

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

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

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA LA

DRA. MAIRA PATRICIA SANCHEZ PEREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS: DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE

**CO-TUTORES: DRA ROCÍO AIDEE CASTILLO CRUZ
DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**

**MEXICO, D. F
2008**



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.

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

**DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. JOSÉ NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS**

**DRA. ROCÍO AIDEE CASTILLO CRUZ
CO-TUTORA DE TESIS**

**DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS
CO-TUTORA DE TESIS**

**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
CO-TUTOR DE TESIS**

Agradecimientos

A Roberto Cervantes: A ese maestro y amigo inigualable que siempre llevaré en mi corazón.

A un gran maestro Dr. Jaime Ramírez Mayans, por permitirme crecer como pediatra y gastroenteróloga en su escuela.

A mis maestros: Dra. Flora Zárate, Dr. Mata y Margarita García, por sus enseñanzas.

A mis mejores amigos, quienes me aceptaron como soy y a quienes nunca olvidaré:

Kira Yisel, una panameña luchadora, excelente esposa y madre.

A Rigus: un amigo, un hermano.

A todas las enfermeras por su don de amor y vida.

A mi buen amigo Carlos Velasco: Por haberme motivado a cumplir mis sueños.

A todos los niños Mexicanos que permitieron que aprendiera de ellos, me llevo un grato recuerdo.

Dedicatoria

A Dios, por su ternura, por su paciencia, por su eterna sabiduría y amor y por disminuir en mí el miedo hacia las nuevas experiencias.

A mi madre Dilia, porque a pesar del dolor de tenerme lejos me dio fuerza con sus amorosas palabras y cada día me llenó de bendiciones.

A mi padre Secundino, que está en los cielos y desde ahí cuida de mí.

A ti Carlos Andrés, mi pequeño adolescente, “mi hijo favorito” por crecer junto conmigo a través de todos estos años de estudio; por soportar sacrificios viniéndote a México pero con ello uniéndonos más como amigos. Te amo con todas las fuerzas de mi corazón.

A Edgar: por ser un ángel puesto en mi camino, porque a pesar de tantas cosas que hemos vivido, te mantienes ahí, incondicional, compañero y amigo, y porque sin ti no hubiese podido alcanzar mi sueño. Dios te bendiga siempre.

A mi hermana gemela Blanky, por ser mi maravillosa amiga e igualmente la segunda madre de mi hijo a quien cuidaste durante 8 meses mientras se venía conmigo a México; a tus tres pequeños igualmente hijos míos
(Cristian, Daniel y María Gabriela)

A mi hermano Jhon y a mi linda hermana Tina, por siempre estar ahí cuando más los necesité.

INDICE DE MATERIAS

RESUMEN	6
MARCOTEORICO	7
PLANTEAMIENTODELPROBLEMA	17
JUSTIFICACION	DEL ESTUDIO
18	
PREGUNTASDEINVESTIGACION	19
HIPOTESIS	19
OBJETIVOGENERAL	19
OBJETIVOSECUNDARIO	19
MATERIALESYMETODOS	20
FLUJOGRAMA	25
TABLASDEVARIABLES	26
TAMAÑODELAMUESTRA	32
METODOESTADÍSTICO	32
ASPECTOSETICOS	33
CRONOGRAMADEACTIVIDADES	34
PRESUPUESTO	34
BIBLIOGRAFIA	35
ANEXOS	40

TITULO: UTILIDAD DE LAS DIFERENTES PRUEBAS EN EL DIAGNOSTICO DE ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

Autores: Sánchez Pérez. MP. Cervantes Bustamante R. Montijo Barrios E. Hernández Bautista VM. Castillo Cruz RA. Mora Magaña I. Ramírez Mayans JA

1. RESUMEN

Justificación: En una revisión avanzada actual de la literatura nacional y mundial sólo se encontró un estudio por Keskin y colaboradores 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 alergia a las proteínas de la leche. Pero no se encontró trabajos en donde se haga una relación de estos métodos diagnósticos complementarios con las manifestaciones clínicas y la respuesta clínica a la supresión del alergen.

Quedando planteado en esta revisión que quizá el uso combinado de las pruebas (RAST, SPT y prueba de parche) en pacientes menores de 1 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. No hay que olvidar que las manifestaciones gastrointestinales se presentan durante el primer mes de vida en el 95% de los pacientes con APLV, por lo cual es prácticamente imposible que nosotros ingresemos a un paciente solo con manifestaciones dermatológicas. En la literatura revisada se mezcla muchas manifestaciones y le dan énfasis a las dermatológicas, en lo cual no estamos de acuerdo por lo antes expuesto.

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

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.

Objetivos: General: Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas para el diagnóstico de la alergia a la proteína de leche de vaca (Histopatología, IgE, Precipitinas para la leche de vaca, Skin Prick Test. SPT y la prueba de parche) de acuerdo a la respuesta clínica frente a la prueba de supresión (estándar de referencia).

Secundario: Establecer la frecuencia de reflujo gastroesofágico en niños con sospecha clínica de alergia a alergia a la proteína de leche de vaca

Hipótesis: La combinación de pruebas aumentará la ganancia posprueba en el diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca.

Existirá una asociación significativa (mas del 50%) entre APLV y/o la presencia de reflujo gastroesofágico patológico.

Diseño de estudio: Tipo prueba diagnóstica.

Materiales y métodos: *Población elegible:* Población objetivo niños de todos los estados del país que acudan al servicio de Gastroenterología y nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de la SS, con diagnóstico clínico de Alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Período de estudio:* Enero a Septiembre de 2008. *Criterios de Inclusión:* Edades 2 semanas a 6 meses de vida, género indistinto, Test de hidrogeniones negativo para AIDL. Diagnóstico clínico de APLV dado por dos médicos estandarizados gastroenterólogos pediatras. Consentimiento informado firmado por los

padres. *Criterios de Exclusión:* Desnutridos moderada o severa, VIH, otras inmunodeficiencias, pacientes con estado crítico, enfermedades metabólicas. Test de hidrogeniones en aire espirado positivo y respuesta favorable a fórmula sin lactosa, ingesta de antihistamínicos o afecciones dérmicas *Criterios de eliminación:* No acudir a sus citas de control y no administrar en forma adecuada las fórmulas indicadas. *Definición de variables:* *Independientes:* Estándar de oro (Clínica y respuesta a supresión de alérgeno y uso de hidrolizados extensos). *Dependientes:* Pruebas diagnósticas: histopatología, IgE total, SPT, precipitinas a la leche de vaca, prueba de parche y diagnóstico de reflujo gastroesofágico patológico mediante la realización de pHmetría intraesofágica de 24 horas. **Tamaño de la muestra:** muestreo por conveniencia, piloto inicial de 20 pacientes.

Análisis estadístico: Se realizará análisis univariado y bivariado para evaluar las variables sociodemográficas de interés y para la evaluación de las pruebas diagnóstica se realizará cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo (haciendo una curva de ROC por puntos de corte establecidos), además de los cocientes de probabilidad y precisión.

2. MARCO TEORICO

DEFINICION

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

- 1) Alergia. Reacción de hipersensibilidad con respuesta inmunológica mediada por IgE. Su prevalencia es del 10-15 % de los casos.
- 2) Intolerancia. Reacción de hipersensibilidad sin respuesta inmunológica. Esta es la más frecuente y representa aproximadamente el 85-90% de los casos.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes (3,4); se define como una reacción inmunológica a las proteínas de la leche de vaca, acompañada de signos y síntomas clínicos. La sensibilización puede ocurrir en útero, a través de la leche materna (se han identificado inmunológicamente proteínas desde la dieta materna) y alimentación con fórmulas infantiles (5,6). Tiene mayor riesgo de presentarla cuando existen antecedentes de atopia y exposición temprana a las proteínas de la leche de vaca, siendo las más alergénicas: beta-lactoglobulina, caseína y alfa-lactoalbúmina.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de esta patología a nivel mundial oscila entre el 1–12% (7). En un informe reciente publicado por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Alimentos, la alergia alimentaria afecta al 8% de la población pediátrica, y en los últimos diez años su frecuencia se ha duplicado (8). Schrander en niños holandeses, 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, sin embargo esta podría variar entre un 5-7%. Una serie de estudios (12,13) sugieren que la reacción a diferentes epitopes alergénicos 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 en cada país, por lo tanto los resultados locales son muy importantes sin restarle relevancia a lo reportado en otros países. No se ha logrado conocer su 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 12% cuando no hay antecedentes de padres atópicos, incrementándose hasta un 20% cuando un padre es alérgico, 32% cuando hay un atópico sibilante, 43% cuando son ambos padres, y puede llegar hasta 72% cuando ambos tienen idéntico tipo de enfermedades alérgicas. (14)

Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

En la fisiopatología de la alergia a las proteínas de la leche de vaca, las reacciones inmunes anormales juegan un papel principal.

Se consideran 4 mecanismos principales que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad.

Tipo I: Hipersensibilidad inmediata mediada por IgE

La respuesta alérgica se diferencia de otras respuestas inmunitarias por que depende de la inmunoglobulina E (IgE), de su receptor de alta afinidad FcεRI y de su principal célula efectora, el mastocito tisular. Una respuesta alérgica se determina cuando un alérgeno se une a los IgE fijados a los FcεRI de la superficie de los mastocitos por lo que se desencadenan los síntomas de hipersensibilidad inmediata.

Se han diferenciado dos fases en las reacciones mediadas por IgE:

- 1) Fase de sensibilización, caracterizada por la inducción de IgE específica contra determinados antígenos en individuos predispuestos genéticamente.
- 2) Fase efectora, la cual puede producirse meses o años más tarde. Se inicia tras la reexposición y consta de dos fases: inmediata y tardía.

La reacción inmediata esta determinada por los mediadores de mastocitos tisulares, entre los que se incluyen la histamina y los leucotrienos, hay un aumento de la permeabilidad vascular, contracción muscular, edema y secreción de electrolitos. Los cambios anteriores son los responsables de síntomas tales como náusea, dolor abdominal y diarrea.

La reacción tardía aparece de 4-24 horas más tarde. Esta se caracteriza por la presencia de un infiltrado de células inflamatorias que incluyen eosinófilos y células mononucleares.

Estas reacciones inmediatas se generan en menos de 2 horas después de la ingesta de la proteína agresora. Los síntomas están relacionados con el órgano o sistema donde las células plasmáticas están localizadas: vómito, diarrea, rinitis, sibilancias, urticaria y anafilaxia. Existe producción de anticuerpos específicos, afinidad por mastocitos y basófilos.

Tipo II Reacción citotóxica.

Los anticuerpos circulantes IgG e IgM y ocasionalmente IgA isotipo, se unen a los alérgenos, que como consecuencia activan la cascada del complemento con la consecuente destrucción de la célula a la cuál esta unida el antígeno. Este tipo de reacción es responsable de casos raros de trombocitopenia inducida por la proteína de la leche de vaca.

Tipo III Complejos inmunes.

Los complejos inmunes circulantes generalmente son retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Concentraciones elevadas de estos inmunocomplejos, son los responsables de su depósito en el endotelio y tejidos. La activación de aminas vasoactivas puede generar lesiones histológicas severas. Las reacciones tipo III, generalmente son retardadas y los síntomas se presentan horas o días después del contacto con el alérgeno. Ejemplos de este tipo de reacción son: síndrome de Heiner, colitis o sangrado de tubo digestivo, artritis o vasculitis cutánea. La enfermedad celíaca también es un ejemplo de esta reacción.

Tipo IV Reacción mediada por células.

Los anticuerpos no participan en este tipo de reacciones. Los alérgenos contactan directamente a los linfocitos T, activando la liberación de citocinas e iniciando una cascada alérgica. También es una reacción retardada, la cual inicia 36-72 horas después del contacto con el alérgeno. Es la más rara y difícil de documentar, puede presentarse con las reacciones tipo III en el síndrome de Heiner y algunos pacientes con gastroenteropatías.

Puede provocar atrofia de vellosidades.

Los pacientes con APLV, muestran un perfil con predominio Th2 (niveles elevados de IL-4, IL-5 e IL-13), mientras que los niños sanos presentan una respuesta tipo Th1 (Niveles elevados de IFN-g, IL-4 bajo, IL-5 e IL-13). (4,15-17)

Es importante señalar que la clínica sigue siendo un estándar de referencia aún cuando tenemos determinación de inmunoglobulina específica no todas las alergias son mediadas por IgE. La negatividad de esta, no excluye el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca

MANIFESTACIONES CLINICAS

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

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

Aquellos desórdenes incluyen hemosiderosis pulmonar, mal absorción con atrofia de vellosidades, proctocolitis eosinofílica, enterocolitis, y esofagitis. (18, 19)

En 82% de los casos los primeros signos y síntomas aparecen los 4 primeros meses de vida y 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 éstas tenemos:

1) *Gastrointestinales* (50-60%): diarrea crónica, diarrea con moco y sangre, náusea/vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, disquesia, sangrado oculto, sialorrea, sangrado tubo digestivo (hematemesis, melena, rectorragia), enteropatía perdedora de proteínas (9, 18,19). De todos estos síntomas de alergia gastrointestinal sólo una pequeña proporción es mediada por IgE. (23)

El reflujo gastroesofágico (RGE) secundario a otras patologías puede ser causado por infecciones, enfermedades metabólicas y neurológicas, y alergia alimentaria. Ocurre frecuentemente en menores de 1 año. En los últimos años, se ha encontrado que en más de la mitad de los casos podrían coexistir con APLV. (14,21)

Iacono y col. encontraron que más del 40% de los niños con esofagitis tienen evidencia de APLV (21, 24, 25), mientras que Vandenplas 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 una población de niños sin alergia (26)

El mecanismo fisiopatológico por el cual ocurre este síntoma se da por la participación de factores inflamatorios tales como IL-4, IL-6, IL-10, histamina, 5- hidroxitriptamina, FNT α , además de leucotrienos y factor activador de plaquetas los cuales alteran la motilidad intestinal y producen disminución del tono del esfínter esofágico inferior y esto hace desencadenar reflujo gastroesofágico, el cual si no es diagnosticado a tiempo como efecto secundario de la APLV, nos puede llevar al paciente a desencadenar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (pérdida de peso, bronconeumonías de repetición, otitis recurrentes, broncoaspiraciones, y ésta última sensibilizar al paciente y desencadenar asma bronquial a mediano plazo, neumopatías crónicas y como complicación más severa la muerte por los episodios de broncoaspiración). (14,21)

Dado todas estas manifestaciones de enfermedad, debemos estudiar objetivamente la presencia o no de reflujo gastroesofágico patológico mediante la pHmetría intraesofágica de 24 horas y de esta manera tratar de evitarlas, y mejorar la expectativa de vida del pequeño paciente, instaurando de inmediato al diagnóstico el manejo antireflujo concomitante a la utilización de fórmulas especiales. No hay que olvidar que el reflujo gastroesofágico patológico (RGEP) en este grupo de pacientes es muy alto 40-60%, como puede apreciarse en la introducción.

2) 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 síndrome de muerte súbita. El Síndrome de Heiner es una rara forma de hemosiderosis pulmonar inducida por la ingesta de proteína de leche de vaca, con una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus (Complejos inmunes). (18, 20,27)

3) Neurológicas: pseudoconvulsiones, irritabilidad, llanto nocturno, alteraciones en el patrón de sueño. (19,20)

4) Dermatológicas (30-70%): la urticaria aguda y el angioedema se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes estimándose en un 50 a 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 son de curso crónico. Los anticuerpos IgE alérgico-específicos se unen a las células de Langerhans. Las pruebas doble ciego placebo-controladas generalmente provocan marcado prurito, eritema y rash morbiliforme. Es en éstas donde las reacciones cutáneas de tipo retardado juegan un papel muy importante. (20, 27 -30)

5) 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, colapso vascular y disrritmias cardíacas. (27) La detención de peso y talla se da como consecuencia de un diagnóstico no oportuno y son secundarias al rechazo al alimento, síndrome de mala absorción de nutrientes, vómitos y diarrea persistente. (27)

DIAGNOSTICO

1. Depende de la severidad de las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución y los factores de riesgo asociados. En la revisión avanzada sistematizada realizada en el servicio se concluyó que actualmente las pruebas de reto doble ciego placebo controladas con una sensibilidad y especificidad de más de 95% siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico, en esta revisión, se encontró una prevalencia de reacciones 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 de tiempo, deben ser realizadas en un centro hospitalario y no se

recomiendan en todos los casos. (27), por lo anterior, en nuestro estudio sólo haremos la prueba de supresión del alérgeno y evaluaremos la respuesta clínica favorable a ésta, 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 presente 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 administración de una fórmula hidrolizada extensa y/o una dieta elemental. (5, 6, 32, 33).

Una historia clínica completa nos permite conocer los antecedentes hereditarios así como el inicio de alimentación con fórmulas derivadas de leche de vaca: edad de introducción, frecuencia del alimento, 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.

2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS

Estos métodos se pueden dividir según la reacción de hipersensibilidad involucrada: *Mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos.*

PRUEBAS MEDIADAS POR IgE.

Gran parte de 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 describen:

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 al ELISA, identifica anticuerpos específicos contra las proteínas de la leche de vaca: alfa lactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína (alfa s1, alfa s2, beta), con valores de corte estandarizados mayores de 2.5 KUA/L y según estudios enunciados previamente se ven valores óptimos de corte para VPP de 95% con 5 KUL; con una especificidad del 58-90% y sensibilidad de 49 A 88%, con valores predictivos positivos 90 a 95% dependiendo del método utilizado. (40-44) A diferencia de las pruebas cutáneas, éstas pueden ser utilizadas aún con el paciente tomado antihistamínicos y no depende de presentar un área cutánea libre para la aplicación de la prueba. Al igual que las pruebas cutáneas es altamente específica para descartar la participación de anticuerpos específicos IgE.

En la revisión avanzada se encontraron 7 artículos de tipo prospectivo controlado con realización de pruebas complementarias utilizando el estándar de referencia (prueba de supresión y reto), utilizando pruebas cutáneas (RAST y prueba de parche), la edad de los pacientes entre 2 meses y 3 años, con diagnóstico clínico confirmado con pruebas de reto oral solo 15-33% presentaron manifestaciones de tipo inmediato. Se encontró diversos estudios con muestras que varían de 170 a 6209 en el estudio más grande, que evaluaron la capacidad diagnóstica de las pruebas cutáneas en pacientes con diagnóstico de APLV. La validación de la capacidad diagnóstica se alcanzó comprobando su sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos.

De los estudios más concluyentes resumimos que:

García-Ara y cols. (2001). En un estudio prospectivo con 170 lactantes menores de 1 año, 90 masculinos y 80 femeninos con una edad media de 4.8 meses utilizando el sistema CAP System FEIA describió una sensibilidad de 30% y especificidad 99% con valores de corte de 5KUL, con VPP de 95%, comparándolo con las pruebas cutáneas que presentaron una sensibilidad 72% y especificidad 62% (>3mm) confirmando su utilidad para el diagnóstico.

Fiocchi e tal (2002) realizó un estudio prospectivo con 34 lactantes (media 2.2años) con dermatitis atópica presentando una sensibilidad 90% y una especificidad 100% con 0% de falsos positivos y 10% de falsos negativos, presentando una serie altamente diagnóstica.

Verstege y cols en un estudio prospectivo con 385 niños encontró un resultado positivo de 43% en pacientes con un diámetro mayor de 3mm.

Las pruebas de determinación sérica de anticuerpos IgE (RAST), por CAP System FEIA fue el método más empleado utilizando valores de corte plasmáticos (KUL) de anticuerpos IgE, encontramos una sensibilidad de 49% a 88% y una especificidad 58% a 90% dependiendo de los niveles séricos obtenidos, cuando se determinaron los valores de corte óptimos se obtuvo el mayor valor predictivo positivo de 95% con 5KUL.

Los grupos europeos Finlandia, Alemania, Suecia, así como Turquía, Japón y Estados Unidos fueron las sedes donde se han realizado mayores estudios en poblaciones lactantes menores de 3 años, con variaciones en el tamaño de la muestra, limitaciones con la selección de la población relacionadas con la edad, modificaciones previas de la dieta “libre de leche de vaca” y asociaciones que varían los resultados, por ejemplo, la presencia de dermatitis atópica, con la cual las pruebas diagnósticas dependientes de anticuerpos específicos IgE (RAST/prick test) aumentan su especificidad y sensibilidad, así como los valores predictivos positivos.

PRUEBAS CUTÁNEAS

Son la aplicación práctica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I 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 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)

Skin prick test (SPT) ó prueba de escarificación: es la más utilizada con un valor predictivo negativo mayor del 95%, desafortunadamente el valor predictivo positivo es menor al 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 ha reportado un 95% de reactividad. Sirven para excluir reacciones de anticuerpos específicos. (34-39) Estas pruebas se leen a los 15 minutos de ser aplicada y hay que observar la tríada de Lewis: pápula, eritema y prurito. El resultado se expresa en milímetros y sirve para el diagnóstico etiológico de asma, rinitis, alergia a alimentos. Los resultados negativos en menores de 12 meses está determinada por inmadurez inmunológica a nivel de la piel y que la mayor parte de las reacciones son mediadas sin respuesta IgE. (34-39).

La positividad de la prueba esta determinada por un diámetro del habón de 2 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

Se realiza la prueba utilizando una lanceta estéril diseñada expresamente para ello, en la región anterior del antebrazo (preferible a la espalda), y se deben utilizar un control positivo (histamina) y un control negativo (solución de Evans). lo anterior es deseable para excluir los casos de dermografismo (falsas positivas) o bien de falsas negativas (por uso de antihistamínicos).

Dentro de la estandarización de la prueba se menciona que no debe haber sangrado y técnicamente las pruebas que así se presenten deben anularse.

Existen contraindicaciones formales para la realización de las pruebas cutáneas por cualquier método y esta son: reacciones anafilácticas por pruebas cutáneas previas, embarazo, ingesta de antihistamínicos (determinar el tipo de fármaco y el tiempo utilizado) y piel con eccema (dermatitis atópica).

Su desventaja estaría determinada por la edad de la aplicación, la ausencia de manifestaciones de atopia y el tipo de extractos utilizados.

En la revisión avanzada sólo se encontró un ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado elaborado por **Keskin et al (2005)** con una muestra de 37 lactantes con una edad mediana de 11 meses, donde se realizaron pruebas complementarias: RAST, prick test y prueba de parche, encontrando una sensibilidad/especificidad comparando 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 (>3mm) sensibilidad 100%/50%, especificidad 50%/50%, prueba de parche sensibilidad 72%/75% con una especificidad 86%/86%, y el uso combinado de IgE, prick test/APT sensibilidad 100% y una especificidad 50% Se describieron VPP RAST 83%/40% y VPN 73%/85%, pruebas cutáneas VPP 73%/22% VPN 100%/78% y prueba de parche VPP 87%/60% y VPN 71%/92%, la combinación de RAST, pruebas cutáneas y prueba de parche VPP 76% VPN 100%.

En vista de que sólo existe este estudio, y no tenemos uno referente a nuestra población igualmente nos vemos motivados a comparar estos diferentes métodos diagnósticos complementarios para evaluar sensibilidad, especificidad, VPP y VPN pero comparándolos igualmente con histopatología, IgE total y con el estándar de referencia que para nosotros es la supresión del alérgeno y la respuesta clínica favorable a ésta.

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 (endoscopia y toma de biopsias). **Prueba de Parche Atópico (*Atopy Patch Test*).**- 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 la proteína de leche de vaca en niños y otros alérgenos, se refiere una **sensibilidad de 76%** y una especificidad del 93-95%, con **un valor predictivo positivo de 88%**. (37, 50- 54) En la actualidad es el estudio que ha reportado mayor especificidad para el diagnóstico, aumentando cuando se realiza en conjunto con pruebas mediadas por IgE. Reportándose menor riesgo de reacciones anafilácticas. (42) Principio del test de parche 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 72 horas después de la colocación comparándolo con un testigo sin

alergeno. El test es positivo cuando la piel aparece más roja y más inflamada a nivel del alergeno.

En la revisión avanzada de la literatura, la prueba de parche mostró ser una herramienta útil en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con y sin manifestaciones atópicas cutáneas, asociadas a reacciones alérgicas de tipo celular o retardada. Permite descartar la alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con dermatitis atópica y cuando se realizan en conjunto con las 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 esta prueba está dada por la ausencia de manifestaciones de atopia (eczema atópico) y su disponibilidad comercial.

PATOLOGIA

Se debe hacer diagnóstico histológico mediante panendoscopia alta y rectosigmoidoscopia con toma de biopsias, siendo éste el método con mayor sensibilidad y especificidad. Para confirmación de esta patología se debe evidenciar la presencia de eosinófilos: mas de 60 en 6 campos de alto poder y/o mas de 15 a 20 por campo y mas de 25% del infiltrado inflamatorio; así mismo puede encontrarse la presencia de eosinófilos 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 compartimentos. (45-49).

En la revisión avanzada de la literatura no buscaron de manera intencionada el papel de la histopatología de esófago, antro, duodeno y recto en el abordaje diagnóstico complementario en APLV, por ello no se puede concluir que no tenga ninguna utilidad en ésta. Sin embargo después de la clínica es quien tiene

mejor sensibilidad y especificidad para en el diagnóstico de APLV como ya fue expuesto previamente.

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 alergia a la proteína de leche de vaca (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 de gastroenterología y nutrición como método de abordaje se realiza la sospecha diagnóstica clínica, los exámenes complementarios (IgE total, Precipitinas para la leche de vaca) así como la realización de panendoscopia para toma de biopsias de las diferentes áreas (esófago, estómago, duodeno y recto), sabemos que este procedimiento invasivo implica riesgos mayores al mínimo, sin embargo éste es un procedimiento que se realiza habitualmente en todos los pacientes con sospecha diagnóstica de alergia a la proteína de leche de vaca y es que el mejor sensibilidad y especificidad tiene para nosotros.

Precipitinas y anticuerpos aglutinantes.- Su medición es determinada por anticuerpos IgG, no indican necesariamente sensibilización, pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad primaria.

Pruebas de función celular.- Han cobrado relevante importancia en las manifestaciones gastrointestinales retardadas. Éstas incluyen: prueba in vitro de transformación y estimulación de linfoblastos así como de inhibición de migración de leucocitos. Se ha relacionado con el estado de activación de pacientes con APLV persistente con aumento de IL-4 e IL-3, en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN-gamma y expresión de CD25. (55-58)

Pruebas de permeabilidad intestinal.- Son métodos diseñados para una apropiada evaluación de la integridad del epitelio intestinal. En los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca con una dieta normal, el cociente lactulosa /manitol (L: M) está aumentado en relación con las anomalías intestinales de la mucosa, el cual puede variar de inflamación leve a varios grados de atrofia de las vellosidades. Han probado ser más sensibles que las biopsias en la detección de anomalías patológicas mínimas de la mucosa, se realizan de la siguiente manera: previo a cualquier biopsia intestinal posterior a la administración de dietas de eliminación, para monitorizar la restauración a los valores normales y durante las pruebas de provocación, régimen de exclusión, detección de anomalías de la permeabilidad intestinal y posterior al daño a la mucosa provocado por la ingestión de alimentos ofensivos.

Eosinófilos, alfa 1-antitripsina y FNT-alfa.- Una prueba de reto positiva a la proteína de la leche de vaca en lactantes con dermatitis atópica se ha asociado con aumento de TNF-alfa, y proteína catiónica eosinofílica, además de *alfa-1 antitripsina en heces*. Una elevada concentración de proteína eosinofílica catiónica en las heces se asoció con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, mientras que la liberación de FNT-alfa se ha asociado con reacciones de tipo retardado. (59-62)

TRATAMIENTO

Dentro de éste incluimos:

1) Leche materna con supresión completa de lácteos y derivados en la dieta de la madre. La betalactoglobulina de la leche de vaca puede ser detectada en la leche materna hasta en el 95% de 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 ésta sensibilización, así como las proteínas inhaladas de los alimentos o la contaminación de las manos podrían jugar un papel importante. (31,63)

2) Fórmulas a base de hidrolizados extensos de proteínas del suero o hidrolizados de caseína

La alergenicidad, es la habilidad del alérgeno de inducir una reacción alérgica; las proteínas de los alimentos o glicoproteínas usualmente tienen un peso molecular entre 10 y 60 kDa, y ellas tienden a ser relativamente resistentes a la desnaturalización por el calor o por degradación por proteasas gastrointestinales.

Existen 3 tipos de tratamiento que se hace a las proteínas de la leche de vaca con el objetivo de disminuir la alergenicidad: tratamiento térmico, hidrólisis enzimática o por combinación de hidrólisis, térmico y/o ultrafiltración.

El tratamiento térmico (como la pasteurización a 75° C por 15 minutos) no reduce la alergenicidad, pero si se eleva más la temperatura a 121° C durante 20 minutos, destruye la alergenicidad de muchas proteínas del suero como la betalactoglobulina y algunas inmunoglobulinas, sin embargo la alfa lacto-albúmina se renaturaliza con el enfriamiento y este tratamiento no afecta a la caseína. (31, 64). La reducción por *hidrólisis enzimática* se hace a través de enzimas proteolíticas tales como la tripsina, quimotripsina y pepsina, las cuales convierten a los polipéptidos a pesos moleculares inferiores a 1500 kDa, los cuales son poco inmunogénicos.

Los productos de estos procesos se clasifican de acuerdo al grado de hidrólisis de proteínas en extensos o parciales. (64, 65). Hay que recordar que las fórmulas de hidrolizados extensos de proteínas del suero su peso molecular es inferior a 1500 daltons en un 85-94%, mientras que los hidrolizados parciales de proteínas tienen menos de 50% de proteínas inferiores a 1500 kDa, por esta razón éstas últimas tienen un riesgo elevado de fracaso en el tratamiento, de ahí que no estén indicadas en el manejo de esta patología. (64-67)

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 utilizadas. (19, 68). Se ha descrito que algunas fórmulas con péptidos residuales podría provocar reacciones adversas. (69)

3) Dietas elementales

Las dietas elementales o en forma de 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 semi-elementales. (65- 68, 70, 71, 73, 74).

4) Medicamentos

Debido a que existe una asociación de APLV y RGE entre un 40-60% de los casos, una historia 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 niños con síntomas persistentes estaría indicado el uso de proquinéticos, antagonistas de la histamina e inhibidores de la bomba de protones. (14, 75- 85). La cisaprida fue asociada

con una significativa reducción en el índice de reflujo, las dosis son 0.2mg/kg/dosis 3 dosis al día. (75,76)

El tratamiento de esofagitis está basado en el uso de Antagonistas de histamina a dosis de 8-12mg/kg/día dividido en 2 dosis (77) o Bloqueadores de bomba de protones a dosis 1-2mg/kg/día una dosis al día, siendo estos últimos más efectivos, bien tolerados y muy seguros. (77- 85)

Medidas Preventivas

Se han identificado marcadores de alto riesgo, incluyendo niveles elevados de IgE en cordón umbilical y sérico (7,12) e historia de atopia familiar (7, 8, 12, 14, 27, 29, 30). 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 ésta, puede conducir a una exclusión defectuosa de antígenos alimentarios y predisponer a alergias alimentarias. (86) De ahí el excelente factor protector de la alimentación exclusiva al pecho materno. La ablactación en estos pacientes no se debe iniciar antes de los 6 meses de vida, las frutas cítricas, leche y derivados hasta la edad de 18 meses, huevo a los 24 y pescados o mariscos en mayores de 36 meses. (22, 29, 64). La fórmula de soya no debe ser utilizada debido a que se ha encontrado que hasta un 70% de pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca tienen reacción cruzada con ésta de ahí que exista un riesgo elevado de fracaso. (87) En todos los consensos internacionales la soya solo esta indicada en niños menores de 6 meses, con presencia de IgE elevada con síntomas respiratorios y en ausencia de sintomatología digestiva. Se debe recordar que mas del 90% de los pacientes tienen sintomatología digestiva durante el primer mes de vida por lo cual la soya esta prácticamente prohibida en el manejo de APLV. (32, 87)

PRONÓSTICO

En la mayoría de los pacientes con alergia a la proteína de la leche el pronóstico es 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 y aproximadamente el 80% tolera las proteínas de la leche después de 12 meses de manejo. El 20 % requiere entre los 15 y 36 meses. (29, 30)

2. MARCO TEORICO

DEFINICION

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

- 1) Alergia. Reacción de hipersensibilidad con respuesta inmunológica mediada por IgE. Su prevalencia es del 10-15 % de los casos.
- 2) Intolerancia. Reacción de hipersensibilidad sin respuesta inmunológica. Esta es la más frecuente y representa aproximadamente el 85-90% de los casos.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes (3,4); se define como una reacción inmunológica a las proteínas de la leche de vaca, acompañada de signos y síntomas clínicos. La sensibilización puede ocurrir en útero, a través de la leche materna (se han identificado inmunológicamente proteínas desde la dieta materna) y alimentación con fórmulas infantiles (5,6). Tiene mayor riesgo de presentarla cuando existen antecedentes de atopia y exposición temprana a las proteínas de la leche de vaca, siendo las más alergénicas: beta-lactoglobulina, caseína y alfa-lactoalbúmina.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de esta patología a nivel mundial oscila entre el 1–12% (7). En un informe reciente publicado por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Alimentos, la alergia alimentaria afecta al 8% de la población pediátrica, y en los últimos diez años su frecuencia se ha duplicado (8). Schrander en niños holandeses, 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, sin embargo esta podría variar entre un 5-7%. Una serie de estudios (12,13) sugieren que la reacción a diferentes epitopes alergénicos 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 en cada país, por lo tanto los resultados locales son muy importantes sin restarle relevancia a lo reportado en otros países. No se ha logrado conocer su 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 12% cuando no hay antecedentes de padres atópicos, incrementándose hasta un 20% cuando un padre es alérgico, 32% cuando hay un atópico sibilante, 43% cuando son ambos padres, y puede llegar hasta 72% cuando ambos tienen idéntico tipo de enfermedades alérgicas. (14)

Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

En la fisiopatología de la alergia a las proteínas de la leche de vaca, las reacciones inmunes anormales juegan un papel principal.

Se consideran 4 mecanismos principales que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad.

Tipo I: Hipersensibilidad inmediata mediada por IgE

La respuesta alérgica se diferencia de otras respuestas inmunitarias por que depende de la inmunoglobulina E (IgE), de su receptor de alta afinidad FcεRI y de su principal célula efectora, el mastocito tisular. Una respuesta alérgica se determina cuando un alérgeno se une a los IgE fijados a los FcεRI de la superficie de los mastocitos por lo que se desencadenan los síntomas de hipersensibilidad inmediata.

Se han diferenciado dos fases en las reacciones mediadas por IgE:

- 1) Fase de sensibilización, caracterizada por la inducción de IgE específica contra determinados antígenos en individuos predispuestos genéticamente.
- 2) Fase efectora, la cual puede producirse meses o años más tarde. Se inicia tras la reexposición y consta de dos fases: inmediata y tardía.

La reacción inmediata esta determinada por los mediadores de mastocitos tisulares, entre los que se incluyen la histamina y los leucotrienos, hay un aumento de la permeabilidad vascular, contracción muscular, edema y secreción de electrolitos. Los cambios anteriores son los responsables de síntomas tales como náusea, dolor abdominal y diarrea.

La reacción tardía aparece de 4-24 horas más tarde. Esta se caracteriza por la presencia de un infiltrado de células inflamatorias que incluyen eosinófilos y células mononucleares.

Estas reacciones inmediatas se generan en menos de 2 horas después de la ingesta de la proteína agresora. Los síntomas están relacionados con el órgano o sistema donde las células plasmáticas están localizadas: vómito, diarrea, rinitis, sibilancias, urticaria y anafilaxia. Existe producción de anticuerpos específicos, afinidad por mastocitos y basófilos.

Tipo II Reacción citotóxica.

Los anticuerpos circulantes IgG e IgM y ocasionalmente IgA isotipo, se unen a los alérgenos, que como consecuencia activan la cascada del complemento con la consecuente destrucción de la célula a la cuál esta unida el antígeno. Este tipo de reacción es responsable de casos raros de trombocitopenia inducida por la proteína de la leche de vaca.

Tipo III Complejos inmunes.

Los complejos inmunes circulantes generalmente son retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Concentraciones elevadas de estos inmunocomplejos, son los responsables de su depósito en el endotelio y tejidos. La activación de aminas vasoactivas puede generar lesiones histológicas severas. Las reacciones tipo III, generalmente son retardadas y los síntomas se presentan horas o días después del contacto con el alérgeno. Ejemplos de este tipo de reacción son: síndrome de Heiner, colitis o sangrado de tubo digestivo, artritis o vasculitis cutánea. La enfermedad celíaca también es un ejemplo de esta reacción.

Tipo IV Reacción mediada por células.

Los anticuerpos no participan en este tipo de reacciones. Los alérgenos contactan directamente a los linfocitos T, activando la liberación de citocinas e iniciando una cascada alérgica. También es una reacción retardada, la cual inicia 36-72 horas después del contacto con el alérgeno. Es la más rara y difícil de documentar, puede presentarse con las reacciones tipo III en el síndrome de Heiner y algunos pacientes con gastroenteropatías.

Puede provocar atrofia de vellosidades.

Los pacientes con APLV, muestran un perfil con predominio Th2 (niveles elevados de IL-4, IL-5 e IL-13), mientras que los niños sanos presentan una respuesta tipo Th1 (Niveles elevados de IFN-g, IL-4 bajo, IL-5 e IL-13). (4,15-17)

Es importante señalar que la clínica sigue siendo un estándar de referencia aún cuando tenemos determinación de inmunoglobulina específica no todas las alergias son mediadas por IgE. La negatividad de esta, no excluye el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca

MANIFESTACIONES CLINICAS

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

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

Aquellos desórdenes incluyen hemosiderosis pulmonar, mal absorción con atrofia de vellosidades, proctocolitis eosinofílica, enterocolitis, y esofagitis. (18, 19)

En 82% de los casos los primeros signos y síntomas aparecen los 4 primeros meses de vida y 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 éstas tenemos:

1) *Gastrointestinales* (50-60%): diarrea crónica, diarrea con moco y sangre, náusea/vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, disquesia, sangrado oculto, sialorrea, sangrado tubo digestivo (hematemesis, melena, rectorragia), enteropatía perdedora de proteínas (9, 18,19). De todos estos síntomas de alergia gastrointestinal sólo una pequeña proporción es mediada por IgE. (23)

El reflujo gastroesofágico (RGE) secundario a otras patologías puede ser causado por infecciones, enfermedades metabólicas y neurológicas, y alergia alimentaria. Ocurre frecuentemente en menores de 1 año. En los últimos años, se ha encontrado que en más de la mitad de los casos podrían coexistir con APLV. (14,21)

Iacono y col. encontraron que más del 40% de los niños con esofagitis tienen evidencia de APLV (21, 24, 25), mientras que Vandenplas 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 una población de niños sin alergia (26)

El mecanismo fisiopatológico por el cual ocurre este síntoma se da por la participación de factores inflamatorios tales como IL-4, IL-6, IL-10, histamina, 5- hidroxitriptamina, FNT α , además de leucotrienos y factor activador de plaquetas los cuales alteran la motilidad intestinal y producen disminución del tono del esfínter esofágico inferior y esto hace desencadenar reflujo gastroesofágico, el cual si no es diagnosticado a tiempo como efecto secundario de la APLV, nos puede llevar al paciente a desencadenar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (pérdida de peso, bronconeumonías de repetición, otitis recurrentes, broncoaspiraciones, y ésta última sensibilizar al paciente y desencadenar asma bronquial a mediano plazo, neumopatías crónicas y como complicación más severa la muerte por los episodios de broncoaspiración). (14,21)

Dado todas estas manifestaciones de enfermedad, debemos estudiar objetivamente la presencia o no de reflujo gastroesofágico patológico mediante la pHmetría intraesofágica de 24 horas y de esta manera tratar de evitarlas, y mejorar la expectativa de vida del pequeño paciente, instaurando de inmediato al diagnóstico el manejo antireflujo concomitante a la utilización de fórmulas especiales. No hay que olvidar que el reflujo gastroesofágico patológico (RGEP) en este grupo de pacientes es muy alto 40-60%, como puede apreciarse en la introducción.

2) 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 síndrome de muerte súbita. El Síndrome de Heiner es una rara forma de hemosiderosis pulmonar inducida por la ingesta de proteína de leche de vaca, con una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus (Complejos inmunes). (18, 20,27)

3) Neurológicas: pseudoconvulsiones, irritabilidad, llanto nocturno, alteraciones en el patrón de sueño. (19,20)

4) Dermatológicas (30-70%): la urticaria aguda y el angioedema se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes estimándose en un 50 a 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 son de curso crónico. Los anticuerpos IgE alergenoespecíficos se unen a las células de Langerhans. Las pruebas doble ciego placebo-controladas generalmente provocan marcado prurito, eritema y rash morbiliforme. Es en éstas donde las reacciones cutáneas de tipo retardado juegan un papel muy importante. (20, 27 -30)

5) 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, colapso vascular y disrritmias cardíacas. (27) La detención de peso y talla se da como consecuencia de un diagnóstico no oportuno y son secundarias al rechazo al alimento, síndrome de mala absorción de nutrientes, vómitos y diarrea persistente. (27)

DIAGNOSTICO

1. Depende de la severidad de las manifestaciones clínicas, el tiempo de evolución y los factores de riesgo asociados. En la revisión avanzada sistematizada realizada en el servicio se concluyó que actualmente las pruebas de reto doble ciego placebo controladas con una sensibilidad y especificidad de más de 95% siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico, en esta revisión, se encontró una prevalencia de reacciones 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 de tiempo, deben ser realizadas en un centro hospitalario y no se

recomiendan en todos los casos. (27), por lo anterior, en nuestro estudio sólo haremos la prueba de supresión del alérgeno y evaluaremos la respuesta clínica favorable a ésta, 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 presente 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 administración de una fórmula hidrolizada extensa y/o una dieta elemental. (5, 6, 32, 33).

Una historia clínica completa nos permite conocer los antecedentes hereditarios así como el inicio de alimentación con fórmulas derivadas de leche de vaca: edad de introducción, frecuencia del alimento, 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.

2. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS COMPLEMENTARIOS

Estos métodos se pueden dividir según la reacción de hipersensibilidad involucrada: *Mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos.*

PRUEBAS MEDIADAS POR IgE.

Gran parte de 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 describen:

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 al ELISA, identifica anticuerpos específicos contra las proteínas de la leche de vaca: alfa lactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína (alfa s1, alfa s2, beta), con valores de corte estandarizados mayores de 2.5 KUA/L y según estudios enunciados previamente se ven valores óptimos de corte para VPP de 95% con 5 KUL; con una especificidad del 58-90% y sensibilidad de 49 A 88%, con valores predictivos positivos 90 a 95% dependiendo del método utilizado. (40-44) A diferencia de las pruebas cutáneas, éstas pueden ser utilizadas aún con el paciente tomado antihistamínicos y no depende de presentar un área cutánea libre para la aplicación de la prueba. Al igual que las pruebas cutáneas es altamente específica para descartar la participación de anticuerpos específicos IgE.

En la revisión avanzada se encontraron 7 artículos de tipo prospectivo controlado con realización de pruebas complementarias utilizando el estándar de referencia (prueba de supresión y reto), utilizando pruebas cutáneas (RAST y prueba de parche), la edad de los pacientes entre 2 meses y 3 años, con diagnóstico clínico confirmado con pruebas de reto oral solo 15-33% presentaron manifestaciones de tipo inmediato. Se encontró diversos estudios con muestras que varían de 170 a 6209 en el estudio más grande, que evaluaron la capacidad diagnóstica de las pruebas cutáneas en pacientes con diagnóstico de APLV. La validación de la capacidad diagnóstica se alcanzó comprobando su sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos.

De los estudios más concluyentes resumimos que:

García-Ara y cols. (2001). En un estudio prospectivo con 170 lactantes menores de 1 año, 90 masculinos y 80 femeninos con una edad media de 4.8 meses utilizando el sistema CAP System FEIA describió una sensibilidad de 30% y especificidad 99% con valores de corte de 5KUL, con VPP de 95%, comparándolo con las pruebas cutáneas que presentaron una sensibilidad 72% y especificidad 62% (>3mm) confirmando su utilidad para el diagnóstico.

Fiocchi e tal (2002) realizó un estudio prospectivo con 34 lactantes (media 2.2años) con dermatitis atópica presentando una sensibilidad 90% y una especificidad 100% con 0% de falsos positivos y 10% de falsos negativos, presentando una serie altamente diagnóstica.

Verstege y cols en un estudio prospectivo con 385 niños encontró un resultado positivo de 43% en pacientes con un diámetro mayor de 3mm.

Las pruebas de determinación sérica de anticuerpos IgE (RAST), por CAP System FEIA fue el método más empleado utilizando valores de corte plasmáticos (KUL) de anticuerpos IgE, encontramos una sensibilidad de 49% a 88% y una especificidad 58% a 90% dependiendo de los niveles séricos obtenidos, cuando se determinaron los valores de corte óptimos se obtuvo el mayor valor predictivo positivo de 95% con 5KUL.

Los grupos europeos Finlandia, Alemania, Suecia, así como Turquía, Japón y Estados Unidos fueron las sedes donde se han realizado mayores estudios en poblaciones lactantes menores de 3 años, con variaciones en el tamaño de la muestra, limitaciones con la selección de la población relacionadas con la edad, modificaciones previas de la dieta “libre de leche de vaca” y asociaciones que varían los resultados, por ejemplo, la presencia de dermatitis atópica, con la cual las pruebas diagnósticas dependientes de anticuerpos específicos IgE (RAST/prick test) aumentan su especificidad y sensibilidad, así como los valores predictivos positivos.

PRUEBAS CUTÁNEAS

Son la aplicación práctica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I 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 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)

Skin prick test (SPT) ó prueba de escarificación: es la más utilizada con un valor predictivo negativo mayor del 95%, desafortunadamente el valor predictivo positivo es menor al 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 ha reportado un 95% de reactividad. Sirven para excluir reacciones de anticuerpos específicos. (34-39) Estas pruebas se leen a los 15 minutos de ser aplicada y hay que observar la tríada de Lewis: pápula, eritema y prurito. El resultado se expresa en milímetros y sirve para el diagnóstico etiológico de asma, rinitis, alergia a alimentos. Los resultados negativos en menores de 12 meses está determinada por inmadurez inmunológica a nivel de la piel y que la mayor parte de las reacciones son mediadas sin respuesta IgE. (34-39).

La positividad de la prueba esta determinada por un diámetro del habón de 2 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

Se realiza la prueba utilizando una lanceta estéril diseñada expresamente para ello, en la región anterior del antebrazo (preferible a la espalda), y se deben utilizar un control positivo (histamina) y un control negativo (solución de Evans). lo anterior es deseable para excluir los casos de dermografismo (falsas positivas) o bien de falsas negativas (por uso de antihistamínicos).

Dentro de la estandarización de la prueba se menciona que no debe haber sangrado y técnicamente las pruebas que así se presenten deben anularse.

Existen contraindicaciones formales para la realización de las pruebas cutáneas por cualquier método y esta son: reacciones anafilácticas por pruebas cutáneas previas, embarazo, ingesta de antihistamínicos (determinar el tipo de fármaco y el tiempo utilizado) y piel con eccema (dermatitis atópica).

Su desventaja estaría determinada por la edad de la aplicación, la ausencia de manifestaciones de atopia y el tipo de extractos utilizados.

En la revisión avanzada sólo se encontró un ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado elaborado por **Keskin et al (2005)** con una muestra de 37 lactantes con una edad mediana de 11 meses, donde se realizaron pruebas complementarias: RAST, prick test y prueba de parche, encontrando una sensibilidad/especificidad comparando 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 (>3mm) sensibilidad 100%/50%, especificidad 50%/50%, prueba de parche sensibilidad 72%/75% con una especificidad 86%/86%, y el uso combinado de IgE, prick test/APT sensibilidad 100% y una especificidad 50% Se describieron VPP RAST 83%/40% y VPN 73%/85%, pruebas cutáneas VPP 73%/22% VPN 100%/78% y prueba de parche VPP 87%/60% y VPN 71%/92%, la combinación de RAST, pruebas cutáneas y prueba de parche VPP 76% VPN 100%.

En vista de que sólo existe este estudio, y no tenemos uno referente a nuestra población igualmente nos vemos motivados a comparar estos diferentes métodos diagnósticos complementarios para evaluar sensibilidad, especificidad, VPP y VPN pero comparándolos igualmente con histopatología, IgE total y con el estándar de referencia que para nosotros es la supresión del alérgeno y la respuesta clínica favorable a ésta.

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 (endoscopia y toma de biopsias). **Prueba de Parche Atópico (Atopy Patch Test).**- 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 la proteína de leche de vaca en niños y otros alérgenos, se refiere una **sensibilidad de 76%** y una especificidad del 93-95%, con **un valor predictivo positivo de 88%**. (37, 50- 54) En la actualidad es el estudio que ha reportado mayor especificidad para el diagnóstico, aumentando cuando se realiza en conjunto con pruebas mediadas por IgE. Reportándose menor riesgo de reacciones anafilácticas. (42) Principio del test de parche 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 72 horas después de la colocación comparándolo con un testigo sin

alergeno. El test es positivo cuando la piel aparece más roja y más inflamada a nivel del alergeno.

En la revisión avanzada de la literatura, la prueba de parche mostró ser una herramienta útil en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con y sin manifestaciones atópicas cutáneas, asociadas a reacciones alérgicas de tipo celular o retardada. Permite descartar la alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con dermatitis atópica y cuando se realizan en conjunto con las 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 esta prueba está dada por la ausencia de manifestaciones de atopia (eczema atópico) y su disponibilidad comercial.

PATOLOGIA

Se debe hacer diagnóstico histológico mediante panendoscopia alta y rectosigmoidoscopia con toma de biopsias, siendo éste el método con mayor sensibilidad y especificidad. Para confirmación de esta patología se debe evidenciar la presencia de eosinófilos: mas de 60 en 6 campos de alto poder y/o mas de 15 a 20 por campo y mas de 25% del infiltrado inflamatorio; así mismo puede encontrarse la presencia de eosinófilos 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 compartimentos. (45-49).

En la revisión avanzada de la literatura no buscaron de manera intencionada el papel de la histopatología de esófago, antro, duodeno y recto en el abordaje diagnóstico complementario en APLV, por ello no se puede concluir que no tenga ninguna utilidad en ésta. Sin embargo después de la clínica es quien tiene

mejor sensibilidad y especificidad para en el diagnóstico de APLV como ya fue expuesto previamente.

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 alergia a la proteína de leche de vaca (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 de gastroenterología y nutrición como método de abordaje se realiza la sospecha diagnóstica clínica, los exámenes complementarios (IgE total, Precipitinas para la leche de vaca) así como la realización de panendoscopia para toma de biopsias de las diferentes áreas (esófago, estómago, duodeno y recto), sabemos que este procedimiento invasivo implica riesgos mayores al mínimo, sin embargo éste es un procedimiento que se realiza habitualmente en todos los pacientes con sospecha diagnóstica de alergia a la proteína de leche de vaca y es que el mejor sensibilidad y especificidad tiene para nosotros.

Precipitinas y anticuerpos aglutinantes.- Su medición es determinada por anticuerpos IgG, no indican necesariamente sensibilización, pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad primaria.

Pruebas de función celular.- Han cobrado relevante importancia en las manifestaciones gastrointestinales retardadas. Éstas incluyen: prueba in vitro de transformación y estimulación de linfoblastos así como de inhibición de migración de leucocitos. Se ha relacionado con el estado de activación de pacientes con APLV persistente con aumento de IL-4 e IL-3, en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN-gamma y expresión de CD25. (55-58)

Pruebas de permeabilidad intestinal.- Son métodos diseñados para una apropiada evaluación de la integridad del epitelio intestinal. En los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca con una dieta normal, el cociente lactulosa /manitol (L: M) está aumentado en relación con las anormalidades intestinales de la mucosa, el cual puede variar de inflamación leve a varios grados de atrofia de las vellosidades. Han probado ser más sensibles que las biopsias en la detección de anormalidades patológicas mínimas de la mucosa, se realizan de la siguiente manera: previo a cualquier biopsia intestinal posterior a la administración de dietas de eliminación, para monitorizar la restauración a los valores normales y durante las pruebas de provocación, régimen de exclusión, detección de anormalidades de la permeabilidad intestinal y posterior al daño a la mucosa provocado por la ingestión de alimentos ofensivos.

Eosinófilos, alfa 1-antitripsina y FNT-alfa.- Una prueba de reto positiva a la proteína de la leche de vaca en lactantes con dermatitis atópica se ha asociado con aumento de TNF-alfa, y proteína catiónica eosinofílica, además de *alfa-1 antitripsina en heces*. Una elevada concentración de proteína eosinofílica catiónica en las heces se asoció con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, mientras que la liberación de FNT-alfa se ha asociado con reacciones de tipo retardado. (59-62)

TRATAMIENTO

Dentro de éste incluimos:

1) Leche materna con supresión completa de lácteos y derivados en la dieta de la madre. La betalactoglobulina de la leche de vaca puede ser detectada en la leche materna hasta en el 95% de 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 ésta sensibilización, así como las proteínas inhaladas de los alimentos o la contaminación de las manos podrían jugar un papel importante. (31,63)

2) Fórmulas a base de hidrolizados extensos de proteínas del suero o hidrolizados de caseína

La alergenicidad, es la habilidad del alérgeno de inducir una reacción alérgica; las proteínas de los alimentos o glicoproteínas usualmente tienen un peso molecular entre 10 y 60 kDa, y ellas tienden a ser relativamente resistentes a la desnaturalización por el calor o por degradación por proteasas gastrointestinales.

Existen 3 tipos de tratamiento que se hace a las proteínas de la leche de vaca con el objetivo de disminuir la alergenicidad: tratamiento térmico, hidrólisis enzimática o por combinación de hidrólisis, térmico y/o ultrafiltración.

El tratamiento térmico (como la pasteurización a 75° C por 15 minutos) no reduce la alergenicidad, pero si se eleva más la temperatura a 121° C durante 20 minutos, destruye la alergenicidad de muchas proteínas del suero como la betalactoglobulina y algunas inmunoglobulinas, sin embargo la alfa lacto-albúmina se renaturaliza con el enfriamiento y este tratamiento no afecta a la caseína. (31, 64). La reducción por *hidrólisis enzimática* se hace a través de enzimas proteolíticas tales como la tripsina, quimotripsina y pepsina, las cuales convierten a los polipéptidos a pesos moleculares inferiores a 1500 kDa, los cuales son poco inmunogénicos.

Los productos de estos procesos se clasifican de acuerdo al grado de hidrólisis de proteínas en extensos o parciales. (64, 65). Hay que recordar que las fórmulas de hidrolizados extensos de proteínas del suero su peso molecular es inferior a 1500 daltons en un 85-94%, mientras que los hidrolizados parciales de proteínas tienen menos de 50% de proteínas inferiores a 1500 kDa, por esta razón éstas últimas tienen un riesgo elevado de fracaso en el tratamiento, de ahí que no estén indicadas en el manejo de esta patología. (64-67)

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 utilizadas. (19, 68). Se ha descrito que algunas fórmulas con péptidos residuales podría provocar reacciones adversas. (69)

3) Dietas elementales

Las dietas elementales o en forma de 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 semi-elementales. (65- 68, 70, 71, 73, 74).

4) Medicamentos

Debido a que existe una asociación de APLV y RGE entre un 40-60% de los casos, una historia 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 niños con síntomas persistentes estaría indicado el uso de proquinéticos, antagonistas de la histamina e inhibidores de la bomba de protones. (14, 75- 85). La cisaprida fue asociada

con una significativa reducción en el índice de reflujo, las dosis son 0.2mg/kg/dosis 3 dosis al día. (75,76)

El tratamiento de esofagitis está basado en el uso de Antagonistas de histamina a dosis de 8-12mg/kg/día dividido en 2 dosis (77) o Bloqueadores de bomba de protones a dosis 1-2mg/kg/día una dosis al día, siendo estos últimos más efectivos, bien tolerados y muy seguros. (77- 85)

Medidas Preventivas

Se han identificado marcadores de alto riesgo, incluyendo niveles elevados de IgE en cordón umbilical y sérico (7,12) e historia de atopia familiar (7, 8, 12, 14, 27, 29, 30). 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 ésta, puede conducir a una exclusión defectuosa de antígenos alimentarios y predisponer a alergias alimentarias. (86) De ahí el excelente factor protector de la alimentación exclusiva al pecho materno. La ablactación en estos pacientes no se debe iniciar antes de los 6 meses de vida, las frutas cítricas, leche y derivados hasta la edad de 18 meses, huevo a los 24 y pescados o mariscos en mayores de 36 meses. (22, 29, 64). La fórmula de soya no debe ser utilizada debido a que se ha encontrado que hasta un 70% de pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca tienen reacción cruzada con ésta de ahí que exista un riesgo elevado de fracaso. (87) En todos los consensos internacionales la soya solo esta indicada en niños menores de 6 meses, con presencia de IgE elevada con síntomas respiratorios y en ausencia de sintomatología digestiva. Se debe recordar que mas del 90% de los pacientes tienen sintomatología digestiva durante el primer mes de vida por lo cual la soya esta prácticamente prohibida en el manejo de APLV. (32, 87)

PRONÓSTICO

En la mayoría de los pacientes con alergia a la proteína de la leche el pronóstico es 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 y aproximadamente el 80% tolera las proteínas de la leche después de 12 meses de manejo. El 20 % requiere entre los 15 y 36 meses. (29, 30)

5. 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 alergia a las proteínas de la leche. Pero no se encontró trabajos en donde se haga una relación de estos métodos diagnósticos complementarios con las manifestaciones clínicas y la respuesta clínica a la supresión del alergen.

Quedando planteado en esta revisión que quizá el uso combinado de las pruebas (RAST, SPT y prueba de parche) en pacientes menores de 1 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 diagnóstico, desde la historia clínica que nos permitirá sospechar y diferenciar las manifestaciones clínicas inmediatas de las retardadas y hacer la correcta elección del abordaje de cada paciente tomando en cuenta la sintomatología, edad, y severidad del cuadro, para un tratamiento adecuado y la prevención de la inadecuada suspensión del pecho materno y fórmulas derivadas de la leche de vaca. (Tomado de la revisión avanzada).

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.

6. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

En México se desconoce su prevalencia así 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 SS ocupa la tercera causa de consulta solo superada por el reflujo gastroesofágico y la constipación. Se valoran aproximadamente 40 pacientes mensualmente con sospecha diagnóstica de APLV.

En todo paciente con sospecha clínica de APLV, que acude a nuestro servicio se le realizan estos estudios de abordaje diagnóstico, siguiendo un protocolo ya preestablecido como guía de manejo. Los únicos métodos diagnósticos complementarios que hasta el momento no hemos utilizado son la prueba de parche, SPT y RAST (éste último porque no existe una prueba solo específica para proteína de leche sino que se realiza para alergias alimentarias en general, lo cual aumenta su 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 seguiremos 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 estas 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.

No hay propuestas de solución, en los trabajos encontrados nos hablan sólo de diagnóstico y utilidad de las diferentes pruebas no invasivas.

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

¿Qué no se ha logrado conocer, determinar, verificar, probar? No se ha logrado conocer su distribución étnica, predominio poblacional a nivel mundial por lo cual nos da un particular interés en el tema. En ninguna parte del mundo, existe una prevalencia exacta del problema.

Nosotros en nuestro estudio garantizaríamos condiciones iniciales uniformes y es de importancia resaltar que nuestro grupo son pacientes de edades tempranas (menores de 6 meses) sin ablactación, donde procuraremos estudiarlos realizando un abordaje diagnóstico completo (clínico, histopatológico y con estudios complementarios) para poder ajustar los resultados 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 a un diagnóstico acertado y así mismo evitar complicaciones asociadas a esta patología tales como RGE, 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.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

- 6.1 ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de las diferentes pruebas diagnósticas en alergia a la proteína de leche de vaca?
- 6.2 ¿Existe asociación entre APLV y la presencia de reflujo gastroesofágico patológico?

7. HIPOTESIS

7.1 La combinación de diferentes pruebas aumentará la ganancia postprueba de alergia a la proteína de leche de vaca.

7.2 Existirá una asociación significativa (mas del 50%) entre APLV y/o la presencia de reflujo gastroesofágico patológico.

8.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas para el diagnóstico de la alergia a la proteína de leche de vaca (Histopatología, IgE, Precipitinas para la leche de vaca, SPT y la prueba de parche) de acuerdo a la respuesta clínica frente a la prueba de supresión.

8.2 OBJETIVO SECUNDARIO

Establecer la frecuencia de reflujo gastroesofágico en niños con sospecha clínica de alergia a alergia a la proteína de leche de vaca

9. MATERIALES Y METODOS

9.1 Diseño de estudio: Tipo prueba diagnóstica.

9.2 Población elegible: población objetivo niños de todos los estados de México que acudan al servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de la SS, con sospecha diagnóstica o clínica de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

9.3 Período de estudio: Enero a Septiembre de 2008

9.4 Criterios de Inclusión:

Edades: 2 semanas a 6 meses de vida

No ablactados

Género indistinto

Test de hidrogeniones negativo para AIDL

Diagnóstico de APLV dado por dos médicos gastroenterólogos pediatras con criterios clínicos previamente estandarizados

Consentimiento informado firmado por los padres

9.5 Criterios de Exclusión:

Desnutrición moderada o severa, VIH, otras inmunodeficiencias, pacientes con estado crítico, enfermedades metabólicas, Test de hidrogeniones en aire espirado positivo y respuesta favorable a fórmula sin lactosa, ingesta de antihistamínicos o afecciones dérmicas como dermatografismo.

9.6 Criterios de eliminación

No acudir a sus citas de control

No adherirse al tratamiento recomendado

9.7 Definición de variables

9.7.1 Variables Independientes

Estándar de oro la clínica del paciente y la respuesta a supresión de alérgeno, considerando a ésta, *respuesta al tratamiento* cuando disminuyen en más del 50% o desaparecen los signos y síntomas encontrados a la evaluación inicial.

Las manifestaciones clínicas serán evaluadas en un diario de síntomas que llevará la madre, éste no está piloteado, y una vez la madre acepte incluir a su hijo en el estudio se

le explicará detalladamente en que consisten los síntomas y cómo debe anotarlos, están anotados en términos simples para su entendimiento. (Ver anexo).

Los investigadores para propósito del estudio y basados en su experticia hacen este diario y consideran:

- a. **Respuesta al tratamiento:** cuando respecto a la evaluación inicial los síntomas disminuyen igual o más del 50% en la segunda semana de tratamiento (por ejemplo si presenta 14 evacuaciones con moco y sangre al día que presente disminución a 7 veces/día es signo de mejoría del 50%).
- b. **No respuesta al tratamiento:** cuando respecto a la evaluación inicial los síntomas disminuyen menos del 50% en la segunda semana de tratamiento

En el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto se evalúan mensualmente:

- a. 40 pacientes con diagnóstico de Alergia a la Proteína de Leche de Vaca.
- b. 10-15 pacientes elegibles para el estudio.
- c. 500 pacientes de consulta subsecuente.
- d. 100 pacientes de valoración y consulta de primera vez.

9.7.2 Variables Dependientes

Pruebas diagnósticas:

1. Histopatología
2. IgE total
3. Precipitinas a la leche de vaca
4. Skin Prick Test. SPT
5. Prueba de parche
6. Diagnóstico de reflujo gastroesofágico patológico secundario a APLV mediante la realización de pHmetría Intraesofágica de 24 horas.

La variabilidad inter e intraobservador en la aplicación de cada una de las pruebas diagnósticas (específicamente de histopatología, skin prick test y prueba de parche) será controlada ya que sólo la realizará el servicio de patología del instituto, alergólogo y gastroenterólogo respectivamente, éstos dos últimos, previamente estandarizados para que no haya ningún factor que nos de datos no confiables.

9.8 INSTRUMENTOS DE MEDICION

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

tomados por el investigador previamente entrenado y estandarizado, durante la primera consulta.

Se tomarán 3 ml de plasma para la medición de las siguientes pruebas: IgE total, Precipitinas para la leche de vaca e igualmente se harán pruebas de laboratorios prequirúrgicos (BH, TP y PTT) para la realización de la panendoscopia y rectosigmoidoscopia diagnóstica. La muestra de sangre del estudio será recibida, marcada y manipulada únicamente por la persona que ha sido asignada para tal fin.

El alergólogo de nuestro estudio, previamente estandarizado, realizará una prueba de puntura (SPT skin prick test): durante ésta se utiliza una lanceta estéril diseñada expresamente para ello, en la región anterior del antebrazo (preferible a la espalda), y se deben utilizar un control positivo (histamina) y un control negativo (solución de Evans). lo anterior es deseable para excluir los casos de dermatografismo (falsas positivas) o bien de falsas negativas (por uso de antihistamínicos). La positividad de la prueba esta determinada por un diámetro del habón de 2 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 Estas pruebas se leen a los 15 minutos de ser aplicada y hay que observar la tríada de Lewis: pápula, eritema y prurito. El resultado se expresa en milímetros y sirve para el diagnóstico etiológico de asma, rinitis, alergia a alimentos. Los resultados negativos en menores de 12 meses está determinada por inmadurez inmunológica a nivel de la piel y que la mayor parte de las reacciones son mediadas sin respuesta IgE. Dentro de la estandarización de la prueba se menciona que no debe haber sangrado y técnicamente las pruebas que así se presenten deben anularse.

Existen contraindicaciones formales para la realización de las pruebas cutáneas por cualquier método y esta son: reacciones anafiláctica por pruebas cutáneas previas, embarazo, ingesta de antihistamínicos (determinar el tipo de fármaco y el tiempo utilizado) y piel con eccema (dermatitis atópica)

Se realizará prueba de parche por el investigador, previamente estandarizado su método de colocación y lectura, igualmente para descartar o confirmar APLV por mecanismos no mediados por IgE. Se pone en contacto con la piel una cantidad determinada de alérgeno y se mantiene un dispositivo durante 48 horas. La lectura se hace 72 horas después de la colocación por médico entrenado (investigador), comparándolo con un testigo sin alérgeno, ambos se colocan en la zona dorsal área subescapular izquierda el parche y el testigo en el área subescapular derecha. El test es positivo cuando la piel aparece más roja y más inflamada a nivel del alérgeno.

Se realizará bajo anestesia general inhalada suministrada por médicos anesestesiólogos en el servicio de endoscopia (panendoscopia alta diagnóstica y rectosigmoidoscopia) y se tomarán No. 2 biopsias de esófago, estómago, duodeno, y rectosigmoides y éstas se enviarán en frascos de formol rotulados y separados por cada área tomada, se enviarán biopsias tomadas en estos procedimientos al servicio de patología donde serán evaluadas para la búsqueda de eosinófilos o cambios que sugieran el diagnóstico de APLV y se estandarizará al mismo tiempo el criterio adecuado con búsqueda intencionada por parte del patólogo de la institución de estas células (eosinófilos).

Para evaluar la presencia o no de reflujo gastroesofágico patológico 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 stobel se calcula la distancia a la que se introduce la sonda para que quede 3cm encima del hemidiafragma lo que corresponde al tercio distal del esófago y se corrobora su ubicación mediante toma de radiografía de tórax PA. Una vez corroborado que está bien ubicado se comienza el estudio de 24 horas. Una vez se termina, se retira la sonda y se va al programa de lectura y se interpretarán los resultados.

En este estudio participarán aproximadamente 20 niños en total, muestra piloto ésta tomada por conveniencia debido a los altos costos de los estudios y porque no contamos con patrocinio, todos los niños serán seleccionados por 2 gastroenterólogos pediatras quienes tienen criterios clínicos estandarizados en alergia a la proteína de leche de vaca.

Primera consulta (Evaluación inicial o visita 0):

Se recolectará información acerca de la historia clínica del paciente, incluso enfermedades pasadas y crónicas, enfermedades actuales, síntomas previos, tratamiento y medicaciones previas y actuales. Se hará un examen físico completo por parte del médico gastroenterólogo investigador. Se le realizará antropometría (talla y el peso en balanza electrónica calibrada).

Se le programará cita para la realización de una prueba de iones en aire expirado y mediante éste descartar o confirmar Absorción deficiente a la lactosa, si ésta última prueba es positiva se iniciará fórmula modificada en proteína sin lactosa por 7 días, si no hay una respuesta adecuada a esta fórmula se considerará el diagnóstico de APLV y se le seleccionará para el estudio. Si los resultados de esta prueba son negativos de forma inmediata se le incluirá en el estudio y se indicarán los estudios complementarios de abordaje.

Se harán solicitudes de BH, TP, PTT, IgE total, Precipitinas para la leche de vaca, las cuales se realizarán en el laboratorio.

Se decidirá fecha de hospitalización para la realización de SPT por el alergólogo del estudio, y la pHmetría intraesofágica de 24horas y una vez realizado el estudio de inmediato se darán resultados a los padres. Igualmente se programará Panendoscopia y rectosigmoidoscopia diagnóstica.

Segunda consulta (Evolución o Visita 1): 1 semana

A los 7 días a los pacientes que tuvieron test de hidrogeniones positivos para ver respuesta al tratamiento con fórmula sin lactosa, si ésta es inadecuada, se incluyen al estudio como APLV e iniciamos estudios de abordaje.

Para los seleccionados inmediatamente esta visita se realiza a los 7 días para corroborar la toma de laboratorios y fechas de realización de pHmetría intraesofágica y Panendoscopia y rectosigmoidoscopia diagnóstica.

Tercera consulta (Evaluación o Visita 2): 1 semana

A los 7 días de la visita 1. (Segunda semana) Se indica en ésta 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 (Evaluación o Visita 3): 4 semanas

Se hace un control de los signos clínicos de APLV a las 4 semanas de la visita 2, si hay mejoría en mínimo un 80% 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 80% de los signos clínicos se decidirá el cambio de fórmula especial a un hidrolizado extenso de caseína.

Quinta consulta (Evolución o Visita 4): 4 semanas

Se evalúa la respuesta o signos clínicos de los pacientes que continuaron con Hidrolizado de proteínas del suero

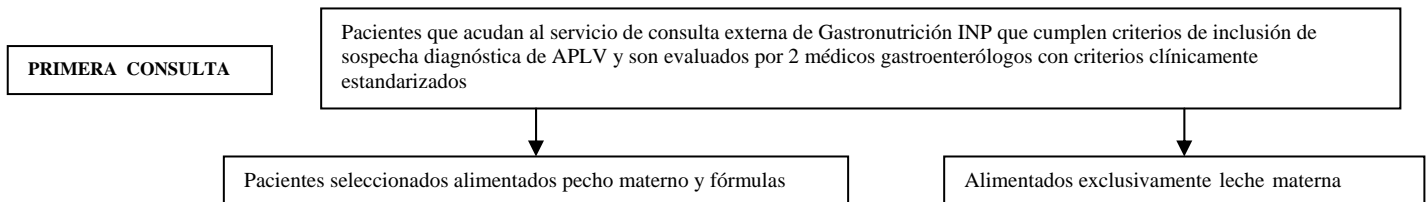
Se evalúa la respuesta clínica de los pacientes que iniciaron hidrolizado extenso de caseína: considerándola adecuada si hay mejoría en mínimo del 80% de los signos clínicos de evaluación inicial y respuesta inadecuada si hay una respuesta inferior a ésta, excluyendo a estos últimos pacientes del estudio.

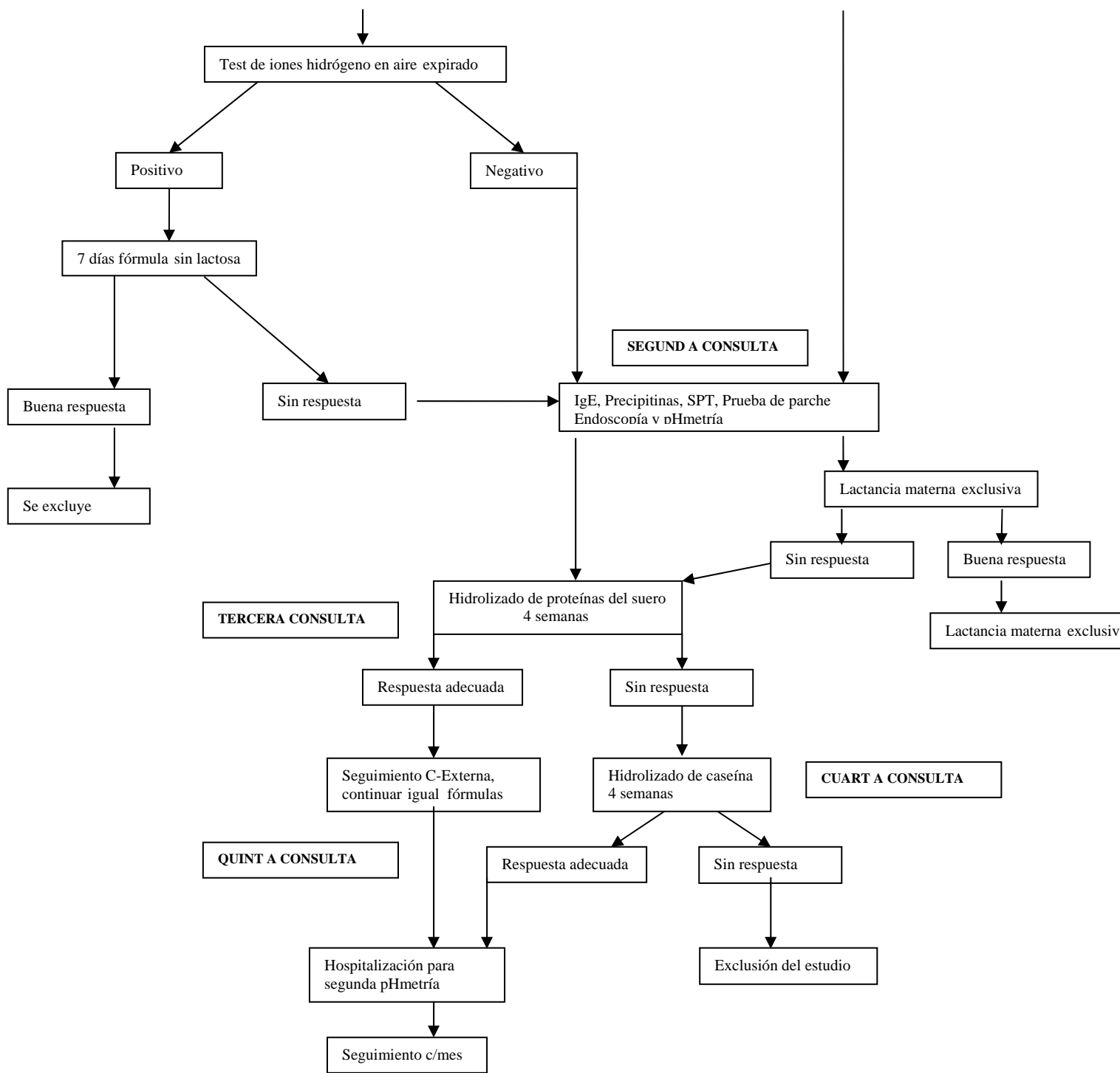
Al segundo mes de recibir fórmula hidrolizada extensa se le realizará una segunda hospitalización para realizar pHmetría intraesofágica de 24 horas de control.

Posteriormente se hará seguimiento clínico cada mes.

Para una adecuada relación referente a la evolución de los pacientes se les contactará por medio de sus números telefónicos, los cuales se les pedirán en su evaluación inicial.

FLUJOGRAMA





VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	POSIBLES VALORES	FUENTE DE INFORMACION
------------------------	------------------------	------------------	------------------	-----------------------

Diarrea con moco y sangre o sólo presencia de sangre	Es la disminución de la consistencia y aumento del No. De evacuaciones en relación a la manera habitual del paciente, con presencia de moco y sangre	Cualitativa	Buena respuesta: Es la mejoría o desaparición 100% de los episodios de diarrea con moco y sangre a los 7 días de recibir hidrolizado	Entrevista clínica directa a la madre y se revisará horario de síntomas. Con escala evaluativo de mejoría de síntomas
Irritabilidad	Es el llanto excesivo del lactante que puede ser durante y/o después de la alimentación, que se presenta de manera continua o intermitente	Cualitativa	Buena respuesta: disminución de más del 50% de episodios de irritabilidad en tiempo en que el niño lloraba antes del inicio del estudio encontrando mejoría a los 15 días de 30-40% y a los 30 días de 70-80%.	Entrevista clínica directa a la madre y se revisará horario de síntomas. Con escala evaluativo de mejoría de síntomas
Disquesia	Es la evacuación normal suave precedida de llanto o incomodidad o pujo o dolor del paciente durante 10 minutos	Cualitativa	Buena respuesta: de acuerdo a la presencia de episodios de disquesia encontrando mejoría a los 15 días de 50% y a los 30 días de 80%.	Entrevista clínica directa a la madre y se revisará horario de síntomas. Con escala evaluativo de mejoría de síntomas

Trastorno del sueño	Es la alteración del patrón de sueño del lactante, se considera normal: 1 – 2 meses de vida duermen 16 -18hs 2-4 meses duermen 14-16hs y de 4 – 6 meses duermen 12 horas	Cualitativa	Buena respuesta: Cuando recuperan el patrón de sueño normal para su edad (en número de horas), a los 15 días 50% Y a los 30 días 80 %	Entrevista clínica directa a la madre y se revisará horario de síntomas. Con escala evaluativo de mejoría de síntomas
Laringoespasmo	Episodios de cierre parcial de la laringe caracterizado por estridor y dificultad respiratoria pudiendo llegar a la presencia de cianosis	Cualitativa	Buena respuesta: disminución del No. de episodios de laringoespasmos encontrados al inicio del estudio, mejoría a los 15 días de 50% y a los 30 días de 80%	Entrevista clínica directa a la madre y se revisará horario de síntomas. Con escala evaluativo de mejoría de síntomas
Vómitos	Expulsión del contenido gástrico por la boca, com esfuerzo, por contracción del diafragma com cierre de la glotis	Cualitativa	Buena respuesta: de acuerdo al No. de vómitos encontrados , mejoría a los 15 días de 50% y a los 30 días mayor del 60%.	Entrevista clínica directa a la madre y se revisará horario de síntomas.

Dermatitis atópica	Presencia de lesiones eritematosas, eczematosas, descamativas a nivel de cuello, cuero cabelludo y pliegues cutáneos del paciente	Cualitativa	Buena respuesta: Es la mejoría o desaparición 70% de las lesiones en piel a los 15 días de recibir hidrolizado y a los 30 días del 80% de las lesiones en piel.	Entrevista clínica directa a la madre y se revisará horario de síntomas. Con escala evaluativo de mejoría de síntomas
---------------------------	--	--------------------	--	--

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	POSIBLES VALORES	FUENTE DE INFORMACIÓN
-----------------------------	-------------------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------------

Resultados Histopatología	Se cuantifica presencia de eosinófilos y se considera positiva si se encuentran 15-20 por campo o 60 en 6 campos o mas del 25% de infiltrado inflamatorio o hiperplasia nodular linfoide	Cualitativa Categórica dicotómica	-Positiva: si se observa 15 -20 eosinófilos por campo ó 60 en 6 campos y/o mas del 25% de infiltrado inflamatorio o Hiperplasia nodular linfoide - Negativa: si no reúne ninguno de los criterios.	Reporte escrito por servicio de patología
IgE total	Presencia de Inmunoglobulina E con rangos de valores normales según la edad	Cualitativa Categórica dicotómica	Positiva (valores superiores de 16,3 IU/ml) Negativa VR: 0,44-16,3 IU/ml para menores de 1 año	Reporte de laboratorio del Instituto
Precipitinas	Determinada por anticuerpos IgG, no indican necesariamente sensibilización, pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad primaria.	Cualitativa Categórica dicotómica	Positiva Negativa	Reporte de laboratorio del Instituto

Prueba de puntura (SPT skin prick test)	Aplicación de alergeno de leche y se determina positividad por un diámetro del habón de 2 mm o más con respecto al control negativo (solución de Evans).	Cualitativa Categorica dicotómica	Positiva (presencia de habón igual o mayor de 3mm) Negativa (presencia de habón menor de 2mm o menos o ausencia de éste)	Directa por aplicación y lectura de alergólogo
Prueba de Parche	Presencia o no de habón 72 horas posterior a la colocación de parche con alergeno de proteína de leche de vaca	Cualitativa Categorica dicotómica	Positiva (presencia de piel roja y edematizada donde se colocó el alergeno) Negativa (ausencia de cambios en la piel donde se colocó el alergeno)	Directa por aplicación y lectura de investigado r previament e estandariza do

Diagnóstico de RGE patológico por pHmetría Intraesofágica de 24hs	Medición del PH, Episodios ácidos o mayores de 5 minutos, IR, tiempo de aclaración esofágico. CRITERIOS DE BOYLE: IR mayor o igual 1.5 episodios/h, % del tiempo con PH menor o igual 4.0 mayor o igual 6%, # episodios mayor o igual a 5 minutos mayor o igual 0.3/h, % de episodios mayor o igual a 5 minutos mayor o igual a 12%, tiempo medio de aclaración mayor o igual 4 minutos, Episodio mas largo mayor o igual 20 minutos	Cualitativa Categórica Dicotómica	Positiva Mayor de 2 criterios de Boyle alterados muestra RGE Patológico. Negativa Menos de 2 criterios de boyle alterados	Realización y lectura por Gastroenterólogo pediatra investigador
--	---	--	--	---

COVARIABLES	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	POSIBLES VALORES	FUENTE DE INFORMACIÓN
-------------	------------------------	------------------	------------------	-----------------------

Edad	Edad del individuo en meses cumplidos	Numérica continua en meses	0 a 6 meses	Encuesta directa
Sexo	Utilizando fenotipo al examen físico: Femenino o Masculino	Variable nominal con 2 categorías	Femenino Masculino	Encuesta directa
Peso	Peso en gramos	Cuantitativa continua, de razón	0 a 10000gr	Antropometría Medición directa
Talla	Estatura en centímetros	Cuantitativa continua, de razón	50cm a 80cm	Antropometría Medición directa

9.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Piloto de 20 pacientes. Tamaño de la muestra por conveniencia El cálculo de muestra es por conveniencia debido a los altos costos de estudios tales como prueba de parche para el cual no contamos con patrocinio y se buscará a través de el laboratorio que lo elabora. Se plantea así mismo hacer de manera inicial una prueba piloto para según sus 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. METODO ESTADÍSTICO O PLAN DE ANALISIS

Se realizará análisis univariado y bivariado para evaluar las variables sociodemográficas de interés y para la evaluación de las pruebas diagnóstica se realizará cálculos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo (haciendo una curva de ROC por puntos de corte establecidos), además de los cocientes de probabilidad y precisión.

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. RECURSOS ADMINISTRATIVOS

En pacientes con sospecha clínica de alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) en nuestro servicio se llevan a cabo IgE total, precipitinas para la leche e histopatología de esófago, estómago, duodeno y recto exceptuando RAST, SPT y prueba de parche. Este protocolo de estudio de abordaje se hizo ante la necesidad de dar un adecuado y certero diagnóstico a nuestros pacientes sospechosos de esta entidad.

Por el momento no contamos en la institución con RAST y prueba de parche, las cuales por su alto costo (\$4500 y \$350 respectivamente), la prueba de parche se realizarán siempre y cuando se consiga algún patrocinio.

Por lo tanto el costo de las pruebas influye en la realización a un número de muestra mayor. Estamos en el proceso de la adquisición de prueba de parche a través de la industria.

13. ASPECTOS ETICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo 17, página 5, donde se enuncia la categoría 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). Página 13 y 14 (Ver carta de consentimiento informado, anexo 1)

La combinación de métodos diagnósticos aumenta el rendimiento en el diagnóstico y pruebas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en alergia a la proteína de leche de vaca.

Existe una asociación significativa del 50% entre APLV y/o la presencia de reflujo gastroesofágico patológico lo cual empeora la calidad de vida del paciente y puede predisponer a la presencia de infecciones aéreas recurrentes, detención en el crecimiento y la presencia de otras clases de alergias.

Este estudio implica riesgos mayores a los mínimos (descritos en cada procedimiento invasivo) para el paciente y para su familia y lo más importante es que con la determinación de un diagnóstico oportuno nos puede llevar a mejorar la calidad de vida de los posibles afectados.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	TIEMPO	FECHAS
1. Planteamiento del problema	Un (1) mes	Mayo de 2006
2. Revisión de la literatura	Siete (7) meses	Junio a Diciembre de 2006
3. Elaboración del protocolo	Ocho (8) meses	Enero a Agosto de 2007
4. Revisión del grupo académico	Quince (15) días	Septiembre de 2007
5. Revisión Comité de Investigación	Dos (2) meses	Octubre-Noviembre/07
6. Revisión Comité Etica	Un (2) mes	Diciembre/07- Enero/08
7. Captación de datos	Nueve (9) meses	Enero/08-Septiembre/08
8. Análisis Estadístico	Un (1) mes	Octubre/08
9. Informe Definitivo		Octubre/08
10. Publicación	Dos (2) meses	Noviembre-Diciembre/08

15. PRESUPUESTO

NOMBRE DEL ESTUDIO	Código	VALOR (\$)
1. IgE total	500186	3
2. Precipitinas para leche de vaca	600033	4
3. SPT		
4. Prueba de Parche		
5. Test de Hidrogeniones	1000017	15
6. Biometría Hemática	500092	2
7. Tiempo de protrombina	500234	2
8. Tiempo de tromboplastina	500236	2
9. pHmetría Intraesofágica de 24hs		
10. Panendoscopia diagnóstica	200508	176
11. Rectosigmoidoscopia	200502	176

16. BIBLIOGRAFIA

1. Vanto T, Sinikka. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144:218-22
2. Kleinman RE. Food sensitivity in pediatric nutrition handbook. AAP.2004; 593-606
3. Guandalini S. Cow's milk allergy. In: S Guandalini 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; 221-9
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; 113:932-9.
6. Sampson HA. Food allergy. Part I : Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 :717-28
7. Sampson H: Food allergy: Part II. Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:981-9
8. Molkhou P. The problems of the child with food allergies. *Allerg Immunol (Paris)*. 2003; 3: 7-8.
9. 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
10. Schrandt JJP, van den Bogart JPH, Forget PP, et al: Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*. 1993; 152:640-4
11. Host A, Halken S: A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life, *Allergy*. 1990; 45:587-96
12. Spergel JM, Pawlowski NA. Food Allergy. Mechanisms, Diagnosis, and Management in Children. *Ped Clin NA* (49) 1; 2002.73-96
13. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6) (Suppl 3):S81-S83.
14. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is there a link? *Pediatrics* 2002; 110; 972-84
15. Jarvinen, K., Suomalainen, H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4):243-54.
16. Tiemessen M. et al. 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(5):932-9.
17. Ruiter B, et al. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(3):303-10.
18. American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000; 106: 346-9
19. Magazzù G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(Suppl):65-8.
20. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al: Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 332-5
21. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Karsmierska I, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 822-7
22. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr*. 1990; 116: 862-7

23. ESPGAN Working group. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14: 108 – 12
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 Pediatrics.* 2002; 140: 14-9
25. Gold BD, Co J, Colletti RB, et al. 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. Vandenplas 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: 834-40
27. Sami B. Clinical expressions of food allergy. *Ann allergy Asthma Immunol.* 2003; 90(Suppl 3):41-4.
28. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S251-7.
29. Schandrer JJ, Oudsen S, Forget PP. Follow up study of cow's milk protein intolerant infants. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 783-5
30. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5(Suppl 5): 1-36
31. Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10:226-34.
32. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, Bresson J-L, Hernel O, Lafeber H, Michaelsen KF, Micheli J-L, Rigo J, Weaver L, Heymans H, Strobel S, Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81: 80-4
33. Ritva S, Soili M-K, Kaisu JB, beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 787-92
34. Vanto T, et al. The patch test, skin prick test and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54(8):837-42.
35. Majamaa H. et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54(4):436-51.
36. Saarinen KM, Soumalainen H., Savilahti E. Diagnostic value of skin prick test and patch test and serum eosinophil cationic protein and cow's milk specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(3):423-29.
37. Keskin O, et al. Evaluation of the utility of the atopy patch testing, skin prick testing and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(5):553-60.
38. Verstege A., et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9):1220-6.
39. Sporik RO., Hill DJ, Hosking CD. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11); 1540-6.
40. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:891-6.

41. García-Ara C., et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:185-90.
42. García-Ara C., et al. 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(6):866-70.
43. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum immunoglobulin E, IgA and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4):255-61.
44. Ahlstedt S, Holmquist I, Kober A, Perborn H. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6) (Suppl 1):21-5.
45. Turunen, S., Tuomo, JK, Jorma K. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004; 145:606-11.
46. Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: an indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 42-6
47. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Whittington PF. Esophagitis in infants: morphometric histological diagnosis and correlation with measures of Gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990; 98: 1408-14
48. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, et al. Food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr* 2000; 136: 641-7
49. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-12
50. Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003; 142:203-5.
51. Niggemann S., Reibel UW. The atopy match test (APT) a useful test for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000; 55:281-5.
52. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):923-9.
53. Kalach N, Soulaïne P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready to use patch test (Dialler test) versus a Comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6):1321-6.
54. Soury D., Barratt G., Ah-Leung s., Legrand P., Chacun H., Ponchel G. Skin localization of cow's milk proteins delivered by a new ready to use atopy patch test. *Pharmaceutical Research* 2005; 22(9):1530-6.
55. Hoffman, K., Ho, D., Sampson, H. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(3):360-6.
56. Jarvinen, K., Suomalainen, H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4):243-54.
57. Tiemessen M. et al. 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(5):932-9.
58. Ruiter B, et al. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(3):303-10.

59. Bengtsson U., et al. Eosinophil cationic protein and histamine after intestinal challenges in patients with cow's milk intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(2):216-21.
60. Majamaa H, Aittoniemi J, Miettinen A. Increased concentration of fecal (alpha) 1-antitrypsin is associated with cow's milk allergy in infants with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(4):590-2.
61. Hidvegi, Cserhati, E, Kereki E, Arato A. Higher serum eosinophil cationic protein levels in children with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(4):475-9.
62. Shreffler, W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2006; 6(3):226-33.
63. Jarvinen K., et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2):293-7.
64. Lee YH, Food- processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatric* 1992; 121: S47-50
65. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Hydrolyzed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4:101-11
66. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993; 82:314-19
67. Sampson HA, Bernhisel-Broadben J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991; 118: 71-4
68. Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM, Gonzalez-Andanza AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:386-94
69. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr.* 1991; 118: 71-4
70. Oldaeus G, Bjorksten B, Einarsson R, Kjellman NIM. Antigenicity and Allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr Allergy Immunol.* 1991; 2:1156-64
71. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadben J, Yang E, Scanlon SM. Safety of amino acid derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatr* 1992; 90: 463-5
72. Halcken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Safety of a new ultrafiltered whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993; 4:53-9
73. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane database System Rev* 2003(4):CD003664.
74. Ramírez Mayans JA, García Campos M. Fórmulas a base de proteínas hidrolizadas en: Manual de Fórmulas Lácteas, sustitutos y complementos nutricionales usados en pediatría. 3a Edición 2007: 1-94
75. Gilbert RE, Augood C, MacLennan S, et al. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr Child Health.* 2000; 36: 524-9
76. Vandenas Y, Belli D, Benhamou P, et al. A critical reappraisal of current management practices for infant regurgitation: recommendation of a working party. *Eur J Pediatr.* 1997; 156: 343-57
77. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child.* 1993; 69: 655-9

78. Martin PB, Imong SM, Krischer J, et al. The use of omeprazole for resistant oesophagitis in children. *Eur J Pediatr Surg.* 1996; 6: 195-7
79. Kato S, Ebina K, Fujii K, et al. Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid-related diseases in childhood: endoscópica healing and twenty-four intragastric acidity. *J Pediatr.* 1996; 128: 415-21
80. De Giacomo C, Bawa P, Franceschi M, et al. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 528-32
81. Israel DM, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy and safety, with special reference to use in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 568-79
82. Hassall E, Israel D, Shepherd R, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr.* 2000; 137: 800-7
83. Kuipers EJ, Meuwissen SGM. The efficacy and safety of long-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2000; 118: 795-8
84. Klinkenber-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2000; 118: 661-9
85. McGuigan JE. Treatment of gastroesophageal reflux disease: to step or not to step. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1679-81
86. Jarvinen K-M. Does Low IgA in Human Milk Predispose the Infant to Development of Cow's Milk Allergy? *Pediatr Res* 2000; 48: 457-62
87. Zeiger RS, Sampson HA, et al. Soy Allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr.* 1999; 134: 614-22
88. Bischoffa S Food allergy and the gastrointestinal tract. *Current Opinion in Gastroenterology* 2004, 20:156-61
89. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID), *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:11-28

ANEXOS

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y AUTORIZACION
PROTOCOLO: UTILIDAD DE LAS DIFERENTES PRUEBAS EN EL
DIAGNOSTICO DE ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA**

Proyecto No 45/2007 aprobado por el comité de ética el día 15 de enero de 2008

Investigadores responsables: Sánchez Pérez. MP. Cervantes Bustamante R.

Los médicos del servicio de Gastroenterología y Nutrición de este Instituto estamos haciendo una selección de pacientes para incluirlos en un estudio donde se evalúa la utilidad diagnóstica de las diferentes pruebas en alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), así como evaluar patologías asociadas a ésta tales como reflujo gastroesofágico. Siéntase en la completa libertad de decidir si desea que su hijo participe o no en el estudio. Si usted decide no participar tenga por seguro que su hijo continuará recibiendo la atención médica de la misma calidad.

1. ¿Qué es la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV)?

Es una reacción a ciertas proteínas que se encuentran en la leche de vaca (betalactoglobulina, alfa lactoalbúmina y caseína), las cuales hacen que el organismo se haga sensible y se manifiesta porque compromete ciertos órganos llevando a su hijo a estar irritable, lllore mucho en las noches, que se le inflame la panza, diarreas frecuentes con moco y sangre, vómitos con sangre, tenga reflujo, que se pongan morados, o dejen de respirar o se presenten con espasmos de la laringe o de los bronquios que los hacen tener dificultad respiratoria o silbido en el pecho o presente una especie de convulsiones y complicaciones tan fatales como la muerte súbita o que su hijo se convierta en un asmático o con otras clases de alergias que pueden ser prevenibles.

2. ¿Qué es el Reflujo Gastroesofágico? Es el regreso del contenido del estómago al esófago y puede ser dado por la alergia a la proteína de leche de vaca y lo cual nos puede llevar a mayores complicaciones respiratorias tales como bronconeumonías o que su hijo no aumente de peso o estatura y además llevar a una esofagitis por reflujo. Este sólo se puede diagnosticar haciendo un examen llamado pHmetría Intraesofágica de 24 horas.

3. ¿Qué es la esofagitis por reflujo? Es una complicación del reflujo gastroesofágico, una inflamación del esófago por no diagnosticar el reflujo y tratarlo a tiempo. Esta se debe diagnosticar con la realización de un estudio llamado panendoscopía digestiva alta.

4. ¿Cómo se hace la pHmetría Intraesofágica de 24 horas? Es un estudio que se hace con su hijo hospitalizado, se le coloca una sonda que tiene una punta con un material especial, se introduce por su nariz y se deja colocada a nivel esófago y se mira su ubicación mediante una radiografía de tórax; esta sonda va conectada a un pequeño aparato el cual va grabando todos los eventos de reflujo que su hijo pueda presentar durante 24hs, en caso de presentar tos o molestias, el paciente siempre va a estar acompañado por la mamá o tutor y bajo la vigilancia de personal médico.

5. ¿Qué es la Panendoscopía digestiva alta y la Rectosigmoidoscopia? Son dos estudios que se hace bajo anestesia general, donde a su hijo se le introduce a través de su boca un tubo

que se llama endoscopio el cual lleva en la punta una cámara para ver como se encuentra el esófago, el estómago y el intestino delgado y se toman unas muestras o biopsias de estos órganos para mandarlos a patología y que se estudien.

El riesgo de este procedimiento es mayor al mínimo.

La rectosigmoidoscopia: durante el mismo tiempo de anestesia se introduce por el área rectal a su hijo un aparato para visualizar la mucosa del recto y se toman 2 muestras para enviarlas igualmente al patólogo.

6. ¿Qué otras pruebas se deben hacer para que el diagnóstico sea completo? Se debe hacer IgE total (que nos mide un componente de la alergia), las precipitinas para la leche de vaca la cual nos mide las proteínas alergénicas. Todas estas pruebas se toman en sangre. Y una prueba de parche, la cual se hace colocando en la espalda del niño un parche que contiene proteína de leche en forma de polvo y se cubre y a las 72 horas se observa donde estaba este, si se forma una roncha pensamos que hay alergia, éste parche es colocado por los investigadores responsables.

También se hará una prueba en el bracito de su niño donde se pone con una lancetita un material que a los 15 minutos se lee y si hace roncha se considera es alérgico.

7. ¿Por qué se realiza este estudio? No existe evidencia de cuáles pueden ser las mejores pruebas en el diagnóstico de alergia a la proteína de leche de vaca que ayuden a detectar oportunamente el problema.

8. ¿Cómo se trata la APLV? Se debe hacer un diagnóstico adecuado y a tiempo y hacer en el niño estudios complementarios los cuales explicamos en las preguntas anteriores. Se debe alimentar al pequeño de manera exclusiva con pecho materno y que la madre no tome ningún alimento que contenga leche u otros que pueden hacer aparecer alergias. Y si a pesar de esto no hay mejoría de los síntomas se le recomienda a la madre que compre una fórmula especial llamada Hidrolizados extensos de proteínas del suero o de caseína.

9. ¿Qué son los Hidrolizados extensos de proteínas del suero o caseína? Son fórmulas especiales, en las cuales mediante procesos especiales se vuelven las proteínas de un peso menor y con este peso no producen alergias.

10. ¿Qué beneficios obtengo si participo en el estudio? Un seguimiento clínico estricto e integral por médicos gastroenterólogos pediatras expertos en alergia a la proteína de leche de vaca, lo que le evitará riesgos mayores posteriores de padecer de otras alergias alimentarias, alergias de la piel o de los pulmones.

Los estudios que se deben hacer son parte del diagnóstico y para tener un estudio completo de su enfermedad y evitar complicaciones.

11. ¿Qué se le va a hacer a su hijo?

Si usted decide participar en el estudio su hijo se valora por la consulta externa mediante citas programadas por los investigadores responsables. Se le mide el peso, la talla. Se registra en hojas especiales cómo va respondiendo su hijo al tomar la fórmula especial recomendada o sólo al pecho exclusivo.

Se le toma una muestra de sangre de 3ml (aproximadamente el tamaño de una cucharadita) para determinar diferentes estudios (biometría hemática, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina, IgE total, precipitinas para la leche de vaca)

Se le hace una prueba de parche donde se le coloca en su espalda y se hace la lectura de esta a las 72 horas por el médico gastroenterólogo investigador responsable.

Se hará además una prueba de puntura, se realiza la prueba utilizando una lanceta estéril diseñada expresamente para ello, en la región anterior del antebrazo (preferible a la espalda), la realizará médico alergólogo del instituto; y además se hacen estudios complementarios al diagnóstico como panendoscopia alta y rectosigmoidoscopia diagnóstica; y para el estudio de complicaciones tales como reflujo gastroesofágico secundario se hace una pHmetría intraesofágica de 24 horas, cuando coloquemos la sonda del pHmetro se tomará una radiografía de tórax para ver su adecuada ubicación. Todos estos procedimientos se llevan a cabo por personal altamente calificado lo cual disminuye los riesgos y son parte del diagnóstico de esta enfermedad.

12. ¿Qué riesgos tiene este estudio?

Riesgos con la anestesia (pueden desde no presentar ninguna reacción hasta verse enrojecimiento de la piel, presentar ronchas en todo el cuerpo, vómitos, broncoaspirar contenido del estómago al esófago, dificultad respiratoria, problemas en la frecuencia cardíaca, o aspiración de líquido hacia los pulmones); para disminuir estos riesgos se le exige al paciente un ayuno adecuado, se vigila dentro del estudio la frecuencia del corazón, cómo llega el oxígeno a la sangre, se vigila el tubo que está en la traquea esté bien ubicado, y el personal que lo realiza es perfectamente entrenado para enfrentar cualquier problema.

Si acepta que su hijo(a) participe en el estudio se le pide que firme este documento. Le anticipamos que toda la información generada con motivos del estudio se utiliza en forma confidencial y en ningún momento se maneja el nombre de usted o su hijo.

Si tiene cualquier duda o comentario favor de contactar: Dra. Maira Sánchez cel: 0445534552568 y los Dres. Roberto Cervantes Bustamante y Erica Montijo o por presidente del comité de ética del instituto Dr. Alberto Olaya.

Acepto que mi hijo participe

Nombre del Padre o tutor

Firma del Padre o tutor

Nombre de la Madre o tutor

Firma de la Madre o tutor

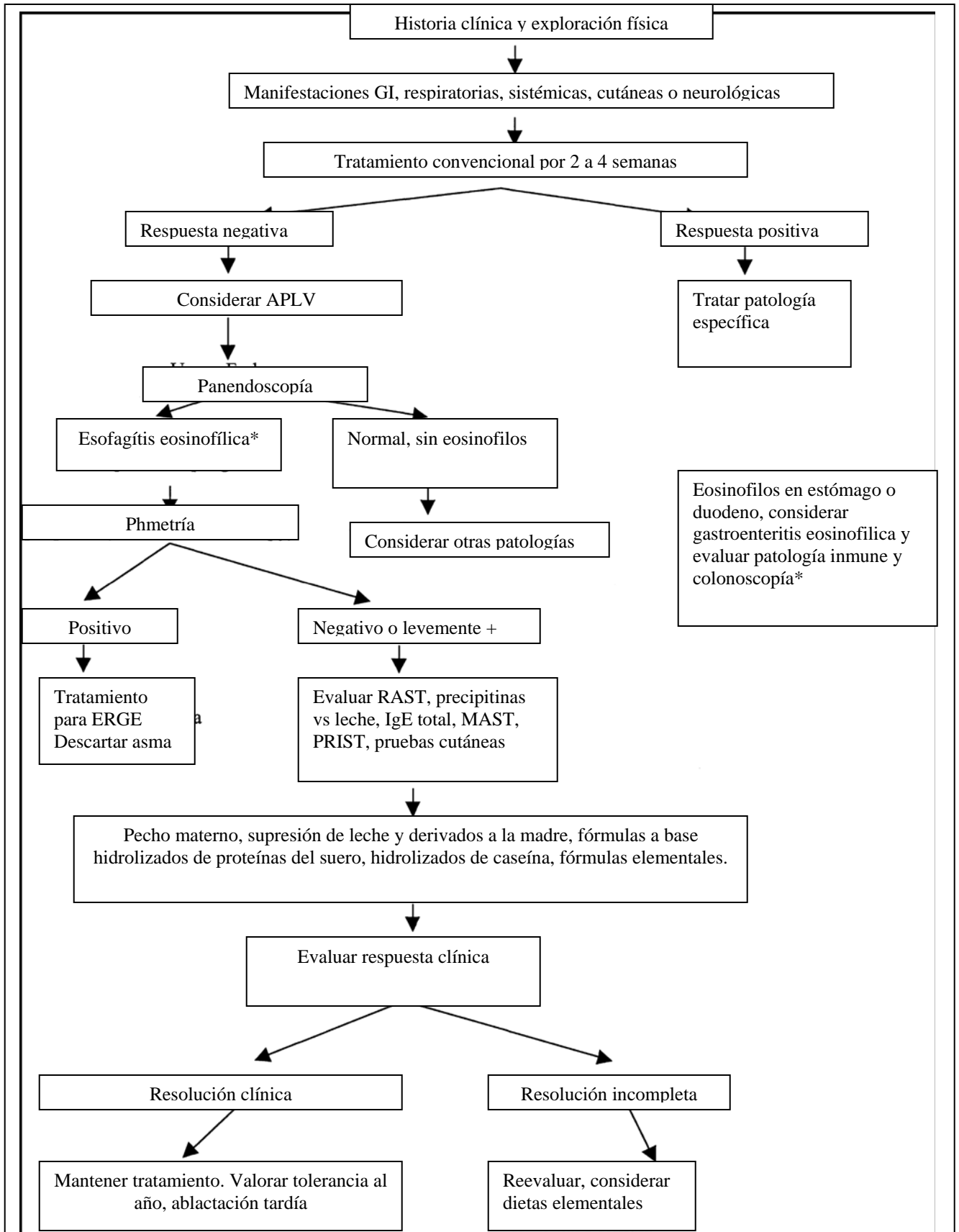
Testigo

Testigo

Dr. Roberto Cervantes Bustamante
Investigador principal

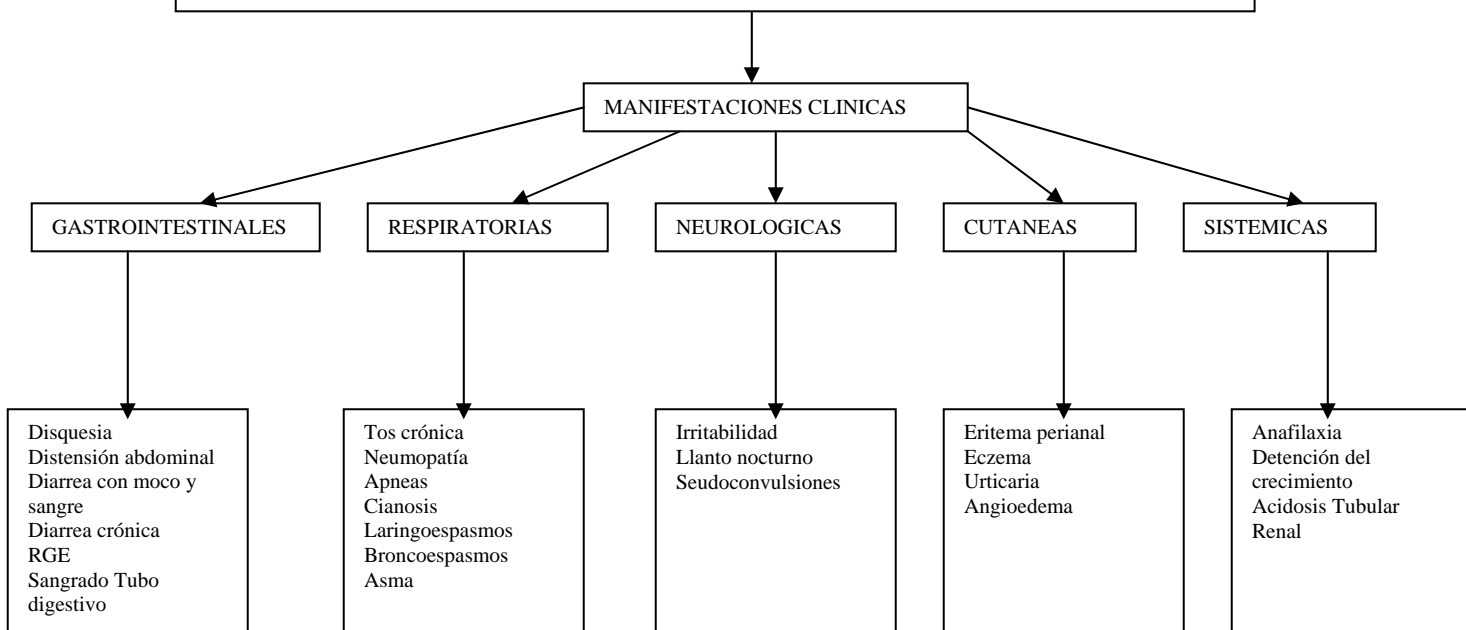
Fecha

GUIA DIAGNOSTICA PARA EL NIÑO CON
SOSPECHA DE ALERGIA A LA PROTEINA
DE LA LECHE DE VACA EN EL SERVICIO
DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION.
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



FLUJOGRAMA CLINICO ESTANDARIZADO

Pacientes que acudan al servicio de consulta externa de Gastronutrición INP que cumplen criterios de inclusión de sospecha diagnóstica de APLV y son evaluados por 2 médicos gastroenterólogos con criterios clínicamente estandarizados



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS POR VISITAS

UTILIDAD DE LAS DIFERENTES PRUEBAS EN EL DIAGNOSTICO DE ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

Fecha: _____
 Nombre: _____
 No. Expediente _____
 Teléfono _____

	VISITA 0	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6
Sospecha clínica	x						
Test Hidrogeniones si es + Fórmula sin lactosa por 7 día, sino responde incluir en la visita 1	x						
Test Hidrogeniones si es - Incluir de inmediato estudio	x						
Laboratorios: BH, TP, PTT, Precipitinas, IgE total, SPT y Prueba de Parche	x						
Panendoscopia y rectosigmoidoscopia y pHmetría 24 horas		X					
Resultados de laboratorios e Histopatología			x				
Hidrolizado de proteínas del suero			x	x			
Hidrolizado de caseína					x	x	
Ranitidina, Omeprazol y Cisaprida			x	x	x		
SE CONFIRMA DIAGNOSTICO				X			
CORTE 3ER MES							x

DIARIO

DE SIGNOS DE ALERGIA A LA PROTEINA DE LECHE DE VACA

Iniciales del paciente _____

No. Del paciente _____

Fecha de próxima consulta ___/___/___

**ANOTE TODOS LOS DIAS EN LA NOCHE LOS SIGNOS QUE SE MENCIONAN
A CONTINUACIÓN**

Favor de marcar con una cruz o paloma

Fecha del día 1 ___/___/___ Use una página para cada 15 días

DIA	Número de episodios de diarrea con moco y sangren por día	Número de episodios de llanto frecuente en 1 hora	Número de veces que presenta llanto o pujo intenso antes de una evacuación normal	Número de horas que duerme su niño	Número de veces que nota que a su hijo le silba el pecho o hace ruidos raros o le falta el aire o se pone morado	Número de vómitos	Observa usted que la piel de su hijo descama o se pone irritada o se rosa el área del pañal
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							

Favor anotar si el niño recibió medicamentos incluyendo fecha en que se empezó el medicamento

FECHA	RANITIDINA	OMEPRAZOL	CISAPRIDA

DIARIO

DE SIGNOS DE ALERGIA A LA PROTEINA DE LECHE DE VACA

Iniciales del paciente _____

No. Del paciente _____

Fecha de próxima consulta ___/___/___

**ANOTE TODOS LOS DIAS EN LA NOCHE LOS SIGNOS QUE SE MENCIONAN
A CONTINUACIÓN**

Favor de marcar con una cruz o paloma

Fecha del día 1 ___/___/___ Use una página para cada 15 días

DIA	Número de episodios de diarrea con moco y sangren por día	Número de episodios de llanto frecuente en 1 hora	Número de veces que presenta llanto o pujo intenso antes de una evacuación normal	Número de horas que duerme su niño	Número de veces que nota que a su hijo le silba el pecho o hace ruidos raros o le falta el aire o se pone morado	Número de vómitos	Observe usted que la piel de su hijo descama o se pone irritada o se rosa el área del pañal
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							

Favor anotar si el niño recibió medicamentos incluyendo fecha en que se empezó el medicamento

FECHA	RANITIDINA	OMEPRAZOL	CISAPRIDA

DIARIO

DE SIGNOS DE ALERGIA A LA PROTEINA DE LECHE DE VACA

Iniciales del paciente_____

No. Del paciente_____

Fecha de próxima consulta ___/___/___

**ANOTE TODOS LOS DIAS EN LA NOCHE LOS SIGNOS QUE SE MENCIONAN
A CONTINUACIÓN**

Favor de marcar con una cruz o paloma

Fecha del día 1 ___/___/___ Use una página para cada 15 días

DIA	Número de episodios de diarrea con moco y sangren por día	Número de episodios de llanto frecuente en 1 hora	Número de veces que presenta llanto o pujo intenso antes de una evacuación normal	Número de horas que duerme su niño	Número de veces que nota que a su hijo le silba el pecho o hace ruidos raros o le falta el aire o se pone morado	Número de vómitos	Observa usted que la piel de su hijo descama o se pone irritada o se rosa el área del pañal
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							

Favor anotar si el niño recibió medicamentos incluyendo fecha en que se empezó el medicamento

FECHA	RANITIDINA	OMEPRAZOL	CISAPRIDA

DIARIO

DE SIGNOS DE ALERGIA A LA PROTEINA DE LECHE DE VACA

Iniciales del paciente_____

No. Del paciente_____

Fecha de próxima consulta ___/___/___

**ANOTE TODOS LOS DIAS EN LA NOCHE LOS SIGNOS QUE SE MENCIONAN
A CONTINUACIÓN**

Favor de marcar con una cruz o paloma

Fecha del día 1 ___/___/___ Use una página para cada 15 días

DIA	Número de episodios de diarrea con moco y sangren por día	Número de episodios de llanto frecuente en 1 hora	Número de veces que presenta llanto o pujo intenso antes de una evacuación normal	Número de horas que duerme su niño	Número de veces que nota que a su hijo le silba el pecho o hace ruidos raros o le falta el aire o se pone morado	Número de vómitos	Observa usted que la piel de su hijo descama o se pone irritada o se rosa el área del pañal
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							

Favor anotar si el niño recibió medicamentos incluyendo fecha en que se empezó el medicamento

FECHA	RANITIDINA	OMEPRAZOL	CISAPRIDA

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS POR VISITA
UTILIDAD DE LAS DIFERENTES PRUEBAS EN EL DIAGNOSTICO DE ALERGIA A LAS
PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA**

Nombre _____ No. Expediente _____

Género: Femenino___ Masculino___ No. Visita _____

Fecha de Nacimiento: ___/___/___ Edad: (a/m) ___/___

Peso___ Talla___ P/T___ Teléfono_____

MANIFESTACIONES CLINICAS: 01(SI) 02 (NO)

GASTROINTESTINAL: Regurgitación___ Disquesia ___

Diarrea crónica___ Diarrea con moco y sangre___

Sangrado tubo digestivo: hematemesis___ melena___ rectorragia___

Vómitos___ Dolor abdominal___ Distensión abdominal___

RESPIRATORIAS: Tos crónica___ Neumopatías___

Asma___ Cianosis___ Apneas___ laringoespasmos___

NEUROLOGICAS: Irritabilidad___ llanto nocturno___ pseudoconvulsiones___

CUTANEAS: Eritema perianal___ eczema___ urticaria___ angioedema___

SISTEMICAS: Falla de Crecimiento___ Anafilaxia___

EXAMENES PARACLINICOS POSITIVA (01) NEGATIVO (02)

Histopatología: Positiva___ Negativa___

Niveles de IgE Total: Positivo (mayor 16,3 UI/L) ___ Negativo (menor 16,3 UI/L) ___

SPT (Skin Prick Test): Positivo (mayor 2mm) ___ Negativo (menor o igual a 2mm) ___

Precipitinas: Positivo___ Negativo___

Prueba de Parche: Positivo (si aparece habón a las 72 horas) ___ Negativo (no aparece habón) ___

OTROS ESTUDIOS:

Prueba de Iones Hidrógeno en aire espirado. POSITIVO (01) NEGATIVO (02)

Resultado: POSITIVO (mayor 10ppm de la basal) ___ NEGATIVO (menos 10ppm de la basal) ___

pHmetría intraesofágica 24horas. POSITIVO (01) NEGATIVO (02)

IR: _____ No. Episodios Ácidos _____

No de episodio mayor de 5´ _____ Duración del episodio más prolongado _____

CRITERIOS DE BOYLE:

-IR mayor o igual 1.5 episodios/h

- % del tiempo con PH menor o igual 4.0 mayor o igual 6%

- # episodios mayor o igual a 5 minutos mayor o igual 0.3/h

- % de episodios mayor o igual a 5 minutos mayor o igual a 12%

- Tiempo medio de aclaración mayor o igual 4 minutos,

- Episodio más largo mayor o igual 20 minutos

Resultado: POSITIVO (se afectan mas de 2 criterios) _____

NEGATIVO (Se afectan menos de 2 criterios) _____

RESPUESTA A TRATAMIENTO (Prueba de supresión y uso de fórmulas especiales)

SI (01) NO (02)

Alimentación exclusiva al pecho _____ / _____

Hidrolizado de proteínas del suero _____ / _____

Hidrolizado de caseína _____ / _____

Dieta elemental _____ / _____

(03) Respuesta al tratamiento (Respuesta adecuada a los 14 días de manejo con fórmula especial) reduciendo mas del 50% de los síntomas en referencia a evaluación inicial y análisis del diario de síntomas suministrado por la madre) _____

(04) Sin respuesta al tratamiento (Respuesta inadecuada a los 14 días de manejo con fórmula especial) no se reducen los síntomas o se reducen en menos del 50% en referencia a evaluación inicial y análisis del diario de síntomas suministrado por la madre _____

ANTECEDENTES DE ALERGIA EN LA FAMILIA SI (01) NO (02)

Madre _____

Padre _____

Hermanos _____

BUSQUEDA AVANZADA SISTEMATIZADA TESIS DE PEDIATRIA DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION REALIZADA POR EL DR. JOSE FRANCISCO CADENA. COMO REQUISITO PARA TITULO DE PEDIATRA (2007)

MÉTODOS DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA. REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Se llevó a cabo la búsqueda de la literatura en MEDLINE, PubMed, EMBASE, DARE, Bandolier, OVID, Science-Direct, EBSCO, LILACS, ARTEMISA e IMBIOMED

Se realizó la búsqueda dentro de un periodo comprendido de 1996-2006, con selección del tipo de diseño de estudios correspondientes a ensayos clínicos aleatorizados, estudios prospectivos, descriptivos y de revisión, limitándonos a el grupo de edad de menores de 3 años, sin importancia de género. Las palabras clave: alergia a la proteína de la leche de vaca, alergia alimentaria, alergia a la leche de vaca, hipersensibilidad a la leche de vaca. Se utilizaron publicaciones en ingles y español

Se utilizó la estrategia de búsqueda altamente sensible para la identificación de ensayos clínicos controlados descrita por Karen A. Robinson y Kay Dickersin en 2002.

A través de la búsqueda exhaustiva en las bases de datos antes mencionadas, se localizaron todos los artículos que hablaran sobre métodos diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca, se usaron las palabras clave: alergia alimentaria en pediatría, alergia a la proteína de la leche de vaca, alergia alimentaria.

METODOLOGÍA DE REVISIÓN

En forma arbitraria los autores o asesores, decidimos definir las diferentes variables: muestra, sensibilidad, especificidad, variables dependientes, independientes, especificidad y sensibilidad.

Clasificación Metodológica de los Estudios Clínicos.

Se llevó a cabo la evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad de acuerdo a lo adecuado de la asignación de la maniobra así como utilizando los estatutos CONSORT. Se utilizó la Escala de Jovell para clasificación de estudios.

RESULTADOS

A través de la búsqueda exhaustiva en las bases de datos antes mencionadas, se localizaron todos los artículos que hablaran sobre métodos de diagnóstico de alergia a la leche de vaca. Ver tabla de resultados.

Las pruebas de reto permanecen como el estándar de oro o prueba de referencia en todos los artículos revisados con realización de pruebas complementarias en paralelo para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, aún cuando sólo se describen de un 48% a 50% la presencia de manifestaciones positivas posteriores a las pruebas de reto.

Encontramos una prevalencia de reacciones 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 alguna sintomatología en un 42-50%.

PRUEBAS CUTÁNEAS/RAST

IgE

El total de estudios encontrados durante la búsqueda fueron un total de 7 artículos de tipo prospectivo controlado con realización de pruebas complementarias utilizando la prueba de referencia o “estándar de oro”, las pruebas valoraban la utilidad de la determinación de anticuerpos específicos IgE a través de pruebas cutáneas, RAST y con realización de la prueba de parche.

Cuando se estudiaron pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca, con una edad entre 2 meses y 3 años, con diagnóstico confirmado con pruebas de reto orales sólo un 15 a 33% presentaron manifestaciones de tipo inmediato, relacionadas con mecanismos inmunológicos mediados por anticuerpos específicos IgE.

Encontramos diversos estudios con muestras que varían de 170 a 6209 en el estudio más grande, que evaluaron la capacidad diagnóstica de las pruebas cutáneas en pacientes con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca. La validación de la capacidad diagnóstica se alcanzó comprobando su sensibilidad y especificidad, así como los valores predictivos.

Vanto y cols (1999) en una muestra con 301 pacientes menores de 1 año con presencia de eczema atópico encontró una sensibilidad y especificidad utilizando RAST(0.7KUL) 58% / 88%, Prick test (>3mm) 69%/ 88% prueba de parche 18%/87% con valores predictivos RAST VPP 70% VPN 81% prick test VPP 79% VPN 85%, prueba de parche VPP 40% VPN 69%.

Majamaa y cols (1999) en un estudio prospectivo de 143 lactantes menores de 2 años los cuales presentaron sin manifestaciones cutáneas de atopia con realización de pruebas diagnósticas RAST con una sensibilidad y especificidad 26%/94%, prick test 14%/98% y prueba de parche 44% / 71% con valores predictivos RAST VPP 82% VPN 45%, prick test VPP 91% y VPN 51% y la prueba de parche VPP 63% y VPN 52%.

Nieggemann y Reibel (2000) en otro estudio prospectivo con 75 niños con una edad media de 2.1 años, de los cuales 92% presentaron eczema atópico, se realizaron pruebas de RAST, prick test y prueba de parche con una sensibilidad/especificidad RAST 86% / 29%, prick test 83% / 70% prueba de parche 55% / 95%, con valores predictivos RAST VPP 62% y VPN 59%, prick test VPP 79% y VPN 75% y prueba de parche VPP 93% VPN 60%.

Sporik y cols (2000) en un estudio prospectivo utilizando las pruebas Dome-Hollister-Stier Spokane, WA, USA en 555 pacientes refiere un 55% de positividad en pacientes asociado con un diámetro de roncha cutánea de 8 mm, con una sensibilidad de 88% y especificidad 100% sin embargo otros investigadores han encontrado una sensibilidad y especificidad similar con un diámetro mayor a 3mm, con presencia de manifestaciones cutáneas.

García-Ara y cols. (2001). En un estudio prospectivo con 170 lactantes menores de 1 año, 90 masculinos y 80 femeninos con una edad media de 4.8 meses utilizando el sistema CAP System FEIA describe una sensibilidad de 30% y especificidad 99% con valores de corte de 5KUL, con VPP de 95%, comparándolo con las pruebas cutáneas que presentaron una sensibilidad 72% y especificidad 62% (>3mm) confirmando su utilidad para el diagnóstico.

En otro estudio **García-Ara (2004)** analizó los niveles específicos de anticuerpos IgE para separar a los pacientes tolerantes de los que presentaban alergia persistente a la proteína de la leche de vaca, en una muestra de 66 pacientes encontró que 68% se volvieron tolerantes con aumento de niveles de anticuerpos directamente proporcional con la edad con valores de 1.5, 6 y 14 KU/L en edades de 13 a 18 meses presentando una especificidad de 90%.

Sampson y cols. (2001) realizaron un estudio prospectivo en un estudio para determinar la utilidad de los anticuerpos IgE en 100 pacientes con una edad media de 3.8 años encontró una especificidad de 94% y sensibilidad de 75% con un importante valor predictivo para predecir la reactividad clínica.

Fiocchi e tal (2002) realizan un estudio prospectivo con 34 lactantes (media 2.2años) con dermatitis atópica presentando una sensibilidad 90% y una especificidad 100% con 0% de falsos positivos y 10% de falsos negativos, presentando una seria altamente diagnóstica.

Verstege y cols en un estudio prospectivo con 385 niños encontró un resultado positivo de 43% en pacientes con un diámetro mayor de 3mm.

Las pruebas de determinación sérica de anticuerpos IgE (RAST), por CAP System FEIA fue el método más empleado utilizando valores de corte plasmáticos (KUL) de anticuerpos IgE, encontramos una sensibilidad de 49% a 88% y una especificidad 58% a 90% dependiendo de los niveles séricos obtenidos, cuando se determinaron los valores de corte óptimos se obtuvo el mayor valor predictivo positivo de 95% con 5KUL.

PRUEBAS NO MEDIADAS POR IgE

Se encontraron 5 estudios prospectivos comparativos de pruebas mediadas por células, relacionadas con la pruebas de parche cutáneo y nuevos estudios de biología molecular para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca con determinación de la proteína eosinofílica catiónica intraluminal, además de la participación de interleucinas: IL-4, IL-13 e IL-5.

La participación de la respuesta inmune celular ha cobrado vital importancia en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, debido a que se presentan en un 25 a 34% de pacientes con pruebas de reto positivas, con manifestaciones cutáneas y/o gastrointestinales.

Para evaluar la capacidad diagnóstica de las diferentes pruebas de parche cutáneo (Atopy Patch test) **Kalach y col. (2005)** realizaron un estudio prospectivo en 49 lactantes de 34.3+/- 17 meses con dermatitis atópica 10% y manifestaciones gastrointestinales 40.8%, entre las dos pruebas del mercado: Dialler Test (APT ready-to-use) y Finn Chamber encontrando mayor sensibilidad en el APT 76% vs 44% con similar especificidad 93.8% ambos. Con VPP 95% vs 91.7% y VPN 71.4% vs 51.7%.

Cuando se realizó la prueba de parche cutáneo en pacientes con manifestaciones alérgicas cutáneas esta prueba mostró una especificidad de 95% para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca según un estudio de **Nieggemann y Reibel (2000)** realizado doble ciego placebo controlado con 75 niños, con una sensibilidad de 55%.

La prueba de parche en conjunto con las pruebas cutáneas presentó una sensibilidad de 100% y una especificidad de 50% con un valor predictivo positivo de 76% en un estudio

realizado por **Keskin y cols**, demostrando su utilidad para descartar alergia a la proteína de la leche de vaca de otras manifestaciones como la dermatitis atópica.

Sin embargo en un estudio realizado por **Vanto y cols. (1999)** con 301 pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con manifestaciones inmediatas (33%) y retardadas (25%) la prueba de parche no fue capaz de discriminar el tiempo de aparición entre ambas manifestaciones.

Los estudios de determinación de proliferación de linfocitos en un estudio de **Hoffman y cols (1997)** demostraron no ser predictivos ni diagnósticos de la reactividad clínica en alergia a la proteína de la leche de vaca y el papel que juegan actualmente en el diagnóstico molecular de alergia a la proteína de la leche de vaca continúan siendo parte del abordaje en la investigación experimental y permanecen en estudio.

Acercas del papel que juegan las citocinas en la respuesta de alergia a la proteína de la leche de vaca encontramos un estudio de **Tiemessen y col (2004)** donde se asoció con una respuesta celular específica de células T, con activación de IL-4, IL-3 y en pacientes que presentaron tolerancia se relacionó con presencia de IL-10, IFN gamma y mayor expresión de CD25 cómo también lo señala **Ruiter y cols** en un estudio de investigación para epítopes de células T para alfa-1 caseína.

Darío et al (2003) en un estudio prospectivo con 41 pacientes con una edad de 1 mes a 7 años con sospecha de APLV realizan la determinación de proliferación de linfocitos y secreción de FNT alfa, las cuales en combinación permiten identificar aquellos pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad inmediata de aquellos con manifestaciones tardías.

La hiperplasia nodular linfoide se ha asociado a alergia a la proteína de la leche de vaca en un 75% de los caso así como la determinación de eosinófilos mayores de 60 en 6 campos y más de 10 a 15 por campo.

La determinación de alfa-1 antitripsina resultó ser una marcador útil no invasivo para determinar el grado de inflamación intestinal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Encontramos sólo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado elaborado por **Keskin et al (2005)** con una muestra de 37 lactantes con una edad mediana de 11 meses, donde se realizaron pruebas complementarias: RAST, prick test y prueba de parche, encontrando una sensibilidad/especificidad comparando manifestaciones tempranas/tardías y puntos de corte ya descritos: RAST(0.7KUL) sensibilidad 79%/50%, especificidad 79%/79% prick test (>3mm) sensibilidad 100%/50%, especificidad 50%/50%, prueba de parche sensibilidad 72%/75% con una especificidad 86%/86%, y el uso combinado de IgE, prick test/APT sensibilidad 100% y una especificidad 50% Se describieron VPP RAST 83%/40% y VPN 73%/85%, pruebas cutáneas VPP 73%/22% VPN 100%/78% y prueba de parche VPP 87%/60% y VPN 71% /92%, la combinación de RAST, pruebas cutáneas y APT VPP 76% VPN 100%.

En un estudio de revisión de la literatura presentaba la opinión de expertos acerca de la utilidad de encontrar valores de corte óptimos séricos de IgE determinando su valía para descartar la presencia o ausencia de sensibilización y para elaborar un diagnóstico, predicción de curso clínico, seguimiento y manejo en pacientes alérgicos.

DISCUSIÓN.

La evaluación de la capacidad diagnóstica de cada tipo de prueba fue determinada por los resultados de sensibilidad y especificidad, los cuales otorgan la validez a los diferentes estudios publicados, así como la elaboración de valores predictivos los cuales permiten aplicar los resultados en la práctica clínica diaria, sin embargo éstos son dependientes de la prevalencia de cada estudio, algunos se presentaron con una muestra muy pequeña lo cual puede hacer variar los valores predictivos positivos con presencia de mayores falsos positivos. Quizás esa sea la limitante en algunos estudios, así como la selección de los pacientes, las edades del diagnóstico, ya que se ha descrito la generación de tolerancia directamente proporcional con la edad.

Los grupos europeos Finlandia, Alemania, Suecia, así como Turquía, Japón y Estados Unidos fueron las sedes donde se han realizado mayores estudios en poblaciones lactantes menores de 3 años, no encontramos estudios realizados en población latinoamericana, con variaciones en el tamaño de la muestra, limitaciones con la selección de la población relacionadas con la edad, modificaciones previas de la dieta “libre de leche de vaca” y asociaciones que varían los resultados, por ej, la presencia de dermatitis atópica, con la cual las pruebas diagnósticas dependientes de anticuerpos específicos IgE (RAST/prick test) aumentan su especificidad y sensibilidad, así como los valores predictivos positivos.

Las pruebas diagnósticas mediadas por IgE (RAST/prick test) mostraron una sensibilidad entre 60-75% con una especificidad 60-95% sobre todo mayor en pacientes con eczema atópico, lo cual es útil para realizar el diagnóstico de APLV y/o descartar sobre todo el fenómeno alérgico o de sensibilización, y sirven además para diferenciar a los pacientes tolerantes y persistentes determinando valores de corte plasmáticos óptimos (5KUL) con VPP 95% (RAST) o diámetro de la roncha cutánea >3mm (prick test).

La edad es una limitante encontrada en estos pacientes sobre todo en los mayores de 2 años, ya que el 75% de éstos se han vuelto tolerantes, disminuyendo la sensibilidad de los estudios de diagnóstico, siendo más útiles en lactantes menores de 1 año.

La capacidad de determinar la probabilidad de los pacientes enfermos con pruebas positivas (VPP) se estimó en un 60%-76% para las pruebas IgE dependientes.

La prueba de parche atópico mostró ser una herramienta útil en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con y sin manifestaciones atópicas cutáneas, asociadas a reacciones alérgicas de tipo celular o retardada. Permite descartar la alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con dermatitis atópica y cuando se realizan en conjunto con las 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.

Las pruebas de diagnóstico cumplen con las características de validez, seguridad y reproductividad, son sencillas de aplicar, gozan de aceptación general de la población, económicamente soportables con mínimos efectos adversos, lo cual les otorga ventaja sobre

otras pruebas complementarias, sobre todo las de fase de experimentación, a pesar de no poder realizar un diagnóstico completo de certeza.

La desventaja de estas pruebas diagnósticas estaría determinada por la edad de la aplicación, la ausencia de manifestaciones de atopia (eczema atópico), el tipo de prueba y el uso de valores de corte óptimos en el caso de RAST, el tipo de extractos utilizados en el caso de las pruebas cutáneas y de acuerdo con su disponibilidad comercial.

Quizás el uso combinado de las pruebas (RAST, prick test y ATP) en pacientes menores de 1 año de edad, con manifestaciones cutáneas o gastrointestinales permite elaborar un adecuado diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad, aumentando la prevalencia de la alergia a la proteína de la leche de vaca y mejorando los valores predictivos positivos y negativos.

Queda establecida la necesidad de estudios con mayor población, sobre todo en la población latinoamericana para poder ajustar el resultado de los métodos de diagnóstico actuales.

CONCLUSIONES.

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente durante la lactancia con una prevalencia de 5% a 15% en los países en desarrollo, la cual disminuye hasta un 2% a 3% cuando se confirma por determinación de anticuerpos específicos IgE ya sea con métodos de detección (cutánea o RAST) reportada mundialmente, con gran impacto a nivel socioeconómico y cultural así como emocional.

El conocimiento de la presencia de manifestaciones inmediatas mediadas por IgE sólo en un 15 a 33% con pruebas de supresión-reto positivas, hace importante el abordaje diagnóstico, ya que la mayoría de los diagnósticos se realizan con las manifestaciones “típicas” inmediatas de alergia, quedando las manifestaciones retardadas con un 25-34% de los casos sin diagnóstico adecuado y sin tratamiento oportuno.

Es por esto que la revisión presenta una gran implicación en la práctica clínica diaria, acerca del conocimiento de la especificidad y sensibilidad de los diferentes métodos de diagnóstico, desde la historia clínica que nos permitirá sospechar y diferenciar las manifestaciones clínicas inmediatas de las retardadas y hacer la correcta elección del abordaje de cada paciente, tomando en cuenta la sintomatología, edad, y severidad del cuadro, para un tratamiento adecuado y la prevención de la inadecuada suspensión de la leche humana y fórmulas derivadas de la leche de vaca.

Así también quedó demostrada la utilidad de las pruebas de determinación de anticuerpos específicos IgE para el seguimiento y pronóstico de pacientes tolerantes y persistentes según los valores de corte plasmáticos.

No encontramos estudios realizados en población mexicana y/o latina para poder ajustar los resultados de los diferentes estudios publicados y dirigirlos hacia nuestra población, es

necesaria la presencia de estudios controlados aleatorizados en población mexicana para valorar los resultados de cada método diagnóstico.

Los métodos de diagnóstico de anticuerpos específicos IgE en conjunto con los métodos de participación celular ofrecieron la mayor sensibilidad para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, sobre todo para descartar su participación en pacientes con atopia y manifestaciones cutáneas.

El pronóstico es bueno en la mayoría de los pacientes, se estima una resolución de la sintomatología a los 12 meses 45 a 50%, de un 60 a 75% a los 24 meses y de 85 a 90% a los 36 meses, asociado con reacciones adversas a otros alimentos en un 50% y desarrollo de asma o rinitis alérgica en pacientes hasta 50 a 80% durante la pubertad.

Tabla 1. Pruebas diagnósticas mediadas por IgE. Pruebas cutáneas (Skin Prick

Nombre del Estudio	Objetivo	Autor y Fuente	Tipo de Diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Resultados.
The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants.	Evaluar la prueba de parche, pruebas cutáneas y la IgE específica (RAST) en paciente con sospecha de hipersensibilidad a PLV	Vanto, T.; Juntunen-Backman, K.; Kalimo, K.; Klemola, T.; Koivikko, A.; Koskinen, P.; Syvanen, P.; Valovirta, E.; Varjonen, E. Allergy. 1999; 54(8):837-842.	Prospectivo, comparativo.	301 pacientes con hipersensibilidad a la LV, diagnosticados con prueba de doble placebo controlada.	Prueba de parche, pruebas cutáneas, IgE específica	APLV	Reacción inmediata al reto LV 33% vs. 25% manifestaciones retardadas y 42% sin alteración. IgE específica correlacionó con la prueba cutánea p=<0.001 n=268 No discriminó tiempo de aparición de manifestaciones. Pruebas cutáneas >3mm sensibilidad 91% especificidad 69% IgE(>0.7Ku/1): 88% y 58% respectivamente	La prueba de parche no distinguió reacciones inmediatas y retardadas de aquellas con reacciones negativas.
Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE	Evaluar la relevancia de las pruebas cutáneas, IgE T específica en correlación con las pruebas de reto en niños con sospecha de APLV	Majamaa, H.; Moiso, P.; Holm, K.; Kautiainen, H.; Turjanmaa, K. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999; 54(4):346-351.	Prospectivo	143 infantes menores de 2 años	IgE específica, pruebas cutáneas y prueba de parche	APLV	143 pruebas de reto, 50% positivas, 22 reacción inmediata tipo IgE, 50 mostraron reacción retardada dérmica o gastrointestinal. De los pacientes con prueba de reto positiva: 26% IgE, 14% positivos para pruebas cutáneas y 44% positivos con la prueba de parche.	Algunos pacientes con pruebas cutáneas negativas, pueden presentar resultados positivos con la prueba de parche, siendo más sensible éste para el diagnóstico de APLV
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	Estudiar la utilidad de las pruebas cutáneas, parche cutáneo, IgE específicas y la proteína catiónica eosinofílica en pacientes con APLV	Saarinen, K. M. 1; Suomalainen, H. 2; Savilahti, E. Clin Exp Allergy. 2001; 31(3):423-429.	Prospectivo Cohorte	6209 infantes	Prueba cutánea, parche cutáneo, IgE específica, proteína eosinofílica catiónica.	APLV	239 pacientes fueron retados con LV, 118 (positivos) 121 (negativos) De los positivos 72% prueba cutánea positiva, (>3mm), IgE elevado específico en 45% (0.7KUA/L) 26% con prueba de parche positivo, proteína eosinofílica catiónica (>=20mu/g/L)21%.	Un resultado positivo de cualquiera de estas pruebas debe ser confirmada con una prueba de reto. Una respuesta negativa de cualquiera de las mismas no descarta la APLV.

Evaluation of the utility of	Evaluar la utilidad de la prueba de	Keskin, Ozlem MD; Tuncer,	Prospectivo	37 niños, (mediana 11 meses)	IgE específica, pruebas	APLV Respuesta Th1, Th2.	El uso combinado de prueba de	Las pruebas de parche de atopia y
------------------------------	-------------------------------------	---------------------------	-------------	------------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------------	-----------------------------------

atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy.	parche cutáneo en APLV, determinar producción de IL-4 e IFN gamma en monolitos de células periféricas.	Ayfer MD; Adalioglu, Gonul MD; Sekerel, Bulent E. MD; Sackesen, Cansin MD; Kalayci, Omer MD Ann Allergy, Asthma, Immunol. 2005; 94(5):553-560.		con diagnóstico por reto doble ciego controlado, prueba cutáneas e IgE específica. Para proteínas de la leche.	cutáneas, parche cutáneo, prueba de reto doble ciego-placebo controlado. IL-4 e IFN gamma		parche cutáneo y pruebas cutáneas sensibilidad 100% VPP 100%, especificidad 50% y VPP 76% La determinación de IgE específica no mejora estos valores, secreción de citocinas no se relacionaron con positividad PPC o respuesta a pruebas de reto placebo-control.	pruebas cutáneas son útiles para excluir APLV de otras manifestaciones alérgicas como dermatitis atópica. Todavía son necesarias las pruebas placebo-control doble ciego en presencia de resultados positivos de las misma
The predictive value of the skin prick test size for the outcome of oral food challenges.[Evaluar la capacidad diagnóstica de las pruebas cutáneas en predecir el pronóstico de las pruebas de reto orales y determinar puntos de decisión en el tamaño e índice cutáneo que podrían hacer las pruebas de reto doble placebo control innecesarias.	Verstege, A. *; Mehl, A. *; Rolinck-Werninghaus, C. *; Staden, U. *; Nocon, M. +; Beyer, K. *; Niggemann, B. Clin Exp Allergy. 2005; 35(9):1220-1226.	Prospectivo	385 niños (mediana 22 meses) 735 pruebas de reto orales, a proteína de leche de vaca, huevo, soya. 336 con dermatitis atópica	Pruebas cutáneas.	APLV	312(43%) positivos Usando método de regresión logística se encontraron puntos de decisión para huevo 13-17.8mm, leche de vaca 12.5-17.3, SI (índice cutáneo) leche 2.7-3.7. Niños menores de 1 año puntos de decisión 2.2 – 3mm	Los puntos de decisión predictivos, pueden ser calculados por medio de índice cutáneo y tamaño de roncha cutánea. Para evitar pruebas de reto orales innecesarias.
Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children	Determinar la especificidad del diámetro de la rueda alérgica para identificar reacción al reto abierto alimentario	Sporik, R. O; Hill, D. J.; Hosking, C. S. O Clin Exp Allergy. 2000; 30(11):1540-1546.	Prospectivo	467 niños en un periodo de 9 años en hospital de tercer nivel.	Prueba cutáneas, con leche, huevo y cacahuete	Alergia alimentaria	555 pruebas de reto, 55% positivas, 37% negativas, 8% inconclusas. Especificidad 100%	Es posible definir el diámetro de la rueda al alergeno, 100% especificidad, reduciendo la necesidad de pruebas de reto formales.

Nombre del estudio	Objetivo	Autor y Fuente	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Resultados
Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy.	Determinar la utilidad de la IgE como punto de decisión predictivo en un estudio de alergia alimentaria	Sampson, H.A. MD J Allergy Clin Immunol 2001; 107:891-896	Prospectivo	100 niños (62 masculinos) media 3.8 años(0.4-14.3 años)	IgE	Alergia alimentaria Huevo, pescado, leche y nuez.	Especificidad 95% Sensibilidad 64% para leche de vaca VPP96% para cuatro alimentos	Cuantificación de IgE es una prueba útil para alergia sintomática huevo, nuez, pescado y leche 95% punto de decisión predictivo
Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity cow's milk protein in the infant.	Encontrar valores de corte óptimos IgE específicos para niños alérgicos y tolerantes a la PLV y sus proteínas	García-Ara C, et al. J Allergy Clin Immunol 2001;107:185-190	Prospectivo	170 niños(90 masculinos y 80 femeninos) 1 a 12 meses (4.8m)	Prueba cutánea IgE específica a-lactoalbúmina y a-lactoglobulina,caseína	Alergia a la proteína de la leche de vaca	Prueba cutánea corte 3mm VPP0.60 y VPN 0.73 Sensibilidad 72% especificidad 62% IgE esp. Leche VPP90-95% (2.5KUL)	Pruebas cutáneas negativas excluyen fenómeno alérgico, si son positivas, las IgE específicas pueden ser de ayuda.
Cow's milk-specific immunoglobulin IgE levels as predictors of clinical reactivity in the follow up of cow's milk allergy infants	Analizar niveles específicos de IgE de la leche de vaca y sus proteínas podría ayudar a separar pacientes tolerantes y no tolerantes en su seguimiento.	García-Ara, M. C.; Boyano-Martínez, M. T.; Díaz-Pena, J. M.; Martín-Munoz, M. F.; Martín-Esteban, M. Clin Exp Allergy. 2004; 34(6):866-870	Prospectivo	66 pacientes lactantes diagnosticados APLV	IgE, pruebas cutáneas y prueba de reto	Alergia a la proteína de la leche de vaca	Niveles específicos IgEVPP=90% edad 13-18, 19-24 meses y 3er año. Para la caseína VPP=>90% Especificidad 90%	Monitorización de niveles de IgE con el sistema CAP, permite predecir con alto grado de probabilidad la reactividad clínica, siendo la edad un factor igualmente importante
Serum immunoglobulin E, IgA, and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: Association with prognosis and clinical manifestations.[Determinar las concentraciones séricas de anticuerpos contra las diversas proteínas de la leche de vaca en pacientes con APLV y su correlación con manifestaciones clínicas y pronóstico	Hidvegi, Edit 1; Cserhati, Endre 1; Kereki, Erzsebet 2; Savilahi, Erkki 3; Arato, Andras Pediatr Allergy Immunol. 2002; 13(4):255-261.	Prospectivo	80 pacientes, 50 con diagnóstico confirmado APLV y 30 grupo control.	Niveles séricos de anticuerpos por RAST, fluorinmunoensayo y ELISA	APLV	Se practicó prueba de reto en 38 pacientes y 12 presentaron manifestaciones clínicas, IgG de albúmina bovina fue menor que en el grupo control (p<0.01) IgG alpha-caseína fue mayor en el grupo con APLV p<0.05, IgE mayor en el grupo con APLV y reto positivo p=<0.02.	No hubo asociación entre los niveles de IgA y G con manifestaciones clínicas, los valores de IgG alpha-caseína y niveles de IgE podrían ser indicadores de tolerancia edad mayor y duración prolongada de APLV.
Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy.	Discutir la validez del uso de IgE específica en el diagnóstico y pronóstico de APLV.	Ahlstedt, Staffan PhD *+; Holmquist, Ingrid BS *; Kober, Anita PhD *; Perborn, Hans BS Ann Allergy, Asthma, Immunol. 2002; 89(6) (Supplement 1):21-25.	Revisión de la literatura	Revisión de la literatura de ensayos de IgE específica y opinión de expertos	Uso de IgE específica para el diagnóstico de APLV	APLV	La determinación de los títulos de IgE por medio de sistemas que permiten su cuantificación han permitido determinar la ausencia o presencia de sensibilización, así como el riesgo de reacciones clínicas adversas a un alérgeno.	Los títulos de Uge pueden ser minuciosamente determinados y proveen información importante para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de pacientes con alergia alimentaria.
B-cell epitopes as a screening	Valorar los IgE epitopes que se	Jarvinen, Kirsi-Marjut	Prospectivo	20 pacientes, 10 con APLV	Epítopes de unión de los IgE, proteínas de	APLV	5 epítopes de unión de IgE: 2en	Hacen falta más estudios

Tabla 2. Pruebas diagnósticas mediadas por IgE. Radioalergosorbent Test (RAST).

Tabla 3. Pruebas diagnósticas no mediadas por IgE. Prueba de parche atópico. (Atopy patch test)

instrument persistent cow's milk allergy	pacientes con APLV persistente y distinguirlos de pacientes con tolerancia.	Beyer, Kirsten MD; Vila, Leticia MD; Chatchatee, Pantipa MD; Busse, Paula J. MD; Sampson, Hugh A. MD J Allergy Clin Immunol. 2002; 110(2):293-297.					en alpha s2-caseína, 2 en kappa-caseína no fueron reconocidos por pacientes con APLV transitoria, el reconocimiento de 1 a 3 epítopes por IgE de pacientes con APLV justifica la persistencia.	para comprobar la utilidad de los epítopes de IgE en APLV persistente.
---	---	--	--	--	--	--	--	--

Nombre del estudio	Objetivo	Autor y Fuente	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Resultados
Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy .	Evaluar la utilidad de la prueba de parche cutáneo en APLV, determinar producción de IL-4 e IFN gamma en monolitos de células periféricas.	Keskin, Ozlem MD; Tuncer, Ayfer MD; Adalioglu, Gonul MD; Sekerel, Bulent E. MD; Sackesen, Cansin MD; Kalayci, Omer MD Ann Allergy, Asthma, Immunol. 2005; 94(5):553-560.	Prospectivo	37 niños, (mediana 11 meses) con diagnóstico por reto doble ciego controlado, prueba cutáneas e IgE específica. Para proteínas de la leche.	IgE específica, pruebas cutáneas, parche cutáneo, prueba de reto doble ciego- placebo controlado. IL-4 e IFN gamma	APLV Respuesta Th1, Th2.	El uso combinado de prueba de parche cutáneo y pruebas cutáneas sensibilidad 100% VPN100%, especificidad 50% y VPP 76% La determinación de IgE específica no mejora estos valores, secreción de citocinas no se relacionaron con positividad PPC o respuesta a pruebas de reto placebo-control.	Las pruebas de parche de atopia y pruebas cutáneas son útiles para excluir APLV de otras manifestaciones alérgicas como dermatitis atópica. Todavía son necesarias las pruebas placebo-control doble ciego en presencia de resultados positivos de la misma
The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms	Valorar la especificidad y sensibilidad de la prueba de parche en pacientes con manifestaciones gastrointestinales.	Boissieu, Delphine MD; Wagué, J. C. MD; Dupont, C. MD, PhD J Pediatr 2003;142:203-5	Retrospectivo	35 pacientes con síntomas gastrointestinales de APLV (2 a 57 meses)	Prueba de parche, pruebas cutáneas e IgE	APLV	Sensibilidad 79% y especificidad 91%	La prueba del parcha atópico puede mejorar el diagnóstico de APLV tipo retardado, sin manifestaciones cutáneas
The Atopy match test (APT)- a useful test for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis	Evaluar el valor diagnóstico de la prueba del parche en relación con manifestaciones retardadas en pruebas reto con leche, huevo y soya	Niggemann, S. Reibel U. W. Allergy 2000; 55:281-285	Doble ciego placebo controlado	75 niños(34 niñas/41 niños)4meses a 12.5 años (media 2.1años)	IgE Pruebas cutáneas Prueba parche	Alergia a alimentaria	APT especificidad 95% Sensibilidad 55% Pruebas cutáneas especificidad 70% sensibilidad 83% IgE especificidad 29% sensibilidad 86%	La APT mostró ser una herramienta de gran valor para el dx de alergia alimenticia en pacientes con DA

Tabla 4. Pruebas de función celular.

A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children	Comparar DiallerTest contra Finn Chamber	Kalach, Nicolas MD, PhD a,b; Soulaines, Pascale MD a; de Boissieu, Delphine MD a; Dupont, Christophe MD, PhD a,c Journal of Allergy & Clinical Immunology. 116(6):1321-1326, December 2005.	Prospectivo Comparativo	49 niños de 5-78 meses 34.3 +-7 meses 18 niñas y 31 niños con alergia a la proteína de la leche de vaca: dermatitis atópica(10.2%) digestivo (40.8%) ambos (49%)	Dialler Test y Finn Chamber	Alergia a la proteína de la leche de Vaca	Resultado Positivo 22(44.8%) vs 13 (26.5%) DiallerTest sensibilidad 76% vs Comparator 44% Especificidad 93.8% vs 93.8% VPP diallertest 95% VPP Finn C. 91.7%	El parche Diallertest exhibe Buena especificidad y sensibilidad sin efectos sistémicos.
Skin Localization of Cow's Milk Proteins Delivered by a New Ready-to-Use Atopy Patch Test.	Investigar la eficacia y seguridad del E-patch@.	Soury, D. 1,3; Barratt, G. 1; Ah-Leung, S. 2; Legrand, P. 1; Chacun, H. 1; Ponchel, G. Pharmaceutical Research. 22(9):1530-1536, September 2005.	Descriptivo	Parche E-path@ conteniendo alfa-lactoglobulina	Prueba de parche Atópico		Posterior a 24h, 92% la beta-globulina permaneció en la piel. Se mostró concentración 135 veces más alta de alfa-lactoglobulina en el estrato córneo que la encontrada en la epidermis-dermis. No cruzando la piel	El parche E-patch@ permite la concentración de beta-lactoglobulina nativa en el estrato córneo, creando condiciones ideales para promover respuesta tópica positiva sin riesgo de reacciones anafiláticas sistémicas causadas por la forma nativa de beta-lactoglobulina A.

Nombre del estudio	Objetivo	Autor y Fuente	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Resultados
Evaluation of the usefulness of lymphocyte	Determinar la correlación clínica de	Hoffman, Kristina M. MD; Ho, Deborah G.	Prospectivo	27 niños con APLV IgE, 9 niños con Síndrome	Aislamiento y cultivo de células mononucleares periféricas	APLV	Grupo APLV IgE p=0.001 Síndrome Enterocolitis	Los ensayos de proliferación de linfocitos no son diagnósticos ni

proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk	los ensayos de proliferación de linfocitos	BS; Sampson, Hugh A. MD J Allergy Clin Immunol. 99(3):360-366, March 1997		Enterocolitis inducida por leche de vaca y 21 controles.			p<0.01 No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.	predictivos de la reactividad clínica en pacientes con APLV
Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk-allergic infants.	Evaluar la relación de la composición celular de la leche de vaca y el desarrollo de APLV	Jarvinen, Kirsi-Marjut; Suomalainen, Hanna Pediatr Allergy Immunol. 2002; 13(4):243-254.	Prospectivo Descriptivo	61 lactantes y sus madres	Diferencias celulares en la composición de la leche humana Por microscopía de luz, citometría de flujo y estado de salud.	APLV	Número de macrófagos en la leche de madres con hijos con APLV fue menor (p=0-036 t-test). Neutrófilos (>20%) en la leche de madre con hijos con APLV. (p=0.02 Fischer's exact test) Eosinofilia >1% en leche de madres con hijos APLV.	La composición anormal de la leche humana de algunas madres y existe correlación con el diagnóstico de APLV.
Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy : Key role for IL-10.	Investigar la respuesta celular específica Cels T, de donadores con antecedentes con atopía.	Tiemessen, Machteld M. MSc a; Van Ieperen-Van Dijk, Adrie G. BSc a; Buijnzeel-Koomen, Carla A.F.M. PhD, MD a; Garssen, Johan PhD b; Knol, Edward F. PhD a; Van Hoffen, Els PhD a J Allergy Clin Immunol. 2004; 113(5):932-939.	Prospectivo	Se produjeron células clones T de pacientes con APLV persistente, tolerante alérgico y no alérgico.	Respuesta celular, citocinas, proliferación antígeno-específica, estado de activación.	APLV, tolerancia, persistencia y no alérgico	La respuesta específica de células T clones tipo TH2, aumento de IL4, IL13, correlacionado con la expresión de CD25, y en pacientes alérgicos alta producción de IL-10, correlacionado con IL-4, IFN gamma y expresión de CD25	El estado de activación celular de pacientes con APLV persistente se relacionó con aumento de IL-4 e IL-13, en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN gamma., expresión de CD25.
Characterization of T cell epitopes in [alpha]s1-casein in cow's milk allergic, atopic and non-atopic children.[Identificar las epitopes cels T en la alfa1-caseína, la proteína más abundante de la leche de vaca, e investigar la respuesta celular a través de estos epítopes en pacientes alérgicos, no alérgicos, atópicos y no atópicos.	Ruiter, B. *,1; Tregoot, V. +,1; M'Rabet, L. +; Garssen, J. +,+++; Buijnzeel-Koomen, C. A.F.M. *; Knol, E. F. *; van Hoffen, E. Clin Exp Allergy. 2006; 36(3):303-310..	Descriptivo	Lineas celulares alérgico-específicas derivadas de monolitos de 11 niños con APLV, 9 atópicos y 9 no atópicos. Proliferación se determinó por incorporación de 3H-thymidine, y producción de citocinas IL-10, IL-13 and IFN gamma por	Determinación de las líneas celulares, producción de citocinas	APLV	Cuatro principales regiones(residuos AA 43-66, 73-96, 91-114 y 127,180) en la molécula alpha s1-caseína fueron inmunogénicas a células T. Los niveles incrementados de IL-10 en respuesta a la alfa1-caseína observada en al líneas celulares T de niños atópicos no parece estar ligado con el reconocimiento de epítopes IL-10 específicos.	La secuencia inmunodominante en alphas1-caseína está localizada en residuos de aminoácidos 133-156. La tolerancia alphas1-caseína en pacientes atópicos puede ser mediada por inducción aumentada de IL-10.

Tabla 5. Eosinófilos, basófilos y alfa-1 antitripsina.

ELISA.								
Nombre del estudio	Objetivo	Autor y Fuente	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Resultados
Eosinophil cationic protein and histamine after intestinal challenge in patients with cow's milk intolerance.	Valorar el rol de los mastocitos y eosinófilos en la respuesta inflamatoria de enfermedades alérgicas	Bengtsson, Ulf MD, PhD a; Knutson, Tina W. MD b; Knutson, Lars MD, PhD c; Danneaus, Anders MD, PhD b; Hallgren, Roger MD, PhD d; Ahlstedt, Staffan PhD e,f J Allergy Clin Immunol. 100(2):216-221, August 1997	Descriptivo	5 pacientes con clínica gastroalimentaria relacionada con ingesta de leche, diagnosticados con doble placebo de reto y RAST y pruebas cutáneas negativas, 8 pacientes sanos	Proteína catiónica eosinofílica, histamina y albúmina, medidos por radioinmunoensayo	Intolerancia a leche de vaca		Los mastocitos y la proteína eosinofílica catiónica son células efectoras en pacientes alérgicos y con intolerancia alimentaria.
Increased concentration of fecal [alpha]1-antitrypsin is associated with cow's milk allergy in infants with atopic eczema	Evaluar el uso de alfa 1 antitripsina en la monitorización de inflamación intestinal en pacientes con alergia alimentaria y ecczema atópico	Majamaa, H. 1 2; Aittoniemi, J. 3; Miettinen, A. 3 Clin Exp Allergy. 2001; 31(4):590-592.	Prospectivo	26 pacientes atópicos.	Determinación de alfa 1 antitripsin	Inflamación intestinal	35% mostraron aumento de alfa 1 antitripsina con 100% positividad para prueba de reto PLV 35% sin alteración.	La detección de alfa 1 antitripsina fecal es un marcador no invasivo para el seguimiento de la inflamación intestinal en pacientes con APLV
Higher Serum Eosinophil Cationic Protein Levels in Children with Cow's Milk Allergy.	Caracterizar el grado de activación de la proteína catiónica eosinofílica, mediante los niveles séricos, y establecerlo como un parámetro de la monitorización de APLV	Hidvegi, Edit; Cserhati, Endre; Kereki, Erzsebet *; Arato, Andras J Pediatr Gastr Nutr. 2001; 32(4):475-479.	Prospectivo	35 pacientes confirmados con APLV	Elevación de la proteína eosinofílica catiónica con fluorinmunoensayo	APLV	10 con reacciones positivas a reto con leche de vaca, niveles medio posterior a reto menor del basal (9.4µg/L). Los niveles de sep fueron altos en todo momento en pacientes con prueba de reto positiva	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Podría ser útil como parámetro para iniciar la prueba de reto en pacientes con resultados negativos.
Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications.[Medición de la activación ex vivo podría ser útil para la monitorización de paciente con alergia alimentaria	Shreffler, Wayne G Curr Op in Allergy Clin Immunol. 2006; 6(3):226-233.	Revisión de la literatura				Las pruebas de activación directa de los basófilos ha probado ser útil en la clínica. Estudios de activación indirecta son útiles cuando se comparan con aspectos funcionales de IgE. Pruebas de flujo de activación de basófilos han sido	Identificación ex vivo de activación de basófilos es un abordaje promisorio para la monitorización de inflamación alérgica.

utilizadas para valorar características funcionales de pacientes con IgE.

Tabla 6. Estudios endoscópicos,

Nombre del estudio	Objetivo	Autor y Fuente	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Resultados	Conclusiones
Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation	Investigar la incidencia de alergia a la proteína de la leche de vaca con pruebas de supresión-reto, hallazgos endoscópicos e inmunohistoquímicos.	Turunen S., Tuomo JK., Kokkonen J. <i>Pediatr</i> 2004;145:606-611	Prospectivo-comparativo	35 pacientes (17 niñas, edad media 8.3 \pm 3.2 años rango 3-15 años) sujetos control 15, edad 11.7 \pm 3.2 años, rango 2-15 años.	Prueba de supresión-reto. Estudio endoscópico e inmunohistoquímico	Alergia a la proteína de la leche de vaca	La hiperplasia nodular linfoide es el hallazgo más frecuente, (46%) , p en colon transverso. 83% de los pacientes remitieron de los síntomas.	Existe evidencia formal para diagnosticar alergia a la proteína de la leche de vaca.