



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE
LA LECHE DE VACA EN PACIENTES ALÉRGICOS
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ Y SU ASOCIACIÓN A OTRAS
ENFERMEDADES ATÓPICAS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. MARÍA TERESA ROBLES VARGAS**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JAIME DEL RÍO CHIVARDI
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA DEL
HIMFG**

**ASESOR METODOLÓGICO
DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA DEL
HIMFG**

**ASESOR METODOLÓGICO
MTRO. ALFONSO REYES LÓPEZ
CENTRO DE ESTUDIOS ECONÓMICOS Y SOCIALES EN SALUD**



México, D.F., Febrero de 2014.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS
DIAGNÓSTICO DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA EN PACIENTES
ALÉRGICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ Y SU ASOCIACIÓN A
OTRAS ENFERMEDADES ATÓPICAS

PRESENTA:



DRA. MARÍA TERESA ROBLES VARGAS
CON FIN DE OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTOR DE TESIS



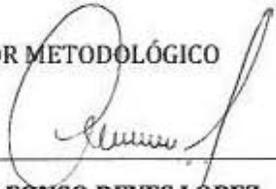
DR. JAIME DEL RÍO CHIVARDI
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA DEL HIMFG

ASESOR METODOLÓGICO



DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA DEL HIMFG

ASESOR METODOLÓGICO



MTRO. ALFONSO REYES LOPEZ
CENTRO DE ESTUDIOS ECONÓMICOS Y SOCIALES EN SALUD

ÍNDICE

1 Agradecimientos.....	1
2 Antecedentes.....	2
3 Marco teórico.....	4
4 Planteamiento del problema.....	25
5 Pregunta de investigación.....	26
6 Justificación.....	27
7 Objetivos.....	28
8 Hipótesis.....	29
9 Metodología.....	30
10 Análisis estadístico.....	34
11 Descripción de variables.....	35
12 Resultados.....	41
13 Discusión.....	43
14 Conclusiones.....	49
15 Cronograma de actividades.....	50
16 Referencias bibliográficas.....	51
17 Limitaciones del estudio.....	56
18 Anexos.....	57

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme el regalo de la vida y poner en mi camino a las personas indicadas y los medios necesarios para superarme como persona y realizarme como pediatra.

A mi abuela, ser ejemplar, en su bondad, sencillez, carisma, paciencia, espíritu de servicio y perseverancia.

A mi madre, guerrera invencible y fiel compañera, a quien por su entrega incondicional le debo mi vida y respeto.

A mi querida hermana Ceci, el ángel que cuida de mí, de quien siempre guardo en mi corazón los más dulces recuerdos.

A mis hermanos y amigos, que me acompañan en cada paso de mi vida.

A mis tíos, por su cariño, consejos y apoyo.

A Chad, quien a pesar de la distancia me ha brindado su amor y apoyo constante, impulsándome a seguir siempre hacia adelante a pesar de las adversidades.

A mis médicos adscritos, tutor y maestros, quienes sabiamente me han instruido y guiado pacientemente en mi formación como pediatra.

A los niños incluyendo a mi sobrino, pequeños grandes maestros, que me motivan a sonreír aún en momentos difíciles.

ANTECEDENTES

Pocos estudios prospectivos se han concentrado en el pronóstico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), con respecto al desarrollo posterior de desórdenes alérgicos adicionales durante la infancia. Se ha demostrado que el desarrollo posterior de asma, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, es substancial. En 1958, Clein¹ encontró que el 80% de los niños con alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca desarrollaron otras alergias alimentarias antes de alcanzar la edad de la pubertad.

Desarrollo de asma y alergia

Host² encontró en un estudio prospectivo que el 28% de los niños con APLV diagnosticada por reto, había desarrollado síntomas alérgicos a inhalantes antes de los 3 años de edad. Los principales alérgenos encontrados fueron el perro, gato, y los ácaros de polvo, alérgenos a los que los niños habían sido expuestos durante su infancia temprana. La mayoría (91%) de estos niños tuvieron APLV mediada por IgE.

El estudio de Hill³ reportó que a la edad promedio de 3.7 años, el 69% de los niños con APLV mediada por IgE habían desarrollado asma en la infancia. Bishop⁴ determinó que a la edad de 8 años, el 40% de los niños con APLV diagnosticada por reto desarrollaron asma, y el 43% desarrollaron rinitis alérgica. Una más alta incidencia de asma fue encontrada en niños con APLV persistente diagnosticada por reto. Además, encontraron una prevalencia significativamente mayor de asma y rinitis alérgica en niños con hipersensibilidad inmediata, que en niños con hipersensibilidad de tipo tardío.

En 1997, Host⁵ observó una prevalencia significativamente mayor de asma en niños con APLV/intolerancia a las proteínas de leche de vaca (IPLV) mediada por IgE, que en niños con APLV/IPLV no mediada por IgE. Entre los niños con APLV mediada por IgE 62% desarrollaron asma, mientras que los niños con APLV no mediada por IgE 17% desarrollaron asma a los 17 años de edad. Además, 52% de los niños con APLV mediada por IgE había desarrollado rinoconjuntivitis alérgica, en comparación con los no mediados por IgE (6%).

Otro estudio prospectivo, reportó que el 31% de los niños con APLV demostrada por dieta de eliminación y prueba de reto, desarrollaron asma durante los primeros 3 meses de vida, y 19% rinoconjuntivitis alérgica a la edad promedio de 7 años. La Hiperreactividad bronquial fue observada en el 40% de los niños alrededor de los 7 años. Además, el 27% de los niños tenía durante su infancia una prueba de RAST positiva para alérgenos inhalantes a la edad promedio de 7 años⁶.

Desarrollo de dermatitis atópica

Hill³ encontró que el 57% de los niños con APLV mediada por IgE desarrollaron dermatitis atópica a la edad promedio de 3.7 años al final del seguimiento. No se encontrando diferencias significativas entre los niños con APLV remitida o sintomática.

En el estudio de Bishop⁴ se reportó que un 21% de los niños con APLV desarrollaron dermatitis atópica a la edad promedio de los 8 años, valor que incrementó al final del estudio cuando se retaron todos los pacientes.

Desarrollo de intolerancia alimentaria

Reacciones adversas reproducibles a otros alimentos además de la leche de vaca, han sido frecuentemente reportadas en niños con APLV en la infancia. Jakobsson & Lindberg⁷ encontraron que el 60% de los padres de niños con APLV reportaron reacciones adversas a otros alimentos, especialmente a la proteína de la soya, antes de los 2 años de edad.

Hill⁸ encontró que el 41% de los niños con APLV con reto positivo, tuvieron reacciones adversas a la soya, huevo, ó borrego durante un período de seguimiento de 3 años. Bishop⁴, por su parte, reportó que el 75% desarrollaron reacciones adversas a otros alimentos a los 8 años.

Hill concluyó en otro estudio, que el 67% de niños con APLV mediada por IgE desarrolló alergia al huevo y 67% al cacahuate para los 3.7 años de edad³.

Reacciones adversas al huevo, cítricos y jitomate, se desarrollaron en un total de 54% de los niños con APLV antes de los 3 años. El punto más alto de prevalencia, 43% a los 18 meses de edad, y la prevalencia acumulada más alta, 62%, a los 2 años de edad, fueron encontradas en niños con APLV mediada por IgE. En niños con APLV no mediada por IgE, la prevalencia fue de 33% y 44% respectivamente. Una tercera parte de los APLV tipo I, presentaron reacciones adversas a otros alimentos para los 10 años.²

Desarrollo de trastornos gastrointestinales

En un estudio se encontró que el 44.2% de niños de 8 años de edad con diagnóstico de APLV, presentaron síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, estreñimiento ó diarrea, siendo en su mayoría del sexo femenino.⁹

MARCO TEÓRICO

La alergia alimentaria afecta al 6% de los niños menores a 3 años de edad y aproximadamente al 4% de los adultos en los Estados Unidos de América, cuya prevalencia ha ido incrementando, constituyendo así un importante problema de salud.¹⁰ En nuestro país, no se conoce su frecuencia y prevalencia, pero se tiene la percepción clínica de que es un problema creciente.

La *alergia alimentaria* se define como una reacción adversa por la ingesta de un alimento y desencadenada por una respuesta inmune anormal mediada por anticuerpos, células o complejos inmunes circulantes. Siendo esta reacción clínicamente reproducible con o sin manifestaciones gastrointestinales.¹¹

A pesar del riesgo de reacciones alérgicas severas, incluso la muerte, no existe un tratamiento actual para la alergia alimentaria, pudiendo ser solamente manejada mediante la evitación del alérgeno y tratando la sintomatología.

Alimento se define como cualquier sustancia procesada, semiprocada o cruda, para el consumo humano, incluyendo bebidas, goma de mascar, aditivos y suplementos alimenticios.

Los *alérgenos alimentarios* se definen como los componentes específicos de los alimentos ó ingredientes de los alimentos, que son generalmente proteínas pero algunos pueden ser haptenos que son reconocidos por células del sistema inmunológico y provocan una respuesta inmunológica específica que resultan en síntomas característicos. Algunos alérgenos (la mayoría frutas y verduras) causan reacciones alérgicas sobretodo si se ingieren crudas, sin embargo, la mayoría continúa causando sintomatología aún después de ser cocinados o posterior su digestión en estómago e intestino.

Una *reacción cruzada* ocurre cuando un anticuerpo reacciona no solo con el alérgeno original sino también con alérgenos similares, con los que comparte secuencias o estructuras similares, desencadenando reacciones similares a las que desencadena el alérgeno original.

La *sensibilización alérgica* se evidencia por la presencia de IgE alérgeno-específica para los alérgenos alimentarios sin presentar síntomas ante la exposición a dichos alimentos.

¹²

La *tolerancia oral* es una respuesta hiporreactividad ó de nula reactividad de las células maduras B y T a la exposición de antígenos ingeridos por vía oral. La ausencia de inducción a la intolerancia oral a los antígenos puede estimular las reacciones alérgicas.¹⁰

La alergia alimentaria debe de distinguirse de la *intolerancia a los alimentos*, definida como una reacción adversa a alimentos o ingredientes alimentarios específicos, reproducible, no mediada por mecanismos inmunes. Puede desencadenarse por características farmacológicas de alimentos, por deficiencias enzimáticas ó por mecanismos desconocidos. Ésta es la más frecuente y representa aproximadamente el 85-90% de los casos.

La APLV, es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes. 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 por medio de la leche materna, ya que se han identificado proteínas inmunológicamente alergénicas de la dieta de la madre ó tras la administración de sucedáneos de la leche. La APLV tiene mayor riesgo de presentarse cuando existen antecedentes de atopia y exposición temprana a las proteínas de la leche de vaca.¹³

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. 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.¹⁴

La mayoría de los lactantes con APLV logran tolerar parcial o totalmente este alimento con el paso de los meses o años, sin embargo, es generalmente el inicio de una serie de manifestaciones alérgicas como dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica.¹⁵

Las principales manifestaciones clínicas mediadas por IgE son: respiratorias (rinoconjuntivitis, asma, edema laríngeo, otitis media), cutáneas (dermatitis atópica, urticaria, angioedema), gastrointestinales (síndrome de alergia oral, náuseas, vómito, diarrea), mientras que las no mediadas por IgE: respiratorias (hemosiderosis pulmonar), cutáneas (rash, dermatitis atópica), gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, enteropatía inducida por proteínas alimentarias, enterocolitis, colitis, estreñimiento, falla del crecimiento).¹⁶

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de la APLV en el ámbito mundial oscila entre 1% y 12%. 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. En ese sentido, en Holanda se encontró una prevalencia de 2.8% de APLV en niños holandeses, mientras que en niños daneses se reportó de

2.2% en el primer año de vida, siendo estas estadísticas muy similares a las de Estados Unidos de América.

En México, se desconoce la incidencia de APLV; sin embargo, ésta podría variar entre 5% y 7%;¹³ siendo aproximadamente el 2.5% durante el primer año de vida, desarrollando tolerancia clínica el 80% a los cinco años de edad. El 60% de los niños alérgicos a la leche experimentan reacción mediada por IgE; 25% de estos seguirán siendo sensibles en la segunda década de la vida y 35% tendrán otras alergias alimentarias.¹⁴

La incidencia de alergias en general es de 12% cuando no hay antecedente de padres atópicos, y se incrementa hasta 20% si uno padre es alérgico; a 35% si hay un atópico sibilante; a 43% si son ambos padres, y puede llegar a 72% cuando ambos tienen idéntico tipo de enfermedades alérgicas.¹³

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos inmunológicos

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. 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.^{14, 17, 18, 19}

Cuadro 1. Componentes de la barrera intestinal fisiológica e inmunológica.

BARRERAS FISIOLÓGICAS	BARRERAS INMUNOLÓGICAS
<p><u>Bloqueo de la presentación de antígenos ingeridos:</u> células epiteliales, glicocalix, microvellosidades de la membrana, uniones apretadas entre enterocitos, peristalsis.</p> <p><u>Ruptura de antígenos alimentarios:</u> amilasa salival y masticación, ácido y pepsinas gástricas, enzimas pancreáticas, enzimas intestinales, actividad de lisozima de la célula del epitelio intestinal.</p>	<p>Bloqueo de la penetración de antígenos (IgAs), eliminación de antígenos que penetran la barrera intestinal (IgA e IgG), sistema reticuloendotelial.</p>

Modificado de Roussant S.¹¹

Inducción de tolerancia oral

Las células epiteliales intestinales desempeñan el papel principal al actuar como células no profesionales presentadoras de antígeno. Estas células procesan el antígeno luminal y lo presentan por medio del MHC clase II a las células T, pero no hay segunda señal, lo cual lleva a la tolerancia. Las células dendríticas que residen en la placa de Peyer expresan IL 10 e IL 4, lo que favorece la tolerancia. Así mismo, las células T reguladoras (TH3), generadas en el tejido linfoide de la mucosa en respuesta a bajas dosis de antígenos, y la flora intestinal juegan un papel importante en la tolerancia oral.

Sensibilización

Se observa en el tracto gastrointestinal después de la ingestión de alimentos (alergia tradicional ó clase I), ó después de la inhalación de un alérgeno que tiene reacción cruzada con un alimento específico (clase II). Los alérgenos alimentarios clase I son glicoproteínas solubles en agua, de 10-70 kD y estables al calor, a los ácidos y a las proteasas. Los clase II, son en su mayor parte, proteínas derivadas de plantas muy lábiles al calor y difíciles de aislar.

La hipersensibilidad a los alimentos se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos cuando falla la tolerancia oral.¹⁴

Alergia mediada por IgE

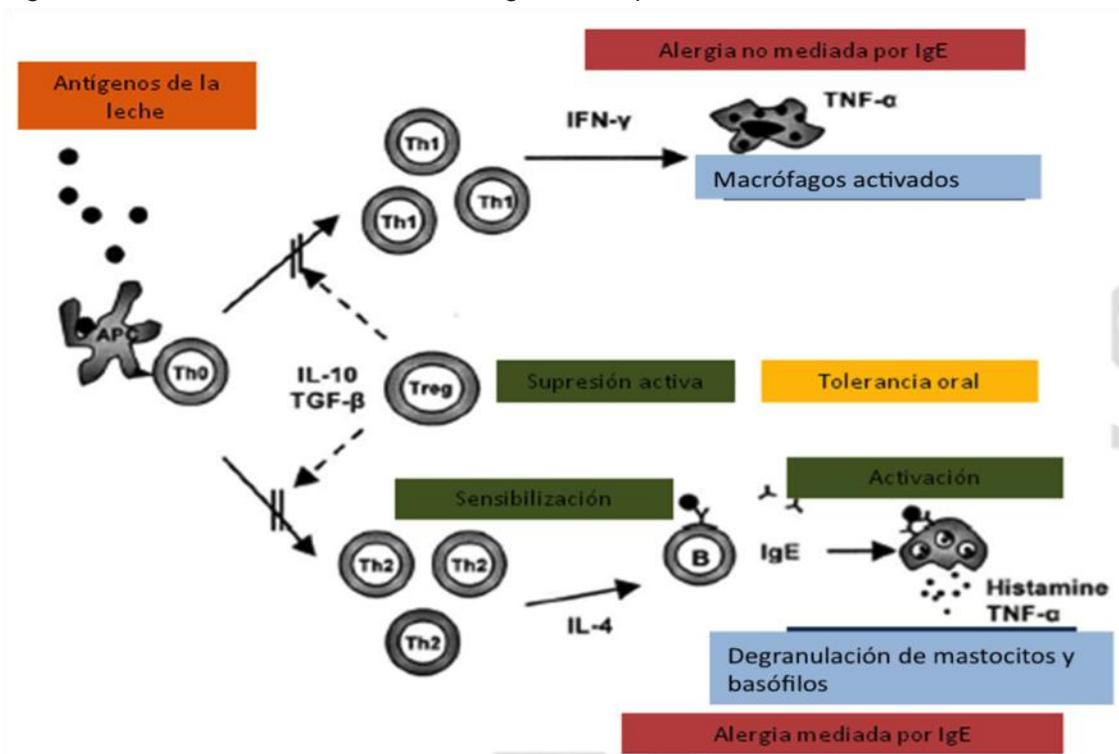
Inicia con la sensibilización. Se ingieren los alérgenos, se internalizan y se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA). Las CPA interactúan con los linfocitos T y promueven la transformación de linfocitos B a células secretoras de anticuerpos; que una vez formados y liberados a la circulación, los IgE se ligan a través de su porción Fc con alta afinidad a los receptores de los mastocitos, dejando disponibles los sitios receptores específicos para alérgenos, para una futura interacción con dichos alérgenos.

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.^{13, 20}

Alergia no mediada por IgE

Este mecanismo es menos comprendido, sin embargo, la fase inicial de reconocimiento del antígeno es probablemente la misma al mecanismo mediado por IgE, y conduce a una respuesta inflamatoria, principalmente mediada por células T y eosinófilos, involucrados en la activación de diferentes citocinas como la IL 5. También participa el interferón gamma.^{19, 21, 22}

Figura 1. Mecanismos de reacción alérgica a las proteínas de la leche de vaca.



Modificado de Crittenden y Bennet.²³

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.

Los síntomas están relacionados con el órgano ó sistema donde las células plasmáticas están localizadas: vómito, diarrea, rinitis, sibilancias, urticaria y anafilaxia.

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.

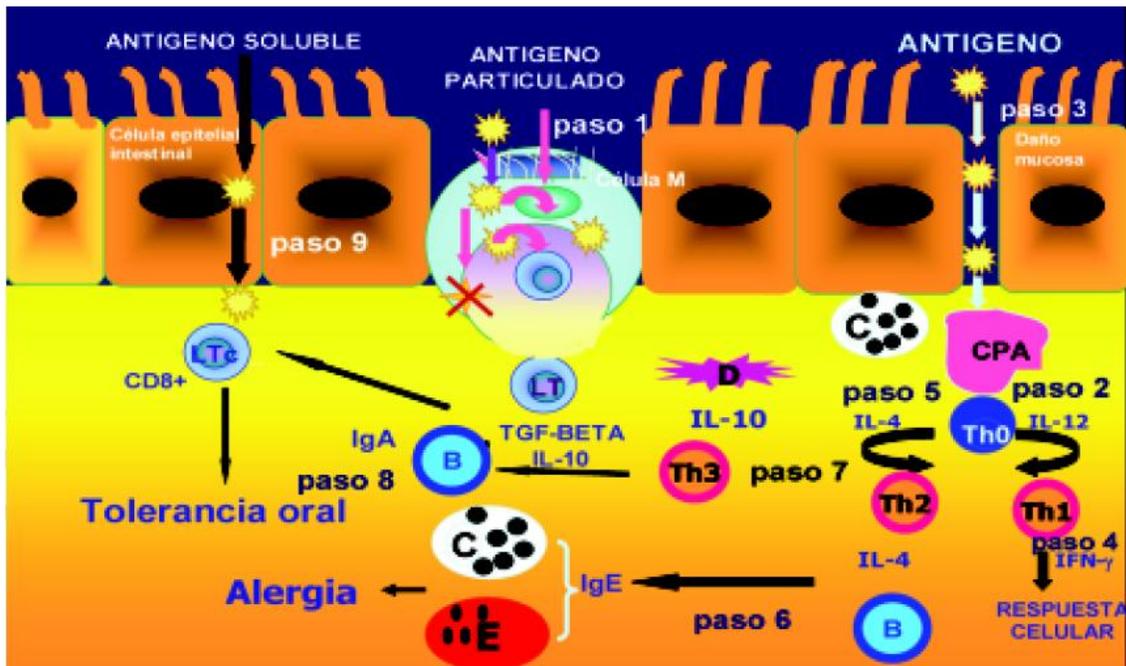
Los complejos inmunes circulantes generalmente son retirados de la circulación por el sistema retículo-endotelial. Concentraciones elevadas de estos inmunocomplejos, son los responsables del depósito en el endotelio y tejidos. La activación de aminas vasoactivas puede generar lesiones histológicas severas. Las reacciones tipo III, generalmente son retardadas y los síntomas se presentan horas o días después del contacto con el alérgeno.

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.

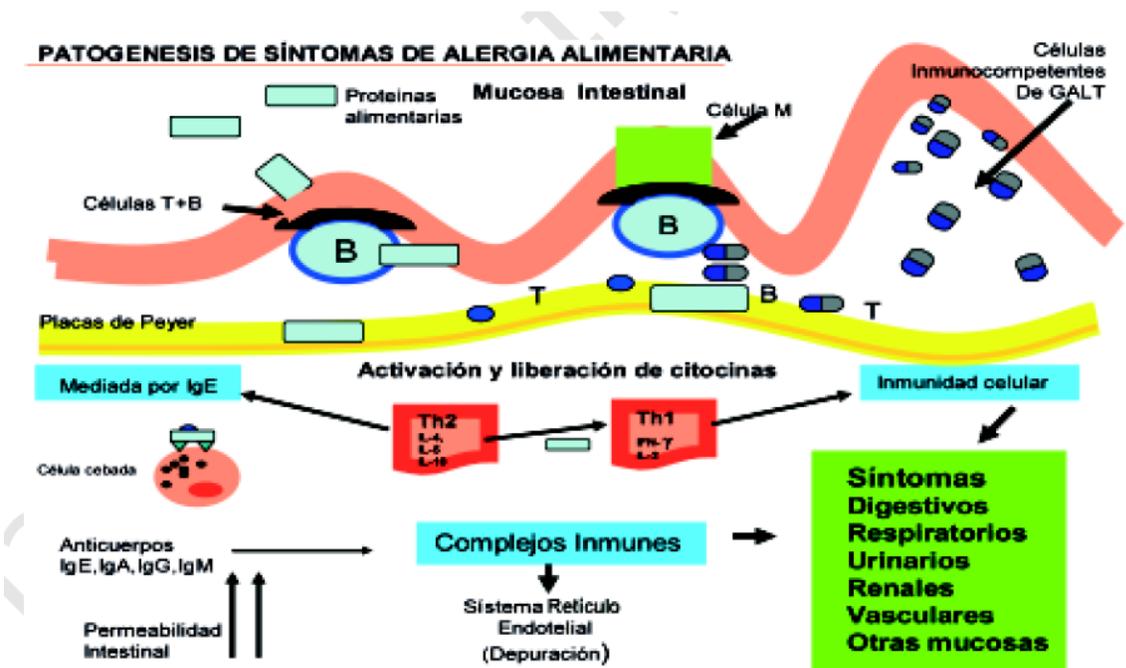
Los pacientes con APLV, muestran un perfil con predominio Th2 (niveles elevados de IL-4, IL-5 e IL-13), mientras que los niños sanos presentan una respuesta tipo Th1 (Niveles elevados de IFN-g, IL-4 bajo, IL-5 e IL-13).¹³

Figura 2. Respuesta inmune intestinal hacia antígenos alimentarios.



Tomado de Rouassant.¹¹

Figura 3. Patogénesis de síntomas de alergia alimentaria.



Tomado de Rouassant.¹¹

FACTORES PREDISPONENTES

Factores genéticos y moleculares

Es probable que existan factores genéticos predisponentes para el desarrollo de alergias alimentarias, justo como los factores genéticos que predisponen a las enfermedades atópicas como el asma y eczema. Falta por verse si los mismos polimorfismos genéticos asociados con el asma y eczema son los mismos que existen en los pacientes con alergia alimentaria.²⁴

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 ó hermanos presentan una enfermedad atópica (20-40% y 25-30%, respectivamente) y es aún mayor si ambos padres la tienen (40-60%).⁵ El aumento de la permeabilidad intestinal depende de factores genéticos.²⁵

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.²⁶

Factores prenatales

Se ha demostrado que el feto puede responder a antígenos. Está demostrado que los alérgenos a los cuales está expuesta la madre, atraviesan la barrera placentaria. Durante el embarazo, la respuesta inmune de la madre y el feto está orientada con la participación de linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2), como resultado de la producción placentaria de IL-4 e IL-10, progesterona y prostaglandina. Los estudios más recientes demuestran que este tipo de respuesta Th2 en el feto y en el recién nacido se debe al incremento de IL-13.

Factores postnatales

Falla de la respuesta Th1 en el período neonatal: las respuestas neonatales a base de interferón gamma son mucho menores que las del adulto; esto es más evidente en recién nacidos con antecedentes de atopia familiar.

Inmadurez en el procesamiento y presentación de antígeno: la disminución en la capacidad para iniciar una respuesta Th1 puede ser secundaria a la disminución en la producción de IL-12.¹¹

Seno materno: la lactancia materna exclusiva se recomienda como una estrategia para prevenir las enfermedades alérgicas. Su efectividad ha sido especialmente valiosa en niños con antecedentes de atopia familiar. La lactancia materna retrasa la exposición a alérgenos alimentarios como la leche de vaca, mientras el niño madura inmunológicamente.²⁷

Microflora intestinal: a diferencia de los lactantes sanos alimentados con leche materna, en quienes predomina *Bifidobacterium bifidus*, existen informes de que la

microflora intestinal es diferente en los lactantes alérgicos en quienes predominan otras especies de bacterias, lo que puede ser un factor de riesgo.^{28, 29}

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.²⁶

Exposición a alérgenos alimentarios

Se argumenta que la exposición a bajas dosis de alimentos ambientales penetran la barrera de la piel y son tomados por las células de Langerhans. Esto conduce a la respuesta de Th2 y producción de IgE por células B. En contraste, el consumo oral temprano de altas dosis de alimentos, induce tolerancia, y se propone que Th1 y la respuesta reguladora de las células T, ocurre en el tejido linfoide asociado al intestino.²⁴

Exposición a bacterias durante la maduración de respuesta inmune:

La hipótesis de la higiene propone que las infecciones en la lactancia que se adquieren por el contacto no higiénico con hermanos ó la madre pueden prevenir el desarrollo de enfermedad alérgica. Existen estudios epidemiológicos que demuestran una relación inversa entre la frecuencia de infecciones y el desarrollo de enfermedades alérgicas.^{23, 30, 31}

Alergias alimentarias y otras enfermedades atópicas

El eczema es la primera manifestación de una marcha de alergias, presentándose en los primeros meses de la vida, con presentación de alergias alimentarias entre 1-3 años de edad. Está bien documentada la relación de eczema en la infancia temprana y el desarrollo de alergia alimentaria, especialmente alergia al cacahuate, al huevo y a la leche. Entre el 33 y 81% de niños con eczema infantil tiene alergia alimentaria mediada por IgE. Más recientemente, un estudio de 2,184 lactantes, demostró que el riesgo de alergias al huevo, leche y cacahuate, era de aproximadamente el doble, si el eczema se presentaba dentro del primeros 6 meses de vida comparado con su presentación en los segundos 6 meses de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general el inicio de los síntomas está asociado a la ingesta del alérgeno, en este caso a la ingesta de la proteína de la leche entera de vaca, bien sea por leche materna en una mamá que se encuentre lactando y en su alimentación ingiera proteínas de leche de vaca ó por ingesta de fórmulas infantiles ó directamente proteínas de leche entera de vaca, y no va más allá de una semana en los niños menores al año de edad, que incluso pueden presentar los síntomas posterior a la primera toma de leche. en el 82% de los casos, las primeras manifestaciones clínicas se presentan en los primeros 4 meses de vida y en el 95%, en el primer año de vida, y en algunos casos, la única manifestación puede ser simplemente la irritabilidad.^{32, 33}

Se han clasificado las manifestaciones en tres estadios, asociados con la gravedad y el tiempo de la reacción.

Inmediata: se presenta dentro de los primeros 30 minutos, con reacciones locales dérmicas: urticaria, exantema, síndrome alérgico oral, angioedema facial y anafilaxia, con la elevación de IgE.

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

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.¹³

Manifestaciones gastrointestinales (50-60%).

Incluyen 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. Puede coexistir con reflujo gastroesofágico,^{34, 35, 36, 37} en los pacientes menores a 12 meses de edad, tienen que ser examinados cuidadosamente para determinar si el desorden es primario ó bien es causado por alergia a las leche de vaca.³⁸

Agrupando las manifestaciones gastrointestinales en síndromes de acuerdo a su cronología:

Reacción inmediata mediada por IgE

Síndrome de alergia oral: que se manifiesta inmediatamente al contacto con el alérgeno Incluye prurito, edema y hormigueo en labios, lengua, paladar u orofaringe y, ocasionalmente, broncospasmo. La manifestación en piel puede iniciarse con el solo contacto de la leche sobre el labio del niño, con eritema, angioedema y urticaria.

Anafilaxia: Se presenta inmediatamente o a minutos de la ingesta de la proteína. Generalmente se expresa con exantema o urticaria en piel, con hipotensión o sin ella, con tos o broncobstrucción, o con formas más graves de compromiso respiratorio que ponen en peligro la vida del paciente.

Reacción intermedia mediada por células T

Enterocolitis: Es una forma poco común de manifestación en la que se asocian náuseas, vómitos, hipotonía, palidez, letargo y diarrea que aparece pasadas 1-3 h de la ingesta de la proteína, pudiendo acompañarse de deshidratación y acidosis. El niño puede impresionar séptico. Sus síntomas mejoran rápidamente al retiro de las proteínas de la leche de vaca en la dieta.³⁹

Reacción retardada mediada por células T

Enteropatía perdedora de proteínas: Enfermedad caracterizada por diarrea crónica resultante de malabsorción intestinal. Los síntomas incluyen: diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, anemia grave y retraso de crecimiento. Puede desarrollar enteropatía perdedora de proteína que conduce a edema por hipoalbuminemia y grave impacto nutricional.

Reacción intermedia o retardada, no mediada por IgE

Proctitis y proctocolitis: En general se presenta en el primer trimestre y es la forma clínica más frecuente en niños alimentados exclusivamente con leche materna. En general son niños que lucen saludables y cuyo único síntoma puede ser el hallazgo de sangre (trazas o estrías) en la materia fecal, con moco. La pérdida de sangre puede ser mínima y es rara la presencia de anemia.

En niños alimentados con leche de vaca, la persistencia e intensidad del sangrado pueden agravarse, con anemia por pérdida, por lo que pueden requerir internación, transfusiones de sangre y endoscopia digestiva baja.

Reacción de mecanismo mixto, mediado por células y por IgE

Esofagitis eosinofílica: Este cuadro puede presentarse no sólo en el primer año de vida; es más frecuente en niños mayores y se observa aun en adultos. La expresión clínica es el reflujo gastroesofágico que no responde al tratamiento habitual.¹⁴ Con vómitos y regurgitaciones, trastornos en la alimentación e irritabilidad, a los cuales pueden agregarse dolor abdominal. Los síntomas pueden ser intermitentes o esporádicos y agravarse en niños mayores o adultos con disfagia, estrecheces e impactaciones de alimentos.

Gastroenterocolitis eosinofílica: Es un cuadro poco frecuente y muy heterogéneo. La localización y la profundidad de las lesiones que acompañan este cuadro determinan las distintas manifestaciones, que se clasifican en formas: mucosa, muscular y serosa.

El compromiso de mucosa se asocia a diarrea, náuseas, vómitos, sangrado o malabsorción. Si afecta el intestino delgado se puede presentar como enteropatía perdedora de proteínas y retraso de crecimiento. La afectación de la muscular produce síntomas obstructivos y la de la serosa, ascitis eosinofílica.

En casi el 50% de los casos hay dolor abdominal, vómitos y diarrea. Es frecuente el fallo de crecimiento y la dismotilidad gástrica.

En estos cuadros, la confirmación diagnóstica es endoscópica y se requiere evaluación histológica, que se caracteriza por el infiltrado eosinofílico en los tejidos. La eosinofilia periférica ocurre en dos tercios de los pacientes.

Otras formas clínicas de presentación

Reflujo gastroesofágico: Más frecuente en el primer semestre de la vida. Cuadro caracterizado por vómitos, que puede asociarse con mal progreso de peso, irritabilidad y rechazo del alimento.

Constipación: Esta forma de presentación es controvertida y frecuentemente su diagnóstico es dificultoso. Se asocia a pujos y tenesmo pre-evacuatorio, exantema perianal, fisuras y eosinofilia rectal.

Irritabilidad-cólicos: Con frecuencia, se lo considera parte de la sintomatología de todo cuadro de APLV. El mecanismo fisiológico de los cólicos en los niños es poco claro. No son mediados por IgE y el papel de la alergia alimentaria como agente causal o factor predisponente es discutido, con bajo nivel de evidencia científica. Debe considerárselo solamente en aquellos lactantes con irritabilidad sin patrón horario definido, llanto por más de 3 h por día y, si se asocia a rechazo de la ingesta o exacerbación posprandial, con deterioro ponderal.²⁶

Manifestaciones cutáneas (30-70%):

La urticaria aguda y el angioedema, se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes, estimándose en 50-60%. La urticaria se puede presentar en cualquier parte dentro de los primeros minutos a dos horas posterior a la ingesta de leche.⁴⁰

La dermatitis atópica es una forma de eczema que generalmente inicia en la infancia, y se caracteriza por una distribución típica (en lactantes predomina en mejillas, en preescolares tiende a afectar el cuello, en escolares y sobre todo en adolescentes en superficies flexoras) y prurito intenso de curso crónico. Los anticuerpos IgE alérgenos-específicos se unen a las células de Langerhans. Las pruebas doble ciego controladas con placebo, con frecuencia, provocan marcado prurito, eritema y exantema morbiliforme.¹³

Manifestaciones respiratorias (20-30%):

La rinoconjuntivitis es una manifestación frecuente, caracterizada por prurito periocular, lagrimeo, eritema conjuntival, congestión nasal, rinorrea y estornudos; se puede asociar a manifestaciones cutáneas y gastrointestinales. Otros síntomas asociados son broncoespasmo, laringoespasmos, asma (tos, disnea y sibilancias), cianosis, tos crónica, neumopatías, apneas, y síndrome de muerte súbita del lactante. El síndrome de Heiner, es una rara forma de hemosiderosis pulmonar inducida por la ingesta de proteína de leche de vaca, con una hipersensibilidad tipo Arthus, y que se presenta clínicamente con neumonías recurrentes, infiltrados pulmonares, hemoptisis, anemia por deficiencia de hierro y falta de crecimiento;^{11, 13} se caracteriza por episodios repetidos de hemorragia alveolar, depósito de hemosiderina en los macrófagos alveolares, y el subsecuente desarrollo de fibrosis pulmonar con anemia severa.⁴¹

La otitis media es un tema de controversia como manifestación de alergia alimentaria en la infancia temprana, y probablemente sea extremadamente rara.¹⁰

Manifestaciones neurológicas:

Puede manifestarse como irritabilidad, llanto nocturno y alteraciones en el patrón del sueño.¹³

Manifestaciones sistémicas:

Los niños con APLV, en menos del 1% consultan a un servicio de urgencias por choque anafiláctico (expresión cutánea, respiratoria, gastrointestinal y cardiovascular como hipotensión, colapso vascular y disrritmias cardíacas). El retardo en el crecimiento y desarrollo, se ha entendido como una consecuencia de los diagnósticos retardados, así

como secundarios al rechazo al alimento, al síndrome de mala absorción intestinal, al vómito y a la diarrea persistente.³³

Cuadro 2. Manifestaciones asociadas a alergia alimentaria de acuerdo con el órgano blanco asociado.

MECANISMO INMUNOLÓGICO	ÓRGANO BLANCO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
Mediado por IgE	Piel Gastrointestinal Respiratorio Generalizado	Urticaria Angioedema Rash morbiliforme Eritema Síndrome de alergia oral Anafilaxia-gastrointestinal Rinoconjuntivitis aguda Broncoespasmo (sibilancias) Choque anafiláctico
Mediado por células	Piel Gastrointestinal Respiratorio	Dermatitis de contacto Dermatitis herpetiforme Enterocolitis a proteínas alimentarias Proctolitis inducida por proteínas alimentarias Síndrome de enteropatía inducida por proteínas alimentarias Enfermedad celiaca Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (Síndrome de Heiner)
Mixtas mediadas por células y por IgE	Piel Gastrointestinal Respiratorio	Dermatitis atópica Esofagitis alérgica eosinofílica Gastroenteritis alérgica eosinofílica Asma

Adaptado de Ávila L.¹⁴

Cuadro 3. Signos y síntomas de alarma en los niños con APLV.

Órgano comprometido	Signos y Síntomas
Tubo digestivo	Falla para crecer debido a diarrea crónica y/o rechazo al alimento y/o vómito Anemia por deficiencia de hierro debido a pérdidas de sangre oculta o microscópica Hipoalbuminemia Hallazgos endoscópicos/histológicos de colitis severa ó enteropatía
Piel	Dermatitis exudativa ó atópica severa con hipoalbuminemia ó falla para crecer ó anemia por deficiencia de hierro
Tracto respiratorio (no relacionado con infección)	Laringoedema agudo ó bronquial Obstrucción con dificultad respiratoria
Sistémicos	Anafilaxia

Tomado de Sánchez M.³³

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

HISTORIA CLÍNICA

Depende de la información proporcionada por el paciente ó sus padres, y sólo tiene un valor subjetivo. Debe investigar los siguientes puntos importantes: *a)* el tipo de leche implicada en la reacción y la cantidad ingerida; *b)* el tiempo transcurrido entre la ingestión y el inicio de los síntomas; *c)* si la reingestión de la leche produjo síntomas similares; *d)* factores concomitantes al inicio de los síntomas (por ejemplo: ejercicio); y *e)* el tiempo transcurrido desde la última reacción. Así como también, se debe indagar sobre la ablactación, 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).^{11, 14}

Como complemento de la historia se encuentra el diario de la dieta, que consiste en el registro cronológico de los alimentos ingeridos durante un período determinado y los síntomas que presentó el paciente. Ocasionalmente sugiere relación entre la ingestión de la leche y el inicio de los síntomas, además ha demostrado ser útil en padecimientos crónicos como la gastroenteritis alérgica eosinofílica.¹⁴

EXAMEN FÍSICO

Neonatos, lactantes y escolares: evaluar peso, talla y perímetro cefálico; buscar estigmas alérgicos (líneas de Dennie Morgan, ojeras). Estas características pueden sugerir el principio de enfermedades alérgicas, tales como eczema ó urticaria. Se deben examinar las membranas timpánicas y las vías respiratorias (puede revelar sibilancias leves). En caso de dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sangrado intestinal, realizar proctoscopia. En caso de lactantes, la otitis media recurrente puede ser secundaria a reflujo de leche a través de la trompa de Eustaquio; puede asociarse a reflujo gastroesofágico.

Adolescentes: deben examinarse todos los órganos, especialmente, aquellos frecuentemente involucrados como piel, aparato gastrointestinal, respiratorio; estado nutricional; buscar alteraciones agudas.¹¹

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Gran parte de las reacciones asociadas con alergia alimentaria son mediadas por anticuerpos específicos IgE; estas, sirven para identificar o excluir el agente responsable.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS MEDIADOS POR ANTICUERPOS IgE

Pruebas cutáneas (*Prick Test*). Se realiza mediante técnica de punción de la piel aplicando extractos estandarizados de los diferentes alérgenos presentes en la leche (caseína, beta lactoglobulina, alfa lactoalbúmina). Control positivo (histamina) y control negativo (solución salina). Una pápula mayor ó igual a 3 mm respecto del control negativo se considera positiva, lo que indica la posibilidad de que el paciente tenga síntomas debidos a la leche. Los resultados altamente positivos (diámetro de la roncha > 8-10 mm) indican mayor reactividad clínica. En los menores de dos años, las pruebas cutáneas a la leche con resultado mayor ó igual a 8 mm son 95% más predictivas de reactividad. En general, el valor predictivo positivo de una prueba cutánea positiva es menor de 50% y el valor predictivo negativo de una prueba cutánea negativa es mayor de 95%.¹⁴

La prueba de Prick tiene una sensibilidad de 69% y especificidad de 91% con un diámetro cutáneo mayor de 3 mm. 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.^{42, 43, 44, 45, 46, 47, 48}

Prueba Prick to Prick (prueba cutánea positiva con el alimento fresco): se realiza con la leche que el paciente ingiere y de la manera en que es preparada por técnica de punción de la piel.¹⁴

Radioalergosorbent Test (*RAST*). Detección serológica de anticuerpos específicos IgE contra las proteínas de la leche de vaca: alfa lacto-albúmina, beta lactoglobulina y caseína. Se reportan con una sensibilidad 58% y especificidad 88-90%, con valores predictivos positivos 95%.^{49, 50, 51, 52, 53, 54}

Las pruebas de determinación sérica de anticuerpos IgE deben hacerse por CAP System FEIA (Fluorescent Enzymatic Immuno Assay) calibrado según el estándar de la OMS, ya que da valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 53%, especificidad de 94% y sensibilidad de 57% para las proteínas de la leche.

En pacientes con dermatografismo o dermatitis atópica, en los cuales no es posible efectuar pruebas cutáneas, es imprescindible realizar la determinación de IgE específica para su diagnóstico. Valores superiores a 2.5 KUI/L de IgE específica tienen valor predictivo positivo de 90%, por lo que puede obviarse la prueba de provocación. También el valor de la IgE específica puede ser parámetro útil para el seguimiento de niños con diagnóstico de alergia inmediata a proteína de leche de vaca, ya que su descenso se relaciona con desarrollo de tolerancia.¹⁴

A diferencia de las pruebas cutáneas, esta prueba se puede realizar incluso cuando el paciente está tomando antihistamínicos.¹³

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO MEDIADOS POR IgE

No invasivos:

- Prueba de parche atópico.
- Pruebas de función celular.
- Precipitinas.
- Pruebas de permeabilidad intestinal.
- Eosinófilos, alfa-1 antitripsina y FNT-alfa.

Invasivos.

- Endoscopia y toma de biopsias.

MÉTODOS NO INVASIVOS

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%.^{55, 56, 57, 58, 59}

Cuadro 4. Clave para la lectura de la prueba de parche según la revisión de la fuerza europea.

-	Negativa
?	Sólo eritema, cuestionable
+	Eritema, infiltración
++	Eritema, pocas pápulas
+++	Eritema, muchas ó diseminadas pápulas
++++	Eritema, vesículas

Modificado de Turjanmaa.⁶⁰

Pruebas de función celular: Han cobrado relevante importancia en las manifestaciones gastrointestinales retardadas. Éstas incluyen la prueba in vitro de transformación y estimulación de linfoblastos, y la prueba de inhibición de la migración de leucocitos. Están en relación directa con el estado de activación de pacientes con APLV persistente con aumento de IL-3 e IL-4, en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN-gamma y expresión de CD25.^{61, 62, 63, 64}

Precipitinas y anticuerpos aglutinantes: Su medición es determinada por anticuerpos IgG, no indican necesariamente sensibilización. Pueden ser negativas en pacientes con hipersensibilidad primaria.

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

Pruebas de los eosinófilos, de la alfa-1 antitripsina y del factor de necrosis tumoral alfa (FNT): Algunos estudios reportan que estas pruebas pueden estar alteradas en niños con APLV y dermatitis atópica: hay incremento del FNT-alfa, proteína catiónica eosinofílica, y de alfa-1 antitripsina en heces; se interpreta que la concentración elevada de proteína eosinofílica catiónica en las heces, se asocia con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, y la liberación de FNT-alfa con reacciones de tipo retardado.³³

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.

Panendoscopía alta diagnóstica: puede macroscópicamente identificar esofagitis difusa y tomar biopsias para el análisis histológico, y la rectosigmoidoscopia/biopsia transrectal con pistola de succión, son los métodos de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de APLV, y excepcionalmente exámenes más sofisticados dentro del estudio del sangrado oculto desconocido como la cápsula endoscópica. A nivel del intestino delgado, el patólogo debe reportar más de 60 eosinófilos en 6 campos de alto poder y/o más de 15 a 20 eosinófilos por campo con más del 25% de infiltrado inflamatorio y presencia de eosinófilos intraepiteliales más abscesos eosinofílicos en las criptas. En el colon se deben encontrar macroscópicamente eritema focal, mucosa friable, hiperplasia folicular linfóide (75% de los casos) y vasculitis alérgica, y a nivel microscópico, infiltrado local de eosinófilos en todos los compartimentos.³³

PRUEBAS DE ELIMINACIÓN Y RETO

El reto alimentario continúa siendo el procedimiento diagnóstico definitivo para la alergia a la leche de vaca. Si los síntomas mejoran substancialmente ó desaparecen posterior a 2-4 semanas con dieta de eliminación (libre de proteínas de leche de vaca), se debe llevar a cabo un reto oral a abierto con una fórmula basada en proteínas de leche de vaca; los lactantes son alimentados con fórmulas altamente hidrolizadas y las madres lactantes siguen una dieta libre de proteínas de leche de vaca. El personal de salud debe estar advertido de que la severidad de una reacción previa puede no ser predictiva de la severidad de la reacción ante el reto, sobre todo después de un período de dieta de exclusión. Reacciones moderadas previas, pueden ser seguidas de una anafilaxia en algunos niños con APLV. Por esta razón, este tipo de prueba debe realizarse con un equipo de resucitación disponible. Una anafilaxia previa, es contraindicación de esta prueba, a menos que las mediciones de IgE sérica y las pruebas cutáneas muestren mejoría. En estos casos, el reto oral se recomienda llevar a cabo en un medio hospitalario.^{22, 65}

Durante la prueba de reto oral, la dosis de la fórmula se debe titular de la siguiente forma: Después de realizar un examen físico cuidadoso del lactante con inspección de la piel, se coloca una gota de la fórmula en los labios. Si no ocurre ninguna reacción luego de 15 minutos, se da la fórmula por vía oral, con incrementos progresivos (0.5, 1, 3, 10, 30, 50, hasta 100 ml) cada 30 minutos. De ahí en adelante, se deja al lactante en observación por 2 horas y se le examina buscando reacciones cutáneas y respiratorias antes de egresarlo.

Si no ocurre ninguna reacción, el niño debe recibir al menos 250 ml de fórmula hecha con leche de vaca diariamente durante la siguiente semana y se instruye a los padres acerca de reacciones tardías.⁶⁶

Pruebas de provocación

Provocación labial simple ciego: se realiza con alimentos frescos; no se han informado falsas positivas.

Provocación oral: se debe realizar en medio hospitalario y repetirse si la prueba resulta negativa.

Provocación doble ciego (estándar de oro): tanto el médico como el paciente ignoran la naturaleza del material utilizado en la prueba; el alimento ó placebo puede estar encapsulado y oculto en otro alimento ó vehículo para enmascarar el sabor y dar dosis crecientes cada 3 horas. El médico debe estar presente durante todo el reto y el paciente debe ser observado por el personal de enfermería hasta 6 horas posterior al reto, contando con equipo de resucitación para posibles reacciones sistémicas.¹¹

Prueba de reto positiva (Alergia a la leche de vaca): si los síntomas de APLV reaparecen, la sospecha de APLV se confirma y el lactante debe mantenerse con una dieta de eliminación con un sustituto de leche por al menos durante 6 meses.

Posteriormente el reto se repite. Pero si es posible dar un seguimiento al lactante con alergia mediada por IgE con mediciones séricas de IgE y/ó prueba de Prick, una mejoría ó normalización de estas, orientarían la elección del momento de realización del reto. La alimentación suplementaria debe ser introducida cuidadosamente para evitar la ingesta accidental de proteínas de leche de vaca.

Prueba de reto negativa (No alergia a la leche de vaca): los niños que no desarrollan síntomas durante el reto ó una semana posterior al mismo, pueden retomar su dieta normal, aunque con una cuidadosa monitorización. El personal de salud debe advertir a los padres sobre reacciones tardías, las cuales pueden presentarse incluso días posterior al reto.²²

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

La larga lista de diagnósticos diferenciales potenciales de la APLV incluye infecciones virales repetitivas y la intolerancia a la lactosa. Otras condiciones pueden concurrir con la APLV como la regurgitación, que puede presentarse en el 20% de los lactantes, con ó sin APLV. Por otro lado, el reflujo gastroesofágico ha sido mencionado como una posible manifestación de APLV. La APLV también puede ser relacionado con el cólico del lactante; la APLV puede contribuir al cólico en el 10% de los lactantes que lo presentan.

Aunque en algunos lactantes menores se ha correlacionado la APLV con la dermatitis atópica, en muchos otros casos no lo está. Entre más pequeño el lactante y/ó a mayor severidad de la dermatitis atópica, la asociación parece ser más fuerte.

Reacciones a otros alimentos (especialmente huevo y soya, trigo, pescado y cacahuete) ocurren frecuentemente y seguido en combinación con APLV. Por consiguiente, la alimentación complementaria y preferentemente, toda la alimentación

suplementaria debe ser evitada durante el diagnóstico mediante la prueba de dieta de eliminación.

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).^{25,67} La fórmula especial de sustitución, exenta de PLV, se mantiene hasta el año y medio de vida, momento en que se reevalúa el cuadro y, cuando las pruebas complementarias y evolución lo aconsejen, realizar prueba de tolerancia.

En APLV no mediada por IgE se mantienen las fórmulas hasta el año de vida y posteriormente se introducirían, 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.⁶⁷

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.²⁵

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.¹⁴

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.⁶⁷

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.²²

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.¹⁸ 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.^{26, 67}

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.⁶⁷

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).²⁶

MEDICAMENTOS

Debido a la asociación entre la APLV y ERGE es de 40 a 60%, está indicado el uso de procinéticos, antagonistas de la histamina e inhibidores de la bomba de protones. Excepcionalmente se requieren medicamentos como antihistamínicos, ketotifeno, cromoglicato disódico, inhibidores de leucotrienos ó corticoides, y deben ser reservados a las reacciones inmediatas de hipersensibilidad, y en algunas ocasiones algunos de ellos pueden ser utilizados en el manejo de niños con hiperplasia linfoidea que no responde al manejo dietético.³³

PREVENCIÓN

Se han identificado factores de riesgo, incluyendo niveles elevados de IgE en cordón umbilical y sérico, e historia familiar de atopia familiar.¹³

El grado de riesgo de padecer APLV en los niños está definido de acuerdo a los antecedentes familiares. Según la Academia Estadounidense de Pediatría, se requieren dos familiares de primer grado para identificar a un niño con alto riesgo, mientras que por la Sociedad Europea de Gastroenterología-Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) se requiere sólo un familiar. No existen datos concluyentes en cuanto a la prevención de la APLV mediante el manejo de nutrición temprana.²⁶

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

puede conducir a una exclusión defectuosa de antígenos alimentarios y predisponer el desarrollo de alergias alimentarias. 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, la leche y derivados, deben incluirse en la dieta a partir de la edad de 18 meses; el huevo al año; y los pescados ó mariscos después de los 36 meses.¹³

En estudios realizados en niños que no pueden ser amamantados durante los primeros 6 meses de vida existen indicios de que la utilización de fórmula con hidrolizado extenso de proteínas puede prevenir, ó bien retrasar, la aparición de dermatitis atópica.²⁶

PRONÓSTICO

En general, el pronóstico de los niños con APLV es muy bueno, sobre todo si hay un oportuno diagnóstico y adecuado tratamiento. 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 el problema es transitorio y aproximadamente el 80% de los casos toleran las proteínas de la leche después de 12 meses de manejo; mientras que 20% las toleran hasta los 15 y 36 meses.^{13, 33, 68}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es la causa más común de alergia alimentos en lactantes.¹⁴ En México, se desconoce la incidencia de APLV, estimándose entre un 5% a 7%¹³, siendo de 2.5% durante el primer año de vida.¹⁴

Varios estudios han reportado la asociación de APLV a otras enfermedades atópicas; Clein¹ encontró que el 80% de los niños con APLV desarrollaron otras alergias alimentarias antes de alcanzar la edad de la pubertad, el asma se ha encontrado desde en un 17% a un 69%,^{3,4,5,6} la rinitis en un 43%,⁴ rinoconjuntivitis en 19% a 52%,^{5,6} dermatitis atópica en un 21% a 57% y^{3,4} trastornos gastrointestinales en un 44.2%.⁹ Por lo que de no realizar una detección oportuna de alergia a proteínas de la leche de vaca y consecuentemente dar iniciación a un tratamiento inadecuado, se incrementará el riesgo de comorbilidad asociada, teniendo alto impacto en la salud, crecimiento y desarrollo del paciente pediátrico; resaltando así, la importancia de conocer la prevalencia de APLV y su asociación con otras enfermedades atópicas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los pacientes vistos en el Servicio de Inmunología y Alergia, y cuál es su asociación con otras enfermedades atópicas?

JUSTIFICACIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de vaca constituye una causa importante de enfermedad durante la infancia y el inicio de una serie de enfermedades alérgicas, representando un impacto nutricional considerable en el niño en etapa de rápido crecimiento y de gran vulnerabilidad.

La percepción de la APLV como la etapa inicial de un espectro de enfermedades alérgicas, y no como un padecimiento clínico aislado, permitirá un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, lo que disminuye el desarrollo de otras enfermedades alérgicas.

Considerando que no existe una estadística en la población de nuestra institución que determine la frecuencia de la APLV y su asociación a otras enfermedades alérgicas durante su curso clínico, decidimos llevar a cabo este trabajo.

OBJETIVOS

1. Evaluar la frecuencia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca en pacientes sensibilizados a las mismas, que acuden a la consulta de Inmunología y Alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante un período comprendido entre Enero del 2010 a Enero del 2013.
2. Evaluar la asociación de la alergia a las proteínas de la leche de vaca con otras enfermedades atópicas.

HIPÓTESIS

1. La prevalencia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es del 2.5%.
2. La dermatitis atópica es la enfermedad alérgica más frecuentemente asociada con la alergia a las proteínas de la leche de vaca.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio transversal, analítico, descriptivo. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes sensibilizados a las proteínas de la leche de vaca que asistieron a la consulta externa del Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante un período de tiempo comprendido de Enero 2010 a Enero 2013, para determinar su asociación con otras enfermedades atópicas durante el curso de su evolución clínica.

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos géneros de 0 a 19 años de edad, que acuden a la consulta externa de alergia del Hospital infantil de México Federico Gómez.

Que presenten una historia sugestiva de alergia a la proteína de la leche de vaca.

Que tengan sensibilización a la proteína de la leche de vaca, ya sea por estudios in vitro o in vivo, mediada o no mediada por IgE.

Que acepten participar en el protocolo de estudio y firmen formato de consentimiento informado y asentimiento.

Criterios de No inclusión

Que no decidan participar en el estudio.

Que no se determine la sensibilización a la proteína de la leche de vaca por ningún método.

Que padezca cualquier otra enfermedad crónica que no sea alergia.

Criterios de Exclusión

Que desee abandonar el estudio en cualquier momento.

Que no desee que se le aplique cualquier método diagnóstico para APLV

FORMATO DE RECOPIACION DE DATOS

IDENTIFICACION	
Nombre completo _____	
Expediente: _____	
1. Género: 1.Masculino 2.Femenino	()
2. Edad: _____ años _____ meses	() ()
3. Fecha de nacimiento: _____ día _____ mes _____ año	() ()

CÓDIGO: SI = 1 NO = 2

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	
4. Tiene enfermedad atópica:	a) Padre.....() b) Madre.....() c) Hermano(a).....()
ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS	
5. Tabaquismo pasivo.....	()
ANTECEDENTES PERINATALES	
6. a) Gesta () b) Para () c) Cesárea () d) Aborto ()	
7. Vía de obtención de producto:	a) Vaginal.....() b) Abdominal.....()
8. Complicaciones en el embarazo:	a) Amenaza de aborto.....() b) Amenaza de parto pretérmino.....() c) Infecciones.....() d) Diabetes gestacional.....() e) Preeclampsia.....() f) Otras.....()
9. Semanas de gestación:	a) Término.....() b) Pretérmino.....()
10. Complicaciones neonatales:	a) Dificultad respiratoria.....() b) Sepsis.....()

	c) Hiperbilirrubinemia.....()
	d) Prematurez.....()
	e) Otros.....()
11. Edad de ablactación:	_____Meses
12. Con qué alimentos se llevó a cabo la ablactación:	a) Frutas.....()
	b) Verduras.....()
	c) Huevo.....()
	d) Mariscos.....()
	e) Otros.....()
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS	
14. Edad en la que se diagnosticó alergia a las proteínas de leche de vaca:	_____años_____meses
15. Médico que realizó el diagnóstico de APLV:	a) Médico general.....()
	b) Pediatra.....()
	c) Alergólogo pediatra.....()
	d) Gastroenterólogo pediatra.....()
	e) Otro.....()
16. Método diagnóstico de APLV:	a) Prueba de Prick con caseína.....()
	b) Prueba de Prick con beta lactoglobulina.....()
	c) Prueba de Prick con alfa lactoalbúmina.....()
	d) Prueba de Prick to Prick.....()
	e) Determinación serológica de IgE.....()
	f) Parche.....()
	g) Prueba de reto oral.....()
17. Síntomas Gastrointestinales:	a) Diarrea.....()
	b) Vómito.....()
	c) Dolor abdominal.....()
	d) Distensión abdominal.....()
	e) Sangrado de tubo digestivo.....()
	f) Otros.....()
18. Síntomas Cutáneos	a) Urticaria aguda.....()
	b) Angioedema.....()
	c) Pápulas eritematosas.....()
	d) Prurito.....()
	e) Xerosis.....()
	f) Otros.....()
19. Síntomas respiratorios	a) Rinorrea hialina.....()
	b) Congestión nasal.....()
	c) Prurito nasal.....()
	d) Estornudos.....()
	e) Tos.....()
	f) Sibilancias.....()
	g) Otros.....()
20. Síntomas oculares	a) Prurito.....()
	b) Hiperemia conjuntival.....()
	c) Otros.....()
20. Síntomas sistémicos	a) Anafilaxia.....()
	b) Otros.....()

21. Diagnóstico definitivo:	a) Asma.....()
	b) Rinoconjuntivitis.....()
	c) Rinitis alérgica.....()
	d) Dermatitis atópica.....()
	e) Alergia a otros alimentos.....()
	f) Constipación.....()
	g) Diarrea.....()
	h) Urticaria.....()
	i) Angioedema.....()
	j) Otros.....()
22. Alimentos involucrados en alergia a otros alimentos:	
	a) Huevo.....()
	b) Trigo.....()
	c) Soya.....()
	d) Maiz.....()
	e) Chocolate.....()
	f) Semillas.....()
	g) Mariscos.....()
	h) Frutas.....()
	i) Verduras.....()

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión de las variables en escala continua, así como frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas.

La asociación entre el diagnóstico APLV y el resto de las variables categóricas se evaluó mediante la prueba χ^2 , que permite contrastar la hipótesis de independencia, utilizando un valor de la región crítica del 5%. El análisis de la sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas diagnósticas se realizó por medio de tablas de contingencia (2 X 2) y el cálculo de la razón del producto cruzado, utilizando como estándar de oro la prueba de reto oral. Se utilizó como regla de decisión de valor de 0.05 para rechazar las hipótesis nulas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS y la evaluación de las pruebas diagnósticas se realizó con el programa Excel.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se utilizaron variables categóricas nominales dicotómicas así como variables numéricas continuas que a continuación se describen:

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Género	Estado gonadal que diferencia a los niños	Nominal, Dicotómica	Hombre/mujer
Edad	Número de años ó meses cumplidos	Numérica, Continua	Meses, años y meses
Atopia familiar	Riesgo que tiene un paciente para generar anticuerpos IgE específicos.se basa en la presencia de Padres o hermanos con alguna enfermedad alérgica.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Tabaquismo pasivo	Exposición al humo del tabaco	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Obtención del producto	Vía en que el producto se extrae del interior del útero de la madre, ya se fisiológicamente por vía vaginal, o por intervención quirúrgica	Nominal, Dicotómica	Parto/cesárea
Ablactación	Introducción a la dieta de alimentos diferentes de leche, a determinada edad del paciente	Numérica, Continua	Meses
Alimentos	Alimentos con los cuales se dio inicio la ablactación: frutas, verduras, huevo, mariscos, otros.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Diagnóstico	Edad en años y meses en que se sospechó de alergia a las proteínas de la leche de vaca	Numérica, Continua	Años, meses
Sospecha diagnóstica	Profesional de salud quien sospechó de diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca: médico general, pediatra, alergólogo pediatra, gastroenterólogo	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente

	pediatra, otro.		
Método diagnóstico: Prueba de Prick	Prueba cutánea que se realiza mediante técnica de punción de la piel aplicando extractos estandarizados de los diferentes alérgenos presentes en la leche (caseína, beta lactoglobulina, alfa lactoalbúmina). Una pápula mayor o igual a 3 mm respecto del control negativo se considera Positiva.	Nominal	Positivo/negativo/no realizada
Método diagnóstico: Prueba Prick to Prick	Prueba cutánea que se realiza con la leche que el paciente ingiere y de la manera en que es preparada por técnica de punción de la piel.	Nominal	Positivo/negativo/no realizada
Método diagnóstico: Determinación de IgE	Detección serológica de anticuerpos específicos IgE contra las proteínas de la leche de vaca. Valores superiores a 2.5 KUI/L de IgE específica tienen valor predictivo positivo de 90%.	Nominal	Postivo/negativo/no realizada
Método diagnóstico: Prueba de Parche	Prueba cutánea que detecta reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV, con lectura a las 48 h y 96 h, manifestada por eritema, pápulas, vesículas.	Nominal	Positivo/negativo/no realizada
Método diagnóstico: Prueba de reto oral.	Se administran dosis con incrementos progresivos de fórmula de leche al paciente, vigilando cualquier tipo de reacción temprana o tardía.	Nominal	Positivo/negativo/no realizada
Síntoma gastrointestinal: diarrea aguda	Deposición de 3 o más en 24 horas (o con una frecuencia mayor a la usual para el paciente), con disminución de la consistencia, durante una evolución menor o igual a 14 días.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma gastrointestinal: Vómito	Salida violenta del contenido gástrico a través de la boca.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma gastrointestinal: Dolor abdominal	Sensación desagradable o de malestar en la cavidad abdominal.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente

Síntoma gastrointestinal: Distensión abdominal	Incremento del perímetro abdominal dado por el aumento de la presión intraabdominal dado por el acúmulo de líquido y/o gas dentro de la luz intestinal o cavidad peritoneal, ocasionando sensación de plenitud y malestar.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma gastrointestinal: Sangrado de tubo digestivo	Expulsión de sangre fresca o químicamente alterada por los orificios naturales del tracto gastrointestinal.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma cutáneo: urticaria aguda	Síndrome reaccional de piel y mucosas, caracterizada por edema y ronchas pruriginosas ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis, de una duración menor a 6 semanas.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma cutáneo: angioedema agudo	Síndrome reaccional de piel y mucosas, causadas por mismas condiciones patológicas que la urticaria que se presenta en dermis profunda y tejido subcutáneo de una duración menor a 6 semanas.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma cutáneo: pápulas eritematosas	Lesión circunscrita y sólida de la piel, que desaparece sola sin dejar cicatriz.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma cutáneo: prurito	Sensación cutánea desagradable que hace que el paciente se rasque o frote.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma cutáneo: xerosis	Sequedad anormal de piel o mucosas.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma respiratorio: rinorrea hialina	Secreción mucosa/serosa por las narinas.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma respiratorio: obstrucción nasal	Proceso inflamatorio de los tejidos que recubren internamente la nariz, con la consiguiente obstrucción del paso del aire.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma respiratorio: prurito nasal	Sensación desagradable que hace que el paciente se rasque o frote la mucosa nasal.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma	Reflejo consistente en una	Nominal,	Presente/ausente

respiratorio: estornudo	inspiración brusca, involuntaria y repentina seguida de una emisión estrepitosa y violenta del aire de los pulmones, dado por una irritación de la mucosa de la rinofaringe.	Dicotómica	
Síntoma respiratorio: tos	Reflejo consistente en la expulsión repentina de aire de los pulmones, con el objetivo de limpieza del tracto respiratorio.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntoma respiratorio: sibilancias	Sonido sibilante durante la respiración que ocurre cuando el aire fluye a través de vías respiratorias estrechas.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntomas oculares: prurito	Sensación desagradable que hace que el paciente se frote los ojos	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntomas oculares: hiperemia conjuntival	Enrojecimiento ocular dado por la dilatación de los vasos en las escleras.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Síntomas sistémicos: choque anafiláctico	Síndrome que amenaza la vida resultado de la liberación mediadores derivados de las células cebadas y basófilos dentro de la circulación, manifestándose con eritema difuso, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo, edema laríngeo, hipotensión y/o arritmias.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Diagnóstico de Alergia a la proteína de la leche de vaca	Reacción inmunológica (mediada o no por IgE) a las proteínas de la leche de vaca, acompañada de signos y síntomas clínicos, con alguna de las siguientes pruebas diagnósticas positivas.	Nominal, Dicotómica	Ausente/presente
Otros diagnósticos: Asma	Inflamación crónica de la VA caracterizada por tos, disnea, sibilancias, que es reversible con el uso de broncodilatores.	Nominal, Dictotómica	Presente/ausente
Otros diagnósticos: Rinoconjuntivitis	Enfermedad respiratoria de fondo atópico caracterizada por prurito nasal y periocular,	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente

alérgica	lagrimeo, eritema conjuntival, congestión nasal, rinorrea y estornudos.		
Otros diagnósticos: Rinitis alérgica	Enfermedad inflamatoria crónica que afecta el tracto respiratorio superior manifestada por rinorrea, prurito nasal, obstrucción nasal, estornudos.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Otros diagnósticos: Dermatitis atópica	Eczema con distribución típica, en lactantes (mejillas), prescolares (cuello), escolares (superficies flexoras); con prurito intenso crónico. Desencadenada por participación anticuerpos IgE alérgeno-específicos que se unen a las células de Langerhans.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Otros diagnósticos: Alergia a otros alimentos	Reacción adversa por la ingesta de un alimento y desencadenada por una respuesta inmune anormal mediada por anticuerpos, células o complejos inmunes circulantes.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Otros diagnósticos: Reflujo gastroesofágico	Síntomas o complicaciones del paso del contenido gástrico hacia el esófago, con pHmetría esofágica positiva.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Otros diagnósticos: Constipación	Dos o menos evacuaciones por semana, con heces de consistencia dura, puede acompañarse de incontinencia fecal	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Otros diagnósticos: Diarrea crónica	Deposición de 3 o más en 24 horas (o con una frecuencia mayor a la usual para el paciente), con disminución de la consistencia por más de 15 días.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente
Otros diagnósticos: Urticaria crónica	Síndrome reaccional de piel y mucosas, caracterizada por edema y ronchas pruriginosas ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis, de una duración mayor a 6	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente

	semanas.		
Otros diagnósticos: Angioedema crónico	Síndrome reaccional de piel y mucosas, causadas por mismas condiciones patológicas que la urticaria que se presenta en dermis profunda y tejido subcutáneo de una duración mayor a 6 semanas.	Nominal, Dicotómica	Presente/ausente

RESULTADOS

Se revisaron 461 expedientes de la consulta de Inmunología clínica y alergia, que estaban sensibilizados a alguna de las proteínas de la leche de vaca (caseína, betalactoglobulina, alfa lactoalbúmina) determinado por alguno de los métodos diagnósticos: pruebas cutáneas, prueba de Prick to Prick a leche, IgE específica a leche, prueba de parche y prueba de reto oral, y que tuvieran síntomas clínicos compatibles con la enfermedad, tales como: diarrea, vómito, dolor y distensión abdominal, y sangrado de tubo digestivo dentro de las manifestaciones gastrointestinales; urticaria, angioedema, pápulas, prurito, xerosis dentro de las dermatológicas; rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal, estornudos, tos y sibilancias dentro de los síntomas respiratorios; así como prurito e hiperemia ocular durante el periodo de tiempo comprendido de Enero de 2010 a Enero de 2013.

De los 461 expedientes 198 no cumplían los criterios de selección al no presentar sensibilización a las proteínas de leche de vaca ó no contar con datos completos en el expediente clínico por lo que fueron eliminados del estudio. Al final, la muestra quedó integrada por 252 pacientes.

Del grupo seleccionado en 38 casos (15.1%) se pudo establecer el diagnóstico definitivo de APLV por medio de un reto oral.

Ver características demográficas en tabla 1.

Se encontró en nuestro estudio que la edad media de los pacientes al momento en que se realiza el diagnóstico de APLV es de 81 meses.

Ver antecedentes de importancia de la población estudiada en tabla 2.

Sólo el 4.5% de los pacientes sensibilizados con PLV iniciaron la ablactación con huevo.

Ver métodos diagnósticos de APLV utilizados en nuestra población en tablas 3 – 5.

Ver manifestaciones gastrointestinales, dermatológicas y respiratorias en pacientes con APLV y en pacientes sensibilizados con PLV en tablas 6 – 8.

En cuanto a los síntomas oculares, el 21.1% de los pacientes con APLV presentaron prurito ocular y el 15.8% hiperemia conjuntival, en contraste con los pacientes únicamente sensibilizados con PLV dentro de los cuales 27.6% presentaron prurito ocular y un 25.2% hiperemia conjuntival.

Ninguno de los pacientes estudiados presentó anafilaxia como síntoma sistémico.

Ver asociación de APLV con otras enfermedades atópicas en tabla 9.

Dentro de los pacientes con diagnóstico de APLV 5 (13.2%) presentaron enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Ver sensibilización a otros alimentos en pacientes con APLV en tabla 10.

De los pacientes con Dx APLV el 39.1% presentó alergia a más de un alimento y el 39.5% presentó alergia a un alimento.

DISCUSION

La prevalencia de alergia a las proteínas de la leche de vaca en los niños que asistieron a la consulta de Alergia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con síntomas sugestivos durante el período comprendido de Enero 2010 a Enero 2013 fue de un 15.1%, en contraste con lo reportado en la literatura siendo de aproximadamente de un 2.5% en México¹⁴. Se explica esta alta prevalencia en nuestro estudio porque además de tratarse de una población seleccionada con síntomas sugestivos y ya evaluados por algún médico especialista, incluye también, a la población alérgica de nuestra institución. En países europeos como Dinamarca y Holanda se reporta una prevalencia de APLV de 2.2% y de 2.16% en la Isla de Wight¹³, siendo estas estadísticas muy similares a las de Estados Unidos de América¹⁴.

El promedio de edad en que se realizó el diagnóstico definitivo de APLV fue en la edad escolar de 6.7 años, aunque se sabe en la literatura que la APLV es la causa más común de alergia entre los 2 meses y 2 años de edad¹³. Esta diferencia en nuestro trabajo podría explicarse debido a que parte de nuestra población era referida de alguna otra institución donde ya se había llevado a cabo un abordaje de estudio inicial enviándose a la nuestra para diagnóstico confirmatorio de APLV.

Dentro de los factores de riesgo para alergia, la atopia es una de las más importantes, ya que el 66.6% de los alérgicos tienen esta condición²⁶; en nuestro estudio un 26.3% de los niños con APLV tuvieron atopia, por lo que creemos que se asocia más a la alergia respiratoria.

Nuestro estudio reporta tabaquismo pasivo en 24.3% de los niños con APLV. Se describe en la literatura que la exposición al humo del tabaco durante los primeros 2 meses de vida incrementa el riesgo de producir IgE contra alérgenos alimentarios.⁶⁹ El estudio realizado en la Isla de Wight reportó que el 43% de los niños con hipersensibilidad alimentaria (prevalencia de 2.2%-5.5%) fueron expuestos al humo del tabaco durante el primer año de vida⁷⁰.

En nuestra población casi una tercera parte los niños con APLV (31.3%) se ablactó entre los 2 y 4 meses de edad, iniciándose con frutas y verduras en un 48%, y en un 4.5% se utilizó de inicio el huevo, uno de los alimentos más alergénicos⁷¹. Se ha reportado que la introducción de alimentos sólidos antes de los 4-6 meses de edad se relaciona con el desarrollo de enfermedades atópicas⁷², por lo que la ablactación se recomienda entre los 4 y 6 meses de edad; así como también la Asociación Americana de Pediatría sugiere la introducción del huevo hasta la edad de los 2 años en niños con riesgo para desarrollar enfermedad alérgica⁷³.

Sin embargo, estos datos acerca de atopía, tabaquismo pasivo y ablactación, no fueron estadísticamente significativos en nuestro estudio.

En cuanto a los métodos diagnósticos, en nuestro estudio, se realizaron pruebas cutáneas para alfa lactoalbúmina, beta lactoglobulina y caseína, a todos los pacientes, encontrándose positiva en un 50%, 13.3% y 10.4% respectivamente, en los pacientes con APLV, sin diferencia estadísticamente significativa.

La prueba de Prick to Prick a leche fue positiva en 1/6 pacientes sensibilizados y en 4/6 pacientes con APLV. La determinación de IgE específica fue positiva en 1/7 pacientes sensibilizados y en 3/8 pacientes con APLV. La prueba de parche resultó positiva en 2/7

pacientes sensibilizados y 5/9 pacientes con APLV; siendo estas últimas tres pruebas estadísticamente significativas.

En base a la clínica, la prueba de reto oral se realizó al 15.1% de la población estudiada (38 pacientes). Teniendo el 100.0% de retos positivos, datos estadísticamente significativos. Lo que habla de acertividad.

Las pruebas diagnósticas para APLV no son definitivas, se sabe en la literatura que las pruebas cutáneas tienen una sensibilidad de 69% y especificidad de 91%; la determinación sérica de IgE específica contra las proteínas de la leche de vaca una sensibilidad de 58% y especificidad de 88-90%; la prueba de parche cuenta con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 93-95%, que en combinación con pruebas cutáneas presenta un VPP de 76% y VPN 100%. Siendo la prueba de reto oral el estándar de oro para el diagnóstico de APLV con una sensibilidad y especificidad del 95%.⁷⁴

De las pruebas cutáneas llevadas a cabo en nuestra población, la prueba de Prick a alfa lactoalbúmina fue la que mayor sensibilidad (50%) y especificidad (62.15%) presentó, seguida de la beta lactoglobulina y caseína con sensibilidad de 34.21% y 28.95%, y especificidad de 60.28% y 55.61% respectivamente. El método diagnóstico que mayor sensibilidad y especificidad presentó después del estándar de oro (la prueba de reto oral) fue la de Prick to prick a leche con una sensibilidad de 66.67% y especificidad de 99.25% (VPP 80.0%, VPN 98.52%), seguida de la IgE específica para leche con sensibilidad de 62.50% y especificidad de 85.71% (VPP 83.33%, VPN 66.67%), y prueba de parche siendo sensible en un 55.56% y específica en un 75% (VPP 71.43%, VPN 60.0%). Todos estos datos similares a lo reportado en la literatura de acuerdo a lo mencionado previamente aunque se realizó en pocos pacientes. En cuanto al método diagnóstico definitivo, la prueba de reto oral, presentó una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100.0%, descrita en la bibliografía como estándar de oro con una sensibilidad y

especificidad del 95%, esta diferencia probablemente se deba al tamaño de la muestra estudiada.

En nuestro trabajo, la sintomatología respiratoria predominó en nuestra población estudiada, en contraste con lo reportado en la literatura, donde las manifestaciones respiratorias en pacientes con APLV ocupan el tercer lugar con 20-30% posterior a la sintomatología gastrointestinal (50-60%) y dermatológica (30-70%).¹³

Por orden de frecuencia en pacientes con APLV de nuestro estudio presentaron: rinorrea (76.3%), obstrucción nasal (65.8%), prurito nasal (63.2%), tos (55.3%), estornudos (39.5%) y sibilancias (39.5%). Sin significancia estadística.

La sintomatología gastrointestinal, fue la más frecuente en pacientes con diagnóstico APLV con diferencia estadística significativa respecto a los pacientes sensibilizados a la proteína de la leche de vaca. Por orden de frecuencia los pacientes con APLV presentaron: dolor abdominal (36.8%), diarrea (31.6%), distensión abdominal (26.3%), vómito (21.1%) y sangrado de tubo digestivo (18.4%).

Como ya se había mencionado previamente, la bibliografía describe que las manifestaciones gastrointestinales son las más frecuentemente asociadas a la APLV¹³, concordando con lo encontrado en nuestro estudio.

Dentro de los síntomas dermatológicos, la xerosis fue la que con mayor frecuencia se asoció a la APLV en nuestro estudio (26.3%) en comparación con los pacientes sensibilizados a PLV, siendo un dato estadísticamente significativo; representando uno de los criterios clínicos menores para el diagnóstico de dermatitis atópica, una de las enfermedades alérgicas asociadas a la APLV⁷⁵.

En nuestro estudio se encontró que las enfermedades atópicas más fuertemente relacionadas a la alergia a las proteínas de la leche de vaca fueron: Alergia alimentaria (76.3%), rinitis alérgica (65.8%), asma (47.4%), dermatitis atópica (23%), rinoconjuntivitis

alérgica (15.8%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (13.2%); siendo la primera, estadísticamente significativa.

Clein¹ reportó que el 80% de los niños con APLV desarrollaron otras alergias alimentarias antes de alcanzar la edad de la pubertad; Jakobsson y Lindberg⁷ encontraron que el 60% de los pacientes con APLV presentaron reacciones adversas a otros alimentos, especialmente a la proteína de soya, antes de los 2 años de edad. En el estudio de Hill⁸ se reportaron reacciones adversas a la soya, huevo o borrego en un 41% de los niños con APLV demostrada por reto. En el estudio de Bishop⁴ un 75% de los niños con APLV habían desarrollado intolerancia a otros alimentos diferentes de leche, a una edad media de 8 años. Reacciones adversas especialmente al huevo, cítricos y tomate, se desarrollaron en un total de 54% de los niños con APLV antes de los 3 años de edad, en el estudio de Host y Halken². Sprikkelman⁶ por su parte, encontró que el 31% de los pacientes con APLV presentaron reacciones adversas a otros alimentos a una edad promedio de 7 años. En otro estudio, se reportó que un 67% de los niños con APLV habían desarrollado alergia al huevo y un 67% alergia al cacahuate a la edad media de 3.7 años³; siendo estos hallazgos muy similares a nuestro estudio, donde el 76.3% de los niños con APLV se sensibilizaron a otros alimentos, siendo el huevo el que con mayor frecuencia se encontró (65.5%); datos estadísticamente significativos.

Los siguientes alimentos a los que se presentó sensibilización en orden de frecuencia pero sin ser datos estadísticos significativos fueron las semillas incluyendo entre estas el cacahuate (37.9%), trigo (24.1%), maíz (24.1%), chocolate (24.1%), mariscos (17.2%), soya (10.3%), frutas (6.9%) y verduras (6.9%). Encontrándose además en nuestro trabajo, que de los pacientes con APLV el 39.1% presentó alergia a más de un alimento.

La rinitis alérgica, fue la segunda enfermedad atópica más frecuentemente asociada a la APLV en nuestra población (65.8%), que contrasta con lo reportado por

Bishop⁴ en donde sólo en un 43% de los niños con APLV desarrollaron dicha enfermedad alérgica.

En nuestro trabajo el asma se encontró en el 47.4% de los pacientes con APLV, el estudio de Hill³ reportó que el 69% de los niños con APLV demostrada por prueba de reto desarrollaron asma a una edad media de 3.7 años, y Bishop⁴ encontró que en un 40% de los niños con APLV desarrolló asma; otro estudio prospectivo controlado reportó que el 31% de los niños con APLV confirmada por reto durante los primeros 3 meses de vida, habían desarrollado asma a una edad media de 7 años⁶.

En cuanto a la dermatitis atópica, Hill³ reportó que en un 57% de los niños con APLV la habían desarrollado a la edad media de 3.7 años; lo que contrasta con el reporte de Bishop⁴ en donde el 21% la desarrollaron a los 8 años de edad, y en nuestro estudio el 23%.

El estudio de Host⁵, reportó que el 52% de los niños con APLV presentaron rinoconjuntivitis alérgica a una edad de 10 años, contrastando este hallazgo con nuestro estudio, donde únicamente la rinoconjuntivitis se presentó en un 15.8% de los niños con APLV.

CONCLUSIONES

1. La alergia a las proteínas de la leche de vaca se presenta como el inicio la marcha alérgica en el paciente pediátrico, que posteriormente desarrollarán un número elevado de pacientes, otras enfermedades como sensibilización a otros alimentos, dermatitis atópica y más tardíamente rinitis alérgica y asma.
2. Es importante llevar a cabo un diagnóstico certero y oportuno para intervenir apropiadamente en la evolución de la enfermedad y sus comorbilidades.
3. Los síntomas más frecuentes en los pacientes con APLV fueron los gastrointestinales seguidos de los respiratorios y cutáneos.
4. La sensibilización a otros alimentos en los pacientes con APLV estuvo presente en un 76.3%.
5. El huevo es el alimento más frecuentemente asociado a la APLV de manera estadísticamente significativa.
6. Las pruebas de diagnóstico por Prick to prick a leche e IgE específica para leche presentan una alta especificidad y un VPN alto, sin embargo, el reto oral es hoy por hoy el estándar de oro para el diagnóstico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Período de tiempo
Revisión de expedientes	Julio 2012-Marzo 2013
Recolección de datos y Análisis estadístico	Marzo 2013-Abril 2013
Redacción de tesis	Abril 2013-Mayo 2013

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹Clein NW. Cow's milk protein allergy in infants and children. *Int Arch Allergy* 1958;13:245-56.
- ²Host A and Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990; 45:587-96.
- ³Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1137-43.
- ⁴Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J PEDIATR* 1990; 116:862-7.
- ⁵Host A, Halken S, Jacobsen HP, Estmann A, Mortensen S, Mygil S. The natural course of cow's milk protein allergy/intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:S490.
- ⁶Sprikkelman AB. Cow's milk protein allergy or intolerance: a prospective follow-up study. Thesis. University of Groningen, The Netherlands, 1999.
- ⁷Jacobson O and Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:853-9.
- ⁸Hill DJ, Davidson GP, Cameron DJ and Barnes GL. The spectrum of cow's milk allergy in childhood. Clinical gastroenterological and immunological studies. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:847-52.
- ⁹Saps M., Lu P. and Bonilla S. Cow's Milk Allergy is a Risk Factor for the Development of FGDs in Children. *JPGN*. 2011; 52(2): 166-69.
- ¹⁰Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121(6): 1344-1350.
- ¹¹Rouassant S, Flores S, González E, Del Río B, Plascencia S, Espinoz F, et. al. Consenso de Alimentación en el Niño con Alergia Alimentaria. Asociación Mexicana de Pediatría. *Acta Paediatr Mex*, 2005; 26 (5): 270-92.
- ¹²Boyce J., Assa'ad A, Burks W, Jones S, Sampson H, Wood R, et. al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report Nutrition, 2011; (27): 253-267.
- ¹³Cervantes R, Sánchez M, Bacarreza D, Montijo E, Zárate F, Mata N., et. al. Actualidades en alergia a la proteína de la leche de vaca. *Rev.Enferm. Infecc. Paediatr*. 2007; 21 (82):52-59.
- ¹⁴Ávila L, Hidalgo E, Del Río B, Sienna J, et. al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. *Revista Alergia México*, 2005; 52(5):206-12.
- ¹⁵Tikkanen S., Kokkonen J., Juntti H and Niinimäki A. Status with children with cow's milk allergy in infancy by 10 years of age. *Acta Paediatr*, 2000; 89: 1174-80.
- ¹⁶Brill H. Clinical Review. Approach to milk protein allergy in infants. *CFP*. 2008; 54:1258-1264.
- ¹⁷Wang J. and Sampson H. Food Allergy. *JCI*. 2011; 121(3):827-835.

- ¹⁸ Sampson H. Food Allergy. Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*;1999, 103(5): 717-728.
- ¹⁹ Benhamou A, Schäppi G, Belli D and Eigenmann P. A. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly*, 2009; 139 (21-22): 300-307.
- ²⁰ Bellanti J, Sara A and Zeligs B. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93:S26-S32.
- ²¹ Fiocchi A, Schünemann H, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et. al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6): 119-1128.
- ²² Motala C. Cow's Milk Allergy in Children. *CME*, January 2011; 29, (1):30-34. www.ajol.info.
- ²³ Crittenden R and Bennet L. Cow's milk allergy: A complex disorder. *JACN*, 2005; 24 (6), 582S-591S.
- ²⁴ Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 12 (6):1331-1336.
- ²⁵ Dalmau J, Martorel A y EL Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *Ann Pediatr*, 2008; 68(3):295-300.
- ²⁶ Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V, et. al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(5):459-473.
- ²⁷ Prescott S. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003; 3: 125-33.
- ²⁸ Kirjavainen P. Aberrant composition of gut microbiot of allergic infants: a target of bifidobacterial therapy at weaning?. *Gut* 2002; 51: 51-5.
- ²⁹ Laiho K, Hoppu U, Ouwehand AC, Salminen S and Isolauri E. Probiotic: on-going research atopical individuals. *Br J Nutr*, 2002; 88 (1): S19-S27.
- ³⁰ Chin. JJC. Revisiting the "hygiene hypothesis" in gastrointestinal allergy. *Curr Opin Gastroenterol*, 2002; 18:705-10.
- ³¹ Liu AH and Murphy JR. Hygiene hypothesis: Fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 471-8.
- ³² Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003; 90(3): S81-S83.
- ³³ Sánchez M y Velasco C. Alergia a la proteína de la leche entera de vaca. *Rev Gastronhup*. 2009, 11, (9):16-25.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Conrad SC. American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*, 2000;106: 346-9.
- ³⁶ Magazzú G. and Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89(1):65-8.
- ³⁷ ESPGAN Working group. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:108-112.

- ³⁸ Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, et. al. Immunodeficiency and other clinical immunology, Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97, (3):822-827.
- ³⁹ Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A and Leshno M. The prevalence and natural course of food protein induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127, (3): 647-53.
- ⁴⁰ Beyer K, Castro R, Feidel C and Samson HA. Milk-induced urticaria is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (4):688-93.
- ⁴¹ Torres MJ, Girón MD, Corzo JL, Rodríguez F, Moreno F, Pérez E, et. al. Release of inflammatory mediators after cow's milk intake in a newborn with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *J Clin Immunol*.1996; 98(6):1120-3.
- ⁴² Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: S540-7.
- ⁴³ Vanto T., Juntunen-Backman K., Kalimo K., Klemola T., Koivikko A., Koskinen P, 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.
- ⁴⁴ Majamaa H., Moisió P., Holm K., Kautiainen H. and Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*, 1999; 54(4):436-351.
- ⁴⁵ Saarine KM, Suomalainen H. and 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.
- ⁴⁶ Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C. and Kalayci O. 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):553-560.
- ⁴⁷ Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, 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.
- ⁴⁸ Sporik RO, Hill DJ and Hosking CS. 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.
- ⁴⁹ Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 891-896.
- ⁵⁰ García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M. and Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 185-190.
- ⁵¹ García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz and Martín-Esteban M. Cow's milk specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow up of cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy*, 2004; 34(6):866-870.
- ⁵² 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.

- ⁵³ Ahlstedt S, Holmquist I, Kober A and 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.
- ⁵⁴ Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ and Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110 (2):293-297.
- ⁵⁵ De Boissieu D, Waquet JC and Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr*, 2003;142 :203-205.
- ⁵⁶ Niggemann S, Reibel S and Wahn U. The atopy match test (APT) a useful test for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis, *Allergy*, 2000; 55:281-285.
- ⁵⁷ Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et. al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(4):923-929.
- ⁵⁸ Kalach N, Soulaines P, De Boissieu D and 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.
- ⁵⁹ Soury D, Barratt G, Ah Leung S, Legrand P, Chacun H and 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.
- ⁶⁰ Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA²LEN Position Paper: Present status of the atopy patch test, *Allergy* 2006: 61: 1377-1384.
- ⁶¹ Hoffman KM, Ho DG and Sampson HA. 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.
- ⁶² Jarvinen K and Suomalainen H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002; 13(4):243-254.
- ⁶³ Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF and Van Hoffen E. 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.
- ⁶⁴ Ruitter B, Trégoat V, M'rabet L, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, 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.
- ⁶⁵ De Greef E, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G, Vandenplas Y. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *World J Pediatr*. 2012; 8(1):19-24.
- ⁶⁶ Olmos CE, Velandia S y Guerrero V. Alergia a la proteína de leche de vaca en lactantes: diagnóstico y manejo. *CCAP*, 2010, 7, (1):44-52.
- ⁶⁷ De Goicoechea E, Torres PR y Lorente T. Guía para el tratamiento de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca, *BOL PEDIATR* 2009; 49: 3-15.
- ⁶⁸ Saarinen KM, Pelkonen AS, Mäkelä MJ and Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol*, October 2005;116(4):869-75.
- ⁶⁹ Lannero E, Wickman M, Van Hage M, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172-6.
- ⁷⁰ Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence

of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-24.

⁷¹ Scherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):116-125.

⁷² Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD, Howie PW. Relation between early introduction of solid food to infants and their weight and illnesses during the first two years of life. *BMJ*. 1993;306:1572–1576.

⁷³ Greer F, Sicherer SH, Burks AW y el Comité de Nutrición y Sección de Alergia e Inmunología. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-191.

⁷⁴ Cadena-León JF, Cervantes R, Montijo-Barríos E, Hernández-Baustista V, Zárate-Mondragón F, Díaz-Madero S, et. al. Métodos diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca. Revisión cualitativa de la literatura. *Alergia e Inmunol Pediatr*. 2009; 18(3):113-120.

⁷⁵ Arenas Roberto. Atlas Dermatología. Diagnóstico y tratamiento. 2005. 3ª edición. México. McGrawHill. Págs. 76-78.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se requieren estudios con un mayor número de pacientes y prospectivos para tener sustento científico, que identifique las enfermedades atópicas que se presentan durante el curso clínico de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. El presente estudio, se limitó a un período de tiempo establecido de 3 años, a una población pequeña de pacientes que acude al Servicio de Inmunología Clínica y Alergia de nuestra institución; por lo que es deseable ampliarlo a la población abierta y contar con una muestra mucho mayor.

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas.

Características demográficas	Pacientes APLV n(%)	Pacientes sensibilizados n(%)
Masculino	19 (50)	160 (63.5)
Femenino	19 (50)	92 (36.5)
Media de edad en años (m)	9.0	10.9

Tabla 2. Antecedentes de importancia.

Antecedentes	Pacientes APLV n (%)	Pacientes sensibilizados n (%)
Vía abdominal de obtención del producto	25 (65.8)	114 (53.5)
Inicio de ablactación con frutas y verduras	12 (48)	68 (50.7)
Ablactación entre 2-4 meses	10 (31.3)	101 (52.4)
Atopia familiar	10 (26.3)	75 (35)
Tabaquismo pasivo	9 (24.3)	49 (23.7)

Tabla 3. Pruebas cutáneas con PLV.

	Pruebas cutáneas positivas			
	Pacientes APLV n = 38		Pacientes sensibilizados n = 252	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Caseína	11	28.9	95	44.4
Beta - lactoglobulina	13	34.2	85	39.7
Alfa-lactoalbúmina	19	50.0	80	37.6

Tabla 4. Métodos diagnósticos de alergia a las proteínas de la leche de vaca.*

Métodos diagnósticos	Pacientes APLV y prueba positiva		Pacientes sensibilizados y prueba positiva	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Prick to prick a leche	4	10.5	1	0.5
IgE específica a leche	5	13.2	1	0.5
Prueba de parche	5	13.2	2	0.9
Prueba de reto oral	38	100.0%	7	3.3

*P < 0.05.

Tabla 5. Métodos diagnósticos de APLV.

Métodos Dx	Pacientes APLV n (+/-)	Pacientes sensibilizados n (+/-)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Prick a alfa latoalbúmina	38 (19/19)	214 (81/133)	50.00	62.15	19.00	87.50
Prick a beta lactoglobulina	38 (13/25)	214 (85/129)	34.21	60.28	13.27	83.77
Prick a caseína	38 (11/27)	214 (95/119)	28.95	55.61	10.38	81.51
Prick to prick a leche	6 (4/2)	6 (1/5)	66.67	99.25	80.00	98.52
IgE específica a leche	8 (5/3)	7 (1/6)	62.50	85.71	83.33	66.67
Prueba de parche	9 (5/4)	7 (2/5)	55.56	75.00	71.43	60.00
Prueba de reto oral	38 (38/0)	7 (0/7)	100.00	100.00	100.00	100.00

S: Sensibilidad
E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo

Tabla 6. Pacientes con APLV y manifestaciones gastrointestinales.*

Síntomas	Pacientes APLV		Pacientes sensibilizados	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Dolor abdominal	14	36.8	7	3.3
Otros	13	34.2	8	3.7
Diarrea	12	31.6	7	3.3
Distensión abdominal	10	26.3	3	1.4
Vómito	8	21.1	1	0.5
Sangrado de tubo digestivo	7	18.4	2	0.9

* P < 0.05

Tabla 7. Pacientes con APLV y manifestaciones dermatológicas.

Síntomas	Pacientes APLV		Pacientes sensibilizados	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Xerosis*	10*	26.3*	19*	8.9*
Prurito	9	23.7	31	14.5
Pápulas	8	21.1	31	14.5
Urticaria	6	15.8	15	7
Angioedema	3	7.9	11	5.1
Otros	0	0	4	1.9

* P < 0.05

Tabla 8. Pacientes con APLV y manifestaciones respiratorias.

Síntomas	Pacientes APLV		Pacientes sensibilizados	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Rinorrea	29	76.3	170	79.4
Obstrucción nasal	25	65.8	165	77.1
Prurito nasal	24	63.2	159	74.3
Tos	21	55.3	128	59.8
Estornudos	15	39.5	116	54.2
Sibilancias	15	39.5	112	52.3
Otros	2	5.3	26	12.1

Tabla 9. Alergia a proteínas de la leche de vaca y su asociación con otras enfermedades atópicas.

Enfermedad atópica	Pacientes APLV		Pacientes sensibilizados	
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)
Alergia a otros alimentos*	29*	76.3*	27*	12.6*
Rinitis alérgica	25	65.8	160	74.8
Asma	18	47.4	138	64.5
Dermatitis atópica	9	23.7	33	15.4
Rinoconjuntivitis	6	15.8	32	15.0
Urticaria crónica	2	5.3	12	5.6
Otros	2	5.3	10	4.7
Angioedema crónico	1	2.6	8	3.7
Constipación	1	2.6	0	0
Diarrea crónica	0	0	0	0

* P < 0.05

Tabla 10. Pacientes con APLV sensibilizados a otros alimentos.

Alimentos	Frecuencia	Porcentaje (%)
Huevo*	19*	65.5*
Semillas (incluyendo cacahuete)	11	37.9
Trigo	7	24.1
Maíz	7	24.1
Chocolate	7	24.1
Mariscos	5	17.2
Soya	3	10.3
Frutas	2	6.9
Verduras	2	6.9

* P < 0.05