



4 11220

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**DETERMINACIÓN DE ALERGIA A LA LECHE
CON ALERGENOS ESTANDARIZADOS**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA EL

DR. VICTOR JAVIER CARRASCO LAZGARE

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

ASESOR DE TESIS

DR. MODESTO OREA SOLANO



2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

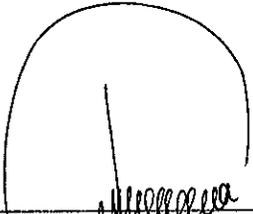


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


Dr. Julio César Díaz Becerra
Coordinador de Capacitación,
Desarrollo e investigación

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

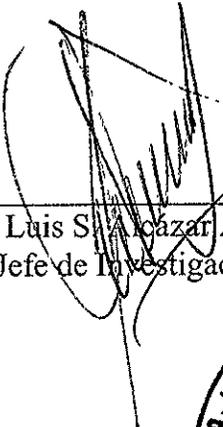
★ 10 2902 ★

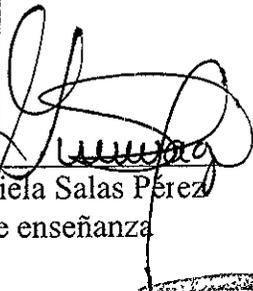
COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION

I. S. S. S. T. E.
HOSPITAL REGIONAL
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

SET 10 2002

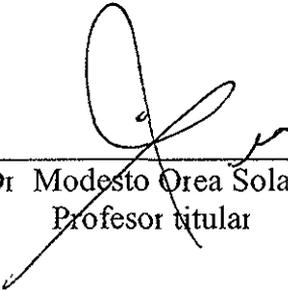
JEFATURA DE
INVESTIGACION


Dr. Luis Salazar Alvarez
Jefe de Investigación


Dra. Gabriela Salas Pérez
Jefe de enseñanza

ENTRADA
11 SET 2002
Subdirección de
Enseñanza e
Investigación


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Dr Modesto Orea Solano
Profesor titular



Dr Modesto Orea Solano
Asesor de Tesis



Dra. Graciela Flores Sandoval
Vocal de Investigación

INDICE:

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	7
DISCUSIÓN	8
CONCLUSIONES	9
GRAFICAS	10
BIBLIOGRAFÍA	12

DETERMINACIÓN DE ALERGIA A LA LECHE CON ALERGENOS ESTANDARIZADOS.

Carrasco Lázgare Víctor*, Orea Solano Modesto*, Sandoval Flores Graciela*, Gómez Vera Javier.*

***Hospital Regional Lic “Adolfo López Mateos” ISSSTE. México D F**

RESUMEN.

La alergia a alimentos es un problema común en infantes, a pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos y la certeza de los métodos de detección temprana su diagnóstico es pobre

OBJETIVO. Determinar alergia a la leche en la población que acude al servicio de alergia mediante el uso de alergenitos estandarizados **MATERIAL Y METODOS.**

Estudio experimental, transversal, prospectivo, comparativo y abierto realizado del 1° de enero al 1° de agosto del 2002 De un universo de 700 pacientes, 23 cumplieron los criterios de inclusión (edad de 0 a 5 años, aceptación a participar en el estudio, no ingesta de antihistamínicos por lo menos 6 semanas previas al estudio, sospecha clínica de alergia a la leche) Se realizaron pruebas cutáneas por escarificación en la cara anterior del antebrazo, tomando como positiva una roncha o eritema $\geq 3\text{mm}$ para alergenitos estandarizados, caseína, α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina (20mg/ml) Los no estandarizados (P/V): caseína y leche (1 20) fueron positivos con roncha o eritema $\geq 10\text{mm}$, leyéndose a los 15 minutos, después de 3 semanas de dieta de restricción de lácteos, se realizó reto oral abierto con 5, 10, 50 y 100 ml de leche, con un intervalo de 20 minutos verificándose la presencia de síntomas digestivos, respiratorios o cutáneos, determinando sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) **RESULTADOS.** El rango de edad fue de 10 meses a 5 años con edad promedio de 2 años 8 meses, de los cuales 7 (30.5%) fue del sexo femenino y 16 (69.5%) masculino Los alergenitos estandarizados resultaron positivos en 21/23, los no estandarizados en 6/23 Fueron positivos al reto oral 19/23; caseína no estandarizado y estandarizado tuvieron $S=0.21$ vs 0.84 , $E=1$ vs 0.75 respectivamente, $VPP=1$ vs 0.94 , $VPN=0.21$ vs 0.50 , α -lactoalbumina y β -lactoglobulina estandarizados tuvieron resultados iguales, $S=0.73$, $E=0.25$, $VPP=0.82$, $VPN=0.16$, la leche no estandarizada tuvo $S=0.21$, $E=1$, $VPP=1$, $VPN=0.21$. La alergia a la leche predominó en el sexo masculino, con 13 (68.92%) y el femenino con 6 (31.57%) La alergia se manifestó más frecuentemente a nivel gastrointestinal 34.8% (diarrea y vómito) seguido por síntomas respiratorios 21.8% (tos, disnea), cutáneos en 13% (prurito, urticaria) y mixto 13%; la dosis con la que se presentó la reacción fue a partir de 50 ml en 57.8% de los pacientes.

CONCLUSIONES. Las pruebas cutáneas con alergenitos estandarizados son más sensibles pero su especificidad no es adecuada Para tener un diagnóstico confiable hay que realizar prueba con caseína estandarizada y no estandarizada, dado que son los alergenitos con mejores parámetros Su presentación es más frecuente en el sexo masculino, con síntomas gastrointestinales El estándar de oro es 100% confiable y seguro

ABSTRACT.

Food allergy is a common problem in infants, in spite of the advances in the understanding of the immunologic and non immunologic mechanisms and the certainty of the methods for early detection its diagnosis is poor **OBJECTIVE** To determine allergy to the milk in the population that goes to the service of allergy by means of the use of standardized allergens **MATERIAL AND METHODS.** Experimental, transverse, prospective, comparative and open study realized from January 1st until August 1st of 2002 Of an universe of 700 patients, 23 completed the inclusion criterion (age gives 0 to 5 years, acceptance to participate in the study, no intake antihistamines at least 6 previous weeks to the study, they have suspects clinic of allergy to the milk) Were carried out cutaneous tests by scar in the previous face of the forearm, taking as positive a hive or erythema >3mm for standardized allergens, casein, a-lactoalbumina and b-lactoglobulina (20mg/ml) The non standardized (P/V). casein and milk (1:20) they were positive with hive or erythema >10mm, being read to the 15 minutes, after 3 weeks with diet of milk restriction carried out oral challenge open with 5, 10, 50 and 100 ml of milk, with an interval of 20 minutes being verified the presence of digestive, breathing or cutaneous symptoms, determining sensibility (S), specificity (E), positive predictive value(VPP) and negative (VPN) **RESULTS.** The range of age was 10 months to 5 years with age average of 2 years 8 months, those which 7 (30.5%) was female and 16 (69.5%) male. The standardized allergens was positive in 21/23, the non standardized in 6/23 They went positive to the oral challenge 19/23, casein non standardized and standardized they had S=0.21 vs 0.84, E=1 vs 0.75 respectively, VPP=1 vs 0.94, VPN=0.21 vs 0.50, a-lactoalbumina and b-lactoglobulina standardized they had same results, S=0.73, E=0.25, VPP=0.82, VPN=0.16, the non standardized milk had S=0.21, E=1, VPP=1, VPN=0.21 The allergy to the milk prevailed in the masculine sex, with 13 (68.92%) and the feminine with 6 (31.57%). The allergy showed but frequently at grade gastrointestinal 34.8% (diarrhea and vomiting) continued by symptoms breathing 21.8% (cough, dyspnea), cutaneous in 13% (pruritus, urticaria) and mixed 13%; the dose with which the reaction was presented was starting from 50 ml in 57.8% of the patients **CONCLUSIONS.** The cutaneous tests with standardized allergens are most sensitive but their specificity is not adequate To have a reliable diagnosis it is necessary to carry out test with standardized casein and non standardized, since they are the allergens with better parameters Their presentation is but it frequents in the masculine sex, with gastrointestinal symptoms The standard gives gold it is 100% reliable and sure

INTRODUCCIÓN

La alergia a alimentos es frecuente en infantes y niños pequeños, se reporta una incidencia de (2.5%), a pesar de los avances en la comprensión de los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos la certeza de los métodos de detección temprana su diagnóstico es pobre ^(11 14)

Sin embargo a pesar de que múltiples pruebas cutáneas y de laboratorio se ha desarrollado el estándar de oro para demostrar alergia significativa a alimentos este es el reto-eliminación con el alimento en sospecha ^(4 5 13)

La leche de vaca es el primer antígeno alimentario con el que el niño se pone en contacto, siendo por ello durante el primer año de vida el responsable de un mayor número de reacciones adversas resultando excepcional su inicio después de los dos años de edad ^(2 3)

Los retos orales han confirmado que los síntomas cutáneos, gastrointestinales, y respiratorios son las manifestaciones clínicas mayores de alergia a alimentos. Las manifestaciones que más frecuentemente ocurren a nivel cutáneo. Incluyen la urticaria, angioedema, y exacerbaciones de dermatitis atópica ^(1 15 17)

Las reacciones intestinales son la segunda manifestación más común de alergia a alimentos probada por los síntomas típicos (náusea, vómito y dolor abdominal)

Las reacciones respiratorias comprenden el tercer grupo de síntomas más común de alergia pero normalmente no ocurren aislados. Los síntomas respiratorios específicos incluyen rinoconjuntivitis, edema laríngeo, tos y broncoespasmo ^(1 15 17)

La reacción alérgica inducida por alimentos que es la más grave es la anafilaxia generalizada que puede causar anomalías de la vía aérea (superior e inferior), sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal, y piel. Las manifestaciones clínicas incluyen edema laríngeo, estridor, y compromiso de la vía aérea, la hipotensión y paro cardíaco; dando cólico abdominal severo con vómito y angioedema y muerte en los casos extremos ^(1 15 17)

Es importante realizar la diferenciación entre dos grupos de entidades determinadas patogénicamente según la European Academy of Allergy:

-intolerancia (en la cual no se demuestra un mecanismo inmunológico de la reacción adversa)

-alergia (donde se demuestra un mecanismo inmunológico entre los que se encuentra únicamente bien determinado el de tipo inmediato mediado por IgE ⁽¹⁾ Aunque puede ser tipo II, III o mixta

Aun cuando las proteínas de la leche han sido bien caracterizadas química y físicamente hay pocos datos disponibles, especialmente en humanos ^(12 14 18)

Las caseínas son el principal alérgeno responsable de alergia a leche de vaca. Ellas componen cerca del 80% del contenido total de proteínas, la beta-caseína es el segundo más frecuente constituyendo cerca del 28% ^(12 14)

Recientemente se han definido epítopes que unen IgE e IgG para alfa caseína, así como también se han implicado epítopes lineales de otras proteínas de la leche como lo es la α - lactoalbumina y la β -lactoglobulina ⁽¹²⁾

En la reacción alérgica tipo I a la leche es importante la participación del eosinófilo activado, encontrándose elevación de proteína catiónica eosinofílica en pacientes con este tipo de alergia ⁽¹²⁾

También se ha implicado un papel patogénico de una citocina como lo es una producción defectuosa de factor de necrosis tumoral alfa en la leche materna de lactantes que desarrollan alergia ⁽¹³⁾

En infantes quienes están propensos a desarrollar alergia a la leche de vaca la prolongada alimentación al seno materno exclusivamente o combinada con una exposición infrecuente a pequeñas cantidades de leche de vaca durante los dos primeros meses de vida induce el desarrollo de respuestas mediadas por IgE a leche de vaca ⁽¹⁰⁾

MATERIAL Y METODOS.

Durante el periodo del 1º de enero del 2002 al 1º de agosto del 2002 se captó a todo paciente que cubría los criterios de inclusión (pacientes en edad de 0 a 5 años con sospecha por clínica de alergia a la leche, pacientes que sus padres firmen consentimiento informado, no ingesta de antihistamínicos por mínimo 6 semanas) y se realizó entrevista para llenado de cédula de recolección de datos investigando antecedentes atópicos en familiares en primer grado de asma, rinitis o dermatitis atópica. Previo consentimiento informado y firma de autorización, se practicó prueba de Prick, la herramienta clásica del alergólogo para determinar enfermedades alérgicas, en la cual se uso una lanceta con una punta de 1mm y extensiones superiores, se aplicó una gota del alérgeno a probar separado 3cm por lo menos de otros, colocando la lanceta a 90° de la piel presionando por un segundo, la localización más frecuente para la prueba es la cara anterior del antebrazo, después de 15 minutos los contornos de la roncha deben estar dibujados en el eritema circundante, se realizó la medición con una regla transparente y se registró en una hoja, para alérgeno estandarizado se tomó como positivo con 3 o mas mm, la prueba no estandarizada con mayor o igual de 10 mm, se realizó con antígeno estandarizado de caseína, β -lactoglobulina y α -lactoalbumina (IPI ASAC) en una concentración de 20 mg/ml y no estandarizado caseína y leche (APHI) dilución 1/20 (P/V)

Para asegurar la seguridad de las pruebas cutáneas e inmunoterapia específica, la FDA requiere estandarización de algunos extractos alérgicos, realizándose la lectura de la prueba tras 15 minutos tomándose el siguiente criterio para la interpretación de acuerdo al tamaño de la roncha

Para antígenos no estandarizados:

- 0-10 mm (-)
- 11-20 mm (+)
- 21-30 mm (++)
- 31-40 mm (+++)
- > de 41 mm (++++)

De + a +++ se agregó una cruz si había prurito

Para antígenos estandarizados:

Se midió el eritema y la roncha considerándose positivo con la siguiente medición:

≥ 3 mm

La prueba de reto oral se realizó de manera abierta preparando al paciente con dieta de restricción de lácteos durante 3 semanas. Usando una fórmula matemizada a base de leche de vaca en polvo, de la cual, se diluyeron 7 cucharas medidoras en 250 ml de agua, iniciándose el reto con 5 ml posteriormente, 10 ml,

50 ml y 100 ml con un intervalo de 20 minutos entre cada dosis, valorando la aparición de síntomas cutáneos, gastrointestinales o respiratorios, esperando el día del reto 2 hrs después de la última dosis, en caso de no presentarse manifestaciones se continuó la alimentación con leche de vaca, en caso de dar positivo se suspendió el reto inmediatamente

A la semana se entrevistó telefónicamente a los responsables de los pacientes para verificar la ausencia o aparición de síntomas tardíos tras haber continuado la ingesta de lácteos en los pacientes con reto negativo

RESULTADOS.

De un total de 700 pacientes se detectó sospecha clínica de alergia a la leche en 23 (3.2%), El rango de edad fue de 10 meses a 5 años con edad promedio de 2 años 8 meses, 7 (30.5%) del sexo femenino y 16 (69.5%) del sexo masculino. De los 23 pacientes con sospecha de alergia 19 (82.6%) dieron positivos al reto oral. La alergia al leche predominó en el sexo masculino, con 13 casos (68.9%) y el femenino con 6 casos (31.5%). Se demostró por reto oral alergia a la leche de vaca en 19 (2.7%), a alergia se manifestó más frecuentemente a nivel gastrointestinal en 8 casos (34.8%) (diarrea y vómito), seguido por síntomas respiratorios en 5 casos (21.8%), cutáneos en 3 casos (13%) y mixto en 3 casos (13%), la dosis con la que se presentó la reacción fue a partir de 50 ml en 57.8% de los pacientes positivos. De los 23 pacientes 12 (52.2%) tuvieron antecedentes de atopia en familiares en primer grado. Los alérgenos estandarizados resultaron positivos en 21/23, los no estandarizados en 6/23, caseína no estandarizado y estandarizado tuvieron $S=0.21$ vs 0.84 , $E=1$ vs 0.75 respectivamente, $VPP=1$ vs 0.94 , $VPN=0.21$ vs 0.50 , α -lactoalbumina y β -lactoglobulina estandarizados tuvieron resultados iguales, $S=0.73$, $E=0.25$, $VPP=0.82$, $VPN=0.16$, la leche no estandarizada tuvo $S=0.21$, $E=1$, $VPP=1$, $VPN=0.21$.

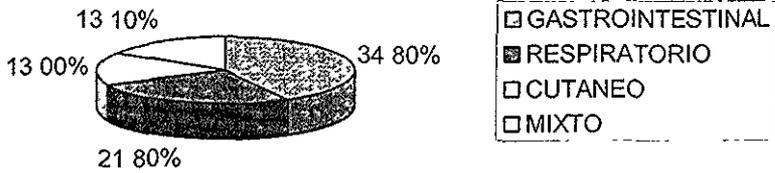
DISCUSIÓN.

Nuestro estudio concuerda con lo descrito en la literatura dado que encontramos en nuestra población una incidencia de 2.7% vs 2.5% reportado en la literatura mundial, de alergia a la proteína de leche de vaca por prueba cutánea con alérgeno estandarizado. Así mismo también es común encontrar antecedente de atopia en familiares en primer grado en pacientes que se demostró alergia. Los alérgenos estandarizados tienen una alta sensibilidad, sin embargo la especificidad no es adecuada, contrariamente los alérgenos no estandarizados tienen una baja sensibilidad pero su especificidad es de 1.0, sin embargo al realizar el análisis por separado de cada alérgeno estandarizado se observa que una adecuada opción diagnóstica es el uso de caseína estandarizada dado que tiene la sensibilidad (0.84) y especificidad (0.75) más alta en cuanto a la beta lactoglobulina y alfa lactoalbumina que tienen sensibilidad aceptable (0.73) pero especificidad baja (0.25) contrariamente los alérgenos no estandarizados (caseína y leche) que tienen una sensibilidad baja (0.21) pero una especificidad buena (1.0) por lo que pueden ser empleados estos últimos para detectar sanos. Por tanto se puede realizar prueba de tamizaje con alérgeno estandarizado (caseína) y una confirmación con no estandarizado (caseína o leche) quedando las globulinas alfa y beta como opciones secundarias.

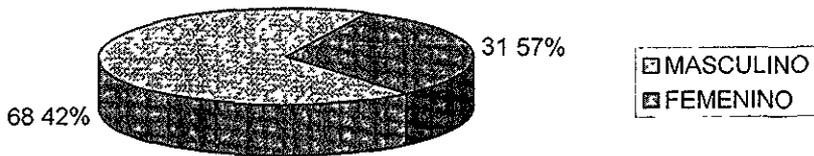
CONCLUSIONES

En los casos de sospecha clínica de alergia a la leche y si no se cuenta con RAST debe diagnosticarse de manera mas confiable con el uso de alergenios estandarizados, especialmente caseína, que tiene una sensibilidad alta, sin embargo estos alergenios no son especificos por lo que hay que realizar detección de sanos mediante el uso de alergenios no estandarizados que tienen una buena especificidad. En nuestro estudio la alergia a la leche se presentó mas frecuente en el sexo masculino y la mayoría de los pacientes presentó antecedentes familiares en primer grado de atopia. Las manifestaciones de alergia fueron principalmente a nivel gastrointestinal.

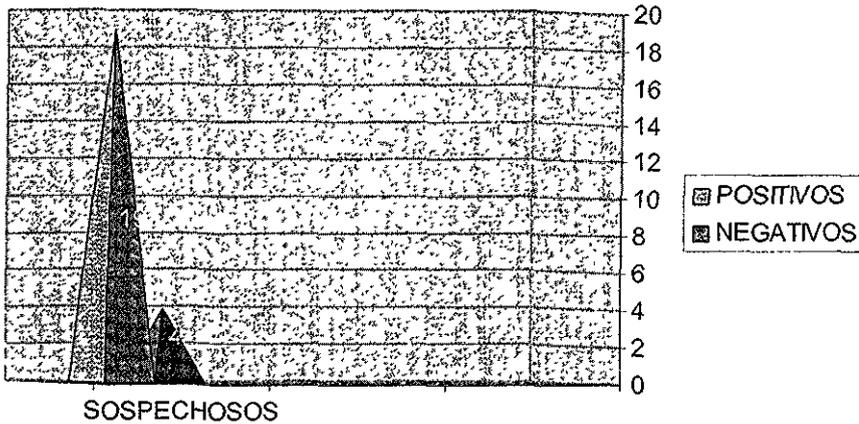
MANIFESTACIONES DE ALERGIA



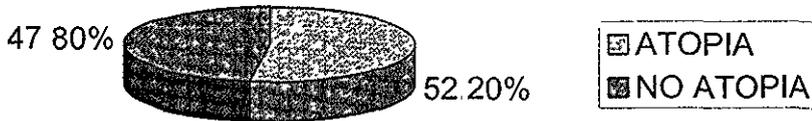
PREDOMINIO DE ALERGIA POR SEXO



RESULTADOS RETO ORAL



ANTECEDENTE ATOPIA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 -Burks AW, James JM, Hiegel A, et al, Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions J Pediatr 1998 (132):132-136
- 2 -Cantani A: Hidden presence of cow's milk proteins in foods Invest Allergol Clin Immunol 1999 (9):141-145
- 3 -Docena GH, Fernández R, Chiro FG, Fossati CA. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein in cow's milk Allergy 1996; (51).412-6
- 4 -Dreborg S Skin prick test Allergy 1985 (40); 55-65
- 5 -Dreborg S: The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy J Am Acad Dermatol 1989 (21) 820-821
- 6 -Dolovich J, Hargreave F, Chalmers R, et al Late cutaneous allergic reactions in isolated IgE-dependent reactions J Allergy Clin Immunol 1973 (52) 38-46
- 7 -E Hidvégi, E Cserháti, E Kereki, and A Arató Higher serum eosinophil cationic protein levels in children with cow's milk allergy J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001; 32(4): 475-9
- 8 - Garcia-Ara C , Boyano-Martinez T Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant, J Allergy Clin Immunol 2001; (107) 185-90
- 9 -H Majamaa, P Moisio, H KautiainenH Majamaa, K TurjanmaaKHolm Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE, Allergy, 1999 (54) 4 ; 346
- 10 -Jarvinen, Lane & Suomalainen Defective tumour necrosis factor-alpha production in mother's milk is related to cow's milk allergy in suckling infants Clinical & Experimental Allergy 2000 (30) 5 637
- 11.-J Sanz Ortega A. Martorell Aragonés A Michavil Gómez A Nieto García, Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida An Esp Pediatr 2001; 54 536-539
- 12 -K M M Jarvinen, P Chatchatee, L Bardina, K Beyer, and H A A Sampson IgE and IgG Binding Epitopes on alpha-Lactalbumin and beta-Lactoglobulin in Cow's Milk Allergy Int Arch Allergy Immunol,2001; 126(2): 111-8

13 -K M Saarinen, H Suomalainen and E Savilah, Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy, *Clinical & Experimental Allergy* 2001 (31) 423

14 -P. Chatchatee, K.-M Jarvinen, L Bardina, L Vila, K Beyer and H A Sampson Identification of IgE and IgG binding epitopes on β and κ -casein in cow's milk allergic patients *Clinical & Experimental Allergy* 2001 (31) 8 1256

15 -Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG, Vomiting and Gastric Motility in Infants With Cow's Milk Allergy *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:59-64

16 -R Inoue, S Matsushita, H Kaneko, S Shinoda, H Sakaguchi, y Nishimura, and N Kondo Identification of beta-lactoglobulin-derived peptides and class n HLA molecules recognized by T cells from patients with milk allergy *Clin Exp Allergy*, 2001; 31(7): 1126-34

17 -Saarinen & Savilahti Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy *Clinical & Experimental Allergy* 2000(30)3 400

18 -Wal J-M Cow's milk allergens *Allergy* 1998; (53):1013-22