



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INTERVENCIONES MÉDICAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA DE ALERGIA A LA  
PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

TESIS

Para obtener el título en la especialidad de:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ERANDI JOSEFINA MATA VÁZQUEZ

TUTOR DE TESIS

DR. JAIME DEL RÍO CHIVARDI

MEXICO DF., FEBRERO 2016





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.

HOJA DE FIRMAS

---

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez



---

Dr. Jaime Del Río Chivardi

Médico Adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

TUTOR DE TESIS

“Nunca consideres el estudio como una obligación  
Sino como una oportunidad envidiable para aprender”.

## DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a las personas más importantes en mi vida que son mis padres y mis hermanos los cuales me han brindado su apoyo incondicional, han creído en mi y han estado conmigo siempre; a toda mi familia, mis amigos y mis profesores, a quienes más que maestros considero mis amigos, los amigos que me han acompañado en el camino tan hermoso del aprendizaje, quienes me han enseñado como caminar por él, disfrutando y deleitando del placer de adquirir conocimiento que me permita ser un ser humano de utilidad para mí y para la sociedad. Y por supuesto a mi asesor de tesis quien me guío en esta ardua tarea académica indispensable en el ejercicio profesional de todo médico, que es la investigación y la generación de conocimiento en el área médica que nos permita brindar siempre una mejor atención de la salud.

## ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN.....	1
2. DEDICATORIAS.....	4
3. ÍNDICE.....	5
4. RESUMEN.....	6
5. INTRODUCCIÓN.....	7
6. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	8
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
8. PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.....	24
9. JUSTIFICACIÓN.....	24
10. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS.....	24
11. HIPOTESIS.....	24
12. MÉTODOS.....	25
13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
14. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	27
15. RESULTADOS.....	29
16. DISCUSIÓN.....	35
17. CONCLUSIÓN .....	38
18. LIMITACION DEL ESTUDIO.....	39
19. CRONOGRAMA.....	40
20. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	41

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La alergia a la proteína de la leche de vaca, es la alergia alimentaria más frecuente en pacientes pediátricos debido a que las proteínas de leche de vaca se encuentran entre los primeros antígenos con los que el niño tiene contacto; habitualmente es el primer antígeno no homólogo que el niño recibe en cantidades importantes. Denominamos alergia a proteínas de leche de vaca a todos aquellos cuadros clínicos de mecanismo inmunológico comprobado. Debe existir una relación directa entre la ingestión de las proteínas de leche de vaca y la aparición de los síntomas, y los mecanismos inmunológicos deben estar involucrados en la reacción.

**OBJETIVOS:** Describir que tipo de intervenciones se realizan en los pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca. Determinar si las acciones realizadas por el personal de salud en los pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca están apegadas a las normas internacionales para el manejo de estos pacientes.

**MÉTODOS:** Se trata de un estudio retrospectivo, analítico, descriptivo. Se consultaron los expedientes de los pacientes valorados en la consulta externa de los departamentos de Gastroenterología y nutrición y alergias e inmunología clínica por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el periodo comprendido de Enero 2008 a Diciembre del 2014. Que presenten en su expediente pruebas cutáneas y/o IgE específicas. Se registraron los datos epidemiológicos y clínicos, y se procesaron con el programa estadístico SPSS v15.00; se realizaron frecuencias y proporciones para variables nominales y se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 71 pacientes de los cuales 33 fueron femeninos y 38 masculinos, de los antecedentes familiares 7% con asma, 12.5% con rinitis, tabaquismo positivo en 21%, y 28% convivencia positiva con mascotas. La edad promedio de sospecha diagnóstica de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) fue 8.7 meses de edad. De la alimentación durante el primer año de vida el 38% recibió seno materno exclusivo, 19% alimentación mixta y 43% sólo fórmula de inicio. La edad de ablactación fue en promedio a los 6.5 meses. Los síntomas clínicos sugestivos de APLV fueron gastrointestinales en 63%, 31% respiratorios y 25% cutáneos. El cambio de leche fue la intervención médica realizada en pacientes con sospecha de APLV, administrando deslactosada a 36 pacientes, fórmula de soya a 11 pacientes, fórmula antireflujo a 6 pacientes, fórmula hipoalergénica a 3 pacientes, fórmula extensamente hidrolizada a 65 pacientes y aminoacídica 24 pacientes. Se corroboró sensibilización a PLV en 63 pacientes con pruebas cutáneas y en 18 con IgE específica, la dieta de eliminación se realizó en todos los pacientes y solo se realizó prueba de reto en 21% de las cuales fue positiva en 15 casos (21%).

**CONCLUSIONES:** En México no existen cifras exactas acerca de la prevalencia de la APLV y menos aún de las intervenciones médicas que se realizan en los pacientes con sospecha de este padecimiento. Y de nuestro estudio podemos concluir que en los pacientes con sospecha de APLV se realiza dentro del abordaje y manejo médico, uso y cambio de fórmulas, que no se apegan a las recomendaciones internacionales para esta patología.

## INTRODUCCION

Durante el siglo pasado se produjo un cambio en los patrones de enfermedad de las sociedades occidentales, con un aumento de las alergias y condiciones autoinmunes en paralelo a la disminución de las patologías infecciosas.<sup>1</sup> En población pediátrica se describe que el asma ha aumentado hasta 160% y la dermatitis atópica se ha duplicado o triplicado,<sup>2</sup> mientras que en la última década la alergia al maní se ha duplicado, así, definir quienes y como se deben tratar estos cuadros hoy en día es un problema significativo en salud.<sup>3</sup>

El número de alérgenos relevantes en la infancia ha aumentado considerablemente, sin embargo, la leche continúa siendo el principal alérgeno en contacto con los lactantes pequeños y así, la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) representa el principal cuadro alérgico diagnosticado tempranamente en la vida.<sup>5,6.</sup>

La prevalencia de hipersensibilidad a alimentos es máxima en los primeros años de vida, afecta entre 6-8% de los menores 3 años y luego disminuye durante la primera década de la vida del 1 al 3%. La frecuencia descrita en la población adulta varía entre 2-8% de la población. Dependiendo de los países estudiados y de las metodologías utilizadas<sup>7-10</sup>. El aspecto metodológico es relevante porque determina variaciones en los resultados, produciendo un rango que va desde la percepción personal (que sobreestima el diagnóstico) obtenida en grandes grupos de población hasta los casos diagnosticados con exámenes de laboratorio y pruebas diagnósticas de desafío en doble ciego que aportan frecuencias reales de diagnóstico, pero tienen la limitación de no estar disponibles en todas partes y ser aplicable a casos, y no a grupos más extensos.

Se han descrito numerosos factores de riesgo que aparecen asociados a la aparición de alergia, entre los que incluyen sexo, habitar en sectores rurales o urbanos, edad gestacional, historia familiar de eczema atópico, nacimiento por cesárea, alimentación con fórmula en contraposición al amamantamiento natural, vacunación con BCG.<sup>11</sup>



## ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

Se estima que alrededor de 11-26 millones de la población europea sufre de alergia alimentaria. Si esta prevalencia es proyectada a nivel mundial, se calcula que alrededor de 220-520 millones de personas presentan una alergia alimentaria.<sup>6</sup>

En general, la alergia alimentaria es más frecuente en la población pediátrica, que en la adulta. Las alergias alimentarias son una causa particular de preocupación en niños, se estima que la incidencia es más grande en lactantes (5-8%) más que en adultos (1-2%).

Durante las últimas 2 décadas la alergia alimentaria ha llegado a ser una alteración de salud pública importante, afectando a ambos niños y adultos. La severidad y frecuencia de la alergia alimentaria son problemas crecientes y una causa de alteración en la calidad de vida.

La alergia a la proteína de la leche de vaca, es la alergia alimentaria más frecuente en pacientes pediátricos, presentando variaciones de país en país en rangos que van de 13,8% en Grecia a 52.3% en Finlandia.<sup>6</sup> afectando del 2-3% de los niños de menos de 1 año de edad. El estudio RedAll pan-Europeo estima a la leche como el alimento más frecuentemente reportado en niños (38.5% de los reportes) y el segundo en adultos (26.2%), de acuerdo al metaanálisis de Rona indica que la leche es el alimento mayormente reportado en estudios de reto, seguidos por el huevo y el pescado.<sup>9</sup>

Las proteínas de leche de vaca se encuentran entre los primeros antígenos con los que el niño tiene contacto; habitualmente es el primer antígeno no homólogo que el niño recibe en cantidades importantes. Denominamos alergia a proteínas de leche de vaca a todos aquellos cuadros clínicos de mecanismo inmunológico comprobado. Debe existir una relación directa entre la ingestión de las proteínas de leche de vaca y la aparición de los síntomas, y los mecanismos inmunológicos deben estar involucrados en la reacción.

La leche puede dar origen a varios tipos de hipersensibilidad, usualmente clasificadas como alergia a la leche o intolerancia a la leche. Los mecanismos de intolerancia a la leche no son mediados por anticuerpos IgE y la intolerancia ha sido culpada de la funcionalidad y deficiencia de una enzima específica, la deficiencia de beta-galactosidasa (lactasa). En la alergia mediada por IgE, los anticuerpos circulantes reconocen regiones moleculares específicas en la superficie del antígeno (epitopos), los cuales son clasificados de acuerdo a su especie como secuencia de aminoácidos, (epitopos secuenciales) o el plegamiento y

configuración (epitopos conformacionales). Sin embargo la alergia a la leche de vaca puede ser mediada ya sea por anticuerpos, mediada por células; ocasionalmente ambos mecanismos están involucrados. La alergia a la leche de vaca puede estar mediada por cualquiera de los cuatro mecanismos básicos de reacciones inmunológicas, como subrayó Gell y Coombs:

- Hipersensibilidad tipo I (inmediata): está mediada por anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) dirigidos frente a antígenos específicos (alérgenos).
- Hipersensibilidad tipo II (reacciones citotóxicas) antígeno anticuerpo, que llevan a la muerte celular.
- Hipersensibilidad tipo III (reacciones tipo Arthus)
- Hipersensibilidad tipo IV (retardada) reacciones mediadas por células T.

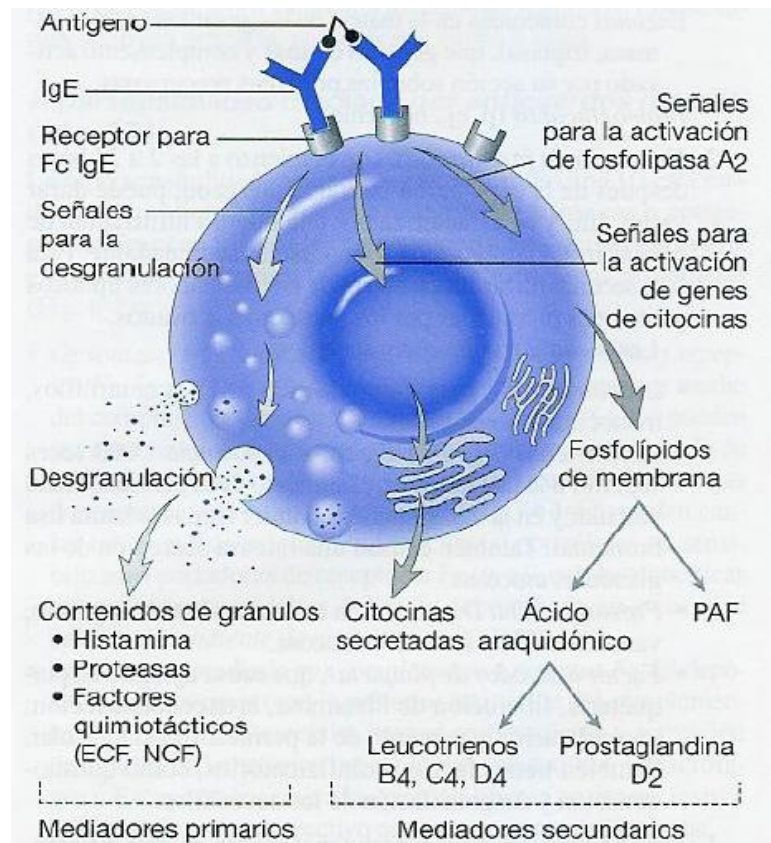
Las reacciones tipo I son las mejor caracterizadas y representan las reacciones alérgicas inmediatas clásicas. La síntesis de anticuerpo IgE requiere la inducción de las células TCD4+ colaboradoras de tipo TH2; estas células de tipo TH2 producen múltiples citocinas que contribuyen a diversos aspectos de las respuestas de hipersensibilidad de tipo I.<sup>11</sup> En particular, la interleucina 4(IL-4) producida por las células TH2 es esencial para la síntesis de IgE; IL-3, IL-5, y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) promueven la producción y supervivencia de los eosinófilos, células efectoras importantes en las respuestas de hipersensibilidad tipo I. Los anticuerpos IgE sintetizados en respuesta a la exposición previa a alérgenos se hallan habitualmente ligados a las células cebadas y basófilos por medio de receptores FC de superficie específicos. En la reexposición, el alérgeno se une y entrecruza con la IgE de los mastocitos y da lugar a:

- Liberación (degranulación) de vesículas preformadas que contienen mediadores primarios.
- Síntesis de novo y liberación de mediadores secundarios.

La degranulación de los mastocitos y los basófilos también puede ser desencadenada por una variedad de otros estímulos físicos y químicos (dando respuestas similares a las producidas por alérgenos):

- Fragmentos C3a y C5a del complemento (anafilatoxinas)
- Ciertos medicamentos (codeína, morfina adenosina)
- Melitina (en el veneno de abeja)
- Luz solar
- Traumatismo
- Calor o frío.

**Figura 1 fisiopatología de la alergia mediada por IgE**



En la hipersensibilidad de tipo I se observan de modo característico dos fases:

1. Una respuesta inicial (rápida) que se manifiesta en el transcurso de 5 a 30 minutos de exposición al alérgeno, con resolución en 30 minutos. Los mediadores primarios de los mastocitos que inducen una respuesta rápida inicial incluyen:

- a. Aminas biogénicas (p. ej. Histamina), que causan contracción de la musculatura lisa bronquial, aumento de la permeabilidad y dilatación vascular, y aumento de la secreción de las glándulas mucosas.
  - b. Mediadores quimiotácticos (p.ej. factores quimio tácticos de eosinófilos y factores quimiotácticos de neutrófilos)
  - c. Enzimas contenidas en la matriz de los gránulos (p. ej. Quimasa, triptasa) que generan cininas y complemento activado por su acción sobre las proteínas precursoras.
  - d. Proteoglicanos (p. ej. Heparina)
2. Una segunda fase (tardía), con comienzo de 2-24hrs después de la exposición inicial al alérgeno; puede durar varios días y se caracteriza por una intensa infiltración de células inflamatorias, con lesión tisular acompañante. Esta fase secundaria tardía está dirigida por mediadores lipídicos y citocinas producidas por los mastocitos activados.

Los mediadores lipídicos incluyen:

- Leucotrienos B4 muy quimiotácticos para los neutrófilos, monocitos y eosinófilos.
- Leucotrienos C4, D4 y E4 con una potencia 1000 veces superior a la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y en la capacidad de contraer la musculatura lisa bronquial. También causan una intensa secreción de las glándulas mucosas.
- Prostaglandina D2 que causa un intenso broncoespasmo, vasodilatación y secreción mucosa.
- Factor activador de plaquetas, que causa agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoconstricción, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, también tienen efectos proinflamatorios, como quimioatracción y degranulación de los neutrófilos.

Los mediadores citocínicos reclutan y activan células inflamatorias; estas citocinas incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), interleucinas (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6), GM-CSF, y quimiocinas (proteínas quimioatrayentes). El TNF-a es en particular una poderosa citocina proinflamatoria que recluta y activa muchas células inflamatorias adicionales. Las células inflamatorias reclutadas también liberan citocinas, y las células epiteliales activadas por el TNF-a secretan quimiocinas (p. ej. Eotaxina), que reclutan

eosinófilos. Los eosinófilos son particularmente importantes en la respuesta de la fase tardía; causan lesión tisular al liberar la proteína básica mayor y la proteína catiónica eosinofílica.

La supresión de las respuestas inmunes adversas a antígenos alimentarios no dañinos es denominada tolerancia oral. Las proteínas de la leche son normalmente degradadas mediante ácidos gástricos y enzimas digestivas lumbales. Los mecanismos exactos involucrados en el desarrollo de la tolerancia oral no están claro. Los mecanismos inmunológicos primarios incluyen deleción, anergia, deleción y supresión de las células T. El balance entre la tolerancia y alergia depende de varios factores, incluyendo: <sup>6,12</sup>.

- a. Factores genéticos.
- b. Naturaleza y dosis de los antígenos.
- c. Frecuencia de administración.
- d. Edad de la primera exposición al antígeno.
- e. Estatus inmunológico del huésped.
- f. Trasmisión de antígenos por la leche materna.

La adquisición de la tolerancia a la leche es vista como una respuesta inmune cebada por TH1 (células T helper). Después de la exposición de la mucosa intestinal a los antígenos de la leche de vaca, las células presentadoras de antígenos (APCs) interactúan con células subepiteliales T y linfocitos B. El reconocimiento de los antígenos, mediante los receptores de las células T (TCR) involucra las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)<sup>13</sup>. Células T y B activadas en los ganglios linfáticos migran a través del sistema linfático, y después a través de la circulación a varios órganos blanco, incluyendo el tracto gastrointestinal, respiratorio o piel. Si la tolerancia no es alcanzada, las células T y B serán activadas y darán origen a una reacción inflamatoria en el órgano blanco, resultando en las manifestaciones clínicas de la alergia a la leche de vaca.

El sistema inmune innato tiene la habilidad de modular las respuestas inmunes adaptativas a las proteínas alimentarias. En este proceso, las células dentríticas y los receptores Toll Like (TLR) juegan un papel central. La microbiota intestinal ha mostrado ejercer diverso efectos en los TLRs y las respuestas reguladas por células T. TLR pueden reconocer patrones moleculares asociados a patógenos específicos. Los mecanismos mediante los cuales los TLRs influyen en las respuestas de Treg, no son completamente entendidos. Tres promueven la tolerancia a los antígenos de la leche a través de la producción de

citocinas tolerogénicas, incluyendo interleucinas IL-10 y factor transformador de crecimiento B (TGF- $\beta$ ).

Se cree que la alergia a la leche de vaca es resultado tanto de la falla al desarrollo normal de procesos tolerogénicos, o de su fracaso tardío. En el caso de alergia a la leche de vaca mediada por IgE, la activación de TH2 específicos, conduce a la producción de IgE específica.

La leche de vaca contiene varias proteínas que pueden cada una en principio provocar una reacción alérgica en un individuo sensibilizado, algunas de estas proteínas son consideradas alérgenos mayores, algunos menores, mientras que otros raramente o nunca han sido asociados con reportes de reacciones clínicas. Las fracciones de la caseína forman el 80% del total de las proteínas de la leche de vaca mientras alfa s1 y beta-caseína forman el 70% de esta fracción. Las proteínas del suero son menos abundantes, y la beta lactoglobulina forma el 50% de esta fracción. Debido a que la beta-lactoglobulina no está presente en la leche humana esta proteína fue considerada previamente como el alérgeno más importante de la leche de vaca.

La Alfa-Lactoalbúmina (ALA) es una perteneciente a la superfamilia de lisozimas. Esta es una subunidad regulatoria de lactosa sintasa y es capaz de modificar el sustrato específico de la galactosil-transferasa en la glándula mamaria, haciendo de la glucosa un buen sustrato aceptor. La ALA está formada por 123 aminoácidos, su peso molecular es de 14.2 kDa y está involucrada en 0-80% de las alergias a la leche vaca en adultos y en 75% de los niños alérgicos a la leche de vaca<sup>6</sup>.

La Beta-Lactoglobulina (BLG) es la proteína más abundante del suero de la leche de vaca; esto ocurre en muchas otras especies de mamíferos pero no está presente en la leche humana. La BLG pertenece a la familia de alérgenos lipocalina y es sintetizada por la glándula mamaria. Su función es desconocida, aunque puede estar involucrada en el transporte de retinol, con el cual está realmente unido. Dentro de sus características bioquímicas: presenta un grupo disulfuro interno, y un grupo -SH libre, 162 aminoácidos peso molecular 18.3kDa, está involucrada en el 13-76% de las alergias a la leche de vaca en adultos y en el 73.7% de las alergias pediátricas a la leche de vaca.

Albumina sérica bovina (BSA) es la principal proteína del suero. Esta se puede unir al agua, ácidos grasos, hormonas, bilirrubina, fármacos, Ca<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, y Na<sup>+</sup>. Su principal función es la regulación de la presión osmótica coloidal en la sangre. La estructura terciaria de la BSA es estable, y su conformación dibimensional está bien documentada. Sus características bioquímicas: 583 aminoácidos, peso molecular 67 kDa, involucrado en el 62.5% de la alergia pediátrica a la leche de vaca.

Las inmunoglobulinas bovinas están presentes en la sangre, tejidos, fluidos, y secreciones tales como la leche. La IgG bovina raramente causa síntomas clínicos en alergia a la leche de vaca.

Caseínas, la mayoría de las caseínas se agregan como partículas coloidales (micelas de caseínas) y su función biológica es transportar fosfato de calcio al mamífero recién nacido. Más del 90% del calcio contenido en la leche descremada está incluido en las micelas de caseína. Las caseínas consisten en 4 diferentes proteínas (alfa s<sub>1</sub>, alfa s<sub>2</sub>, beta y kappa) con poca homología secuencial. Una característica de todas las caseínas es su baja solubilidad en pH 4.6, otra característica común es que las caseínas son proteínas conjugadas, la mayoría con grupos de fosfatos esterificados. Las caseínas no contienen enlaces disulfuro. A pesar de la pobre homología de secuencia entre las proteínas de la fracción de caseína, la polisensibilización a muchas caseínas es frecuentemente observada; esto puede ser debido a la sensibilización cruzada a través de epitopos compartidos o relacionados de forma cercana. Los pacientes están casi siempre sensibilizados a caseínas alfa (100%) y kappa (91.7%).

Reacción cruzada entre las proteínas de diferentes especies animales. La reacción cruzada ocurre cuando 2 proteínas comparen parte de su secuencia de aminoácidos (por lo menos, la secuencia que contiene el dominio epitópico) o cuando la conformación tridimensional hace 2 moléculas similares en capacidad de unión a anticuerpos específicos. En general la reactividad cruzada entre proteínas mamíferas refleja las relaciones filogenéticas entre especies animales y proteínas evolucionarias conservadas que son frecuentemente reactivas cruzadas.

La estructura tridimensional de la mayoría de las proteínas antigénicas es desconocida, aún donde la secuencia de aminoácidos ha sido identificada de forma precisa, porque la conformación no es inmutable pero está influenciada por el medio ambiente. Este

problema es aún más significativo para las proteínas de la leche ya que su organización es compleja y la presencia de micelas en caseínas hace su investigación difícil.

Las proteínas alimentarias son digeridas por enzimas gastrointestinales, se cree de forma general que las proteínas resistentes a proteólisis son los alérgenos más poderosos. Sin embargo, se ha demostrado que no hay una relación clara entre la digestibilidad in vitro y la alergenicidad a la proteína. Se piensa que las caseínas son más digeribles, pero ellas se coagulan en un medio ácido (en pH gástrico). La acidificación incrementa la solubilidad de minerales, de esta forma el calcio y el fósforo contenido en las micelas gradualmente llegan a ser solubles en la fase acuosa. Sin embargo la correlación entre la solubilidad en agua y la digestibilidad no es lineal. Las caseínas son digeridas más rápido que las proteínas del suero mediante las enzimas alimentarias más comunes (por ejemplo pepsina, tripsina y termolisina).

La leche de vaca es comercializada después de que ha sido sometida a procesos tecnológicos, usualmente pasteurización, la cual reduce la carga potencial de patógenos (70-80° C por 15-20 seg). El proceso de Temperatura ultra-alta con calentamiento alto (arriba de 100° C por pocos segundos), evaporación para la producción de formula infantil adicionada. (Mezclada en seco o proceso de mezclado húmedo, con spray) no tiene o tiene un menor efecto en el potencial antigénico/alergénico de las proteínas de la leche de vaca. La ebullición de la leche por 10 minutos reduce la respuesta de las pruebas cutáneas, en pacientes quienes reaccionan a la albúmina sérica bovina y beta-lactoglobulina, mientras que el diámetro de la roncha permanece del mismo diámetro en aquellos sensibilizados a caseína. Estudios comparativos no muestran diferencia en la antigenicidad entre leches crudas y cocidas, sin embargo y en algunos casos la agregación de una nueva proteína la capacidad de unirse a una IgE ha sido demostrada. Después de calentar la BSA a 100o C por 10 min, incrementan las formas diméricas, triméricas y poliméricas y todas mantienen sus propiedades de unión a IgE. La persistencia de la antigenicidad en leche tratada con calor está clínicamente confirmada mediante el hecho de que algunos niños desarrollan alergia a la leche de vaca después de la ingestión de leche tratada con calor. Más aún, los procesos de calentamiento pueden solo modificar los epitopos conformacionales, los cuales podrían perder su capacidad de unión a anticuerpos IgE específicos, mientras los epitopos secuenciales mantienen su potencial alergénico aún después del calentamiento.<sup>15</sup> las proteínas de la leche contienen ambos tipos de epitopos y aún se piensa en que una leve reducción de la antigenicidad puede ser observada con las proteínas del suero, alteraciones



insignificantes en las propiedades de unión son reportadas con las caseínas. Para complicar el cuadro, el calentamiento vigoroso (como tales usados para ciertos procesos de esterilización 121° C por 20 min) pero también los procesos menos drásticos de pasteurización, se ha mostrado que mejoran algunas características alergénicas.

Fórmulas hipoalergénicas pueden ser preparadas mediante hidrólisis y otros procesos, tales como tratamiento mediante calor, ultrafiltración y aplicación de alta presión. Se han hecho intentos para clasificar las fórmulas en productos parciales y extensamente hidrolizados de acuerdo al grado de fragmentación de la proteína, pero no hay acuerdo en los criterios en los cuales la basar esta clasificación, sin embargo las fórmulas hidrolizadas han probado hasta ahora ser una fuente útil y ampliamente utilizada para lactantes que sufren de alergia a la leche de vaca. Debido a que las proteínas no digeridas pueden estar aún presentes como residuo de la proteólisis, es necesario un proceso más avanzado en combinación con altas presiones. Otros intentos de eliminar la alergenicidad involucra el uso de proteólisis combinada con alta presión. Diferentes autores han mostrado un incremento en la fragmentación de BLG si la proteólisis ocurre después o durante la aplicación de alta presión.

## **HISTORIA CLÍNICA Y SÍNTOMAS**

Los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca pueden presentar una amplia variedad de síntomas, por lo que es de gran importancia una historia clínica completa para llegar al diagnóstico correcto; es importante determinar la cantidad, y forma de consumo de la leche, los tipos y el tiempo de presentación de los síntomas, el tiempo de resolución de los mismos y si los síntomas han ocurrido previamente.

Las manifestaciones de APLV son heterogéneas, por lo que la la historia clínica es esencial para alcanzar el diagnóstico.<sup>14</sup>

Hay condiciones, tales como síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, en los cuales algunos síntomas pueden inducir la sospecha de reacciones a la leche.

Las reacciones gastrointestinales incluyen síntomas de la boca al intestino bajo, después de la ingestión de la leche, síntomas inmediatos similares al síndrome de la alergia oral

pueden ocurrir incluyendo glositis, prurito oral edema de lengua, opresión en la garganta, síntomas inmediatos involucran el estomago y el tracto gastrointestinal alto, con nauseas, vómito, cólico abdominal, mientras que los síntomas que ocurren en el tracto intestinal bajo incluyen dolor abdominal, diarrea y ocasionalmente heces sanguinolentas.

Las reacciones cutáneas son las más comunes debidas a la alergia a la proteína de la leche de vaca y el síntoma más frecuente es la urticaria. Sin embargo los síntomas cutáneos también pueden incluir rash maculopapular generalizado, eritema y angioedema, los síntomas pueden originarse debido a la ingestión o contacto con las proteínas de la leche en la piel.<sup>6,15.</sup>

Los síntomas respiratorios secundarios a la alergia a la proteína de la leche de vaca raramente ocurren de forma aislada, pero los síntomas de la vía aérea superior, como prurito nasal y congestión, rinorrea, estornudos, ocurren en el 70% de los niños a quienes se les realiza reto oral a la leche. Los síntomas respiratorios bajos, por ejemplo estornudos, disnea y opresión torácica, son menos comunes pero son más serios y responsables de malos resultados y reacciones fatales. Más del 60% de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca y dermatitis atópica desarrollará alergia respiratoria y asma.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de alergia a la leche de vaca inicia con la sospecha y termina con un reto oral llevado a cabo bajo la supervisión de un especialista. Si el paciente reporta reacciones a la leche, una historia clínica específica puede facilitar el diagnóstico. Las herramientas diagnósticas incluyen<sup>6</sup>:

- a. Un periodo de eliminación, seguido por horario de reintroducción.
- b. El uso de diarios de síntomas asociados a la ingestión de leche.
- c. Pruebas cutáneas.
- d. Evaluación sérica de IgE específica.
- e. Pruebas de reto oral.

Como en todas las áreas de la medicina, los diagnósticos comienzan con una sospecha. Si el paciente reporta reacciones a la leche, una historia clínica precisa puede aclarar muchos aspectos del diagnóstico. Algunos aspectos importantes en la historia son:

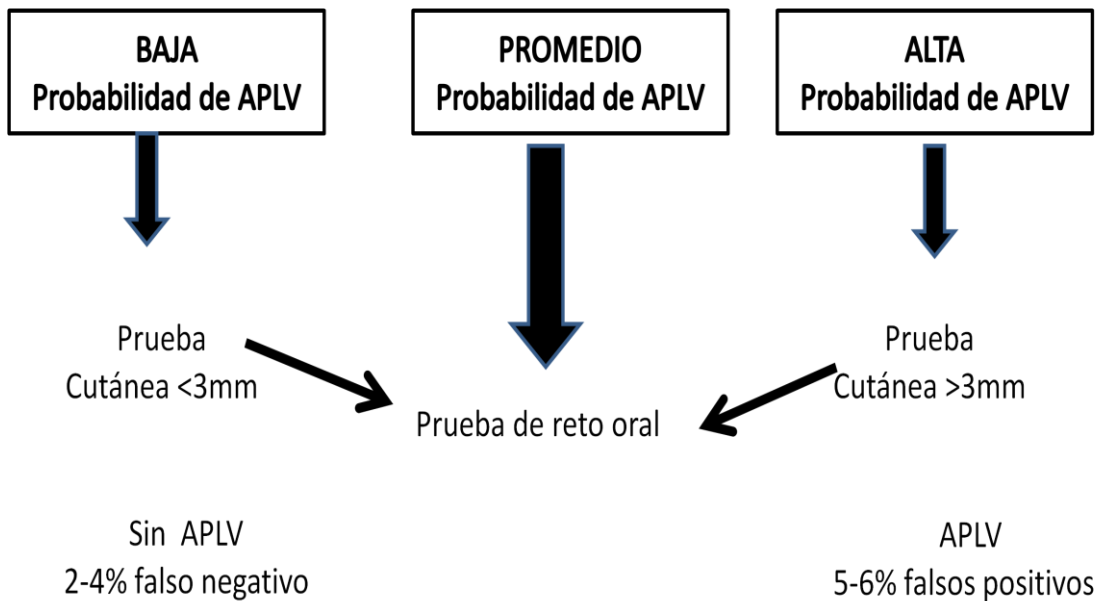
- Edad de inicio
- Naturaleza de los síntomas
- Frecuencia de la manifestación
- Tiempo entre la ingestión y el inicio de los síntomas.
- Cantidad de leche necesaria para provocar los síntomas
- Método de preparación de la leche
- Reproducibilidad de la reacción
- Intervalo de tiempo desde la última reacción.
- Influencia de factores externos en la manifestación (por ejemplo ejercicio, cambios hormonales, estrés emocional).
- Registros de crecimiento
- Detalles de la ablactación temprana (duración de la alimentación al seno materno, tipo de las fórmulas lácteas, introducción de alimentos sólidos)
- Efecto de las dietas de eliminación (soya, fórmulas terapéuticas, dieta de la madre durante la lactancia)
- Intervenciones terapéuticas.

## PRUEBAS CUTANEAS

En pacientes con alta probabilidad de alergia a la proteína de la leche de vaca el valor de corte es diámetro de la roncha  $>3\text{mm}$  y puede ayudar a evitar la prueba de reto en 49-70% de los pacientes, el beneficio debe ser valorado ya que puede haber pacientes clasificados como falsos positivos en un 5-6%.

En pacientes con baja posibilidad de alergia a la proteína a la leche de vaca, las pruebas cutáneas con valor de corte  $>3\text{mm}$  evitan las pruebas de reto en 67-72%, pero con un riesgo de falsos negativos en 2-4%.

**FIGURA 2. PRUEBAS CUTANEAS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ALERGIA A LA PROTEINA DE LA LECHE DE VACA.**

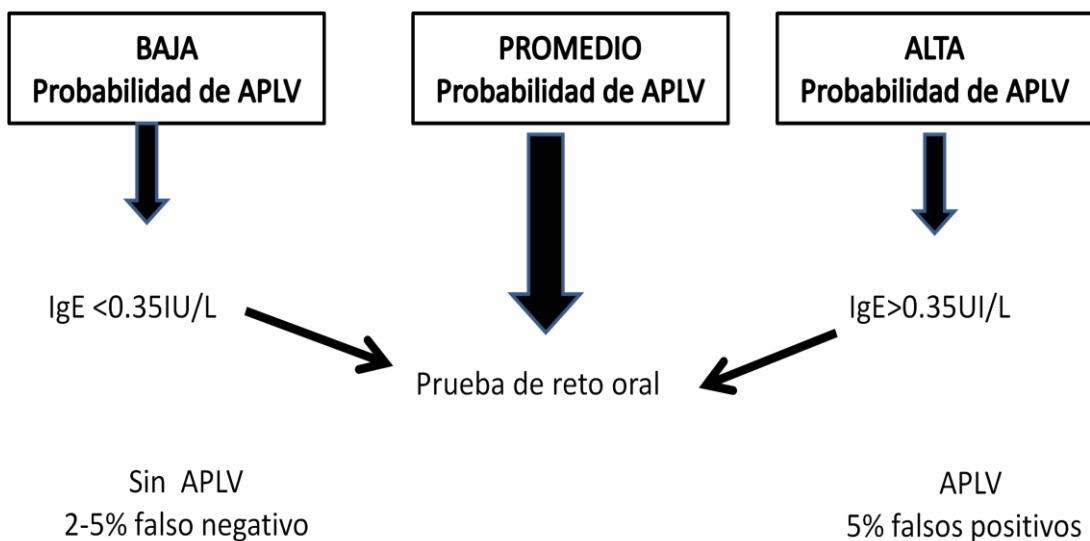


APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

Adaptado de Fiocchi *et al. Italian Journal of Pediatrics* 2011 **37**:53

En pacientes con dermatografismo o dermatitis atópica a los cuales no es posible efectuar pruebas cutáneas, es imprescindible realizar la determinación de IgE específica para su diagnóstico. Valores superiores a 0.35 UI/L de IgE específica tienen una sensibilidad del 60-95% y especificidad del 30-95% y valor predictivo positivo de 95%, por lo que puede obviarse la prueba de provocación.<sup>16-17.</sup>

**FIGURA 3. IgE ESPECIFICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA.**



IgE: inmunoglobulina E. APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

Adaptado de Fiocchi *et al. Italian Journal of Pediatrics* 2011 37:53

**TABLA 1. Valores de corte de IgE específica para diversas alergias alimentarias.**

Alérgeno	IgE específica KUI/L	Valor predictivo positivo
Leche Edad >2años	15	95%
Edad <2años	5	95%
Huevo Edad >2años	7	98%
Edad <2años	2	95%
Pescado	20	100%
Cacahuete	14	100%
Soya	30	73%
Nueces	15	95%
Avena	26	74%

Modificado de Sampson H. Update on food allergy. *J Allergy clin Immunol* 2004;113:805-819.

/

El tratamiento general para el manejo de alergia a la proteína a la leche de vaca consiste en la eliminación de todos los productos lácteos de la dieta. Por esta razón un periodo de eliminación como parte del abordaje diagnóstico y del manejo en pacientes con sospecha de alergia a la leche de vaca se lleva a cabo, principalmente en pacientes con síntomas que amenazan la vida hasta que el abordaje está completo.<sup>6,18-21.</sup>

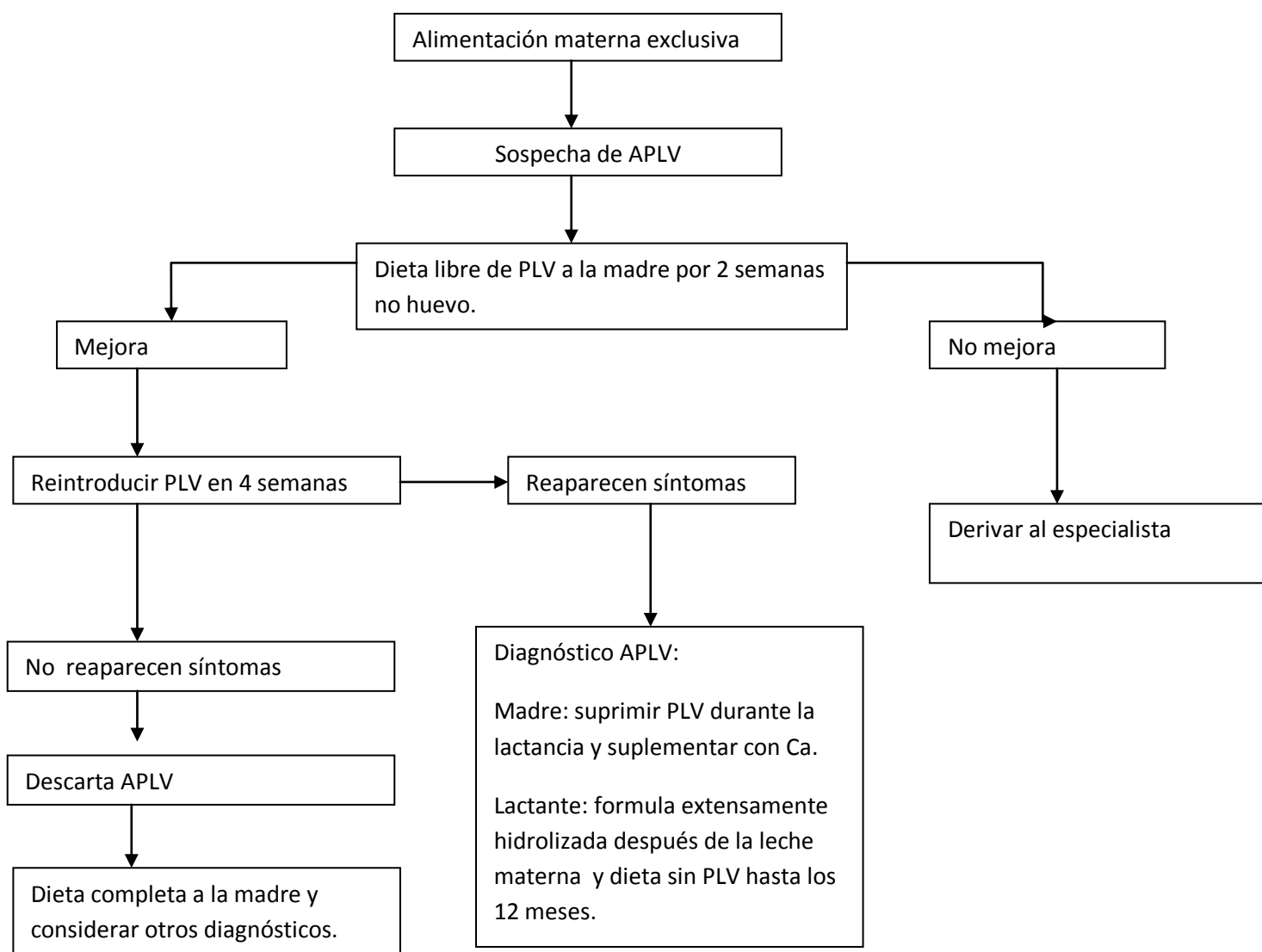
No existe ningún estudio que avale la duración óptima de la fase de eliminación diagnóstica. Pero parece razonable que esta fase sea más corta en pacientes con reacción temprana y más prolongada en pacientes con síndromes retardados. En algunos casos, tales como esofagitis eosinofílica y gastroenteritis eosinofílica alérgica será necesaria una dieta elemental por varias semanas y estabilizar al paciente antes de conducir al paciente a una prueba de reto.

En la mayoría de los grupos, incluyendo los lactantes menores de 2 años y los lactantes alimentados exclusivamente con seno materno, no será necesario indicar un sustituto de la leche de vaca. Únicamente se suplementará a la madre con calcio. Se indicará una fórmula a los lactantes menores que no son alimentados al seno materno y a los lactantes mayores, con la fórmula menos alérgica para maximizar el poder diagnóstico de la dieta de eliminación. La dieta de eliminación debe ser continuada por lo menos 2 y hasta varias semanas en el caso de reacciones retardadas. Si la dieta de eliminación falla para mejorar los síntomas, se debe regresar a la dieta normal a las madres que alimentan al seno materno y a los lactantes mayores y referirlos al especialista dependiendo del tipo y la severidad de los síntomas. Si el cuadro clínico mejora considerablemente durante la dieta de eliminación, el paciente debe ser referido al alergólogo para continuar su abordaje.

Para realizar la provocación, el ámbito (ambulatorio o institucional) y la intensidad de la carga alérgica (forma progresiva o rápida) se deben ajustar al tipo de sintomatología del paciente. Es recomendable que en los cuadros moderados-graves, con sintomatología sistémica, o en aquellos con sospecha de posible reacción anafiláctica (por ejemplo síndrome de alergia oral), las pruebas se realicen de forma institucional u hospitalaria y con reintroducción progresiva y controlada del alérgeno, mientras que en los cuadros leves

la provocación se suele realizar en forma ambulatoria y con dosificación más rápidamente creciente.

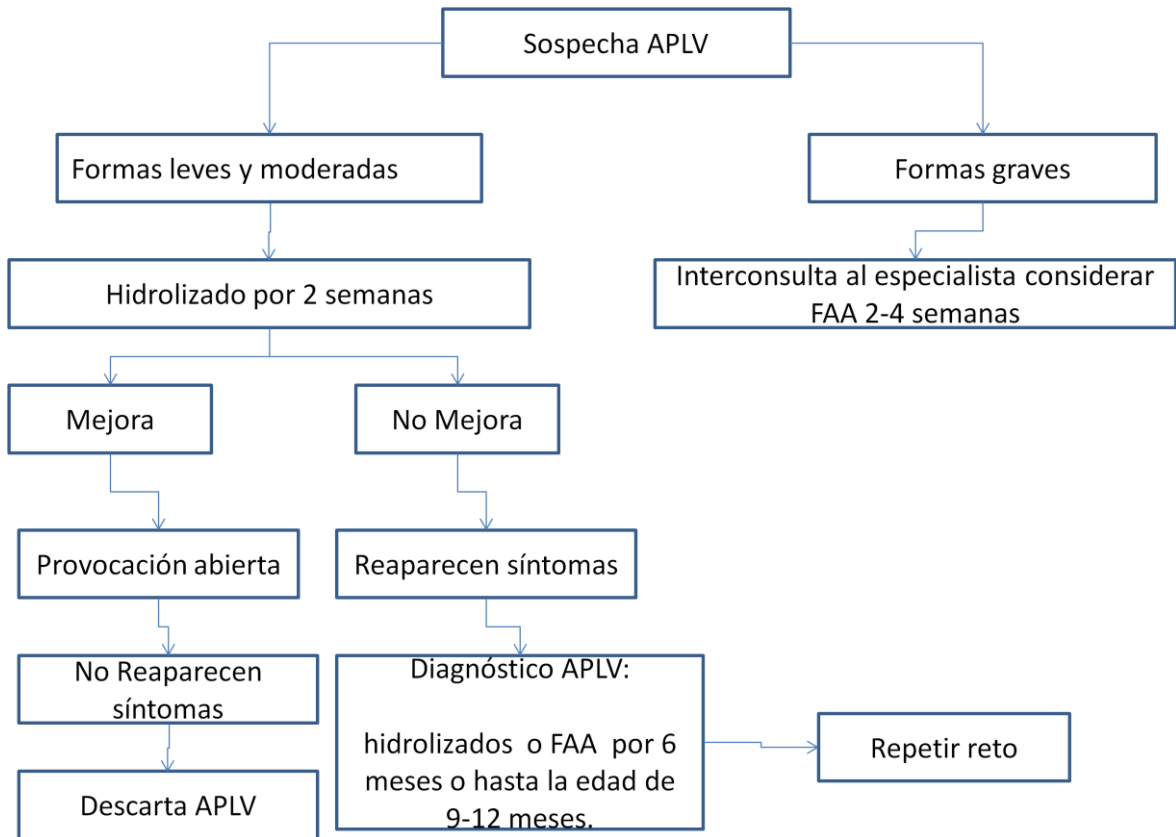
**FIGURA 4 ALGORITMO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO DE APLV EN EL LACTANTE ALIMENTADO CON SENO MATERNO.**



Ca: calcio. PLV: proteína de leche de vaca. APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

Adaptado de Vandemplas 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. *Y Arch Dis Child* 2007;92:902-908.

**FIGURA 5 ALGORITMO DIAGNOSTICO EN EL LACTANTE ALIMENTADO CON FORMULA.**



APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca. FAA fórmula aminoacídica.

Adaptado de Vandemplas 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. *Y Arch Dis Child* 2007;92:902-908.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **Pregunta de la investigación**

¿Cuáles son las intervenciones médicas realizadas en los niños con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca?

### **Justificación.**

La alergia a la proteína de leche de vaca es la principal causa de alergia alimentaria en la edad pediátrica, esta se presenta con un amplio espectro de manifestaciones, cutáneas, gastrointestinales, respiratorias y sistémicas o generalizadas; la sospecha clínica, el abordaje diagnóstico así como las intervenciones médicas son de gran importancia en la evolución, de esta patología pediátrica.

Sin embargo una gran cantidad de intervenciones terapéuticas por parte del personal de salud, de manera empírica para aliviar los síntomas y hacer el diagnóstico, son realizadas, por lo que resulta de utilidad conocer la forma de actuar y si esta se apega a las guías de manejo de los pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.

### **Hipótesis:**

Las intervenciones que realizan los médicos en los pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca no se apegan a las recomendaciones internacionales para el diagnóstico y manejo de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

### **Objetivo**

Describir que tipo de intervenciones se realizan en los pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.

Describir si las acciones realizadas por el personal de salud en los pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca están apegadas a las normas internacionales para el manejo de estos pacientes.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio retrospectivo, analítico, descriptivo. Se consultaron los expedientes de los pacientes valorados en la consulta externa de los Departamentos de Gastroenterología y Nutrición y Alergias e Inmunología Clínica por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el periodo comprendido de Enero 2008 a Diciembre del 2014. Que presenten en su expediente pruebas cutáneas y/o IgE específicas.

### **Fuente para la obtención de pacientes**

Se realizó una revisión en el archivo clínico de los expedientes con registro de diagnóstico de alergia a la proteína a la leche de vaca con clave K904 que es el registro con en que se tiene codificado el diagnostico de alergia a la proteína a la leche de vaca. Del periodo comprendido de enero del 2008 a diciembre del 2014, del departamento de gastroenterología y nutrición y de alergias e inmunología clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **Tamaño de la muestra**

Se revisaron 103 expedientes de los cuales se incluyeron 71 pacientes, se eliminaron 32 expedientes por presentar expediente clínico incompleto y sin estudios clínicos complementarios.

## **CRITERIOS DE SELECCION**

### **Criterios de inclusión**

- a. Pacientes con historia clínica sugestiva de alergia a la proteína a la leche de vaca, valorados por el departamento de Gastroenterología y Nutrición o el de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. pacientes entre 0 y 6 años de edad de uno u otro género.
- c. Pacientes con determinación de IgE específica por inmunoensayo o por prueba cutánea.

**Criterios de exclusión:**

- a. Paciente con datos incompletos en su expediente.
- b. Pacientes sin datos clínicos sugestivos de alergia a la proteína a la leche de vaca.
- c. Sin estudios clínicos diagnósticos complementarios.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se recolectaron en una base de datos en Excel y se transcribieron dentro del programa SPSS 15.0.

Se realizaron frecuencias y proporciones para variables nominales y se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas.

**CONSIDERACIONES ETICAS**

De acuerdo al tipo de investigación se considera un estudio sin riesgo. No requiere hoja de consentimiento.

**CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

Ninguna

**DEFINICIONES OPERACIONALES O CONCEPTUALES.**

**Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca:** síndrome clínico, que se presenta tras la ingestión de leche de vaca y que es mediado por un mecanismo inmune subyacente.

**Sensibilización:** es la producción de anticuerpos IgE específicos que inician riesgo de hipersensibilidad alimentaria tipo I o alergia. La sensibilización alimentaria no es equivalente a alergia alimentaria, sólo el 40% de las personas que están sensibilizadas a un alimento alérgeno responderá a una prueba de reto oral.

**Reto oral, doble ciego placebo controlado.** Es el diseño de reto más riguroso para el diagnóstico de reacciones adversas alimentarias. Las pruebas de alimento y placebo son preparadas y codificadas por una tercera parte no involucrada en la evaluación del paciente, minimizando el prejuicio de ambos, paciente y observador. La secuencia de sesiones administradas ya sea el alimento probado o el placebo es aleatorizado. Al finalizar los retos, la codificación es rota y los resultados son discutidos por el paciente o padres.

**Tabla 2 VARIABLES DEL ESTUDIO**

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida	DEFINICION
Alergia a la proteína a la leche de vaca	Independiente Categorica cualitativa	Nominal dicotómica		Síndrome clínico, que se presenta tras la ingestión de leche de vaca y que es mediado por un mecanismo inmune subyacente.
VARIABLES DEMOGRAFICAS	Dependientes			
Género:	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2 = masculino 1= femenino	Masculino o femenino.
Edad	Continua Cuantitativa	Ordinal	Meses	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la edad de la valoración por la sospecha diagnóstica de alergia a la proteína de la leche de vaca.
DERMATOLOGICAS				
Urticaria	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Habones elevados, eritematosos, transitorios y pruriginosos, con partes superiores planas y edema que pueden hacerse tensos y dolorosos. Las lesiones pueden unirse y formar lesiones policíclicas, serpiginosas o anulares. Cada lesión suele durar de 20 minutos a 3 horas y raramente más de 24 horas. Las lesiones desaparecen a menudo y vuelven a aparecer.
Rash	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Es una erupción que se manifiesta con cambios de color o de textura en la piel.
Angioedema	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Tumefacción que afecta a los tejidos subcutáneos profundos en lugares como los párpados, los labios, los genitales y el dorso de las manos o los pies.
GASTROINTESTINAL				
Prurito oral	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Sensación de comezón o picazón en la boca.
Nausea	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Deseo inminente de vomitar.
Edema de lengua	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Tumefacción localizada en la lengua.
Vomito	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Expulsión oral violenta del contenido gástrico.
Cólico abdominal	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Dolor abdominal intermitente, asociado algunas veces a llanto en lactantes.
Diarrea	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Aumento del número de deposiciones de consistencia más fluida.
Evacuaciones sanguinolentas	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Evacuaciones con estrías de sangre.
RESPIRATORIO				
Prurito nasal	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Comezón en la nariz.
Congestión	Categorica Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1= presente	Sensación de plenitud nasal.
Rinorrea	Categorica	Nominal	2= ausente	Secreción nasal.

	Cualitativa	dicotómica	1=presente	
Estornudos	Categoría Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1=presente	Acto de arrojar con estrepito por la nariz y por la boca el aire inspirado de manera involuntaria, provocada por un estímulo en la mucosa nasal.
Tos	Categoría Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1=presente	Movimiento convulsivo y ruidoso del aparato respiratorio.
Disnea	Categoría Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1=presente	Dificultad para respirar, sensación de ahogo.
GENERALIZADOS				
Choque anafiláctico	Categoría Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1=presente	Reacción alérgica sistémica aguda que amenaza la vida.
ENFERMEDADES ALERGICAS RELACIONADAS				
Reflujo gastroesofágico	Categoría Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1=presente	Paso del contenido del estómago hacia el esófago. Hemorragia digestiva alta: el tubo digestivo alto incluye el esófago (el conducto que va desde la boca hasta el estómago), el estómago y la primera parte del intestino delgado. Hemorragia digestiva baja: el tubo digestivo bajo incluye la mayor parte del intestino delgado, el intestino grueso, recto y el ano.
Dermatitis atópica	Categoría Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1=presente	También conocido como eczema atópico, está unido a una interacción compleja entre los factores ambientales irritantes, microbios y alérgenos y la disfunción de la barrera de la piel. Caracterizado por la presencia de prurito marcado, lesiones urticariformes como eritema, pápulas, vesículas y edema.
Sangrado de tubo digestivo	Categoría Cualitativa	Nominal dicotómica	2= ausente 1=presente	Cualquier sangrado que se origine en el tubo digestivo,
Pruebas cutáneas	Cuantitativa	Dicotómica	1= positiva 2= Negativa	Método rápido para evaluar la sensibilidad a proteínas de la leche de vaca, la roncha debe ser 3mm más grande que el control para considerarse positiva.
Determinación de IgE sérica específica	Cuantitativa	Nominal Dicotómica	1= positiva 2=negativa	Se refiere a los valores de IgE sérica específica. Y se tomaron en cuenta como positivos si se reportaron >0.35UI/L

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 103 expedientes, se eliminaron 32 expedientes por presentar expediente clínico incompleto y sin estudios clínicos complementarios. Y se incluyeron en el estudio un total de 71 pacientes, con la distribución de género expresada en la tabla 3.

**Tabla 3. Relación de género en pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.**

	<b>N (pacientes)</b>	<b>Porcentaje</b>
Femenino	33	46.5%
Masculino	38	53.5%
Total	71	100%

Pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De enero 2008 a diciembre del 2014.

Dentro de los antecedentes familiares el 7% contaba con antecedentes de asma y el 12.5% con antecedentes de rinitis, el 21% presentaba tabaquismo positivo en miembros de la familia y el 28% contaba con mascotas en casa.

La edad promedio de sospecha diagnóstica de alergia a la proteína de la leche de vaca fue a los 8.75 meses con un intervalo de entre 1 y 38 meses.

Dentro de sus antecedentes perinatales, las semanas de gestación de los pacientes variaron entre 26 y 42 semanas de gestación con un promedio de 37 semanas.

En cuanto a la alimentación al nacimiento de los pacientes valorados el 38% recibió seno materno exclusivo, 19% recibió alimentación mixta, es decir seno materno complementado con fórmula de inicio, y el 43% solo recibió fórmula de inicio. De los alimentados al seno materno recibieron en promedio 4.07 meses, de los que recibieron alimentación mixta se les administro en promedio 4.9 meses, los alimentados solo con fórmula de inicio la recibieron durante 3.77. Tabla 4 .

La edad de ablactación promedio fue a los 6.58 meses con un mínimo de 3 meses y máximo de 11 meses.

**Tabla 4. Alimentación durante los primeros 12 meses de vida en pacientes sensibilizados a la proteína a la leche de vaca.**

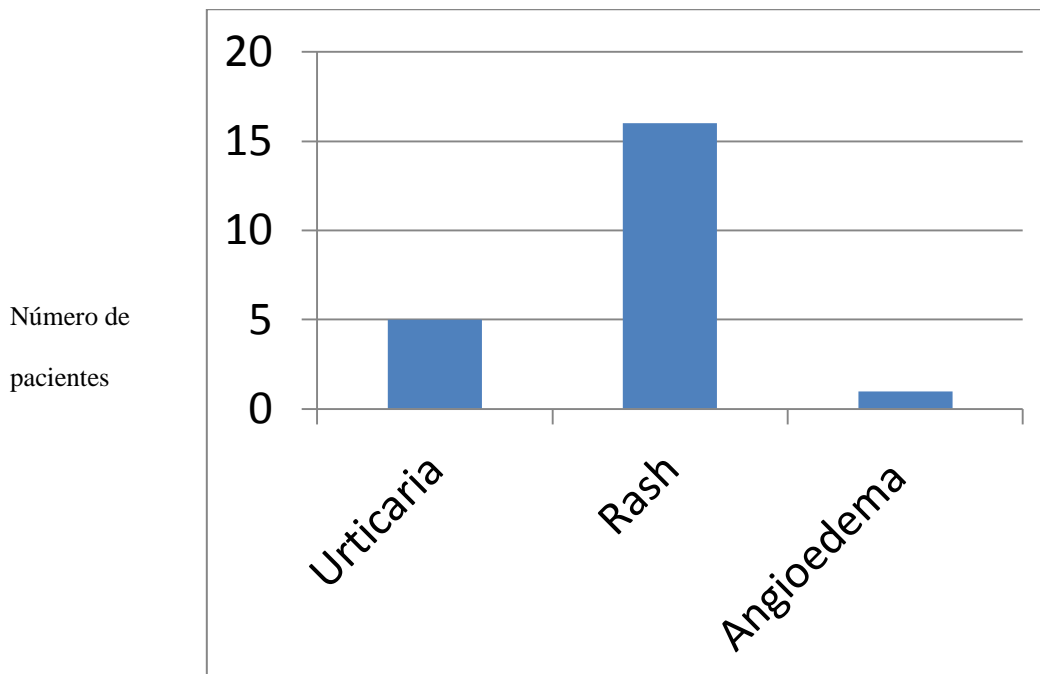
	<b>N (pacientes)</b>	<b>Tiempo en meses Promedio</b>	<b>Mínimo (Meses)</b>	<b>Máximo (Meses)</b>	<b>D.E. (Meses)</b>
Seno materno	27	4.07	1	14	3.07
Mixta	14	4.9	2	12	4.93
Solo formula	31	3.77	1	12	3.77

DE: desviación estándar.

Pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De enero 2008 a diciembre del 2014.

De los síntomas clínicos sugestivos de alergia a la proteína de la leche de vaca los síntomas gastrointestinales se presentaron en 63 pacientes que representa el 88%, de los cuales vómito, diarrea y evacuaciones sanguinolentas, son los más frecuentes. 18 pacientes (25%) presentaron síntomas cutáneos, el más común fue rash. Los síntomas respiratorios se presentaron en 22 pacientes (31%) de los cuales los síntomas más frecuentes fueron prurito, congestión nasal y rinorrea.

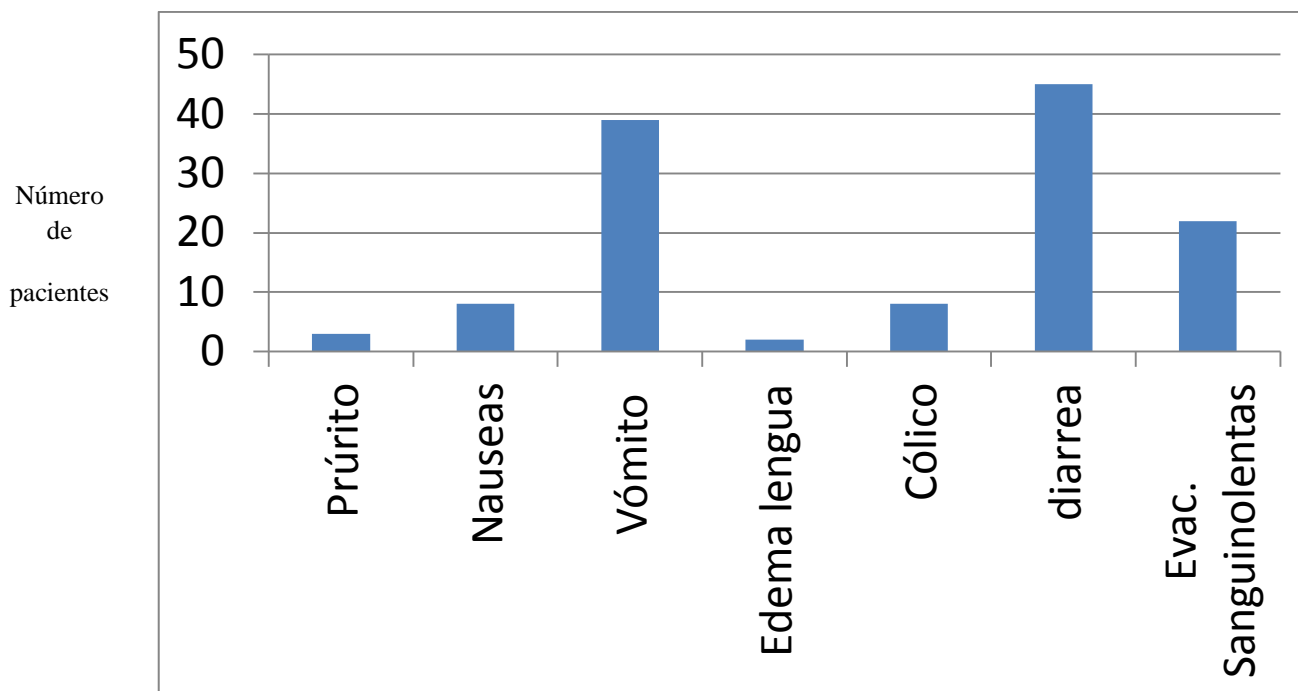
**Figura 6. Síntomas cutáneos presentados en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.**



Pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De enero 2008 a diciembre del 2014.

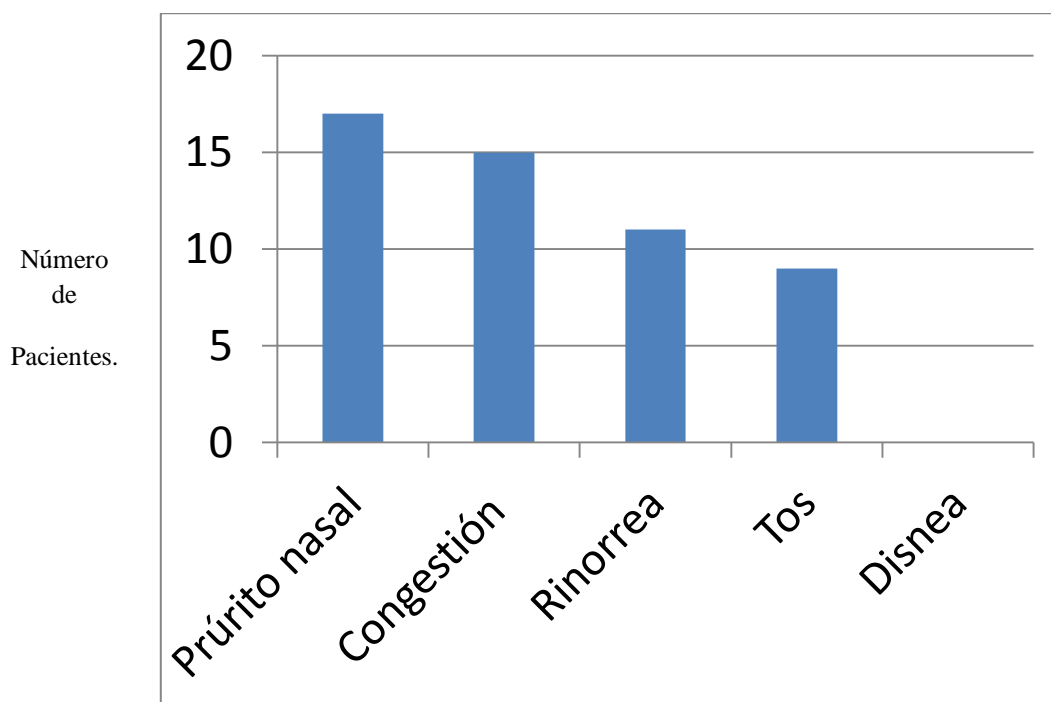


**FIGURA 7. Síntomas gastrointestinales presentados en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.**



Pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De enero 2008 a diciembre del 2014.

**FIGURA 8. Síntomas Respiratorios presentados en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.**



Pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De enero 2008 a diciembre del 2014.

La intervención médica realizada para el manejo del paciente con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca fue cambio de leche durante la lactancia y se realizó de la siguiente forma:

A 36 pacientes se les cambio la alimentación inicia por leche deslactosada, la cual fue administrada por un periodo promedio de 1.5 meses, a 11 pacientes se les cambio por fórmula soya, la cual se administró por 2.64 meses. A 6 pacientes se les cambio por fórmula antireflujo administrándosela en promedio 4.67 meses, A 3 pacientes se les cambio por fórmula hipoalergénica administrándola en promedio 5 meses, a 65 pacientes se les cambio por formula extensamente hidrolizada administrándola en promedio 5 meses y a 24 pacientes se les cambio por fórmula aminoacídica a 24 pacientes en promedio 6.33 meses. Ver Tabla 5

**Tabla 5. Fórmulas lácteas administradas como tratamiento en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.**

Fórmula láctea	N (Pacientes)	%	Promedio De meses administrada	Mínimo meses	Máximo Meses	DE
Deslactosada	36	50%	1.50	1	6	1.08
Soya	11	15.4%	2.64	1	7	2.11
Antireflujo	6	8.4%	4.67	1	11	3.72
Hipoalergénica	3	4.2%	2.00	1	3	1.00
Hidrolizada	65	91.5%	5.05	1	24	5.05
Aminoacídica	24	33.8%	6.33	1	24	6.33

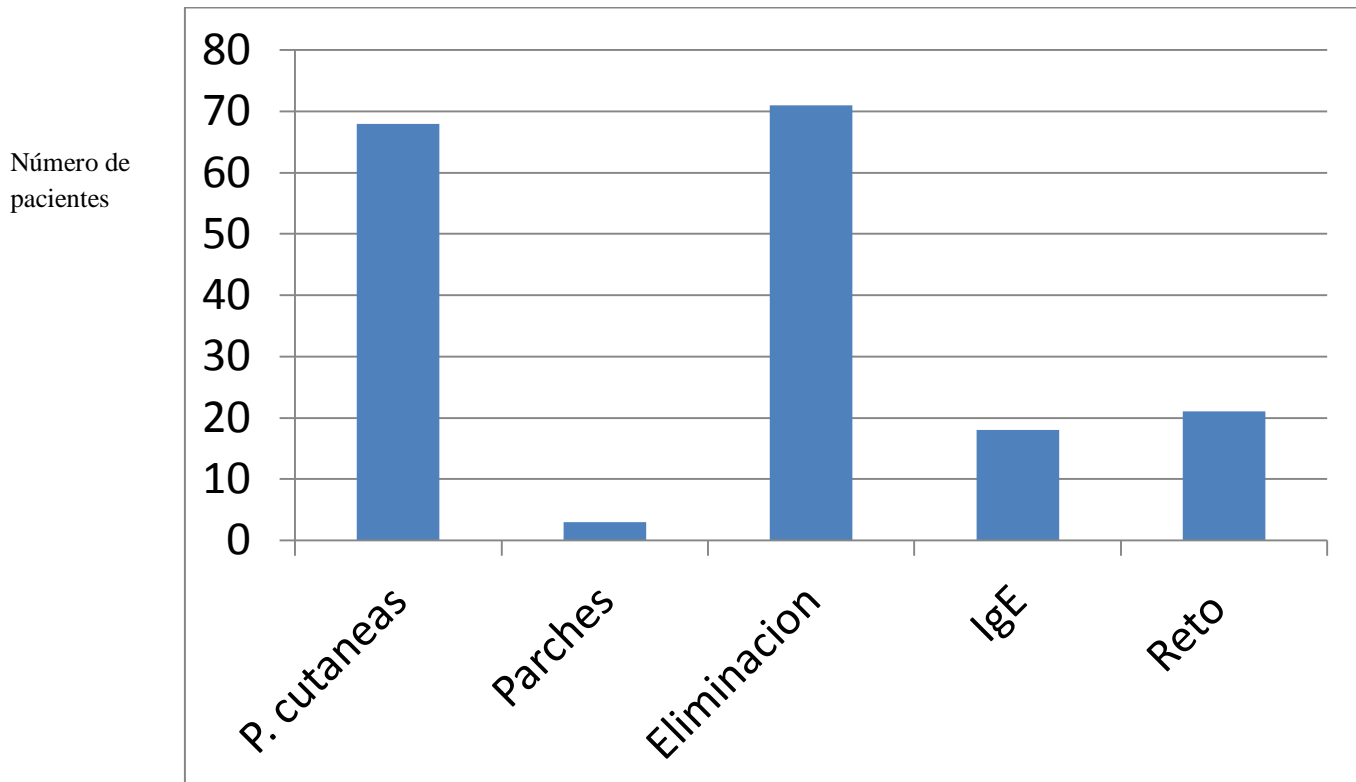
DE desviación estándar.

Pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De enero 2008 a diciembre del 2014.

Durante el abordaje de estos pacientes valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se confirmó en este grupo de pacientes la sensibilización a proteína de la leche de vaca, ya sea con pruebas cutáneas las cuales se realizaron en 63 de los 71 pacientes incluidos y de IgE específica que se realizó en 18 de los 71 pacientes.

La dieta de eliminación se realizó en todos los pacientes y sólo se hizo prueba de reto en 21 (29%) de los pacientes, siendo positiva en 15 casos (21%). Ver Figura 9.

**FIGURA 9. Pruebas realizadas en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca**



Pacientes valorados por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. De enero 2008 a diciembre del 2014.

## DISCUSIÓN

En México no existen cifras exactas acerca de la prevalencia de alergia a la proteína a la leche de vaca a nivel nacional, y menos aún de las intervenciones médicas que se realizan en los pacientes con sospecha de este padecimiento, el cual en las últimas décadas ha incrementado considerablemente, de acuerdo a las cifras reportadas de forma internacional y constituye un problema de salud en la actualidad.<sup>4,6</sup>

Nuestro grupo de estudio fueron pacientes pediátricos valorados ya sea por el servicio de Gastroenterología y Nutrición o Alergias e Inmunología Clínica, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de 0 a 6 años de edad ya sea de uno u otro sexo por sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.

En cuanto a la epidemiología nuestros resultados concuerdan con la bibliografía mundial, ya que tenemos discreto predominio en el sexo masculino sobre el sexo femenino.<sup>4,6, tabla 3</sup>

Una quinta parte presentaba tabaquismo positivo en algún miembro de la familia y casi una tercera parte presentaba convivencia positiva con mascotas en casa, lo cual concuerda con los factores de riesgo conocidos a nivel internacional.<sup>4,6</sup> La edad promedio de sospecha diagnóstica fue a los 8 meses, lo cual es acorde a la edad de presentación de los reportes internacionales<sup>4,5,6,7</sup>.

De los antecedentes heredofamiliares coinciden la rinitis alérgica y el asma aunque en un bajo porcentaje.

Acerca de la alimentación al nacimiento solo alrededor de la tercera parte recibió seno materno exclusivo, y las 2 terceras partes recibieron alimentación mixta o únicamente fórmula de inicio lo cual también es un factor de riesgo para desarrollar alergias en especial alergia a la proteína de la leche de vaca.<sup>tabla4 y figura 6</sup>

De los pacientes que recibieron seno materno exclusivo se les administró en un promedio de 4 meses, lo cual está dentro del límite inferior recomendado por la Organización mundial de la salud (OMS) y la organización mundial de alergias (WAO).<sup>6</sup> La edad de ablactación promedio de nuestros pacientes fue de 6 meses lo cual si esta dentro de las recomendaciones de la OMS y la WAO.

En el abordaje diagnóstico de alergia a la proteína a la leche vaca la historia clínica completa y detallada es muy importante, los antecedentes heredofamiliares y perinatales son de gran importancia así como las manifestaciones clínicas sugestivas de alergia a la proteína de la leche de vaca.

En nuestro estudio los síntomas prevalentes fueron los síntomas gastrointestinales los cuales los presentaron el 88% de nuestros pacientes, siguiendo los síntomas respiratorios presentándolos el 31% de nuestros pacientes y al final los síntomas cutáneos representando el 25%. Ver tabla 7, 8 y 9. Presentando variación respecto a la literatura mundial, Empero coinciden los síntomas gastrointestinales en el grupo de edad de nuestra muestra, sin embargo se refiere mayor prevalencia de los síntomas cutáneos respecto a los respiratorios.<sup>6,14,15.</sup>

Dentro de las intervenciones médicas realizadas en los pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca son la dieta de eliminación la cual si se llevo a cabo en el 100% de nuestros pacientes, Sin embargo también se realizó cambio de fórmulas lácteas, con administración de leche deslactosada en 36 pacientes, fórmula de soya en 11 pacientes, fórmula antireflujo en 6 pacientes, fórmula hipoalergénica en 3 pacientes, extensamente hidrolizada en 65 pacientes y fórmula aminoacídica en 24 pacientes. Intervención médica que no está justificada de acuerdo a las recomendaciones establecidas por las guías internacionales para el manejo de la alergia a la proteína de la leche de vaca.<sup>6, 18-21.</sup>

En nuestros pacientes una vez realizado el abordaje diagnóstico por sospecha de alergia a la leche de vaca en los servicios de gastroenterología y nutrición o en el servicio de alergias e inmunología del Hospital Infantil Federico Gómez, se confirmo la sensibilización a la proteína de la leche de vaca en los pacientes, mediante la realización de pruebas cutáneas, las cuales fueron realizadas en 63 pacientes y la medición de IgE específica que se realizó en 18 pacientes. La prueba de reto se realizó en 21 de los pacientes de los cuales se confirmaron positivas en 15 pacientes lo que representa el 21%, es decir que una vez realizado el abordaje diagnóstico en un hospital de segundo nivel se corroboró el diagnóstico en este grupo de pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca únicamente en el 21% de los casos. Nuestro estudio refleja cómo se

realizan una serie de intervenciones médicas no justificadas en el abordaje y manejo de este tipo de pacientes y en específico el uso y cambio de fórmulas lácteas sin justificación sustentada y que no concuerdan con las recomendaciones internacionales establecidas.

## **CONCLUSIONES**

En los pacientes con sospecha de alergia a la proteína a la leche de vaca se realiza dentro del abordaje y manejo médico, uso y cambio de fórmulas que no se apegan a las recomendaciones internacionales para esta patología. Además de que se sigue corroborando mediante la prueba de reto doble ciego placebo en un porcentaje bajo de los pacientes.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal debilidad de nuestro estudio es que nuestros casos no cuentan con reto doble ciego con placebo que es el estándar de oro establecido a nivel internacional, empero como en la mayoría de los centros pediátricos no es una prueba que se realice de manera rutinaria, por su aplicabilidad y coste efectividad.

Sin embargo no contamos con un estudio que proyecte el manejo real y el abordaje diagnóstico que se lleva a cabo, en los pacientes pediátricos con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca y si estos se apegan a las normas internacionales. Por lo que estamos seguros de que nos proporciona un reflejo real de los puntos en los que debemos hacer énfasis en las intervenciones médicas en estos pacientes.

En cuanto a las intervenciones médicas que se realizan no hay nada escrito por lo que nuestro estudio podría servir de base para futuros estudios, ya que por la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio no se podrán establecer asociaciones ni causalidad.



## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA</b>
Búsqueda de la información	Julio 2014
Portafolio	Septiembre 2014
Desarrollo del proyecto	Octubre 2014
Revisión de expedientes	Diciembre 2014- Febrero 2015
Captura de datos	Marzo 2015
Análisis estadístico	Abril 2015
Interpretación de resultados	Mayo 2015
Redacción	Junio 2015

## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Bousquet P, Burney G, Zuberbier T, Cauwenberge V, Akdis C, Bindslev-Jensen V *et al*: GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy* 2009; 64 (7): 969-77.
2. Eichenfield L, Hanifin J, Beck L, Lemanske R, Sampson J, Weiss S *et al*. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 608-616.
3. Niggemann B, Heine R. Who should manage infants and young children with food induced symptoms?. *Arch Dis Child* 2006; 91: 379-82.
4. Araya M, Rossel M, Martínez J. Manifestaciones alérgicas en el primer año de vida. *Rev Chil Pediatr* 2010; 81(2):139-147.
5. *Sampson HA*: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-819.
6. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, Berg A, Beyer K *et al*. World allergy organization(WAO) Diagnosis and Rational for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *WAO Journal*. 2010; 57-161.
7. Williams P. The Epidemiology of Milk allergy in Us Children. *Pediatrics* 2013;132:17-18.
8. Wood R. Natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111;1631-1638.
9. Rona R, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E *et al*. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:638-646.
10. Spergel J. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy clin immunol*. 2013;131:813-814.
11. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, Von Berg A, Gru'bl A, Reinhardt D, Wichmann H, *et al*. Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. *Arch Dis Child* 2004; 89: 993-997.
12. Baral V, Hourihane J. Food Allergy in children. *Postgrad med J* 2005;81:693-701.
13. Chin S, Vickery B. Pathogenesis of Food Allergy in the Pediatric Patient. *Curr Allergy Asthma* 2012; 12(6): 621-629.
14. Vieira M, Morais M, Spolidoro J, Toporovski M, Cardoso A, Araujo G *et al*. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC pediatrics* 2010;10:25-32.

15. Burks W. Skin manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2013;111:1617-1624.
16. Siles R, Hsieh F. Allergy blood testing: a practical guide for clinicians. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2011;78:585-592.
17. Stiefel G, Roberts G. How to use serum-specific IgE measurements in diagnosis and monitoring food allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2012;97:29-36.
18. Vandemplas 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.
19. Boyce J, Assa'ad A, Burks A, Jones S, Sampson H, Wood R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6): 1-58.
20. Burks A, Jones S, Boyce J, Sicher S, Wood R, Assa'ad A et al. NIAID-Sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011; 128: 955-965.
21. Orsi M, Fernández A, Follet F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5):459-473.