gastrohup* 2006; 8 (Supl 1): 18-22
33. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399-404
34. Canani RB, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. *Curr Op Pediatr* 2008, 20: 584–589
35. Verstege A. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220-1226
36. García-Ara C. Cow's milk specific immunoglobulin IgE levels as predictors of clinical reactivity in the follow up of cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 866- 870
37. Donatone JO. Imágenes en endoscopia digestiva. Velasco CA, editor. *Enfermedades digestivas en niños*. Segunda edición. Programa Editorial Universidad del Valle: Cali 2006: 639-648
38. Gershman G, Ament M. Diagnostic upper endoscopy technique In: Gershman G, Ament M, editors. *Practical pediatric gastrointestinal endoscopy*. Blackwell Publishing: Oxford 2007: 60-101

39. Gershman G, Ament M. Pediatric colonoscopy. In: Gershman G, Ament M, editors. Practical pediatric gastrointestinal endoscopy. Blackwell Publishing: Oxford 2007: 132-170
40. Seidman EG, Guilhen AM, Dirks MH. Wireless capsule endoscopy. In: Winter HS, Murphy MS, Mougnot JF, Cadranet, editors. Pediatric gastrointestinal endoscopy. Textbook and atlas. BC Decker Inc: Hamilton 2006: 97-102
41. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin 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: 16-22
42. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 923-929
43. Soury D, Barratt G, Ah-Leung S, Legrand P, Chacun H, onchel G. Skin localization of cow's milk proteins delivered by a new ready to use atopy patch test. *Pharmaceutical Research* 2005; 22: 1530-1536
44. Ruiter B. Characterization of T cell epitopes in alpha s1- casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 303-310
45. Shreffler W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 226-233
46. Garcia-Careaga M, Kerner JÁ. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Practice* 2005; 20: 526-535
47. Assa'ad A, Sutton S. Allergy and immunological disorders in children. In: Ekvall SW, Ekvall VK, editors. Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders Prevention, assessment, and treatment. Second edition. Oxford University Press: Oxford 2005: 208-214
48. Jarvinen KM. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000; 48: 457-462
49. Román E, Cilleruelo ML. Modificaciones de las formulas infantiles para lactantes: preparados especiales. *Rev Gastrohnut* 2007; 9 (Supl 1): 21-27
50. Kuipers EJ, Meuwissen SGM. The efficacy and safety of long-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 795-798

51. Ramírez JA, García M. Fórmulas a base de proteínas hidrolizadas. En: Manual de Fórmulas Lácteas, sustitutos y complementos nutricionales usados en pediatría. Tercera edición 2007: 1-94
52. Bishop J, Furman M, Thomson M. Omeprazole for gastroesophageal reflux disease in the first 2 years of life: A dose-finding study with dual-channel pH monitoring. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45: 50-55
53. García CA, Fangundes U. Alergia a alimentos. En: Velasco CA, editor. Enfermedades digestivas en niños. Segunda edición. Programa Editorial Universidad del Valle: Cali 2006: 469-474
54. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy.[see comment]. J Allergy Clin Immunol 2004;114:131-136

12.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	TIEMPO	FECHAS
Planteamiento de problema	Un mes	Mayo 2006
Revisión de la literatura	Siete meses	Junio a Diciembre 2006
Elaboración del protocolo	Ocho meses	Enero a agosto de 2007
Revisión del grupo académico	15 días	Septiembre 2007
Revisión del comité de investigación	Dos meses	Octubre-Noviembre 2007
Revisión comité de ética	Un mes	Dic 2007 .-Enero 2008
Captación de datos	24 meses	Enero 2008 enero 2010
Análisis estadístico		Febrero 2010
Informe definitivo		Febrero 2010
Publicación	2 meses	Marzo-abril 2010