

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE PEDIATRIA

TÍTULO DEL TRABAJO

**DETECCION DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA
MEDIANTE DETERMINACIÓN DE IgE SERICA ESPECÍFICA E IgG.**

PRESENTA:

DRA.ILIANA DEL MORAL ESTRADA

CON FIN DE OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

TUTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS

MÉXICO, DF. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

TÍTULO DEL TRABAJO:

**DETECCION DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA
MEDIANTE DETERMINACIÓN DE IgE SERICA ESPECÍFICA E IgG.**

DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS

Profesor Titular del Curso de Pediatría

Jefe de Enseñanza

Tutor del Trabajo de Fin de Curso

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DETECCION DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA
MEDIANTE DETERMINACIÓN DE IgE SERICA ESPECÍFICA E IgG.**

Dr. Lino Eduardo Cardiel Marmolejo
Jefe del servicio de Pediatría.

Dr. Fráncico Mejía Covarrubias
Titular del curso de Pediatría
Coordinador de Enseñanza Médica
Servicio de Pediatría
Médico Pediatra
Titular de tesis

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por poner en mi camino todo lo que tengo, por tantos retos alcanzados, por que estando tú aquí... Todo es posible. Por hacer de mi vida una verdadera obra de arte, y cumplir uno de mis más grandes sueños: Ser Pediatra...

A mi Madre, quien ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante buscando siempre el mejor camino.

Por enseñarme a luchar, a trabajar y a defender lo que se quiere. Por ser mi fiel compañera durante todos estos años y sobre todo por tenerme presente en cada una de tus oraciones, velando por mi bienestar, siendo mi apoyo en todo momento. Gracias Princesa...

Álvaro y Mary : por ser los mejores y estar conmigo incondicionalmente, gracias porque sin ustedes y sus enseñanzas no estaría aquí ni sería quien soy ahora, gracias por depositar su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad. A ellos les dedico esta tesis.

Para Ti Carlos: Por ser de mi vida siempre fuente de inspiración en cada momento difícil, por cada reto que juntos hemos vencido, por tu amor siempre dispuesto a luchar ante cualquier adversidad, por tu paciencia, por hacer de mi vida la mas bella ilusión, por compartir conmigo este triunfo...

Adalberto: A ti por ser el mejor hermano que Dios me ha dado, por tu disposición al brindarme tu apoyo para lograr este triunfo.

A mis Médicos adscritos en especial a Usted Dra. Ana Ayón por su apoyo y su confianza, por su capacidad para guiar mis ideas, por sus consejos ha sido un aporte invaluable, no solo en mi formación profesional, si no también como mejor persona.

A todos mis compañeros residentes: Por todos los momentos compartidos, por cada una de esas guardias de gran retribución académica, bueno por su saladez, sin importar el cansancio ,el desvelo, cuando la satisfacción siempre era la atención de nuestros niños indefensos, por todo lo que juntos aprendimos.

A ustedes: Gudelia, Betzavet, Ariadna gracias por enseñarme lo que es la amistad verdadera, valor importante en mi vida, gracias por estar conmigo incondicional, por aconsejarme, compartir risas y llantos en todo este tiempo.

Dr. Mejía: por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo el desarrollo de esta tesis. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como Pediatra.

A mis pequeños pero grandes maestros: Los niños del Hospital General de México.

INDICE.

RESUMEN.....	7
INTRODUCCION.....	8-11
MARCO TEORICO: DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA.....	12-15
CUADRO CLÍNICO.....	16-20
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	21-28
JUSTIFICACIÓN.....	29-30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
HÍPOTESIS.....	32
OBJETIVOS.....	33
MATERIAL Y METODOS.....	34-35
FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.....	36
RECURSOS.....	37
RESULTADOS.....	38-39
CONCLUSIONES.....	40
TABLAS Y GRAFICAS.....	41-50
ANEXOS.....	51
BIBLIOGRAFIA.....	52-55

**DETECCION DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA
MEDIANTE DETERMINACIÓN DE IgE SERICA ESPECÍFICA E IgG.
Dra. Iliana Del Moral Estrada*, Dr. Francisco Mejía Covarrubias****

Residente de Tercer año de Pediatría Médica HGM*, Tutor de tesis.

RESUMEN

La prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), a nivel mundial es de aproximadamente 2-5%, en México se desconoce. La alergia alimentaria es principalmente un problema de la infancia. Generalmente se desarrolla en el mismo orden en que se introducen los alimentos en la dieta.

La leche de vaca contiene las primeras proteínas extrañas introducidas en la dieta, por lo que la alergia e intolerancia a aquella, es la enfermedad alérgica más frecuente de la primera infancia. La lactancia materna durante 4- 6 meses ha demostrado efectos positivos en la prevención de atopias en relación con los niños alimentados con fórmulas estándares. En las enfermedades alérgicas se deben considerar los siguientes factores de riesgo: los antecedentes familiares de atopía, tipo de alimentación e inicio de ablactación, esto refuerza los beneficios de la lactancia materna.

En un alto porcentaje de los casos no existe la sospecha por parte del personal de salud y por lo tanto el diagnóstico y tratamiento se retrasa. Es fundamental la realización de una historia clínica cuidadosa que considere los antecedentes familiares, la relación entre la aparición de los síntomas y la introducción de leche de vaca, y efectuar el diagnóstico diferencial con otras patologías con similar sintomatología.

Su diagnóstico en la mayor parte de los casos es clínico, sin embargo existen una gran cantidad de pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas con sensibilidad y especificidad variable. La prueba de supresión del alérgeno y la respuesta clínica favorable es el mejor método diagnóstico aceptado. La realización de pruebas cutáneas o determinación de IgE específica permite valoraciones cuantitativas con las que se pretende alcanzar valoraciones pronosticas más ajustadas, son de gran valor diagnóstico en niños seleccionados y pueden orientar la necesidad de iniciar el tratamiento.

En el presente trabajo se determino mediante la realización de IgG e IgE sérica específica en el universo en estudio del total de 70 pacientes, por orden de frecuencia : 44 pacientes con determinaciones positivas, correspondiendo a un 62.9%, que evaluaron la capacidad diagnóstica de las pruebas inmunológicas en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca. Se menciona a los 26 pacientes restantes con determinación de IgE específica negativa en un 37.1%.

En lo que respecta a la determinación de IgG serica específica se detecta a 50 pacientes con resultados positivos lo cual corresponde al 71.4%,siendo negativas en un 28.6% en los 20 pacientes restantes.

El objetivo fundamental del manejo de la A/IPLV es la evitación de las proteínas de la leche de vaca y la consecuente sustitución por proteínas menos alergénicas. El efecto de los diferentes hidrolizados sobre la enfermedad atópica no es igual, y que los hidrolizados de alto grado a base de caseína parecen tener ventajas. Tenemos que señalar que los efectos potencialmente beneficiosos de estas fórmulas solo se han puesto de manifiesto en niños con riesgo de desarrollar enfermedades atópicas.

I. INTRODUCCION

La leche humana provee la cantidad suficiente de energía y nutrientes para promover un crecimiento óptimo durante los primeros seis meses de vida, tanto por sus propiedades biológicas como por el establecimiento del vínculo materno-infantil.

La lactancia materna debe ser necesaria y exclusiva hasta los seis meses y de ser posible debe continuarse hasta los 12 meses con una alimentación complementaria adecuada. (1)

La lactancia materna durante 4- 6 meses ha demostrado efectos positivos en la prevención de atopias en relación con los niños alimentados con fórmulas estándares de leches de vaca. (5). La Academia Americana de Pediatría en 2008 recomienda: alimentar al recién nacido con leche materna, por lo menos durante cuatro meses, para reducir la incidencia de dermatitis atópica. (21)

Dentro de las ventajas que proporciona lactancia exclusiva, se señalan: psicológicas, económicas, nutritivas e inmunológicas.

- El calostro y la leche materna contienen leucocitos, IgA, lactoferrina, factor bífido, lisozima, que brindan protección contra infecciones del aparato respiratorio superior y gastrointestinal.
- Menor carga osmótica en relación con el Na, K y P.
- Un mejor equilibrio nutricional entre hierro, zinc, ácidos grasos insaturados.
- Menor contenido proteico con una mayor relación suero/caseína.
- Prevención contra enfermedades cardiovasculares.
- Mayor contenido de vitamina C.
- Establecimiento del vínculo materno-infantil. (19, 24)

Cuadro 1. Factores bioactivos (inmunológicos) en leche humana (AAP, 2004)	
<i>IgA Secretoria</i>	<i>Antígeno específico contra acción antiinfecciones</i>
Lactoferrina	Inmunomodulación, quelación del hierro, acción antimicrobiana, antiadhesiva, trófico para crecimiento intestinal
Lizosima	Lisis bacterianas, inmunomodulación
6 caseína	Antiadhesiva, flora bacteriana
Oligosacáridos	Reduce la adhesión bacteriana
Citoquinas	Antiinflamatorio, función de barrera epitelial
Factores de crecimiento	
Factor de crecimiento epidérmico	Supervivencia luminal, reparación del epitelio intestinal
Factor de crecimiento de transformación	Promueve el crecimiento epitelial celular; suprime la función de los linfocitos.
Factor de crecimiento nervioso	Promueve el crecimiento nervioso
Enzimas:	
Factor activador de plaquetas (PAF) Acetilhidrolasa, Glutation - Peroxidasa	Bloquea la acción del PAF. Impide la oxidación de lípidos
Nucleótidos	Estimula la respuesta inmune, promueve el crecimiento de la mucosa
Vitamina A, E, C	Antioxidantes
Aminoácidos: glutamina	Promueve la respuesta inmune, energía para células intestinales
Lípidos	Propiedades antiinfecciosas.
Adaptado de Hamosh Pediatric Nutrition Handbook 5ª. Ed. AAP, 2004.	

- Hay una contraindicación absoluta de la lactancia cuando la madre recibe los siguientes agentes: fármacos citotóxicos, antidepresivos, antipsicóticos, isótopos radioactivos y sustancias psico-adictivas.(24)
- Así mismo los factores culturales, laborales, infecciones asociadas (ej. mastitis), comerciales y mala técnica de lactancia ajustadas a cada tipo de población pueden dificultar la alimentación con leche materna. (1,19, 24)

La evolución del niño desde el momento del nacimiento, en ocasiones por condicionantes fisiológicos de inmadurez o por patología que afecta el aparato digestivo, de origen infecciosa, alérgica o disregulación inmunoalérgica, puede ser alterada por una serie de situaciones en las que el niño debe ser alimentado con fórmulas especiales. (8,24)

Generalmente estas fórmulas son bien aceptadas, pero un porcentaje en el primer año de vida del 4-5% según unos autores y del 2,5% según otros 2,3 % sufren una alergia a la proteína de la leche de vaca. (11)

Las reacciones alérgicas en general han aumentado su frecuencia los últimos años, tanto la alergia alimentaria como la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica; es también frecuente que los niños alérgicos a la leche de vaca lo sean al huevo y al cacahuete; también se ha observado una fuerte asociación entre la alergia a estos tres alimentos y la dermatitis atópica. (3,12)

La alergia alimentaria es principalmente un problema de la infancia. Generalmente se desarrolla en el mismo orden en que se introducen los alimentos en la dieta. La leche de vaca contiene las primeras proteínas extrañas introducidas en la dieta, por lo que la alergia e intolerancia a aquella, es la enfermedad alérgica más frecuente de la primera infancia. (5,12)

Se estima que, en Europa, la prevalencia de alergia a alimentos en niños, entre el 0,3 y el 7,5%.

- La leche de vaca tiene más de 40 proteínas y todas ellas pueden actuar como antígenos en la especie humana. Los alérgenos principales son: la beta lactoglobulina, la caseína, la alfa lactoalbúmina y la seroalbúmina. La primera es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades mínimas (mcg) debido a los lácteos ingeridos por la madre; estas pequeñas cantidades son las responsables del mayor número de sensibilizaciones a esta proteína. (4)

Cuadro 1. Composición de la leche materna y de vaca (por cada 100kcal).

Nutrimento	Leche Materna	Leche de Vaca
Proteína	0.9-1.6g/dl	5.1g/dl
Grasa	5g	5.7g
Carbohidratos	10.3g	7.3g
Ácido linoleico	560	125
Ácido Fólico	4g	8g
Calcio	50	186
Fósforo	25	145
Hierro	0.1	0.08
Zinc	0.5	0.6
Osmolaridad (mOsm)	11.3	40

La incidencia de enfermedades atópicas como son, la dermatitis atópica, el asma, la rinitis alérgica y la alergia alimentaria, esta creciendo de manera muy significativa en las últimas décadas y esto constituye, en las sociedades desarrolladas, una fuente de preocupación tanto para el público general como para el colectivo médico. (9)

La dermatitis atópica es un padecimiento muy frecuente en niños menores de 10 años de edad; 60% de los casos se inician antes del año de edad y 85% antes de los seis (21,22). Los niños con dermatitis atópica tienen más probabilidad de presentar una alergia alimentaria. Para algunos autores hasta el 40 % de los lactantes y niños pequeños con dermatitis atópica moderada-grave presentan alergia alimentaria comprobada mediante pruebas de provocación doble ciego. (6, 21).

En los últimos 15 años numerosos estudios han valorado el papel de las fórmulas hidrolizadas, tanto las de alto grado de hidrólisis como las parcialmente hidrolizadas, en la prevención de la enfermedad de la alergia en los niños de alto riesgo. (9,19)

Estos resultados muestran que el efecto de los diferentes hidrolizados sobre la enfermedad atópica no es igual, y que los hidrolizados de alto grado a base de caseína parecen tener ventajas. Tenemos que señalar que los efectos potencialmente beneficiosos de estas fórmulas solo se han puesto de manifiesto en niños con riesgo de desarrollar enfermedades atópicas. (5,19)

Aproximadamente en el mundo un 5 a 15% de los lactantes menores de 2 años presentan algún tipo de reacción contra las fórmulas derivadas de la leche de vaca; de los cuales sólo un 2 a 3% se pueden comprobar por métodos diagnósticos mediados por anticuerpos IgG e IgE, así mismo las reacciones mediadas por células T han sido demostradas en la alergia a la proteína de la leche de vaca, sin embargo el mecanismo exacto aún sigue sin describirse en su totalidad. (7, 9, 11).

Existen pocos estudios que analicen el momento de introducción de los distintos alimentos complementarios como factor de riesgo independiente para la enfermedad atópica en niños lactados al pecho o con fórmulas artificiales. (19)

Tanto los organismos Europeos como la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomiendan retrasar la introducción de sólidos hasta los 4-6 meses tanto en niños lactados al pecho como a los lactados artificialmente.(9)

La dermatitis atópica (DA) tiene una alta frecuencia de aparición familiar; el riesgo es dos veces mayor en un niño con uno de sus padres atópico y tres veces mayor si los dos padres lo son. (22)

A pesar que los factores hereditarios son importantes para el riesgo de la marcha atópica y/o DA, el aumento en la prevalencia y la variación en un mismo país y entre países sugiere que factores no hereditarios también juegan un rol significativo. Las dificultades para determinar la incidencia de la DA radican en que no hay definición oficial, ni marcadores clínicos patognomónicos, ni test de laboratorio específico (23,11).

ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA.

Se define como un estado de hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca que involucra diferentes mecanismos inmunológicos. (6) La leche de vaca contiene más de 40 proteínas y todas ellas pueden actuar como antígenos en los humanos. Los alérgenos principales son: la beta lactoglobulina, la caseína, la alfa lactoalbúmina y la seroalbúmina. (7).

FISIOPATOLOGÍA

Dos de cada tres niños con APLV tienen antecedentes familiares de atopia, asociado más fuertemente al fenotipo materno. El riesgo de atopia se incrementa cuando los padres o hermanos presentan una enfermedad atópica (20-40% y 25-30%, respectivamente) y es aun mayor si ambos padres la tienen (40-60%). (7). El aumento de la permeabilidad intestinal depende de factores genéticos. (9)

Parecería haber entonces una predisposición genética, pero la expresión fenotípica de alergia depende de una compleja interacción entre los factores genéticos y ambientales en los primeros meses de la vida (20)

Los mecanismos inmunológicos mediados por anticuerpos IgE representan el 60% de los desórdenes alérgicos relacionados con la proteína de la leche de vaca, sin embargo se ha descrito una importante participación de las demás reacciones de hipersensibilidad. (6)(4)

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

Tipo I: Hipersensibilidad inmediata mediada por IgE

El alérgeno unido a IgE, previamente sensibilizado, provoca liberación de mediadores inflamatorios, como la histamina y factores granulocíticos quimiotácticos. Estas reacciones inmediatas se generan en menos de 2 horas después de la ingesta de la proteína agresora. Existe producción de anticuerpos específicos, afinidad por mastocitos y basófilos. (4)

Los síntomas están relacionados con el órgano o sistema donde las células plasmáticas están localizadas: vómito, diarrea, rinitis, sibilancias, urticaria y anafilaxia. (8,11)

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.

Tipo III Complejos inmunes. Reacción tipo Arthus.

Requiere la formación de complejos antígeno-anticuerpo específicos (IgM, IgG, IgA e IgE) y el complemento.

Los complejos inmunes circulantes generalmente son retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Concentraciones elevadas de estos inmunocomplejos, son los responsables del 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... (4)

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.

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)

En los niños que presentan estas reacciones se han descrito una serie de anomalías inmunológicas con mayor producción de células Th2, implicadas directamente en la síntesis de IgE, después de la activación de las CD4, en detrimento de la TH1, responsables de la inmunidad celular y general; por ello a mayor número de infecciones menor producción de Th2 y descenso de la incidencia de los procesos alérgicos. (3)

Un factor determinante en el desarrollo de la “tolerancia oral” es la microflora intestinal, como estímulo para permitir la maduración del sistema inmunitario adaptativo y, en especial, del sistema de defensa IgA. Por ello, la leche materna es fundamental en el proceso de la tolerancia oral, no sólo porque determina el desarrollo y la formación de una adecuada microflora intestinal, sino también porque aporta una mínima carga de alérgenos. (20)

FIGURA 1. Reacciones adversas a la leche de vaca

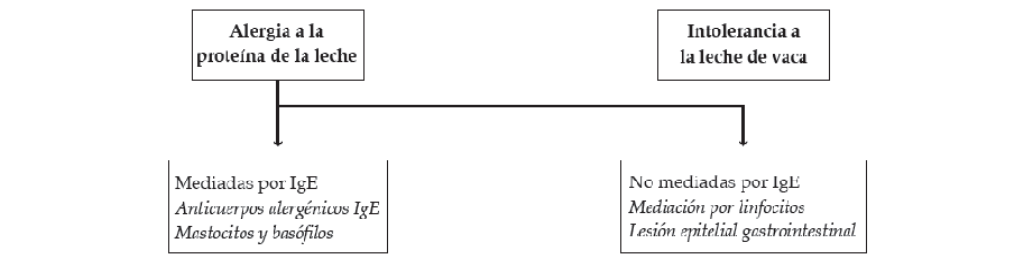
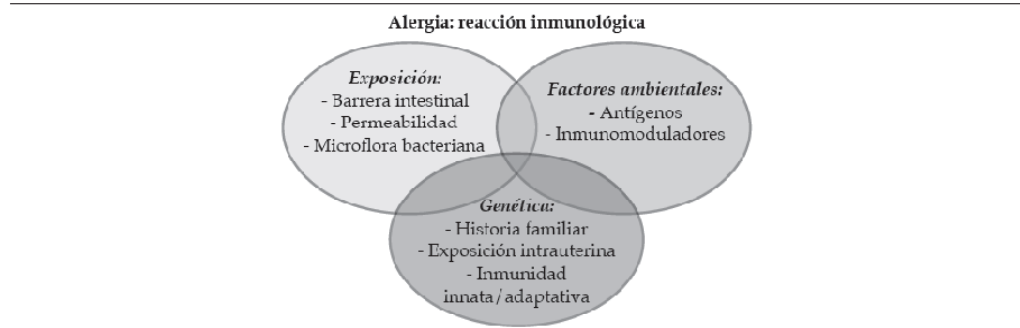


FIGURA 2. Factores predisponentes



El sistema inmunitario de las mucosas es la primera línea de defensa del organismo. El sistema inmune de la mucosa se compone de un sistema *innato* y otro *adaptativo*, este último inhibe la respuesta inmunológica contra agentes no dañinos (tolerancia oral) y monta una respuesta rápida contra los patógenos. Las membranas mucosas son la principal vía de entrada de microorganismos, alérgenos y carcinógenos. Este sistema protector está formado por la mayor colección de células inmunocompetentes del organismo.

El tejido linfoide asociado al intestino es el lugar de inducción más importante del sistema inmunitario de las mucosas y, debido a su tamaño y características, también de la inmunidad adaptativa. Está formado por tejido linfoide organizado y especializado con rasgos anatómicos que les diferencia de otros tejidos linfoides secundarios. (7)

Contiene órganos bien definidos, como las placas de Peyer que se asientan, preferentemente, en el intestino delgado y están recubiertas de un epitelio especializado (células M) para el transporte de antígenos desde la luz. También hay agregados celulares y células linfoides dispersas que se distribuyen en el epitelio y la lámina propia intestinal (donde predominan las células plasmáticas productoras de IgA).

Los mecanismos no inmunológicos o barreras fisiológicas están constituidos por: producción de ácido gástrico basal, actividad proteolítica, perístasis, secreción de moco, etc., que evitan la entrada del antígeno en el tracto gastrointestinal.

La barrera inmunológica del intestino está conformada principalmente por: la inmunoglobulina A (IgA), la inmunoglobulina M de secreción (IgM) y el GALT, el cual está compuesto por cuatro compartimentos linfoides distintos:

- 1) las placas de Peyer, el apéndice;
- 2) linfocitos y células plasmáticas de la lámina propia;
- 3) linfocitos intraepiteliales localizados entre las digitaciones de los enterocitos; y
- 4) nódulos linfáticos mesentéricos. (7)

Sin embargo la inmadurez de los componentes de la mucosa y del sistema inmune reducen la eficacia de la barrera mucosa en el lactante jugando un papel importante en el tipo de respuesta inmunológica. (10)

Las principales funciones del sistema inmune intestinal son:

- Exclusión inmune con participación de inmunoglobulinas A, M, E, el peristaltismo y la mucina
- Eliminación: Proceso mediante el cual los antígenos nocivos son eliminados por anticuerpos específicos y defensa innata.
- Tolerancia oral: Se genera *tolerancia* aproximadamente a 2% de las macromoléculas que se absorben en forma intacta, con participación de linfocitos CD8+, células epiteliales intestinales, dendríticas de las Placas de Peyer, IL-10 e IL14

Se ha descrito la disminución de respuesta Th1 en lactantes, asociado con deficiencia de IgA y TGF (beta). (9)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se inicia con la introducción de fórmulas derivadas de la leche de vaca, adaptada con un intervalo corto, de varias tomas o de unos pocos días. Los síntomas aparecen con un tiempo de latencia tras la toma que oscila entre pocos minutos a una hora. La cantidad de leche necesaria para provocar clínica varía con el grado de sensibilización.

En algunos pacientes bastan unos pocos milímetros y en otros casos sólo cuando se supera una cierta cantidad que puede ser alta. La gravedad es muy variable, desde cuadros cutáneos muy leves, hasta anafilaxia. Pueden ceder espontáneamente o necesitar un tratamiento que se adecuará a la gravedad clínica. Una vez que ha cedido el cuadro agudo, el paciente queda totalmente asintomático si no se vuelven a tomar proteínas lácteas. (17)

Se han clasificado las manifestaciones de alergia a la proteína de la leche de vaca en tres estadios asociados con la severidad y el tiempo de la reacción.

I.- Inmediata.- Se presenta dentro de los primeros 30 minutos, con reacciones locales dérmicas: urticaria (rash, síndrome alérgico oral), angioedema fácil, anafilaxia, con elevación de IgE.

II.- Mediata.- Se basa en una reacción no mediada por IgE, acompañado de síntomas gastrointestinales desarrollados unas horas posterior a la ingesta del alérgeno.

III.- Tardía.- Se desarrolla uno a 5 días posterior al consumo, con manifestaciones gastrointestinales, acompañado o no de síntomas respiratorios o cutáneos. La participación de la respuesta mediada por IgE es incierta. (4)

Las manifestaciones de alergia a la proteína de la leche de vaca: vómitos, diarrea, reflujo gastroesofágico, cólicos, constipación, rinitis y dermatitis atópica remiten en un 40 a 50% en el primer año de la vida con 95% en el tercer año de edad.

(7,8, 17)

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas asociadas con alergia alimentaria de acuerdo con el órgano blanco asociado

<i>Mecanismo inmunológico</i>	<i>Órgano blanco</i>	<i>Manifestación clínica</i>
Mediado por IgE	Pel	Urticaria Angioedema Rash morbiliforme Enrojecimiento
	Gastrointestinal	Síndrome de alergia oral Anafilaxia-gastrointestinal
	Respiratorio	Rinoconjuntivitis aguda Broncoespasmo (sibilancias)
	Generalizado	Choque anafiláctico
Mediado por células	Pel	Dermatitis de contacto Dermatitis herpetiforme
	Gastrointestinal	Enterocolitis a proteínas alimentarias Proctocolitis inducida por proteínas alimentarias Síndrome de enteropatía inducida por proteínas alimentarias Enfermedad celiaca
Mixtas mediadas por células y por IgE	Respiratorio	Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)
	Pel	Dermatitis atópica
	Gastrointestinal	Esofagitis alérgica eosinofílica Gastroenteritis alérgica eosinofílica
	Respiratorio	Asma

Adaptado de Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S540-7.

Los síntomas aparecen con un tiempo de latencia tras la toma que oscila entre pocos minutos a 1 hora. La cantidad de leche necesaria para provocar clínica varía con el grado de sensibilización. (11)

En algunos pacientes bastan unos pocos mililitros (ml) y en otros casos sólo se producen problemas cuando se supera una cierta cantidad umbral que puede ser alta.

La gravedad es muy variable, desde cuadros cutáneos muy leves hasta anafilaxia. Pueden ceder espontánea mente o necesitar un tratamiento farmacológico que se adecuará a la gravedad clínica. Una vez que ha cedido el cuadro agudo, el paciente queda totalmente asintomático si no se produce nueva ingestión de PLV. (8)

Por orden de frecuencia, lo más habitual son los síntomas cutáneos (70%), seguidos de digestivos (13%) o asociación de ambos (18%), respiratorios (1%) y anafilaxia (1%). (5,11).

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES.

- 1) *Gastrointestinales* (50-60%): diarrea crónica, diarrea con moco y sangre, náusea/vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, sangrado oculto, sangrado tubo digestivo (hematemesis, melena, rectorragia), enteropatía perdedora de proteínas. De todos estos síntomas de alergia gastrointestinal sólo una pequeña proporción es mediada por IgE. (4, 8,10,17)
- 2) Se ha encontrado que el reflujo gastroesofágico (ERGE) puede coexistir con APLV, en conjunto con otros síntomas alérgicos: rinitis, dermatitis o broncoespasmo, con participación de reacciones de hipersensibilidad inmediata (IgE); en un 60 a 80% de los casos.(4,18)

Los “cólicos” caracterizados por llanto inconsolable, se desarrollan a partir de la 2ª y 4ª semana de la vida y persiste hasta el 3º y 4º mes, el diagnóstico se establece mediante la implementación de fórmulas hipoalérgicas. (10)

Las manifestaciones asociadas con reacciones de tipo celular y/o mixta: (4)

- Esofagitis alérgica eosinofílica y gastroenteritis alérgica eosinofílica.
- Proctocolitis inducida por proteínas.
- Enteropatía producida por proteínas.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS.

Los alérgenos alimentarios desempeñan un papel patogénico, sobre todo en Dermatitis atópica infantil, lo que contribuye a la severidad de la enfermedad a través del desencadenamiento del prurito y la inducción de lesiones cutáneas. Aunque en la mayoría de los niños, con el tiempo, las alergias a la leche, el huevo, el trigo y la soja

"se curan". Por lo tanto, en el período de seguimiento es necesario reiterarlos desafíos para testear el desarrollo de tolerancia a los alérgenos alimentarios. (17)

La urticaria aguda y el angioedema se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes estimándose en un 50 a 60%. (11,14)

La alergia a los alimentos se asocia con frecuencia a la *dermatitis atópica*, como una forma de eczema que generalmente inicia en la infancia y se caracteriza por una distribución típica, prurito intenso y curso crónico. Los anticuerpos IgE alérgeno-específicos se unen a las células de Langerhans. (15, 21, 22)

En el 65% de las dermatitis atópicas se consideró que la sensibilización a alimentos era la causa del eczema. En los casos severos la sensibilización a alimentos aumentaba el riesgo atribuible al 83% de los eczemas. (14,16)

La manifestación más característica de alergia a alimentos, es sin duda la urticaria aguda en el contexto de un cuadro anafiláctico por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata de tipo 1. (11,16)

En definitiva, la reproducción de las lesiones de dermatitis atópica tras ingestión de alimentos o tras exposición ambiental a aeroalérgenos a los que el paciente es alérgico, junto con la mejoría clínica al cesar la exposición, demuestran la influencia de los alérgenos en la evolución de la enfermedad en este subgrupo de pacientes con dermatitis atópica extrínseca.(14,15, 23)

La dermatitis atópica es Las pruebas doble ciego placebo-controladas generalmente provocan marcado prurito, eritematoso y rash morbiliforme. Las reacciones cutáneas de tipo retardado tienen un papel muy importante en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca. (14,16)

El eritema generalizado con o sin urticaria aguda o con componente de angioedema se presenta en algo más del 50% de los pacientes. Un porcentaje menor (10-15%) presenta sólo síntomas locales de tipo eritema perioral tras la ingestión de la fórmula adaptada. Estos cuadros leves en ocasiones no se valoran y preceden a otros de mayor intensidad. En algunos pacientes se había podido observar ciertos eritemas antes de la introducción de la lactancia artificial en zonas de contacto con la leche a través de roce, besos.(11,17, 23)

La DA ofrece un espectro clínico amplio con una variada morfología y distribución típica de las lesiones. Cuando estas lesiones son las características y se combinan con una historia personal o familiar de atopia el diagnóstico de DA asociado a APLV está claro. (14, 23)

Estudios controlados en niños han demostrado que los alérgenos alimentarios pueden exacerbar la dermatitis en un subgrupo de pacientes con dermatitis atópica. (15)

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS.

Las manifestaciones respiratorias se han documentado con una frecuencia 20-30%.

La rinoconjuntivitis aguda con prurito nasal serosa, rinorrea, estornudos y lagrimeo, es la manifestación del tracto respiratorio más frecuente de alergia a la proteína de la leche de vaca, acompañando a otras manifestaciones ya sean gastrointestinales o cutáneas, se observa en provocaciones controladas precediendo a afectación de otros órganos. (4,11,20)

Con poca frecuencia y siempre de forma aguda, el cuadro se inicia con dificultad respiratoria de vías bajas o edema de glotis con dificultad respiratoria y disfonía, asociados también con broncoespasmo, asma con menor frecuencia. (4,20).

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. (4,20)

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. (20)

NEUROLÓGICAS:

Pseudoconvulsiones, irritabilidad, llanto nocturno, alteraciones en el patrón de sueño.

Algunos niños podrían tener como única manifestación la irritabilidad.

DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico debe partir de la elaboración cuidadosa de la historia clínica. La anamnesis debe incluir la descripción detallada de la dieta del paciente, los signos y síntomas que éste presenta, su relación temporal con la ingesta del alimento supuestamente implicado, la frecuencia con la que ha ocurrido el cuadro clínico, el último episodio de reacción alérgica, la cantidad de alimento requerida para desencadenar las manifestaciones clínicas, la reproducibilidad o no del cuadro clínico cada vez que el paciente ingiere el alimento supuestamente implicado, los factores asociados, la medicación empleada para aliviar los síntomas, así como los antecedentes personales y familiares de atopía (en el 35 a 40% de los casos puede estar involucrada una alergia alimentaria). (10,12, 18, 22)

En examen físico: la exploración clínica debe enfocarse en la piel, en el sistema gastrointestinal y respiratorio, y detectar características atópicas, hallazgos más comunes en las reacciones influidas por IgE. Es importante valorar el estado nutricional del niño. (7, 20)

El diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca se fundamenta en las siguientes fases: (18)

1. Historia clínica y exploración física.
2. Realización de pruebas complementarias.
 - Pruebas mediadas por anticuerpos específicos IgE
 - Pruebas no mediadas por anticuerpos específicos IgE.
3. Al estudiar la muestra de los pacientes en los diferentes métodos diagnósticos, los datos obtenidos permiten clasificar a los sujetos según el resultado de la prueba diagnóstica con el estado real de los pacientes o con una prueba de referencia o “estándar de oro” que se vaya a utilizar.
4. El resultado de la pruebas puede ser correcto o incorrecto y el análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad. Estos conceptos permiten valorar la validez de una prueba diagnóstica sin importar la prevalencia de la enfermedad.

Las dietas de eliminación y los procedimientos de reto presentan actualmente el mayor grado de sensibilidad y especificidad de un 95% en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Siguen siendo los pasos estandarizados para el diagnóstico de APLV leve a moderada en lactantes alimentados con fórmula. (10).

DIETAS DE ELIMINACIÓN.

Diagnóstico por dieta de eliminación: consiste en eliminar de la dieta los alimentos que contengan proteínas de la leche de vaca y esperar la resolución de los síntomas. En alergias gastrointestinales se observaron datos de resolución en la biopsia después de seis a ocho semanas de eliminación de la proteína de la leche. Si el paciente no mejora después de dos semanas de dieta estricta de exclusión de proteínas de leche de vaca, es poco probable que la alergia a éstas sea la causa de sus síntomas.

El tipo de dieta dependerá del escenario clínico evaluado y los resultados de pruebas IgE específicas. (16) Las Pruebas de eliminación de uno o varios alimentos; son las realizadas cuando se aísla el alimento y/o alimentos involucrados, causantes de una reacción de tipo inmediato, con pruebas IgE positivas, representando también la vía terapéutica indicada.

La Prueba con “alimentos oligo-antigénicos” consisten en la eliminación de una gran cantidad de alimentos que son responsables de manifestaciones crónicas, con elaboración de una lista de alimentos permitidos.

Las dietas elementales, son los hidrolizados de proteínas o fórmulas basadas en aminoácidos. También se han incluido dietas basadas en carne. Estas dietas son difíciles de mantener en pacientes mayores de los lactantes, debido a la baja aceptación y tolerancia. con tiempo de eliminación de 3 a 6 semanas. (10,18)

PRUEBAS DE RETO ORALES.

Las Pruebas de reto orales son realizadas bajo supervisión médica.

Existen ciertas contraindicaciones de las pruebas de reto orales:

1. Anafilaxia severa a un alimento particular con pruebas IgE positivas.
2. Historia de reacciones anafilácticas a un alimento con pruebas IgE positivas.

Los resultados de las pruebas de reto orales se terminan cuando las reacciones locales o sistémicas, ya sean gastrointestinales, cutáneas o respiratorias de hipersensibilidad son documentadas.

La historia clínica completa nos permite conocer los factores de riesgo asociados, asociación hereditaria así como inicio de alimentación con fórmulas derivadas de leche de vaca:

- Edad de introducción de la fórmula derivada de la leche de vaca.
- 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: Padres, hermanos y primos.
- Estado inmunológico: Inmunodeficiencia prolongada de IgA-IgG, alteración de la función de opsonización y de linfocitos CD8+. Las pruebas diagnósticas las podemos dividir según la reacción de hipersensibilidad: *Mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos.*

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS 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.

Los métodos diagnósticos mediados por anticuerpos IgE son:

1. Pruebas cutáneas. (Prick Test).
2. Radioalergosorbent Test (RAST).

Pruebas cutáneas (*Prick Test*). Detectan reacciones hipersensibilidad Tipo 1, con una sensibilidad 69% y especificidad de 91% con un diámetro cutáneo mayor de 3mm. Los resultados en lactantes menores de 1 año son negativos debido a su inmadurez inmunológica y que no son mediadas por anticuerpos IgE. Además de ser útiles en el diagnóstico de alergias alimentarias específicas y relacionadas con atopia. (25, 26, 27, 28, 29, 30)

Radioalergosorbent Test (*RAST*). Detección serológica de anticuerpos específicos IgE contra las proteínas de la leche de vaca: alfa lactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína. Se reportan con una sensibilidad 58% y especificidad 88-90%, con valores predictivos positivos 95%. (31, 32, 33, 34, 35, 36).

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.

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.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO MEDIADAS POR IgE.

Los métodos diagnósticos los podemos dividir en No invasivos e Invasivos:

Métodos No invasivos:

- Prueba de parche atópico.
- Pruebas de función celular.
- Precipitinas.
- Pruebas de permeabilidad intestinal.
- Eosinófilos.
- FNT-alfa.

Métodos Invasivos.

- Endoscopia y toma de biopsias.

MÉTODOS NO INVASIVOS.

1. 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 96 horas y se utiliza para el diagnóstico de dermatitis atópica, alergia a la leche de vaca en niños y otros alérgenos, se refiere una especificidad 93-95% y sensibilidad de 76% con un valor predictivo positivo de 88%. (28, 37, 38, 39, 40, 41).

2. Pruebas de función celular.- Han cobrado relevante importancia en las manifestaciones gastrointestinales retardadas. Éstas incluyen:

- Prueba In Vitro de transformación de linfoblastos.
- Prueba de estimulación de linfoblastos.
- Prueba de inhibición de migración de leucocitos.

Se ha relacionado 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. (42, 43, 44, 45)

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

MÉTODOS INVASIVOS.

Están reservados para aquellas manifestaciones gastrointestinales con reacciones de hipersensibilidad de tipo celular y mixto, en la que las pruebas de reacción inmediatas no han demostrado utilidad.

No son de primera elección, por su costo-beneficio, ameritan estancia intrahospitalaria, con hallazgos inespecíficos.

1. Estudios de Endoscopia y Biopsias.- Describen las alteraciones de la mucosa e histológicas características de cada patología. La atrofia de vellosidades, la presencia de >60 eosinófilos por 6 campos de alto poder, más de 20 células por campo y más de 25% de infiltrado inflamatorio, eosinófilos intraepiteliales y abscesos eosinófilos en criptas en el intestino delgado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la APLV es la dieta estricta exenta de PLV. De forma idónea, lactancia materna con exclusión de PLV en dieta materna en casos graves, retrasando alimentos potencialmente alergénicos hasta el año de edad como mínimo (huevo, pescado, frutos secos). (9,13)

La fórmula especial de sustitución, exenta de PLV, se mantiene hasta el año y medio de vida, momento en que se revalúa el cuadro y, cuando las pruebas complementarias y evolución lo aconsejen, realizar prueba de tolerancia.

En APLV no mediada por IgE se mantendrían las fórmulas hasta el año de vida y después se procedería a introducir, de forma controlada, alimentos con PLV. Se prefieren los alimentos bajos en lactosa en casos de alteraciones digestivas. No deben utilizarse fórmulas derivadas de soya en estos pacientes.

Nutricionalmente estos niños crecen igual que otros niños alimentados con fórmulas no específicas para APLV. El mayor riesgo desde el punto de vista nutricional se relaciona con una menor ingesta por cursos sintomáticos acentuados (dermatitis, sibilancias o alergias alimentarias múltiples sintomáticas) o por presencia de una enteropatía sensible a PLV. (13)

Lo importante es nutrir adecuadamente al niño a partir de fórmulas altamente hidrolizadas (peso molecular menor a 2000 kDa)¹⁶ ya sea de caseína, de proteínas de suero o de proteínas de soya.⁽⁹⁾

Sin embargo, existe la posibilidad de que algunos niños sean alérgicos a los oligopéptidos residuales, y en ellos será necesario utilizar fórmulas de aminoácidos elementales. (7)

Existen otras fórmulas parcialmente hidrolizadas (bajo grado de hidrólisis) o fórmulas hipoantigénicas, conocidas como HA, cuyos péptidos residuales varían entre 10,000 y 20,000 kDa de peso molecular, recomendadas como preventivas en los grupos de riesgo de padecer alergia a la proteína de la leche de vaca. (13)

En cuanto a las fórmulas de soya sólo deben usarse las enriquecidas con taurina, metionina y carnitina. Existe prevalencia del 25 al 60% de reacciones concomitantes entre la leche de vaca y las proteínas de la soya en los lactantes con proctocolitis y enterocolitis; por lo tanto, no se recomienda como primera elección en lactantes con síntomas intestinales.

A los 18 meses nuevamente deben realizarse pruebas cutáneas y medición de IgE específica contra las proteínas de la leche de vaca. Si estos estudios son negativos puede realizarse provocación con leche de vaca bajo vigilancia médica especializada, pero si alguna de estas dos pruebas aún es positiva, se deberá continuar con dieta libre de dicha proteína durante seis meses más y luego repetir las pruebas antes mencionadas hasta que sean negativas o cuando la concentración de IgE sérica específica a leche sea de 0.35 kUa/L a 15 kUa/L se recomienda realizar desensibilización, si el valor es menor a 0.35 kUa/L y ya no hay síntomas, la introducción de la leche puede hacerse en casa bajo vigilancia de los padres.

I. Manejo del niño con diagnóstico de APLV en el lactante amamantado

Ante signos de alergia en un niño amamantado, se sugiere realizar una cuidadosa exclusión en la dieta materna de productos lácteos que contengan PLV durante 2-4 semanas. Si los síntomas mejoran sustancialmente o desaparecen, se reintroducirá PLV en la dieta materna cumplidas las 4 semanas. (20). El diagnóstico de APLV se confirma con la reaparición de los síntomas. Será necesario suprimir la PLV en la dieta materna mientras dure la lactancia y en la alimentación complementaria del lactante no se incluirá PLV hasta los 12 meses de edad o hasta los seis meses posteriores al diagnóstico. Durante la dieta de exclusión deben considerarse otros alimentos que pueden causar reacciones alérgicas con menor frecuencia que la PLV, como maní, huevos, soja, pescado, mariscos y frutas secas. (13,20)

II. Manejo del niño alimentado con fórmula y con diagnóstico de APLV

En los niños que presentan síntomas leves o moderados se debe indicar una dieta de eliminación de PLV con la administración de una fórmula hipoalérgica durante 2-4 semanas. Si mejoran o desaparecen los síntomas se realiza una provocación abierta: reintroducción de PLV a las 4 semanas. (13)

Cuando los síntomas reaparecen se confirma el diagnóstico de APLV y el lactante deberá recibir hidrolizado extenso de proteínas por 12 meses. En los niños que presentan síntomas graves al igual que en los que no mejoran con fórmula con hidrolizado extenso de proteínas, deberá considerarse el uso de fórmula en base a aminoácidos (AA). En los pacientes con síntomas graves está contraindicada la provocación. (20) Más del 50% de los casos alcanzan tolerancia clínica al año de edad, 60 al 77% a los dos años, 71 al 87% a los tres años²¹ y 80% a los cinco años de edad. (13)

Los factores de mal pronóstico son: llegar a los cinco años de vida sin tolerancia, alta sensibilización a la caseína y sensibilización concomitante a otros alimentos y aeroalergenos. (7)

En algunos casos como parte del tratamiento medico, se debe considerar:

- El uso de esteroides sistémicos en pacientes con manifestaciones gastrointestinales severas y refractarias a dietas de exclusión.
- Los bloqueadores tipo H1 y H2, y los estabilizadores de la membrana de mastocitos. El cromoglicato de sodio, el ketotifeno y el montelukast con resultados concluyentes, o poco satisfactorios.
- El uso de anticuerpos monoclonales anti- IgE, éstos son inespecíficos, se encuentran en fase I y II, mostrando que son seguros, bien tolerados y reducir niveles d IgE

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La alergia a PLV con sensibilización comprobada por mecanismo IgE se estima que afecta a un 2-5% de la población infantil. Las cifras oscilan en función, principalmente, de la metodología diagnóstica y edades estudiadas. En un estudio reciente, prospectivo, realizado en nuestro país, analizando sólo el primer año de vida, se sospechó alergia a PLV en 3,3% de los niños participantes con diagnóstico de dermatitis atópica, y se confirmó únicamente en 0,36% del total. En estudios realizados en otros países, se manejan cifras superiores (1,2%), incluyendo como población observada los tres primeros años de vida.

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en el grupo de lactantes menores de dos años y a pesar de que se ha incrementado el conocimiento de los mecanismos alérgicos implicados, una gran cantidad de lactantes son privados de la alimentación al pecho materno y el inicio de las fórmulas derivadas de la leche de vaca, con las consecuentes implicaciones nutricionales, emocionales y culturales incrementan factores de riesgo.

Se consideran factores de riesgo la existencia de carga atópica familiar y la administración intermitente de pequeñas cantidades de PLV durante la lactancia natural. Está en discusión el papel que puede jugar la administración de PLV en los primeros días de vida antes del establecimiento de la lactancia materna.

Durante el primer año de vida, la proteína de la leche de vaca (PLV) suele ser la primera proteína a la cual se enfrentan los niños con lactancia materna o sin ella; constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de la vida y su prevalencia oscila en 2-7,5%.

La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) se puede encontrar inclusive en niños alimentados exclusivamente con leche materna. Su incidencia en este grupo es baja, de aproximadamente el 0,5%.

Dados el gran número de diagnósticos erróneos, percepciones exageradas y elevada prevalencia de autodiagnóstico, ante un paciente con sintomatología compatible con APLV y asociación a dermatitis atópica, es menester establecer un diagnóstico correcto. Esta situación podría poner en riesgo nutricional innecesario a estos pacientes, además de modificar sus hábitos alimentarios, con importantes consecuencias a nivel médico y social.

Entre un 5 y 15% de los lactantes muestran síntomas que sugieren reacciones adversas a la PLV, aunque la prevalencia real de APLV no sobrepasa el 7,5%.

Similarmente, puede estar o no asociada a elevación de IgE, y en los casos en los que lo está, puede ser una manifestación de diátesis atópica. Las manifestaciones tempranas usualmente incluyen urticaria, angioedema, vómito y/o crisis de dermatitis atópica. Las reacciones tardías, típicamente, incluyen dermatitis atópica o manifestaciones gastrointestinales. Los lactantes con reacción temprana son más propensos a tener pruebas cutáneas (PC) positivas (pruebas mayores a 3 mm) o anticuerpos IgE específicos positivos, comparados con aquellos niños con una reacción más tardía. La cantidad de leche de vaca que provoca reacciones inmediatas varía desde 1 gota hasta

161 ml. Si los síntomas son principalmente urticaria y angioedema antes de 45 minutos de haber ingerido la leche de vaca, la reacción está asociada por lo general a la formación de anticuerpos IgE.

Los niños APLV IgEpositivo (PC o RAST) tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades atópicas como asma, dermatitis atópica y rinoconjuntivitis, comparados con aquellos IgE-negativos.

La dermatitis atópica (DA) es la expresión de una enfermedad cutánea crónica inflamatoria que generalmente se inicia en la niñez temprana. Caracterizada por un intenso prurito, morfología y distribución típica de sus lesiones.

Su prevalencia está aumentando y dos hechos son relevantes en la actualidad: el efecto adverso en la calidad de vida de los pequeños pacientes y la demostración que es la primera manifestación del síndrome atópico.

Afecta entre el 15% al 20% de niños, estando su prevalencia en aumento, quizás por un mejor diagnóstico, por más reportes epidemiológicos o por una mayor exposición a los alérgenos ambientales, esto último debido a la urbanización o industrialización de las ciudades. La DA está relacionada a alteraciones genéticas, inmunológicas y farmacológicas, siendo iniciada o exacerbada por factores disparadores como aeroalérgenos, alimentos, irritantes, estrés emocional y hábitos de higiene.

La edad óptima hasta la que un lactante con diagnóstico de A/I PLV debe ser alimentado con productos dietéticos no está bien establecida. Todos los autores apuntan a una resolución espontánea del cuadro clínico antes del primer año de vida en el 80% de los casos. La posibilidad de desarrollar cuadros de anafilaxia tras la reintroducción de la leche de vaca, obliga al establecimiento de medidas de seguridad.

Actualmente la prueba de supresión-reto es el estándar de oro para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, sin embargo es costosa, dependiente de tiempo, necesita personal calificado y realizarse en un centro hospitalario, además de que la mayoría de los clínicos no realizan la prueba de reto por dichas condiciones.

PLANEACION DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la presencia de alergia a las proteínas de leche de vaca mediante la detección de IgE sérica específica e IgG (precipitinas) en un grupo de niños menores de 5 años de edad, atendidos en la Consulta Externa de Pediatría del Hospital General de México ?

HIPOTESIS

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en el grupo de lactantes menores de dos años, debido a la exposición temprana de formulas derivadas de la leche de vaca, pudiendo ser diagnosticada mediante la detección serológica de anticuerpos específicos de IgE específica e IgG contra las proteínas de la leche de vaca.

OBJETIVOS

1.- OBJETIVO GENERAL.

- Detección de alergia a las proteínas de la leche de vaca mediante determinación IgE sérica específica e IgG como indicador diagnóstico, que incluyan pacientes recién nacidos hasta los 5 años de edad, durante el periodo comprendido de febrero a octubre del 2009.

2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar género y edad de la población en estudio.
- Identificar factores de riesgo asociados a la alergia a las proteínas de leche de vaca.

MATERIAL Y METODOS.

A.- Diseño del estudio.

Longitudinal, Prospectivo, observacional, Descriptivo

B.- Universo de trabajo.

- 1) Pacientes con manifestaciones clínicas de alergia a las proteínas de la leche de vaca, que acudan a la Consulta externa de Pediatría del Hospital General de México O.D.”
- 2) Revisión de resultados concentrados en la libreta del laboratorio de alergia e inmunología clínica del Hospital General de México O.D.

C.- variables:

Variable dependiente: biomarcadores detección serológica de anticuerpos específicos IgE e IgG (precipitinas).

Definición operacional de variables: Detección serológica de anticuerpos específicos IgE e IgG contra las proteínas de la leche de vaca

Variable independiente:

Variabes propias del sujeto

Edad. [Tiempo](#) transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Se representa en años.

Genero. (Del [latín](#) genus, -eris, clase) hace referencia a un sinónimo de especie humana. En género femenino y Masculino.

D.- Tamaño de la muestra:

De acuerdo a la conveniencia del investigador

E.- Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Paciente con historia de atopia así como enfermedades alérgicas y manifestaciones de alergia a las proteínas de leche de vaca.
- Paciente del sexo femenino o masculino.
- Pacientes recién nacidos hasta los 5 años de edad

Criterios de exclusión

- Paciente sin criterios de alergia a las proteínas de leche de vaca.
- Paciente que no se realice determinación de IgG e IgE sérica específica para confirmación diagnóstica.
- Pacientes mayores de 5 años de edad.

F.- Procedimiento:

Se realizará encuesta a todo paciente con altas probabilidades de alergia a las proteínas de leche de vaca, así como manifestaciones clínicas sugestivas de atopia.

Se determinará el Biomarcador de IgG e IgE sérica total al paciente que cumpla con criterios de alergia a las proteínas de leche de vaca, que acuda a la consulta externa de Pediatría del Hospital General de México O.D.

El desarrollo del estudio se realizará en la consulta de Pediatría del Hospital General de México O.D. con canalización al servicio de Alergia para determinación de pruebas inmunológicas (IgG E IgE sérica total). Iniciando el primero de Febrero del 2009 y terminando el 30 de Octubre del 2009.

Se tomará este biomarcador porque valorará la eficacia del diagnóstico de la alergia a proteínas de leche de vaca .

G.- Análisis estadístico:

El estudio será analizado mediante la prueba de chi cuadrada

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS.

El estudio se llevara a cabo en el Hospital General de México O.D. ya que se cuenta con la infraestructura, gran numero de población pediátrica, cuenta con el personal médico necesario, así como área para la realización de pruebas inmunológicas para el desarrollo del estudio.

La ley general de salud en materia de Investigación para la salud, en el siguiente artículo, permite la realización de realizar este tipo de investigación.

ARTÍCULO 100.- Las finalidades principales de las comisiones que se constituyan en las instituciones de salud serán las siguientes:

- I. Proporcionar asesoría a los titulares o responsables de la institución, que apoye la decisión sobre la autorización para el desarrollo de investigadores;
- II. Auxiliar a los investigadores para la realización óptima de sus estudios, y
- III. Vigilar la aplicación de este Reglamento y demás disposiciones aplicables.

RECURSOS DEL ESTUDIO:

La valoración de los pacientes es clínico con criterios y/o manifestaciones de alergia a las proteínas de leche de vaca. Se realizara la confirmación del diagnostico con determinaciones séricas de IgE especifica e IgG, con apoyo de pruebas de laboratorio realizadas en el servicio de alergia e inmunología.

RECURSOS HUMANOS:

- 1.- El investigador.
- 2.-Asesor Clínico.
- 3.-Personal medico de los diferentes turnos.
- 4.-Personal de laboratorio del servicio de alergia de los diferentes turnos.
- 5.-Modulada por la ley General de salud en materia de investigación.

RECURSOS MATERIALES:

- 1.- .Encuesta
- 2.- Jeringas de 5ml
- 3.- Jeringas de 3ml
- 4.- Agujas de 18
- 5.- Agujas de 22
- 6.- Tubos microtainer

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERES

En el trabajo realizado no existe un conflicto de interés.

RECURSOS (FUENTES DE FINANCIAMIENTO)

Los recursos necesarios para llevar a cabo la realización de la presente tesis se basa principalmente en recursos de papelería, fuentes de información, así como la colaboración del servicio de alergia e inmunología para la realización de pruebas inmunológicas cuyo costo es cubierto por la misma institución.

RECURSOS EXTERNOS

Los gastos de la presente tesis son:

Copias de artículos.....	100 pesos
Fuentes de información.....	500 pesos
Empastado de tesis.....	1000 pesos.
Precipitinas.....	0 pesos

RESULTADOS

A través de la encuesta realizada a cada uno de los pacientes se identifico a un total de 70 pacientes, todos ellos con criterios y/o manifestaciones clínicas sugestivas de alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV), incluyendo de acuerdo a genero ambos sexos con una tasa media de 1.34%, mediana 1, moda 1, Siendo del sexo masculino 67.5% (46), femenino 34.3% (24), (Ver grafico 1) encontrando de acuerdo a edad del universo en estudio una tasa media de 3.13, con mediana de 4, moda de 4. (Ver tabla 1).

Existiendo mayor incidencia en pacientes de 1 a 3 años en un 40%(28), 0-3 meses 18.6%(13), 4-6 meses 15.7%(11) y de forma equitativa de 7-11 meses 12.9 (9) y 4-5 años 12.9%(9). (Ver tabla 3, grafico 2).

Se identificaron como factores de riesgo para APLV, antecedentes heredofamiliares de atopia: asma 15.7%(11), rinitis alérgica 5.7% (4), dermatitis atópica 24.3%(17), (ver tabla 4) con frecuencia total de 70 (Ver grafico 3). Por otra parte existe un índice elevado de pacientes que son alimentados con lactancia artificial 64.3%, (Ver tabla 5 y grafico 4) de lo cual en un 80% son formulas maternizadas, con exposición de forma temprana en el universo de estudio, en una minoría de los casos se alimenta con formula hipoalérgica (1.4%) y solo en recién nacidos no se otorga ningún tipo de formula 18.6%. (Ver tabla 7 y grafico 6). Se determina que solo 25 pacientes (35.7%) son alimentados al seno materno exclusivo, (Ver grafico 4), el tiempo determinado en el que se otorga esta alimentación se encuentra que de 0 a 3 meses en 57.1%, 4-6 meses 32.9%, mas de 7 meses 10% (Ver tabla 6) elevando la frecuencia (Ver grafico 5), e incrementando aun mas la exposición temprana de formulas derivadas de la leche de vaca.

Por otra parte el inicio de ablactación temprana con alimentos altamente alergenicos se observa en pacientes desde los 3 a 6 meses de edad en un 60%, con excepción de pacientes menores de 3 meses, y solo en un 20% se inicia después de los 7 meses de edad, (Ver tabla 8). En frecuencia corresponden 42 pacientes de 3-6 meses, 14 `pacientes mayores de 7 meses y 14 pacientes menores de 3 meses. (Ver grafico 7).

Se determino mediante la realización de IgG e IgE sérica específica en el universo en estudio del total de 70 pacientes, por orden de frecuencia : 44 pacientes con determinaciones positivas, (Ver grafico 8) correspondiendo a un 62.9%, que evaluaron la capacidad diagnóstica de las pruebas inmunológicas en pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca. Se menciona a los 26 pacientes restantes con determinación de IgE especifica negativa en un 37.1%. (Ver tabla 9).

En lo que respecta a la determinación de IgG sérica especifica se detecta a 50 pacientes con resultados positivos (Ver grafico 9)lo cual corresponde al 71.4%,siendo negativas en un 28.6% en los 20 pacientes restantes. (Ver tabla 10).

Por ultimo se hace énfasis en lo que respecta a la detección de IgE sérica especifica positiva siendo demostrada su determinación en 44 pacientes así como IgG positiva en 50 pacientes de nuestra población en estudio, correspondiendo aproximadamente al 50% del universo global estudiado, considerando estos datos como marcador diagnostico de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

CONCLUSION

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes. Para su diagnóstico se debe realizar un interrogatorio adecuado para determinar factores hereditarios alérgicos asociados, los cuales incrementan el riesgo de presentarla; sus manifestaciones clínicas se pueden dar a través de diversos órganos. El apoyo con pruebas complementarias mediadas y no por IgE así como IgG nos ayuda a dar en forma objetiva un diagnóstico más acertado. El conocimiento de la presencia de manifestaciones inmediatas mediadas por IgE hace importante el abordaje diagnóstico, ya que la mayoría de los diagnósticos se realizan con las manifestaciones inmediatas de alergia, quedando las manifestaciones retardadas sin diagnóstico adecuado y sin tratamiento oportuno.

Los métodos de diagnóstico de anticuerpos específico IgE e IgG ofrecieron la mayor sensibilidad para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, en nuestro universo de estudio, corroborados además de la existencia de factores de riesgo que exacerban las manifestaciones clínicas de alergia a las proteínas de la leche de vaca, las cuales son inespecíficas.

El manejo en esta patología es la lactancia materna exclusiva con una dieta libre de lácteos y derivados en la madre y la utilización de fórmulas especiales (hidrolizados extensos de proteínas del suero o de caseína o si hay falla terapéutica a estos, utilización de aminoácidos libres).

La ablactación en estos pacientes es tardía, y con un manejo y prevención adecuados su pronóstico es favorable pudiendo llegar a una adecuada tolerancia (hasta del 80%) a las proteínas de la leche después de 12 meses de manejo.

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.

TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1.

Estadísticos

		GENERO	EDAD
N	Válidos	70	70
	Perdidos	0	0
Media		1.34	3.13
Mediana		1.00	4.00
Moda		1	4
Mínimo		1	1
Máximo		2	5

GENERO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MASCULINO	46	65.7	65.7	65.7
	FEMENINO	24	34.3	34.3	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

Tabla 2

EDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0-3 MESES	13	18.6	18.6	18.6
	4-6 MESES	11	15.7	15.7	34.3
	7-11 MESES	9	12.9	12.9	47.1
	1-3 AÑOS	28	40.0	40.0	87.1
	4-5 AÑOS	9	12.9	12.9	100.0
Total		70	100.0	100.0	

Tabla 3

GENERO

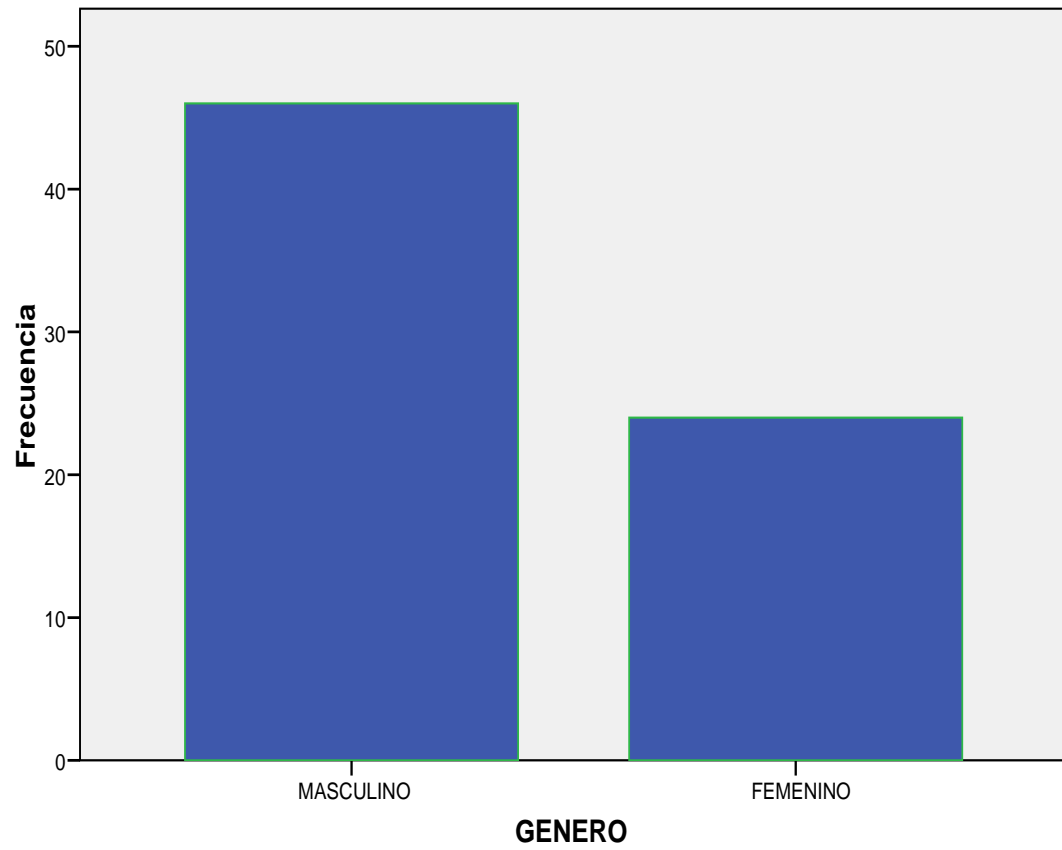


Grafico 1

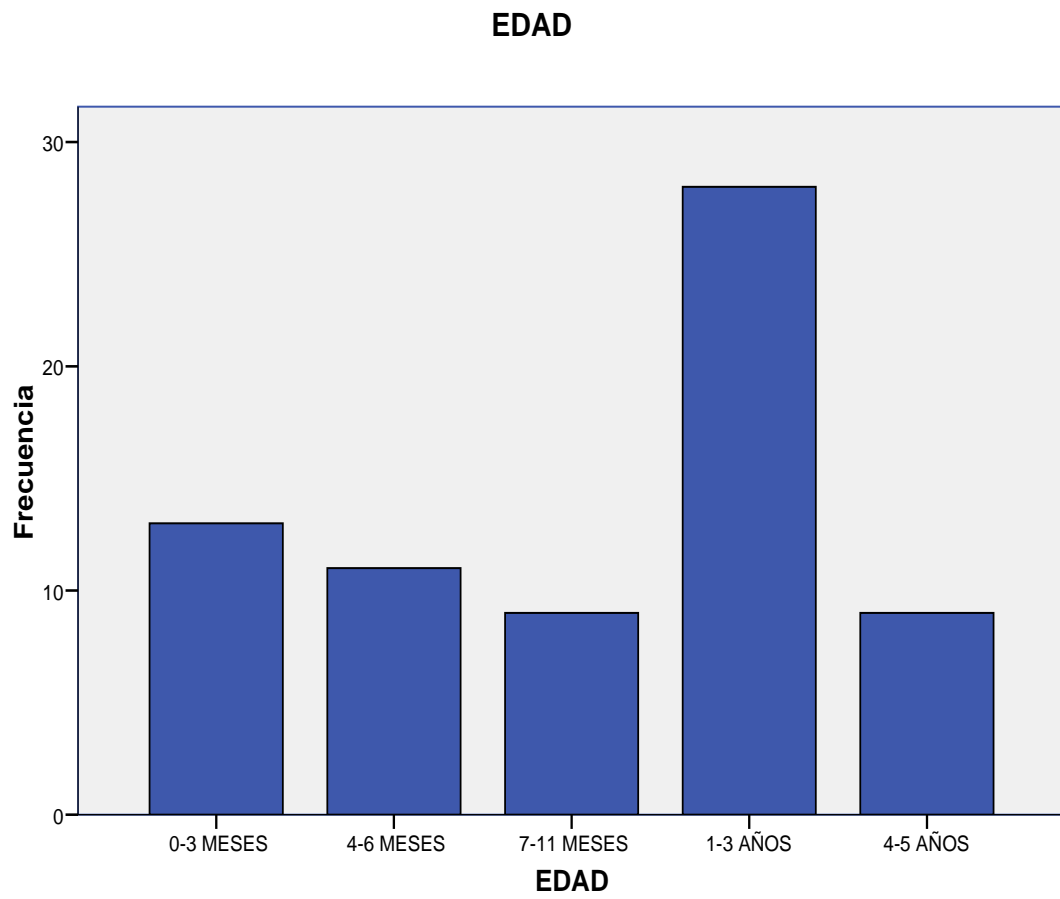


Grafico 2

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE ATOPIA

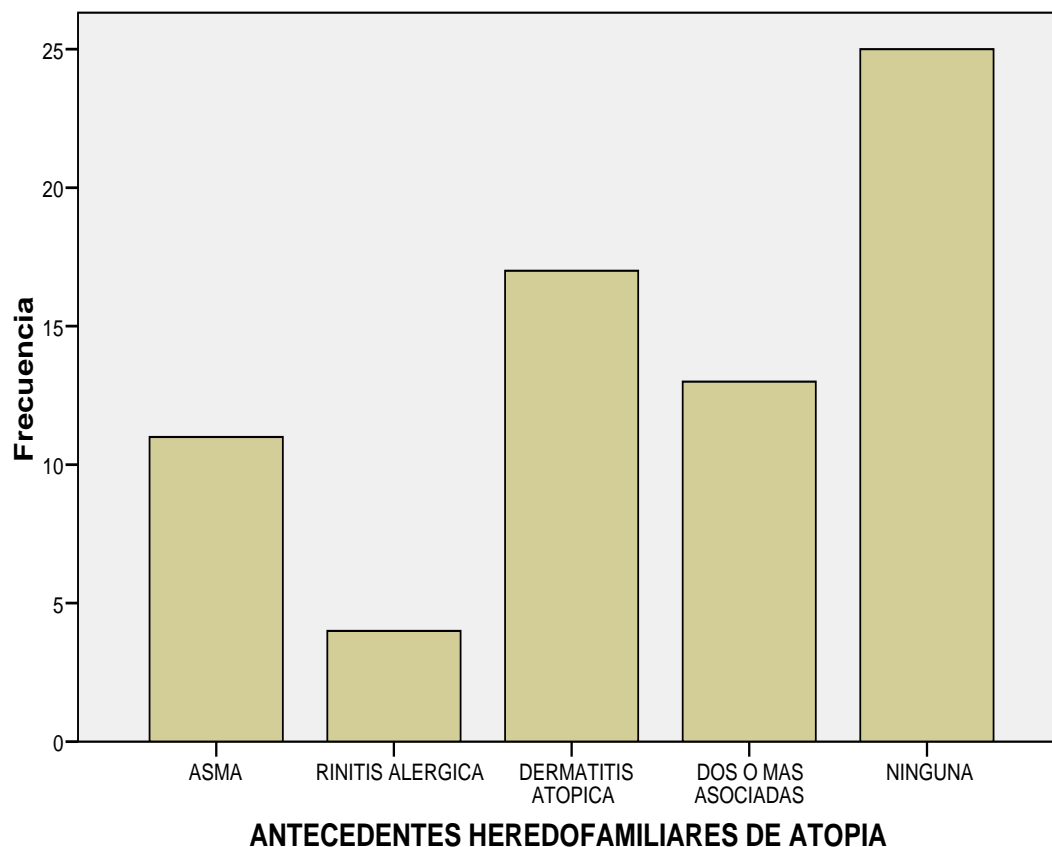


Grafico 3

Tabla 4

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES DE ATOPIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ASMA	11	15.7	15.7	15.7
	RINITIS ALERGICA	4	5.7	5.7	21.4
	DERMATITIS ATOPICA	17	24.3	24.3	45.7
	DOS O MAS ASOCIADAS	13	18.6	18.6	64.3
	NINGUNA	25	35.7	35.7	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

ALIMENTACION DURANTE LA LACTANCIA

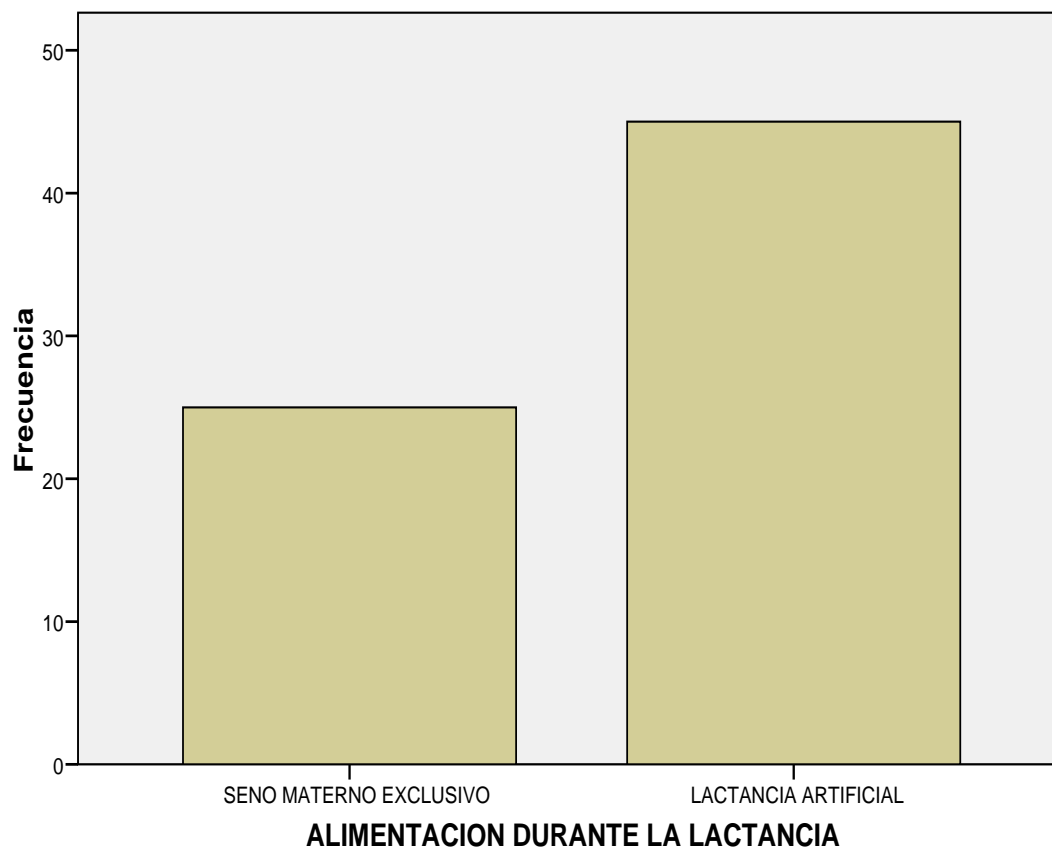


Grafico 4

Tabla 5

ALIMENTACION DURANTE LA LACTANCIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos SENO MATERNO EXCLUSIVO	25	35.7	35.7	35.7
LACTANCIA ARTIFICIAL	45	64.3	64.3	100.0
Total	70	100.0	100.0	

TIEMPO DE ALIMENTACION AL SENO MATERNO

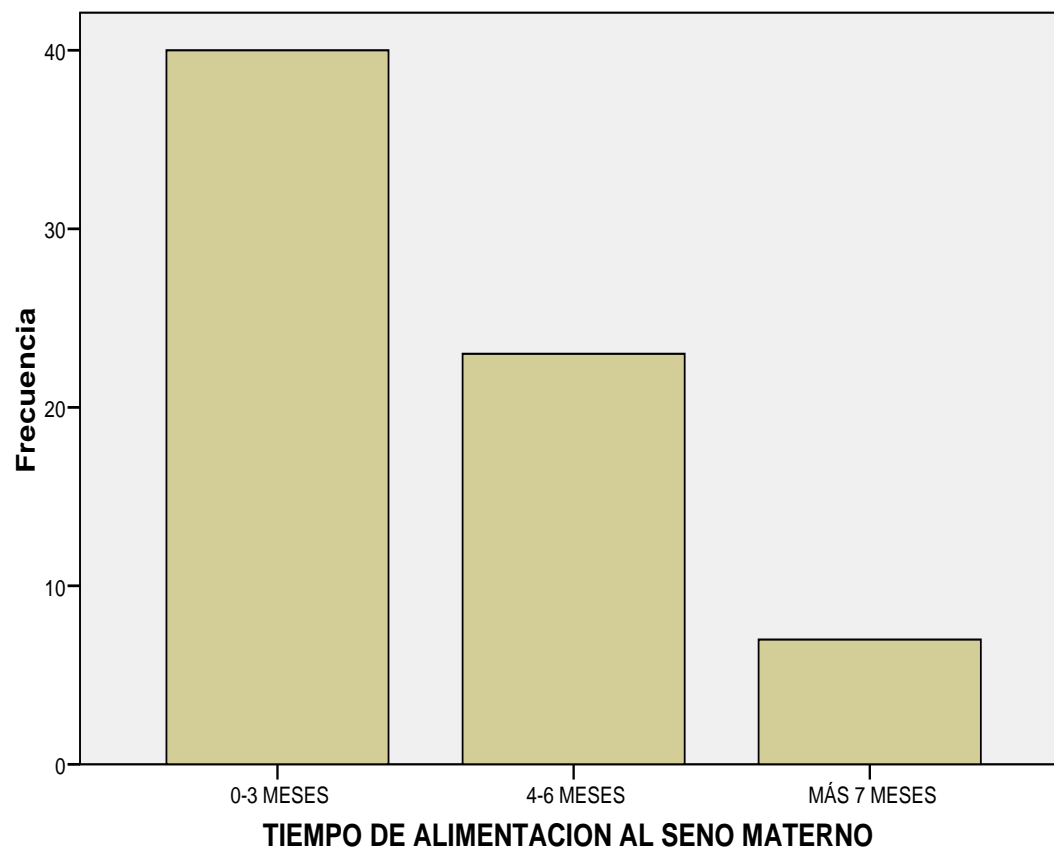


Grafico 5

Tabla 6

TIEMPO DE ALIMENTACION AL SENO MATERNO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0-3 MESES	40	57.1	57.1	57.1
	4-6 MESES	23	32.9	32.9	90.0
	MÁS 7 MESES	7	10.0	10.0	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

LACTANCIA ARTIFICIAL

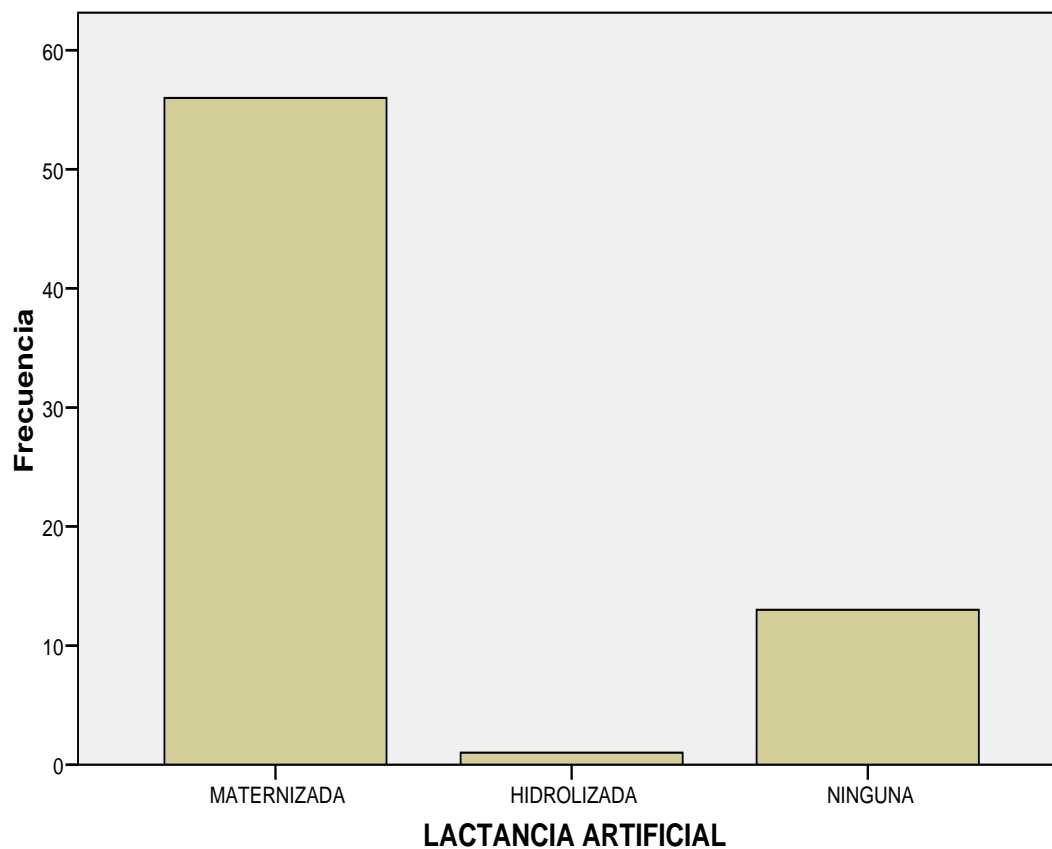


Grafico 6

Tabla 7

LACTANCIA ARTIFICIAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MATERNIZADA	56	80.0	80.0	80.0
	HIDROLIZADA	1	1.4	1.4	81.4
	NINGUNA	13	18.6	18.6	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

INICIO DE ABLACTACION

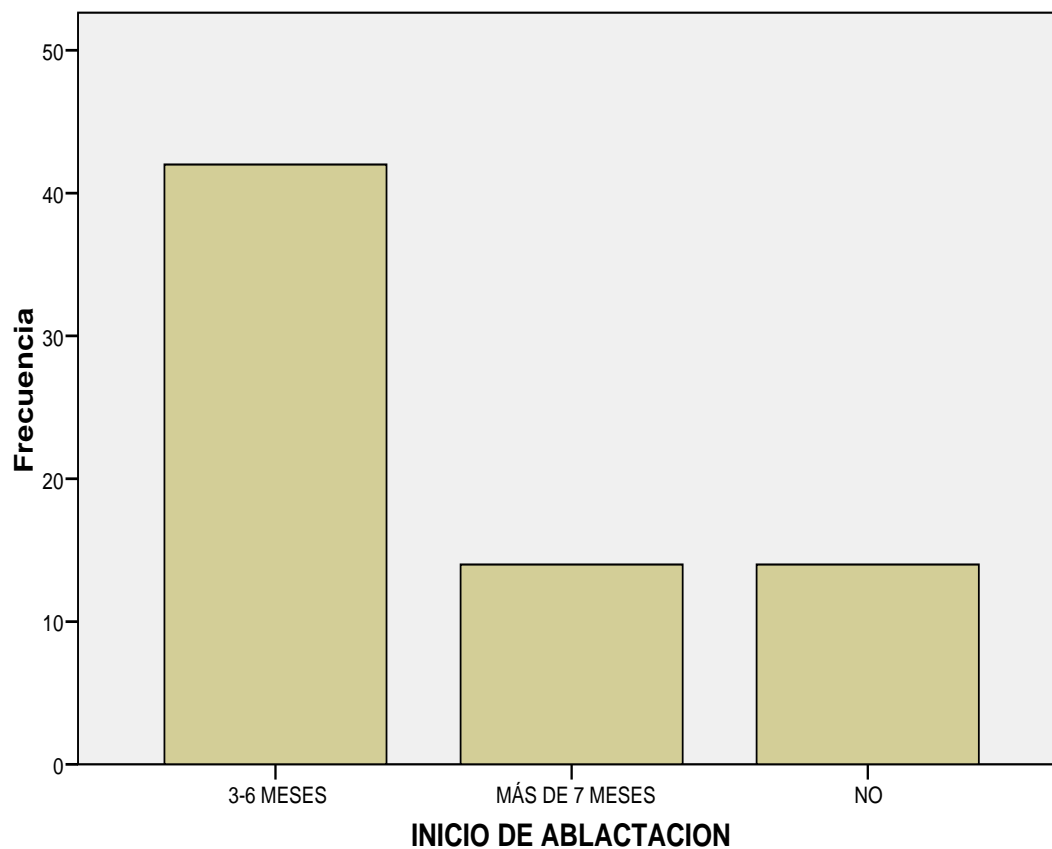


Grafico 7

Tabla 8

INICIO DE ABLACTACION

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	3-6 MESES	42	60.0	60.0	60.0
	MÁS DE 7 MESES	14	20.0	20.0	80.0
	NO	14	20.0	20.0	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

DETERMINACION DE IgE

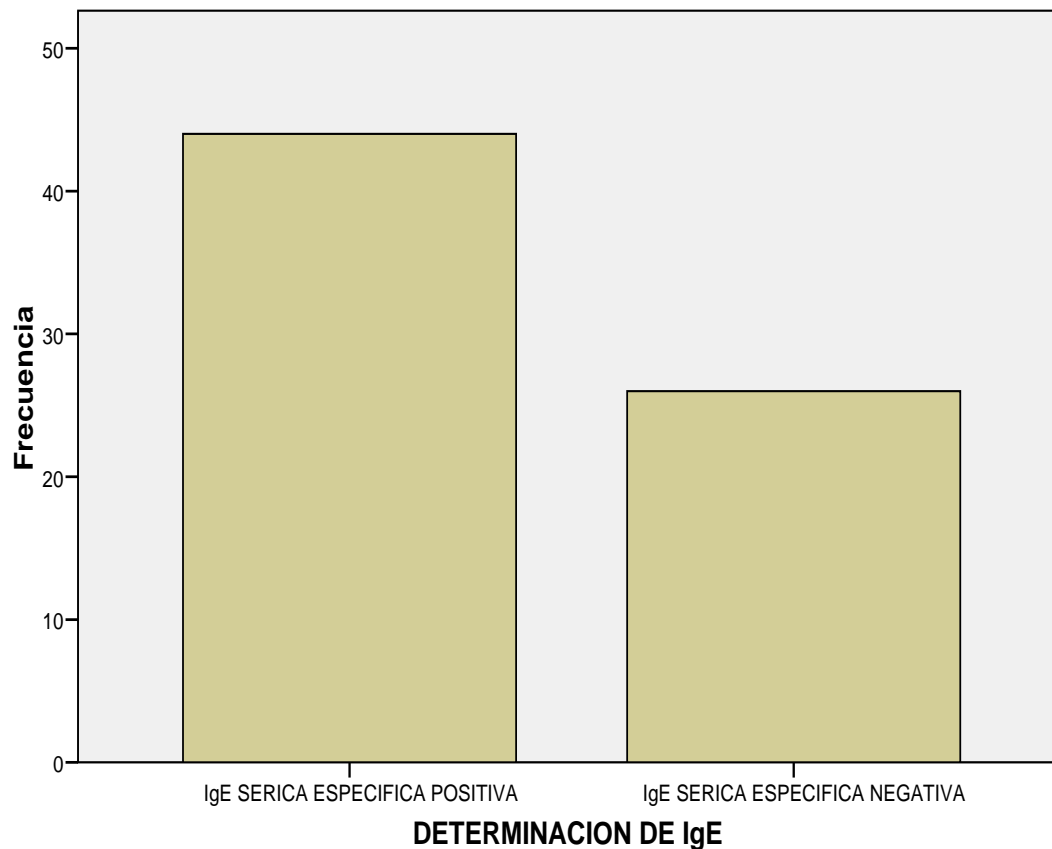


Grafico 8

Tabla 9

DETERMINACION DE IgE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	IgE SERICA ESPECIFICA POSITIVA	44	62.9	62.9	62.9
	IgE SERICA ESPECIFICA NEGATIVA	26	37.1	37.1	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

DETERMINACION DE IgG

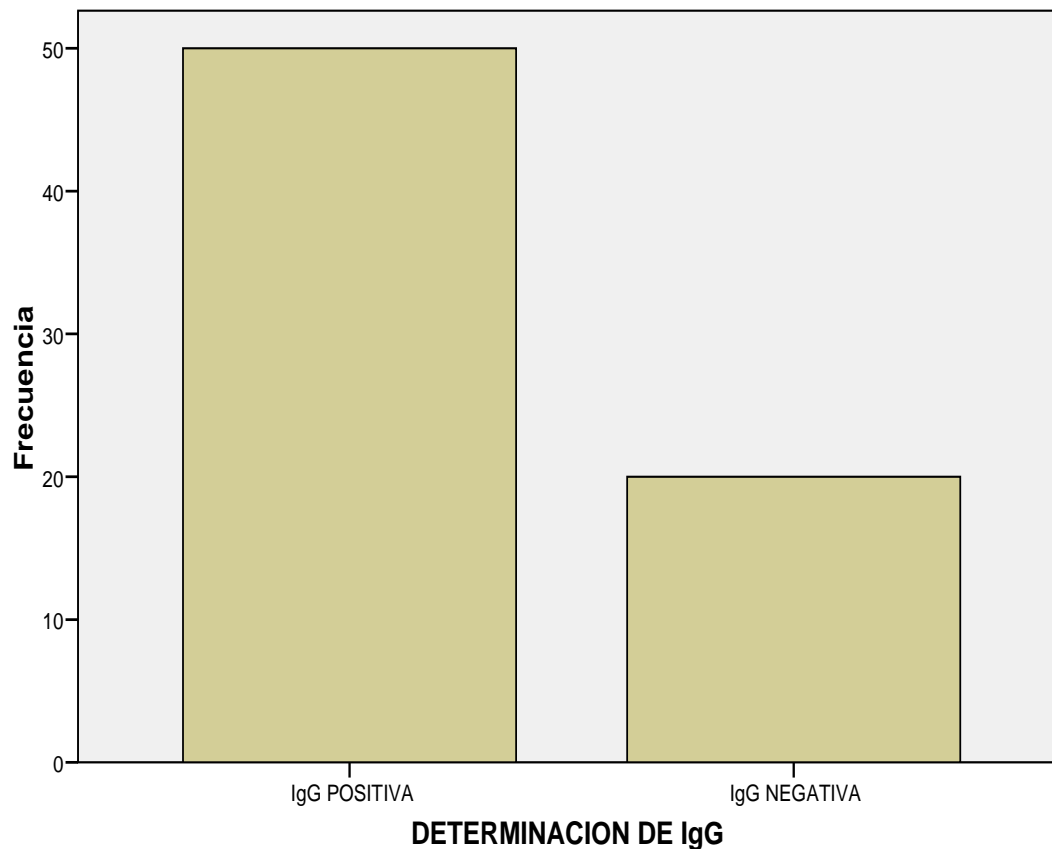


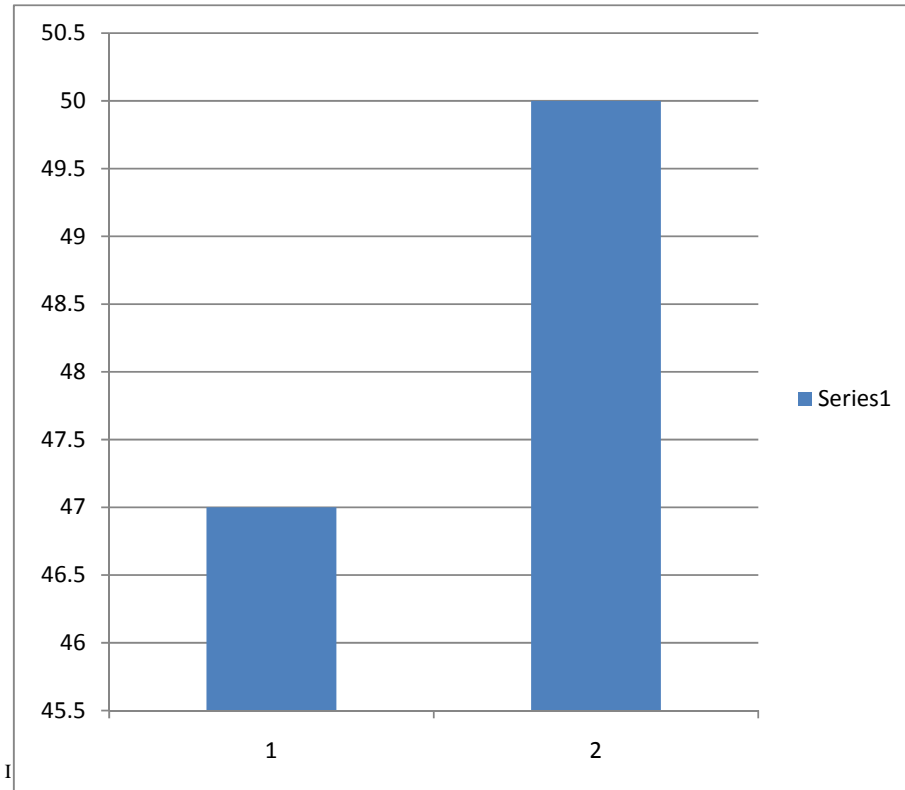
Grafico 9

Tabla 10

DETERMINACION DE IgG

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	IgG POSITIVA	50	71.4	71.4	71.4
	IgG NEGATIVA	20	28.6	28.6	100.0
	Total	70	100.0	100.0	

DETERMINACION DE IgE ESPECIFICA e IgG POSITIVAS



1) IgE SÉRICA ESPECIFICA(+)

2) IgG (+)

Lactancia artificial:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
FORMULA :		
Maternizada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hidrolizada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ablactación:	3-6 meses	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	> 6 meses	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ALIMENTOS:		
Frutas, cereal, verduras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OTROS _____		

OTRAS ENFERMEDADES ALERGICAS ASOCIADAS:	SI	NO
RINITIS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
URTICARIA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DERMATITIS SEBORREICA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

DETERMINACION DE PRECIPITINAS E IGS:		
	SI	NO
IgE SERICA ESPEC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IgG SERICA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IgE ESPECIFICA SERICA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Primer Consenso Nacional sobre Alimentación en el Primer Año de la Vida. Acta Pediatr Mex 2007; 28(5):213-41
- 2.Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca. Pedrón Giner C, Alonso Lebrero.
3. Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Ramón Tormo.
- 4.Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. Revistas de enfermedades infecciosas en Pediatría,Vol.XXI,No.82. Cervantes R, Sanchez MP, Bacarreza D, Montijo Ks.
5. AETSA: Alergia a las proteínas de la leche de vaca. Soledad Benot López, José A. Valverde Albacete. Antonio Romero Tabares.
6. Alergia a alimentos en la infancia. Allergy Clin Immunol.2000;105:860-76. Alonso Lebrero.
7. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Revista Alergia México 2005;52(5):206-12. Lourdes Ávila Castañón, EM Hidalgo Castro, Blanca Estela del Río Navarro.
8. Cow's milk protein allergy. vol 10 - nº 1 - marzo 2009. Roussos A, Rranchello A, Flax marcó F, De leo M, Larocca t.
9. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. An Pediatr (Barc). 2008;68(3):295-300. J. Dalmau Serraa, A. Martorell Aragonés.
10. Alergia a la proteína de leche de vaca en lactantes: diagnóstico y manejo. Carlos E. Olmos, MD, FAAP, Sergio Velandia, Vivian Guerrero.
11. Alergia a los alimentos. Foro de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura. De la Hoz Caballer.
12. Food Allergy. Cow's milk Allergy. Pediatr Integral 2005;IX(7):503-510. J. Boné
13. Guía para el tratamiento de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca, BOL PEDIATR 2009; 49: 3-15. E. De Goicoechea Manzanares, R. Torres Peral, F. Lorente toledano.
- 14.Primer consenso sobre diagnostico y tratamiento de dermatitis atópica. Volumen 23, No.6 2002, Jose N. Reynes Manzur, Lopez Perez, Baez Loyola.
15. Dermatitis atópica extrínseca. Métodos diagnósticos. Susana Echechipía Madoz, Isabel Martínez Molero.
16. Dermatitis atópica en la infancia. BOL. S VASCO-NAV PEDIATR 2002; 36: 68-71. Agurtzane Bilbao Aburto.
17. Alergia a las proteínas lácteas. Pedrón Giner C. Alonso Lebrero E.
18. Food Hypersensitivity. Paediatrica 8(2) 2006. Katia Henostroza Antúnez, Marco Roncal Gómez.
19. Efectos de las intervenciones nutricionales tempranas en el desarrollo de la enfermedad atópica en el niño. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3). Kramer MS, Kakuma R. J. C. Vitoria.
20. Cow's milk protein allergy. Proposed guidelines for the management of childrenwith cow's milk protein allergy. Arch Argent Pediatr 2009; 107(5):459-473 . Marina Orsi, Fernández R. Follet.
21. Tratamiento de la dermatitis atópica en niños. Revista Alergia México 2008;55(6):213-4. Pérez Martín.
22. What's new in the immunology of atopic dermatitis. Dermatology. Volumen X - Nº 1 – 2004. Roxana Haas, Roberto Glorio.
23. Dermatitis atópica. Folia dermatol. Peru 2004; 15 (1): 40-48. BallonaR, BallonaC.

24. Barnes LA, Curran JS. Nutrición. Nelson. Tratado de Pediatría. 1997. Vol 1, 15ª ed, pg. 186-204
- ²⁵ 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):837-842.
- ²⁶ Majamaa H. et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54(4):436-351.
- ²⁷ 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):423-429.
- ²⁸ 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 Allerg Asthma Immunol* 2005;94(5):553-560.
- ²⁹ 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):1220-1226.
- ³⁰ 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); 1540-1546.
- ³¹ Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
- ³² 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;107:185-190.
- ³³ 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):866-870.

- ³⁴ 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):255-261.
- ³⁵ 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):21-25.
- ³⁶ Jarvinen K., et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):293-297.
- ³⁷ Boissieu, D., Waguët, J.C., Dupont C., The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142:203-205.
- ³⁸ 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;55:281-285.
- ³⁹ 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):923-929.
- ⁴⁰ Kalach N; Soullaineu 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):1321-1326.
- ⁴¹ 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):1530-1536.

⁴² 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):360-366.

⁴³ Jarvinen, K., Suomalainen, H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(4):243-254.

⁴⁴ 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):932-939.

⁴⁵ 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):303-310.