



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ
GARZA"

FACTORES PERINATALES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO EN
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. GRISELDA MEDRANO GUTIÉRREZ

ASESOR DE TESIS:
DRA. EDITH GONZÁLEZ AGUIRRE

No. DE REGISTRO: R-2019-3502-030

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2019





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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD**

**DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA**

**DRA. EDITH GONZÁLEZ AGUIRRE
MÉDICO ADSCRITO A SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIÁTRICA
ASESOR DE TESIS.**

**DRA. GRISELDA MEDRANO GUTIERREZ
MÉDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA**

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES PARTICIPANTES:

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Nombre: Dra. Edith González Aguirre.

Matrícula: 991413807

Adscripción: Médico no familiar adscrito al servicio de “Gastroenterología y nutrición pediátrica” de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza IMSS.

Teléfono: 57 24 59 00. Extensión: 23520

Correo electrónico: edit_glez@hotmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO:

Nombre: Dra. Griselda Medrano Gutiérrez

Matrícula: 98167587

Adscripción: Residente de la especialidad de Pediatría de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza IMSS.

Teléfono: 57 24 59 00 Extensión: 23519

Correo electrónico: gris_medrano@hotmail.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3502 con número de registro 18 CI 09 002 001 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA. CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA Viernes, 01 de febrero de 2019.

**M.E. EDITH GONZALEZ AGUIRRE
PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2019-3502-030

ATENTAMENTE

DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

ÍNDICE

1	Siglas y abreviaturas	7
2	Índice de tablas y gráficas	8
2.1	Tablas	8
2.2	Gráficas	8
3	Resumen	9
4	Introducción	11
5	Marco teórico	12
5.1	Alergia alimentaria en niños	12
5.2	Alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV)	13
5.3	Fisiopatología	14
5.4	Manifestaciones clínicas	17
5.5	Diagnóstico	18
5.6	Tratamiento	20
5.7	Pronóstico	24
5.8	Factores asociados al desarrollo de APLV	24
6	Justificación	28
7	Planteamiento del problema	29
8	Pregunta de investigación	30
9	Hipótesis	31
10	Objetivos	31
10.1	General	31
10.2	Específicos	31
11	Material y métodos	32
11.1	Tipo de estudio	32
11.2	Universo y temporalidad	32

11.3	Tamaño de la muestra	32
11.4	Sistema de muestreo	32
11.5	Criterios de inclusión	32
11.6	Criterios de exclusión	33
12	Variables	34
12.1	Operacionalización de variables	34
13	Recolección de datos y estrategia de trabajo	36
14	Instrumentos y técnicas de medición	37
15	Análisis estadístico	39
16	Aspectos éticos	40
17	Confidencialidad	40
18	Resultados	41
19	Discusión	55
20	Conclusiones	68
21	Limitantes	69
22	Bibliografía	70
ANEXOS		
1	Hoja de recolección de datos	85
2	Carta de consentimiento informado	86

1 SIGLAS Y ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo(s)
APLV	Alergia a las proteínas de la leche de vaca
DE	Desviación(es) estándar
DM1	Diabetes mellitus 1
Dr	Doctor
EAACI	Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (por sus siglas en inglés de <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i>)
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EUA	Estados Unidos de América
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad (por sus siglas en inglés de <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
Ig (-A, -E, -G, -M)	Inmunoglobulina -A, -E, -G y -M
IL	Interleucina(s)
kg	Kilogramos
m	Metros
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PLV	Proteínas de la leche de vaca
RN	Recién nacido(s)
SDG	Semanas de gestación
TGF	Factor de crecimientos transformante (por sus siglas en inglés de <i>transforming growth factor</i>)
Th (-1, -2, -3)	Células T ayudadoras (por sus siglas en inglés de <i>T helper</i>)
WAO	Organización Mundial de Alergia (por sus siglas en inglés de <i>World Allergy Organization</i>)

2 ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

2.1 Tablas

1.	Variables demográficas de los pacientes	46
2.	Estado nutricional y tipo de alimentación de los pacientes	47
3.	Antecedentes familiares de los pacientes	49
4.	Antecedentes perinatales de los pacientes	51
5.	Asociación de factores perinatales con la presencia de APLV	54
6.	Asociación de factores perinatales con APLV, ajustados a un modelo de regresión logística	54

2.2 Gráficas

1.	Género de los pacientes	46
2.	Edad de los pacientes	47
3.	Estado nutricional de los pacientes por grupo de estudio	48
4.	Alimentación actual de los pacientes por grupo	48
5.	Antecedentes familiares de alergia	49
6.	Relación con el familiar alérgico	50
7.	Edad gestacional de los pacientes	50
8.	Vía de nacimiento por grupo	52
9.	Tiempos de lactancia materna exclusiva	52
10.	Uso de antibióticos en el 3er trimestre	53
11.	Uso de antibióticos en periodo neonatal	53

3 RESUMEN

Introducción

La alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV) se define como una reacción del organismo ante tales proteínas. Las manifestaciones clínicas pueden ser gastrointestinales, dermatológicas o respiratorias. La prevalencia es hasta de 7% en población mexicana. El tratamiento es con fórmulas artificiales con diferentes grados de hidrolización, por lo que es importante generar estrategias para disminuir la incidencia. El propósito de este estudio fue buscar asociaciones entre variables perinatales y desarrollo de APLV en México.

Materiales y métodos

Estudio de casos y controles entre pacientes del Centro Médico Nacional La Raza. Con pacientes de ambos sexos, con diagnóstico (grupo 1) y sin diagnóstico de APLV (grupo 2). Las variables fueron sexo, edad-diagnóstico, vía de nacimiento, estado nutricional, historia familiar, tiempo de lactancia materna y uso de antibióticos en 3er trimestre de embarazo y en neonato.

Resultados

Se incluyeron 43 pacientes en grupo 1 y 69 en grupo 2. En el grupo 1: 49% varones, con edad al diagnóstico de 4 meses, 56% tenían antecedentes familiares alérgicos y solo el 10% de controles tenía. La edad gestacional media de los casos fue 37,5 SDG (no diferente de controles). 30% nació vía parto en casos, contra un 48% de los controles ($p < 0,01$). Ambos grupos tuvieron solo 1 mes de lactancia materna exclusiva y la frecuencia de uso de antibióticos en el embarazo fue 33% para grupo 1 y 48% para grupo 2 ($p < 0,01$) y en el neonato: 33% para grupo 1 y 39% para grupo 2 ($p < 0,05$). Se encontró que los antecedentes familiares (OR 11,18 [IC95% 4,17-30,00]) y el uso de antibiótico en tercer trimestre (OR 0,37 [0,17-0,82]), mostraron asociación significativa.

Conclusiones

La historia familiar de alergias presenta asociación positiva para el desarrollo de APLV; es menos frecuente diagnosticar APLV entre los pacientes cuyas madres estuvieron expuestas a antibióticos en el tercer trimestre. Se requieren más estudios para establecer la causalidad de estas asociaciones.

4 INTRODUCCIÓN

La alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV) se define como una reacción del organismo ante dichas proteínas, la cual puede estar mediada por mecanismos inmunes (inmunoglobulina E (IgE), no inmune o mixto y dicha reacción puede tener manifestaciones gastrointestinales, dermatológicos o respiratorias (1). La APLV es la más común de las alergias alimentarias en los lactantes y se suele presentar sensibilización a más de una de las 25 proteínas presentes en la leche de la vaca. La prevalencia de ésta enfermedad se calcula entre un 3-5% de los pacientes pediátricos, estimándose hasta en 7% en población mexicana (2).

Las manifestaciones clínicas pueden ser observadas en forma leve o grave y en ocasiones los síntomas son tan inespecíficos, que lleva a los padres a tener un largo peregrinar antes de decidir acudir al médico, haciendo para ello cambios empíricos en la alimentación y permitiendo así que el cuadro avance en severidad, llevando al menor a un mayor riesgo de complicaciones o alteración del estado nutricional.

El estándar del tratamiento para este tipo de pacientes, sigue siendo retirar la exposición al alérgeno: las proteínas de la leche de vaca (PLV). Lo anterior se logra ya eliminando estrictamente la leche de vaca o cualquier producto derivado de éste de la alimentación de la madre lactante (3), ya con fórmulas especiales que contengan otras fuentes proteicas o que hayan modificado las propiedades de las proteínas lácteas originales. Este último recurso, pese a efectivo, continúa siendo un reto para el entorno socioeconómico del paciente y para las instituciones de salud, ya que el acceso a este tipo de fórmulas es complejo por la falta de distribución y por el costo que representa su consumo. De ahí la importancia de identificar todo factor que pudiera propiciar el desarrollo de esta enfermedad, buscando en particular esos factores ambientales que nos ayuden en un futuro a crear estrategias de prevención al modificarlos y disminuir así la incidencia de APLV en nuestra población.

5 MARCO TEÓRICO

5.1 Alergia alimentaria en niños

La situación clínica resultante de una respuesta no deseada en determinados individuos tras la ingestión de alimentos o de un aditivo alimentario es un hecho ampliamente conocido y frecuente, que se puede producir en diferentes contextos, estando vigente la clasificación y la nomenclatura propuestas por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI, por sus siglas en inglés de *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) y la Organización Mundial de Alergia (WAO, por sus siglas en inglés de *World Allergy Organization*)(4)(5), quienes las definen como:

- Reacción adversa a alimentos: relación causa-efecto entre la ingestión de un alimento y una respuesta anormal (que es reproducible) y que puede deberse a fenómenos tóxicos, farmacológicos, trastornos metabólicos o una respuesta inmune específica.
- Alergia a los alimentos: reacción adversa condicionada por una respuesta inmune, tipo IgE o mediada por células, frente a antígenos alimentarios que revierte al suprimir el alimento.
- Intolerancia a alimentos: evento donde existe una relación causal entre un alimento y una respuesta del cuerpo, pero sin evidencia de una respuesta inmune.
- Sensibilización a alimentos: respuesta IgE demostrable frente a un alimento, pero que no corresponde necesariamente a manifestaciones clínicas de alergia.
- Alérgeno alimentario: componente del alimento (generalmente proteínas, aunque puede ser un hapteno) que el sistema inmune es capaz de reconocerlo y generar una respuesta ante él.

- Reactividad cruzada: reacción del sistema inmune donde un anticuerpo (Ac) reacciona frente a un alérgeno diferente al original, pero con el que comparte ciertas similitudes. Es frecuente que ocurra entre alimentos de la misma familia.
- Atopia: tendencia personal o familiar para desarrollar sensibilizaciones y producir anticuerpos IgE en respuesta a alérgenos habituales en el ambiente, generalmente proteínas.

Todos los alimentos pueden ser potencialmente alergénicos. Los alérgenos suelen ser proteínas o glicoproteínas presentes en los alimentos, tanto de origen vegetal como animal (5). En la población general, alrededor de un 20% de los individuos puede presentar en algún momento de su vida una reacción adversa por alimentos, sin que esto implique necesariamente la presencia de alergia, pues este diagnóstico se calcula que afecta a un porcentaje más bajo de la población (6).

En los niños, la alergia alimentaria es más frecuente que en los adultos, con un pico máximo a los 3 años de edad, estimándose una prevalencia del 2 al 3% en la población general (6). Numerosas proteínas alimentarias están relacionadas a la aparición de reacciones anómalas en los niños y van desarrollándose a medida que se van introduciendo los alimentos en su dieta y, dado que la leche de vaca es de las primeras proteínas exógenas en introducirse, es uno de los alimentos que produce mayor número de reacciones en la primera infancia, aunque puede no presentarse como alergia única, pues hasta casi un tercio de los pacientes con APLV presentan asociación con alergia a algún otro alimento, siendo el más frecuente el huevo(7).

5.2 Alergia a las proteínas de la leche de la vaca (APLV)

La APLV se define como una reacción inmunológica a las proteínas de la misma que pueden ser mediadas por IgE, no mediada por IgE o de un mecanismo mixto, acompañada de signos y síntomas clínicos, la gran mayoría de las veces de tipo gastrointestinal, aunque también pueden presentarse manifestaciones dermatológicas y respiratorias (1).

Se estima que la APLV mediada por IgE afecta a un 2-5% de la población infantil general y la no mediada por IgE en un 4% durante el primer año de vida, descendiendo en los años posteriores(8)(9)(10). Estas cifras aumentan, según algunos autores, hasta un 41% si consideramos la prevalencia en los pacientes diagnosticados como atópicos a los 12 meses (11).

La prevalencia de APLV en niños menores de 14 años se reportó en 2.35% en España(7) y en la población mexicana, pese a que no se han realizado estudios epidemiológicos que nos permitan conocer con certeza la prevalencia de APLV, se ha estimado que va de un 5-7%(2).

La variabilidad en las cifras epidemiológicas en los diferentes reportes de la prevalencia de APLV está dada debido a la falta de estandarización tanto en la evaluación diagnóstica como en el diseño de los diferentes estudios que se han elaborado en todo el mundo (12).

5.3 Fisiopatología

Las alergias alimentarias surgen de una compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales responsables de desviar el sistema inmunológico hacia una respuesta adversa una vez que entra en contacto con un alérgeno (5).

El complejo de la barrera mucosa en el sistema gastrointestinal consta de la mucosa, células epiteliales, uniones estrechas y lamina propia que contienen las placas de Peyer, linfocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T, con receptores para la presentación de antígenos mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA, del inglés *Human Leukocyte Antigen*) -I y HLA-II. Además cuenta con numerosas barreras químicas como pH extremos, proteasas, sales biliares e inmunoglobulina A (IgA) secretora que impiden el acceso de los antígenos al sistema inmunitario de la mucosa subyacente (13); por lo tanto, un defecto en la inmunidad de la mucosa puede predisponer a una persona a una alergia alimentaria, de ahí la importancia de que el cuerpo desarrolle y mantenga esta barrera (12).

La característica distintiva de la inmunidad de la mucosa está dada por dos fenómenos: inflamación controlada-fisiológica y la tolerancia oral, que en conjunto producen el estado de inmunosupresión. El tracto digestivo tiene una capa rica en linfocitos: la lámina, en la cual todas sus células son células de memoria activadas y por ello no causan destrucción del tejido o inflamación grave. A este fenómeno se ha denominado inflamación controlada-fisiológica (14).

La tolerancia oral es la falta de respuesta activa específica frente a los antígenos administrados vía oral. El concepto de tolerancia oral surgió del reconocimiento de que no solemos generar respuestas inmunitarias a los alimentos que comemos a pesar de que pueden ser bastante extraños para el huésped (15). La tolerancia oral se ha relacionado con las propiedades de la digestión, donde las grandes macromoléculas inmunógenas son degradadas a sustancias no inmunógenas; en el caso de las proteínas, las enzimas digestivas descomponen los polipéptidos grandes en di- y tripéptidos no inmunógenos que son demasiado pequeños para unirse al HLA en las células presentadoras de antígenos (12).

La respuesta a los antígenos que han superado la digestión completa es regulada por la tolerancia oral, sus mecanismos son complejos y dependen de la edad, genética, la naturaleza, forma y dosis del antígeno y estado de la barrera de la mucosa (16). La forma del antígeno también es crítica: una proteína que se administra en forma soluble es bastante bien tolerada, mientras que una vez que sufre alguna alteración en su estructura, ésta se puede agregar y precipitar, perdiendo así su potencial para inducir la tolerancia (15).

La administración de un antígeno a cierta dosis durante un período significativo al principio de la vida también es fundamental para la forma de la tolerancia oral que se genera; la exposición frecuente o continua a dosis relativamente bajas de cierto antígeno, generalmente produce una inducción potente de la tolerancia oral. El último factor que afecta a la inducción de la tolerancia es el estado de la barrera. Se ha especulado que la alteración de la barrera conduce a rutas alteradas de la captación de antígenos y al

fracaso del muestreo convencional de la mucosa y de las rutas reguladoras (13). En los recién nacidos, es difícil conseguir la tolerancia oral adecuada, ya que su barrera es más permeable y su sistema inmunitario inmaduro.

Los alérgenos provenientes de la dieta son captados por las células dendríticas y son presentados a las células T naive CD4 presentes en los ganglios linfáticos mesentéricos o en las placas de Peyer. En los individuos que no desarrollan alergia, estas células T se diferencian a células T reguladoras que producen interleucina (IL) -10 y/o en células T ayudadoras (Th3) que producen factor de crecimiento transformante (TGF, por sus siglas en inglés de *transforming growth factor*) - β . Estas citocinas estimulan la producción local de IgA y la expansión de células T reguladoras CD4 y CD25, así como la supresión de células CD4 efectoras (Th1), desarrollando tolerancia oral(17)(18)(19).

En contraste, en los individuos que desarrollan alergia, las células T naive se diferencian en CD4 Th2 efectoras con la subsecuente producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-12. Los niveles elevados de estas citocinas estimulan la producción de IgE y el reclutamiento y activación de mastocitos y eosinófilos con el desarrollo subsecuente de alergias alimentarias (19)(16).

La leche de vaca contiene 3 gramos de proteínas por cada 100 ml e incluye al menos 25 proteínas diferentes, las cuales pueden actuar como alérgenos; los principales son la caseína, beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina y seroalbúmina (9). Los principales alérgenos de la leche de vaca pertenecen a la fracción de caseína de las proteínas α 1-, α 2-, β -, y caseína- κ y a las proteínas del suero de leche (lactoalbúmina y β -lactoglobulina, generando a partir de ellos fenómenos alérgicos inmunes y no inmunes (20). De las PLV, hasta un 93% de los pacientes pueden presentar sensibilización a más de una de ellas, siendo la más común a la betalactoglobulina (89%), seguida de la caseína y alfa-lactoalbúmina (79% para cada una) (21). En el caso de las leches pasteurizadas, una vez que se lleva a cabo el proceso de pasteurización, se produce la agregación de algunas de las proteínas, aunque no de la caseína y esta formación de agregados cambia

la ruta de la captación de antígenos, alejándolos de los enterocitos y de su absorción en las placas de Peyer, alterando de esta manera la formación de tolerancia oral (22).

5.4 Manifestaciones clínicas

El tracto gastrointestinal es un órgano diana para el inicio de las reacciones alérgicas y también es el vehículo para liberar antígenos hacia otros órganos como piel, pulmones y sistema cardiovascular (12). Los signos y síntomas de la APLV pueden presentarse -al igual que todo tipo de alergias- en forma leve o grave y tener una presentación aguda o crónica, siendo las manifestaciones clínicas distintas si el mecanismo de la alergia es mediado por IgE, no IgE (celular) o por un mecanismo mixto(1).

Cuando se trata de un mecanismo mediado por IgE los síntomas tienden a ocurrir en cuestión de minutos tras la exposición a las PLV (12). La mayoría de los autores concuerdan en que el tiempo de latencia desde la exposición hasta el inicio de la sintomatología alérgica es relativamente corto en el grueso de los pacientes. Según se ha observado, las manifestaciones clínicas inician por lo general en los primeros 10 minutos post-ingesta de PLV (83% de los niños), llegando al 94% en los siguientes 10 minutos y completándose hasta en un 100% en la primer semana (21) (22). Los síntomas presentes en reacciones no mediadas por IgE, por lo general ocurren tras varias horas de exposición al alérgeno.

Los signos y síntomas que pueden presentarse se pueden dividir según su mecanismo básico explicativo; están aquellos síntomas mediados por IgE (reacción de hipersensibilidad) y que se presentan como respuesta a los componentes de la leche de vaca, asociados comúnmente a condiciones atópicas como eccema atópico, asma o rinitis alérgica. Los síntomas desencadenados por esta vía pueden ser gastrointestinales como regurgitación, vómitos, cólicos, diarrea, constipación, hematoquezia; manifestaciones cutáneas (como urticaria y angioedema); respiratorias (rinitis, sibilancias y estridor) o sistémicas (anemia ferropénica). La manifestación más grave que se puede presentar por este mecanismo es la anafilaxia, la cual presenta hasta en un 5% de los pacientes (23) (24)(25).

Respecto a las reacciones no mediadas por IgE y por mecanismos mixtos, las principales manifestaciones que se han documentado son gastrointestinales e incluyen: síndrome de enterocolitis inducido por leche de vaca (involucrando todo el tracto gastrointestinal), la enteropatía inducida por leche de vaca (que involucra el intestino delgado) y la proctitis inducida por leche de vaca (que involucra únicamente colon y recto) (20).

Sin tomar en cuenta el mecanismo por el cual se desarrollan los síntomas, se ha reportado que los más comunes de ellos son la urticaria (78,5%), vómitos (53%), angioedema (45,6%) y eritema de contacto (29%) (23). Sin embargo en México por el contrario se ha visto que las manifestaciones gastrointestinales son las más frecuentes (entre 95-98%) siendo la regurgitación el síntoma más común de éstos (44-45%) (25)

5.5 Diagnóstico

El inicio de la presentación de la manifestaciones suele darse tempranamente, por lo que la edad media para el diagnóstico ha sido reportada entre 3,0-6,9 meses (21)(23) (7). Sin embargo, hay que considerar en estas cifras que puede haber cierto sesgo, ya que la demora en la demanda de atención después del inicio de la sintomatología en el menor puede llegar a ser hasta de 2,2 meses (21), periodo en el cual los padres habrán intentado hacer cambios empíricos en la alimentación (ya sea por iniciativa propia o por recomendación de terceros) o bien, permitiendo que el cuadro se haya presentado con mayor intensidad. De cualquier manera, entre el 95-100% de los pacientes son diagnosticados en el primer año de vida (7).

La importancia de un diagnóstico temprano y oportuno radica en el riesgo nutricional en que se encuentra el lactante, por lo que ante un paciente con sintomatología compatible con APLV es preciso establecer el diagnóstico de certeza. Clásicamente el diagnóstico se ha basado en la historia clínica y en las pruebas de provocación con la ayuda de diferentes exámenes complementarios. Pese a ello, dependiendo del nivel de atención al que puede llegar a tener acceso el paciente, las condiciones mínimas para establecer un diagnóstico son la mejoría clínica tras la retirada de los alimentos con PLV

y la recaída tras la reintroducción de los mismos, aunque en ocasiones habrá que realizar un diagnóstico diferencial entre los distintos cuadros clínicos similares y que se basará en la relación entre los síntomas y la introducción-retirada del alimento implicado en la dieta. Si al retirar la exposición del paciente a las PLV se observa mejoría clínica de la sintomatología, se considera suficiente evidencia para realizar el diagnóstico inicial sin llegar a ser necesaria la realización de la prueba de provocación (21).

La historia clínica realizada en forma exhaustiva y detallada continúa siendo una herramienta fundamental en el diagnóstico; con ella se busca establecer la relación entre los signos y síntomas, la dieta y los antecedentes personales y familiares positivos para atopia, al igual que el resto de los factores de riesgo. Debe hacerse una valoración nutricional individualizada con el fin de corregir cualquier deficiencia previa y dicha evaluación incluye el conocimiento exhaustivo de la dieta, ya que si es un lactante que sólo recibe una fórmula láctea habrá que saber el volumen que habitualmente ingiere, con base en lo cual nos valdremos para calcular los aportes de las fórmulas de sustitución. En lactantes que reciben ya alimentación complementaria y en niños mayores debe realizarse un recuerdo dietético que sirve para conocer si previamente la dieta era equilibrada o hay que sospechar que fuera deficitaria en determinados nutrientes (12). La exploración física va dirigida a detectar estigmas de enfermedad atópica y a la evaluación del desarrollo y curva pondoestatural para establecer la situación nutricional del niño.

Entre los paraclínicos que puede ser de utilidad se encuentran: la determinación de IgE, determinación de IgE específica circulante, pruebas cutáneas de lectura rápida (Prick test), Epicutaneos (Patch test), pruebas de provocación controlada, endoscopia digestiva con toma de biopsias, determinación de anticuerpos de clase inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG), determinación de inmunocomplejos, transformación linfoblástica, test de activación de basófilos, inhibición de la migración leucocitaria, patrones de citoquinas, marcadores de activación eosinofílica o la técnica de análisis en micromatrices de los alérgenos(10).

La prueba de reto oral, usualmente es utilizada para la monitorización de la terapéutica empleada en el tratamiento de desensibilización o para evaluar la tolerancia oral a un alimento dado, y es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de la alergia alimentaria. La prueba termina cuando se observan reacciones clínicas específicas secundarias a la ingesta o si el paciente consume todas las dosis del alimento indicado, en incrementos logarítmicos, sin presentar ninguna reacción. Para algunas manifestaciones clínicas como enteropatías inducidas por alimentos, la biopsia y la endoscopia son generalmente requeridas para definir el diagnóstico (26).

5.6 Tratamiento

El tratamiento de cualquier alergia alimentaria inicia con dieta de eliminación del alimento sospechoso y de aquellos con reacción cruzada. La exclusión del alérgeno debe ser absoluta e incluir cualquier preparado alimenticio que pueda contenerlo aunque sea en mínimas cantidades. La dieta debe ser estricta pero debe cumplir las normas habituales de la alimentación en el niño y debe garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados.

En el caso de los niños con APLV, aquellos que son alimentados con leche materna pueden seguir siendo amamantados siempre y cuando la madre realice dieta de eliminación de leche de vaca, de sus derivados y de otros alimentos que pudieran estar implicados; no se recomienda utilizar como alternativa la leche de otros mamíferos como cabra u oveja, por la existencia de reactividad cruzada al provenir de animales de la misma línea filogenética que la vaca (27).

Para aquellos lactantes que requieran una fórmula especial, se valorará la edad del paciente, el nivel de sensibilización a las PLV, si ha presentado manifestaciones clínicas severas como anafilaxia y su estado nutricional. Actualmente se cuenta con fórmulas alternativas especiales en las cuales se sustituyen las PLV por otras fuentes proteicas, ya sea con proteínas de origen vegetal, o bien, modificando las propiedades de la proteína láctea original.

Para poder determinar que una fórmula es una buena opción para un paciente, debe reunir las siguientes características:

- No presentar reactividad cruzada con las PLV
- Ausencia completa de las PLV intactas
- No alergenicidad
- Antigenicidad normal
- Ser nutricionalmente adecuadas

Se dispone de varios tipos de fórmulas según las posibilidades de sustitución:

- Fuente proteica alternativa, como fórmula de soya
- Fuente proteica modificada, como fórmulas hidrolizadas
- Dietas elementales

El objetivo de administrar una fórmula especial en un lactante, sola o junto a una dieta con eliminación de determinados alimentos a partir de la introducción de la alimentación complementaria, es evitar la aparición de los síntomas que desencadenan una reacción alérgica y, al mismo tiempo, nutrir al paciente. Estos objetivos son teóricamente más fáciles en lactantes que toman exclusivamente fórmulas especiales, puesto que de las que se dispone actualmente cumplen los requisitos nutricionales. Sin embargo, por su mal sabor a veces la ingesta total es baja, lo cual puede suponer una deficiencia global de calorías, proteínas y micronutrientes (12)(28).

Por otra parte, en lactantes con sintomatología digestiva puede haber malabsorción de determinados nutrientes. De hecho, se siguen presentando problemas nutricionales en niños que reciben fórmulas especiales, los cuales pueden ser muy diversos y potencialmente graves (como desequilibrios en el aminograma sanguíneo cuyas posibles repercusiones se desconocen) o enlentecimiento del crecimiento, malnutrición proteica, alcalosis o acidosis metabólica con repercusión clínica y deficiencias múltiples de

vitaminas y minerales. Cabe destacar que no se conocen los posibles efectos a largo plazo relacionados con las fórmulas especiales, por ejemplo la de soya (1)(29).

En las fórmulas con proteínas de soya, la materia prima es el aislado proteico de soya tratado con calor y adicionado con L-metionina, L-carnitina y taurina; la grasa proviene de aceites vegetales y el aporte hidrocarbonado es a base de polímeros de glucosa y almidón. Aunque no se ha demostrado reactividad cruzada con las PLV, si se conoce que un número importante de niños con APLV no tolera la soya (30). Estas fórmulas pueden utilizarse en todas las manifestaciones de APLV, excepto en las gastrointestinales del lactante. Es prudente no utilizarlas en los 6 primeros meses dado que los mecanismos de defensa de la barrera intestinal dependen de la edad y pasado este tiempo si los síntomas digestivos han desaparecido pudieran ser una alternativa a las formulas hidrolizadas; sin embargo nutricionalmente presenta algunos inconvenientes como el alto contenido de fitatos y otros compuestos que disminuyen la biodisponibilidad de algunos elementos como zinc, calcio, magnesio, hierro, yodo y cobre. También son formulas ricas en aluminio y manganeso que pueden disminuir la mineralización ósea y puede llegar a la posibilidad de toxicidad de sistema nervioso central (29)(30).

Las fórmulas hidrolizadas se obtienen mediante diferentes técnicas como calor, hidrólisis enzimática, ultrafiltración, etcétera y su finalidad es disminuir la alergenicidad y antigenicidad de las proteínas y mejorar su digestión y absorción. La fuente proteica puede proceder de proteínas lácteas (caseína, proteínas séricas o ambas) o de otra fuente proteica no láctea. En función del grado de hidrólisis se dividen en dietas semielementales, fórmulas de alto grado de hidrólisis (o extensamente hidrolizadas) y fórmulas de bajo grado de hidrólisis (o parcialmente hidrolizadas). Las dietas semielementales y las fórmulas extensamente hidrolizadas contienen proteínas muy hidrolizadas, de forma que 85-100% de los péptidos tienen pesos moleculares inferiores a 5000 daltons. Éstas se consideran fórmulas adecuadas en el tratamiento de todas las manifestaciones de APLV.

Las fórmulas parcialmente hidrolizadas tienen un grado de hidrólisis menor, por lo que quedan péptidos de peso molecular elevado. Están contraindicadas como tratamiento primario y su eficacia en la prevención de APLV es controvertida, sin embargo se ha utilizado en situaciones clínicas relacionadas con la APLV como dermatitis atópica leve a moderada (30). Las dietas elementales son fórmulas a base de L-aminoácidos, polímeros de glucosa, triglicéridos de cadena media y aceites vegetales, cuya capacidad sensibilizante es teóricamente nula y están indicadas en pacientes en los que hayan fracasado las formulas anteriores o en aquellos altamente sensibilizados y/o que presentan malnutrición grave.

Al iniciar la alimentación complementaria se debe llevar un control estricto con introducción progresiva de los nuevos alimentos de acuerdo al calendario utilizado en los lactantes sanos. Al evitar la leche de vaca en la dieta de un niño a menudo se pierden alimentos con alto contenido calórico como el queso, la mantequilla y el yogurt. Como parte de la educación, los padres deben reconocer que hay diferentes nombres en los productos que contienen leche de vaca y que pueden incluir caseína (sólidos de leche, suero de leche), lactoglobulina (leche evaporada o condensada) o bien, ser elaborados en fábricas donde se procesan alimentos que contienen leche de vaca, por lo que pueden contener trazas de estas proteínas (1)(12).

En la APLV mediada por IgE se puede inducir tolerancia específica mediante la administración oral del alimento, empezando por dosis muy bajas que se incrementan progresivamente hasta la cantidad equivalente a una toma habitual seguida de su administración diaria de mantenimiento; esta técnica terapéutica podría considerarse como una inmunoterapia oral. Actualmente no hay directrices acordadas sobre la manera de reintroducir PLV en la dieta de un niño; lo que se sugiere es comenzar con la introducción de alimentos altamente procesados que tienen solamente pequeñas cantidades de leche de vaca por ejemplo, galletas o pan; estos se consumen por varios días en forma continua con la finalidad de detectar la presencia de signos o síntomas relacionados con su ingesta, posteriormente se permite ingerir cantidades más grandes

de PLV pero menos modificada, por ejemplo el queso y después yogur. Para reintroducir la leche de vaca, inicialmente se mezclara con fórmula en proporciones crecientes cada semana 25% de leche de vaca con 75% de fórmula, posteriormente 50% y 75% de leche de vaca (29).

5.7 Pronóstico

Entre el 25-50% de los pacientes alérgicos a las PLV desarrollan tolerancia antes del año de evolución; 50-75% antes de los dos años y hasta antes de los 3 años, un 85%, sin que se lograra identificar algún factor asociado o protector para dicha tolerancia (7) (31). A partir de ese momento, los pacientes que continúan con alguna manifestación alérgica a la leche de vaca tienen una mayor dificultad para lograr la tolerancia, pues para los 10 años apenas el 93% de los pacientes toleran al menos pequeñas cantidades de leche(32) y hasta un 44% persisten con algún grado de APLV(23).

La evolución de las reacciones no mediadas por IgE es la obtención de la tolerancia mas precoz que en los cuadros mediados por IgE (23). Los pacientes con historia de alergia a las proteínas de la leche mediada por IgE tienen un riesgo aumentado de desarrollar otras enfermedades atópicas como dermatitis atópica, rinoconjuntivitis y asma, pues se ha visto que hasta un 30, 35 y 52% de los pacientes respectivamente, llegan a presentar éstas enfermedades al darles un seguimiento(23).

5.8 Factores asociados al desarrollo de APLV

En referencia a la APLV se han podido establecer asociaciones con algunos factores que pudieran ser predisponentes, sin encontrar una causa única desencadenante. Dichos factores podríamos dividirlos entre factores no modificables (como los antecedentes heredo-familiares de atopia o alergias, predisposición genética, el sexo o la edad gestacional) y modificables (como los patrones de alimentación, la exposición temprana a PLV, la dieta de la madre lactante, la vía de nacimiento, el uso de antibióticos en el tercer trimestre o el periodo neonatal, etcétera).

Al igual que muchas otras enfermedades donde se involucra al sistema inmune, la carga genética parecería tener una importancia fundamental para el desarrollo de la APLV. La asociación de la enfermedad con antecedentes heredo-familiares de atopia o de alergias se ha establecido con una influencia de entre el 20-33% para familiares de primero (papá/mamá) o segundo (hermanos) grado, siendo el más comúnmente afectado el padre (41%), luego alguno de los hermanos (23%) y finalmente la madre (22%) y solo un 9% presentan antecedentes por ambos padres (21)(7). Sin embargo hay reportes en los que la historia de padres con atopia no representa una diferencia entre niños con APLV y niños sanos (22), por lo que sigue sin quedar clara la relación que pudiera tener.

A favor de la teoría de que los padres pueden heredar una predisposición a la APLV, hay evidencia donde se ha demostrado que las madres con algún tipo de alergia pueden transferir especies de *B. adolescentis* anormales a sus hijos con mayor frecuencia que madres sanas (33), lo que lleva a un desarrollo aberrante de la microbiota y esto predispone hacia enfermedades alérgicas (11). Además, aunque todavía no se han identificado los “genes de la alergia”, se acepta que existe un polimorfismo genético en la región promotora de los CD4 y se ha encontrado un aumento de determinados alelos del HLA en los pacientes atópicos (4). También se ha visto que en sujetos genéticamente predispuestos, la tolerancia oral no se desarrolla correctamente o se altera una vez establecida (23).

La influencia del sexo en el menor como factor predisponente no modificable para el desarrollo de APLV aún no está del todo claro. Hay pocos estudios que han reportado el hallazgo del sexo masculino como predisponente con una significancia estadística, siendo uno de ellos una cohorte que lo reporta con un Odds Ratio (OR) de 1,806 (95% IC 1,027-3,175, $p=0,0406$) (22) y aunque en muchos otros estudios, se ha visto la tendencia de un mayor porcentaje de pacientes enfermos masculinos, no se presenta como diferencia estadísticamente significativa (21)(7)(34).

Dentro de los factores de riesgo modificables, los patrones de alimentación del recién nacido han sido bastante estudiados, reportando diferencias en el tipo de alimentación

(exclusividad de lactancia materna, lactancia artificial o lactancia mixta) entre los pacientes con APLV. De los infantes enfermos, entre el 56-90% se referían alimentados con lactancia materna exclusiva, 8% (y algunos reportes hasta 44%) tuvieron lactancia mixta y únicamente el 2% fueron alimentados por lactancia artificial desde el nacimiento (21) (7). Una interpretación errónea de estos datos sería pensar que el uso de lactancia materna exclusiva es un factor de riesgo para el desarrollo de APLV, sin embargo la evidencia apunta más a la conclusión que la exposición temprana de PLV en los neonatos, pudiera hacer de factor de protección para evitar la alergia en un futuro, ya que la leche materna aporta una mínima carga de alérgenos, lo que disminuye la sensibilización (35).

Esto lo reafirmó Katz, quien encontró que en una comparación entre la población judía y la población musulmana, éstos últimos tienen un menor apego a la lactancia materna exclusiva (solo 28,3%, comparado con un 57,5% de las madres judías), introduciendo las fórmulas artificiales desde la primer semana de vida de sus hijos; sin embargo, la incidencia de APLV mediadas por IgE en población judía, fue significativamente mayor que entre la población musulmana, al parecer debido a la sensibilización por la exposición temprana de las proteínas en cuestión. Este mismo estudio arrojó que la exposición tardía (posterior a los primeros 15 días de vida de los neonatos) a las PLV representa un factor de riesgo para el desarrollo de la APLV, con un OR 19,3 (95% IC 6,0-62,09, $p < 0,001$) existiendo una incidencia significativamente mayor cuando la primera exposición es entre los 105-194 días de vida (22).

Pese a la evidencia actual, no se han establecido cifras de la cantidad o la duración en que sería necesario exponer al neonato a las PLV, pues se ha visto que la ingesta de pequeñas tomas intermitentes de fórmulas que contienen PLV en los primeros días de vida o durante la lactancia materna, se considera un factor de riesgo para la aparición de la APLV mediada por IgE, a diferencia de la tolerancia que se puede desarrollar por la administración continuada de estas (7). La restricción total en la ingesta de los alimentos más alérgicos -incluyendo la leche- por parte de la madre durante la lactancia y en el

niño durante el primer año de vida, ha mostrado que solo previene la aparición de alergias mientras existe dicha dieta restrictiva, sin que esto proteja contra la aparición de la enfermedad más adelante al retomar la dieta completa (27).

La asociación entre el nacimiento vía cesárea con alergias, es mayor en pacientes con historial familiar de alergias, pero el solo hecho de haber nacido por vía cesárea ya trae *per se* un riesgo de desarrollarlas; esto se puede explicar en parte ya que la cesárea conlleva a una menor exposición de la flora vaginal(36) y a una mayor exposición a bacterias del medio hospitalario, incluyendo *C. difficile* (37)(38), lo que disminuye la formación de microbiota normal en el intestino del neonato y le genera una menor protección(39). En México el índice de cesáreas en medio privado se ha reportado en 69,8%, mientras que en el sector salud es de 38,9%(40). Pese a estos datos, ha habido reportes en los que, de los pacientes diagnosticados con APLV, de 7179% procedían de haber nacido por parto eutócico (21) (7), por lo que no se ha establecido de manera concluyente una u otra vía de nacimiento como factor de riesgo.

Hay evidencia de que la exposición a antibióticos en el neonato o durante el tercer trimestre, podría influir y estar relacionado en el desarrollo de APLV. El uso de antibióticos durante las primeras 6 semanas de vida predispone a la formación de una mayor proporción significativa de enterobacterias; mientras que los hijos de las madres que recibieron antibiótico en el periodo perinatal o durante la lactancia, tuvieron un menor promedio de presencia de *Bacteroides* y del grupo *Antopobium* (38), ambas afirmaciones van dirigidas hacia el hecho de que esto altera la flora intestinal del menor y por ello, genera predisposición a una mala tolerancia hacia las PLV.

También se ha referido que una higiene excesiva o el uso frecuente de antibióticos inducirían una disminución de las Th1 en beneficio de las Th2, aumentando la incidencia de reacciones alérgicas. Se postula que las infecciones se asocian a mayor producción de interleucina 12 (IL-12) e interferón γ , que no solo promueve un desbalance a favor de la respuesta Th1 sino que también suprime la respuesta Th2 (4).

6 JUSTIFICACIÓN

Se ha visto que con el paso de los años, las enfermedades alérgicas son un motivo de consulta cada vez más frecuente en la atención médica tanto de primer contacto como de especialista, pues es un fenómeno en notable crecimiento. La APLV es una enfermedad que presenta una prevalencia relativamente baja entre la población en comparación con algunas otras enfermedades, sin embargo sigue siendo la alergia alimentaria más común en la población pediátrica y la ansiedad que genera en los padres y los médicos al tratar con un paciente alérgico lleva a tomar medidas poco favorables a veces para el menor. Además de esto, el costo que representa para las familias o las instituciones de salud el proveer de fórmulas especiales que suplan los requerimientos proteico-calóricos y de micronutrientes en el lactante, hace que la ampliación del conocimiento de esta patología tome una mayor preponderancia. Existen diversas hipótesis para explicar el aumento en la incidencia de éstas, especialmente de la APLV, sin embargo aún continúan siendo motivos de controversia. La importancia de conocer los factores asociados al desarrollo de la APLV en nuestra población mexicana es para abrir la perspectiva de crear estrategias enfocadas principalmente en aquellos factores ambientales involucrados, ya que a diferencia de los genéticos, son prevenibles y modificables.

7 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La APLV es una de las alergias alimentarias más comunes en los pacientes pediátricos y, pese a no tener una explicación clara, la incidencia de esta patología está en aumento. Actualmente es complejo definir la prevalencia exacta de las alergias alimentarias, particularmente a las PLV, ya que existe una amplia heterogeneidad en la presentación clínica y en los criterios diagnósticos, pues aún falta establecer un método estandarizado, práctico, económico y reproducible para el diagnóstico certero de esta patología. Manifestaciones clínicas como la regurgitación, el vómito, la distensión y la irritabilidad en el paciente pediátrico, generan angustia tanto en la familia como en el médico, detonando en un cambio continuo de fórmulas donde los profesionales muchas veces no participamos en la decisión. Las complicaciones que conlleva una falta de atención en esta entidad, como los cuadros de malabsorción, pueden derivar en desnutrición, alteración en el crecimiento y la función orgánica de los menores y, visto desde el punto de vista socioeconómico, un gran problema para el entorno familiar e institucional. Pese a ello, actualmente existen guías y opiniones de expertos en las que se describe el tratamiento para el paciente con APLV; sin embargo existe muy poca información respecto a su prevención. Entre los factores ambientales que han podido asociarse al desarrollo de APLV se han descrito los causantes de una alteración en la formación de la flora intestinal normal, pero es importante continuar en la búsqueda de elementos propios de cada población involucrados ya que, a diferencia de los factores genéticos, pueden ser modificables. Lo anterior nos lleva a la siguiente pregunta de investigación:

8 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre factores perinatales y el desarrollo de APLV en población mexicana?

9 HIPÓTESIS

Algunos factores perinatales están asociados con el desarrollo de APLV.

10 OBJETIVOS

10.1 General:

Evaluar la probable asociación entre factores perinatales y el desarrollo de APLV en población mexicana del centro del país.

10.2 Específicos

- Evaluar la asociación entre elementos demográficos (como sexo, edad gestacional, vía de nacimiento) con el desarrollo de APLV.
- Evaluar la asociación del estado nutricional con el desarrollo de APLV.
- Evaluar la asociación entre antecedentes familiares de alergias y el desarrollo de APLV.
- Evaluar la asociación entre las prácticas de alimentación (tiempo de lactancia materna exclusiva, uso de fórmulas artificiales) y el desarrollo de la APLV.
- Evaluar la asociación del uso de antibióticos (en el tercer trimestre y en el neonato) con el desarrollo de APLV.

11 MATERIAL Y MÉTODOS

11.1 Tipo de estudio

Estudio transversal analítico

11.2 Universo y temporalidad

Se captaron aquellos pacientes con diagnóstico de APLV atendidos por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, de Diciembre/2017 a Diciembre/2018.

11.3 Tamaño de la muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estudios de casos y controles para detectar un OR significativamente diferente a 1.

El factor de asociación que se tomó en cuenta es la exposición de los neonatos a las PLV, ya que según la bibliografía ha mostrado una significativa relación como factor protector ante el desarrollo a la APLV. Se toma como base la probabilidad de exposición entre los casos (p_1) de 50%(22) y la probabilidad de exposición entre los controles (p_2) de 14%(40), con un OR a detectar de 2, un nivel de seguridad de 95% (α bilateral=0,05) y una potencia de 80% ($\beta=0,20$), con un doble de controles por cada caso. Con esta fórmula se calculó la siguiente n:

Casos: 20

Controles: 40

11.4 Sistema de muestreo

No probabilístico, de casos consecutivos.

11.5 Criterios de inclusión

Grupo I (Casos)

- Pacientes del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de APLV, menores de 2 años al momento del diagnóstico
- Pacientes de ambos sexos.

Grupo II (Controles)

- Pacientes que acudieron al servicio de consulta externa de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza por otro motivo (hepatopatía, pólipos, etc.) sin diagnóstico de APLV y ningún otro tipo de alergia, menores de 2 años
- Pacientes de ambos sexos.

11.6 Criterios de exclusión

Para ambos grupos:

- Pacientes que no contaban con el expediente completo para obtener los datos requeridos por el estudio y no pudieron recolectarse los datos por entrevista con los padres.

12 VARIABLES

- **Variables dependientes:** Diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de la vaca.
- **Variables independientes:** Sexo, edad, edad gestacional, vía de nacimiento, estado nutricional, antecedentes familiares de alergias, relación con familiar alérgico, tipo de lactancia, tiempo de lactancia materna exclusiva y uso de antibióticos en el embarazo y en el neonato.

12.1 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo y escala	Unidad de medición	Definición operacional
Sexo	Género del paciente	Cualitativa nominal	--	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Edad del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Meses	Edad en meses
Edad de gestación	Semanas de gestación	Cuantitativa continua	Semanas	Edad de gestación en semanas
Vía de nacimiento	Tipo de nacimiento	Cualitativa nominal	--	1. Parto eutócico 2. Cesárea
Estado de nutrición	Estado de nutrición del paciente con base en la talla/edad: -2.0 a +2.0 DE = normopeso <-2.0 a -2.9 DE = desnutrición moderada ≤3 DE = desnutrición severa	Cualitativa ordinal	–	0. Normopeso 1. Desnutrición moderada 2. Desnutrición severa
Antecedentes familiares de alergia	Antecedentes de atopia o alergias en familiares de primer grado	Cualitativa nominal	–	0. No 1. Si
Familiar alérgico	Relación del familiar con alergia	Cualitativa nominal	–	1. Padre 2. Madre 3. Ambos padres 4. Hermano
Lactancia	Tipo de lactancia actual.	Cualitativa nominal	–	1. Seno materno exclusivo

				2. Fórmula exclusiva 3. Mixta
Lactancia materna exclusiva	Tiempo en que tuvo lactancia materna exclusiva hasta antes del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Meses	Meses al seno materno exclusiva
Antibióticos en la madre	Uso de antibióticos durante el tercer trimestre de embarazo	Cualitativa nominal	–	0. No 1. Si
Antibióticos en el neonato	Uso de antibióticos en el primer mes de vida	Cualitativa nominal	--	0. No 1. Si

13 RECOLECCIÓN DE DATOS Y ESTRATEGIA DE TRABAJO

- Los pacientes del grupo de casos fueron seleccionados de la consulta externa, el servicio de hospitalización y urgencias del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza; los pacientes del grupo control se seleccionaron solo del servicio de consulta externa.
- Ingresaron al estudio los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Al seleccionar al paciente se revisó el expediente donde se recolectaron los datos requeridos al momento del diagnóstico y, de faltar algún dato, se realizó una entrevista con el padre o tutor con el cual completamos la información. De no contar con la información completa, el paciente no se incluyó en el estudio.
- Los datos fueron recolectados en el formato específico (Anexo 1) para tal fin y después de vaciaron a la base de datos diseñada para el estudio.

14 INSTRUMENTOS Y TÉCNICAS DE MEDICIÓN

- Diagnóstico de APLV: se consideró a todo paciente al que se le había realizado diagnóstico de APLV por el servicio.
- Los datos demográficos (sexo y edad) y antecedentes perinatales (edad gestacional y vía de nacimiento) se buscaron en el expediente clínico.
- Se recolectó del expediente clínico la talla y peso y con base en ellos se revisó la puntuación Z correspondiente para la talla para la edad y se estableció un diagnóstico nutricional:
 - Normopeso: si la puntuación $Z \leq 2$ DE y ≥ -2 DE
 - Desnutrición moderada: si la puntuación $Z < -2$ DE y > -3 DE
 - Desnutrición severa: si la puntuación $Z \leq -3$ DE
- Los antecedentes familiares se recolectaron del expediente clínico en caso de que estuvieran presentes, o bien, durante el interrogatorio al padre o tutor. Se consideraron antecedentes únicamente para familiares de primer grado (madre, padre) o de segundo grado (hermanos).
- Se revisó en el expediente o se preguntó al padre o tutor durante la entrevista el tipo de lactancia con la que fue alimentado al paciente, según los siguientes criterios:
 - Lactancia materna exclusiva: alimentación del lactante a base únicamente de leche materna, sin ningún otro aporte de líquidos o sólidos a excepción de soluciones de rehidratación o medicamentos en los casos que así lo ameritaron (41). Se recabó el tiempo durante el cual fue alimentado de esta manera previo al diagnóstico.
 - Lactancia exclusiva por fórmula: alimentación por fórmulas lácteas sin aporte del seno materno.

- Lactancia mixta: combinación de uso de fórmulas lácteas y seno materno.
- Se consideró uso de antibióticos por la madre si fue durante el tercer trimestre y se evaluó el uso de los mismos en el paciente durante su primer mes de vida. Estos datos se recolectaron durante la revisión del expediente o bien, durante la entrevista con el padre o tutor.

15 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez obtenidos los datos, el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS v.24.0, tomando como significativo todo aquel resultado con un nivel de confianza de 95% y un valor de $p < 0.05$. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial. Para el análisis descriptivo se utilizó la media aritmética \pm desviación estándar (DE) para variables cuantitativas con distribución normal y mediana (con percentil 25-75) para variables cuantitativas con distribución no normal. En el caso de las variables cualitativas se presentan como frecuencias y/o porcentajes.

Para el análisis inferencial se realizó primeramente la prueba Kolmogorov-Smirnov para comprobar que las variables a estudiar presentaran una distribución normal. Aquellas variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con pruebas paramétricas (como t de Student), mientras que para aquellas variables cuantitativas que presentaron una distribución no normal se analizaron con pruebas no paramétricas (U de Mann-Withney). Para evaluar la asociación entre variables cualitativas, se utilizará la prueba de ji-cuadrada y tablas de contingencia 2x2. Se llevó a cabo un modelo de regresión logística para evaluar la posible presencia de factores intervinientes en los resultados presentados, en los que se incluyó vía de nacimiento, antecedentes familiares, uso de antibióticos en el embarazo y uso de antibióticos en el neonato.

16 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó de acuerdo a las normas y principio éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki, adaptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en Junio de 1964 y ratificada en Seúl, Corea del Sur en Octubre de 2008 y modificada en 2012, así como de acuerdo al Código de Nuremberg.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasificó -por sus características como un estudio sin riesgo. No requiriendo carta de consentimiento informado ya que los datos se tomaron de los expedientes clínicos y solamente el asentimiento de los padres o tutores para contestar el cuestionario.

El proyecto se sometió para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad en que se realizó.

17 CONFIDENCIALIDAD

Los datos obtenidos de cada uno de las participantes, se utilizaron única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y que los datos respecto a su privacidad serán tratados en una forma confidencial.

18 RESULTADOS

Se revisaron un total de 112 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección, captados de la consulta externa del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza: 43 para el grupo de casos (pacientes pediátricos con diagnóstico de APLV) y 69 para el grupo de controles (pacientes pediátricos sin antecedentes de APLV). En la tabla 1 podemos ver la relación de variables demográficas y clínicas.

- **Variables demográficas**

En el grupo de controles sanos se observa una mayor proporción de hombres con respecto a las mujeres de ese mismo grupo ($p=0,022$), mientras que en el grupo de casos la proporción entre sexos es prácticamente la misma ($p=0,879$). Entre ambos grupos, únicamente el número de niños sanos (44) comparados a los del grupo de APLV (21) fue significativamente mayor ($p=0,004$); no así para las niñas (25 sanas vs 22 con APLV, $p=0,662$). (Gráfica 1.)

La edad de los pacientes al momento de recolectar los datos presentó una media de $9,8 \pm 7,0$ meses para los pacientes con APLV (casos) y $10,3 \pm 7,4$ para el grupo control, sin que tuvieran una diferencia significativa ($p=0,727$) entre ellos, lo que establece que toda la población estudiada tiene una edad estadísticamente similar; la edad al momento del diagnóstico de los pacientes con APLV fue de 4 (2 – 8) meses. (Gráfica 2)

- **Variables nutricionales**

La mayoría de los pacientes del grupo de casos (79%) presentaron un estado nutricional adecuado en normopeso y únicamente 21% presentaron algún grado de desnutrición. Por otro lado en el grupo de controles observamos que solo la mitad de los pacientes se encuentran en normopeso, 26% de pacientes en desnutrición moderada y 22% en desnutrición severa. (Gráfica 3.)

Respecto al tipo de lactancia que reciben los pacientes, en la población total se observó que la mayoría significativa (62,5%) reciben fórmula artificial exclusiva y solo el 8% son alimentados al seno materno exclusivo (diferencia significativa, $p < 0,001$) (datos no presentados en la tabla). Una vez segmentada la población, el porcentaje de pacientes al seno materno baja al 5% en los casos, siendo en su mayoría alimentados por fórmula láctea artificial exclusiva (77%) (significativo comparado con seno materno o alimentación mixta). En el grupo de controles el 10% reciben seno materno exclusivo (sin diferencia con el grupo de casos), 54% son alimentados por fórmula artificial y 36% de manera mixta (sin diferencia significativa entre estos dos últimos). El porcentaje de pacientes con alimentación mixta en el grupo de controles, es significativamente mayor al grupo de casos ($p < 0,01$). (Gráfica 4)

- **Variables por antecedentes familiares**

En la tabla 2 se observan las frecuencias y porcentajes de los pacientes que cuentan con antecedentes familiares de alergia o atopia, así como el grado de relación del familiar: primero (mamá/papá) o segundo grado (hermanos).

Pese a que la mayoría de pacientes tenía antecedentes familiares en el grupo de casos, esto no fue significativo en comparación con los que no la tenía dentro de ese mismo grupo ($p = 0,446$); sin embargo el porcentaje de los que si tenían algún familiar en el grupo de casos, es significativamente mayor comparado con el % del grupo control ($p = 0,002$). (Gráfica 5.) En el grupo de casos, el familiar con alergia fue el padre en 17%, la madre en 42% (ambos en 8%) y alguno o varios de los hermanos en 33%. (Gráfica 6.)

- **Antecedentes personales de los pacientes**

Dentro de las variables que se evaluaron en los pacientes (tanto casos como controles) se encuentran la edad gestacional al nacimiento, la vía de nacimiento, el tiempo de lactancia exclusiva y el uso de antibióticos durante el tercer trimestre de

embarazo o bien durante el primer mes de vida del neonato. En la tabla 3 podemos ver la relación de cada una de las anteriores variables.

La edad gestacional de la población general se encontraba correspondiente a embarazo de término, al igual que entre los grupos, no encontrando diferencia de edades gestacionales entre ambos grupos. (Gráfica 7.)

De la población total estudiada, el 59% fueron obtenidos vía cesárea, sin que este porcentaje fuera significativo en comparación con los nacidos por parto. En el grupo control tampoco hubo diferencia significativa entre los nacidos por cesárea o por parto, aunque en el grupo de casos si se vio una proporción significativamente mayor de cesáreas (70% vs 30% de partos, $p=0,010$). Por otro lado, el número de nacidos por parto entre los casos de ALPV fue menor en comparación con los partos eutócicos del grupo control sano (13 vs 33, $p=0,003$). (Gráfica 8.)

El tiempo de lactancia exclusiva al seno materno presentó una mediana de 1 mes para la población general y para ambos grupos sin diferencia entre ellos, con un tendencia a ser ligeramente mayor en el grupo de controles sanos, observando los cuartiles. (Gráfica 9.)

Se evaluó también el uso de antibióticos en todos los pacientes como posible factor asociado al desarrollo de APLV, tanto en el tercer trimestre del embarazo como en el primer mes de vida del neonato. Los resultados muestran que durante el 3er trimestre de embarazo el 53% de los pacientes en general no fueron expuestos a antibiótico (no estadísticamente significativo comparado con los si expuestos, $p=0,571$); aunque una vez dividiendo el grupo en casos, el porcentaje aumentó a 67% de los que no estuvieron expuestos a antibiótico (vs 33% que si) siendo una mayoría significativa ($p=0,022$). En el grupo de controles sanos se observa una proporción inversa, la mayoría (57%) si tuvieron exposición a antibiótico en el último trimestre de embarazo, aunque la diferencia en cuanto a los no expuestos no fue significativa (43% sin antibiótico, $p=0,279$). Evaluando la diferencia intergrupos, se observa de manera significativa ($p<0,001$) que el número de pacientes que si fueron expuestos a antibiótico en el embarazo, es mayor en los controles

sanos (39 vs 14 del grupo con APLV); no así entre los que no se usó antibiótico (29 grupo casos vs 30 grupo control, $p=0,896$). (Gráfica 10.)

Las proporciones intra e intergrupo del uso de antibióticos en la etapa neonatal tuvo algunas diferencias respecto a la descripción anterior. De manera inicial, de la población total el 63% recibió antibióticos en el primer mes de vida y solo el 37% no ($p=0,005$). Dentro de los grupos, de los pacientes con APLV el 67% no recibió antibióticos, mientras que el 33% si ($p=0,022$) y de los controles sanos el 61% no recibió antibióticos y el 39% si, siendo una diferencia no significativa ($p=0,071$). Nuevamente, al igual que en la exposición a antibióticos durante el 3er trimestre de embarazo, encontramos que el número de pacientes expuestos a antibióticos en el 1er mes de vida es menor en el grupo de casos (14) comparado con los que tenían el antecedente en el grupo control (27), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$). (Gráfica 11.)

- **Asociación de APLV con factores perinatales**

Se buscaron las asociaciones entre los factores perinatales obtenidos en la revisión de los expedientes clínicos de ambos grupos. En la tabla 4 se pueden observar los resultados de las asociaciones con aquellos factores cualitativos, reportando OR e IC al 95%. Previamente se ha mencionado que la edad gestacional y el tiempo de lactancia exclusiva no mostraron diferencia entre el grupo de APLV y el grupo control ($p=0,268$ y $p=0,151$, respectivamente).

El sexo, pese a observarse con una tendencia a ser mayoría de niños en la población total estudiada (65 vs 47 niñas, $p=0,089$), no hubo diferencia con la proporción de niñas, al igual que en el grupo de pacientes con APLV; y aún cuando entre los controles si había mayor proporción significativa de varones, no se encontró asociación del sexo con el desarrollo de APLV (OR 1,84, IC95% 0,85 – 4,00).

El contar con el antecedente de algún familiar con alergia o atopia, si tuvo una asociación con el desarrollo de APLV. Se observa que entre los pacientes con algún familiar alérgico, la probabilidad de encontrar pacientes con APLV es 11,18 veces mayor

que entre los que no tienen familiares así. Esta asociación no fue significativa si el familiar afectado es de primero o segundo grado.

Con respecto a la vía de nacimiento, si bien encontramos una mayor proporción significativa de nacidos por cesárea en los pacientes del grupo con APLV y un menor número de nacidos por parto en este grupo comparado con el de controles sanos, no se alcanza a generar una asociación estadísticamente significativa entre una vía de nacimiento y al otra.

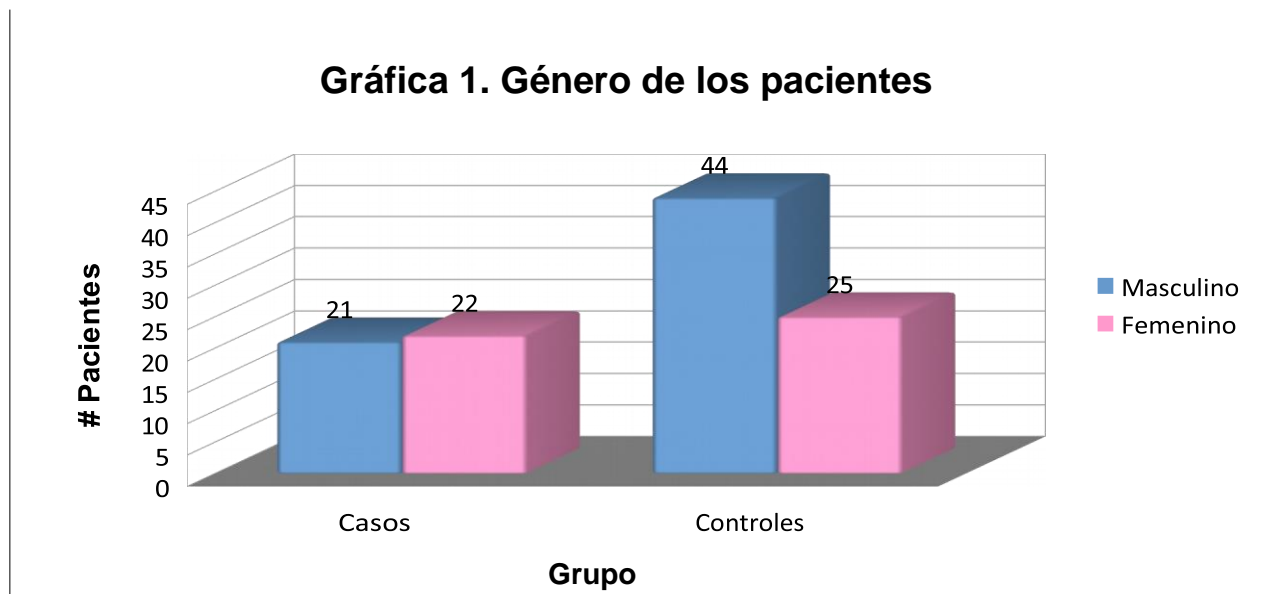
El uso de antibióticos si parece tener cierta influencia para el desarrollo de APLV, por lo menos si se usaron durante el tercer trimestre. Los antibióticos en el tercer trimestre de embarazo obtuvieron una asociación significativa con la frecuencia de pacientes con APLV: la razón de los pacientes con APLV vs sin APLV es 2,7 veces menor en aquellos expuestos a antibióticos en el tercer trimestre en comparación a los que no tuvieron este antecedente. Es decir, se encontraron menos pacientes con APLV entre los expuestos a antibióticos.

Por otro lado, el uso de antibióticos en el neonato no mostró diferencia en la proporción de pacientes con APLV vs sin la enfermedad en comparación con los que no tuvieron antibioticoterapia en el primer mes de vida.

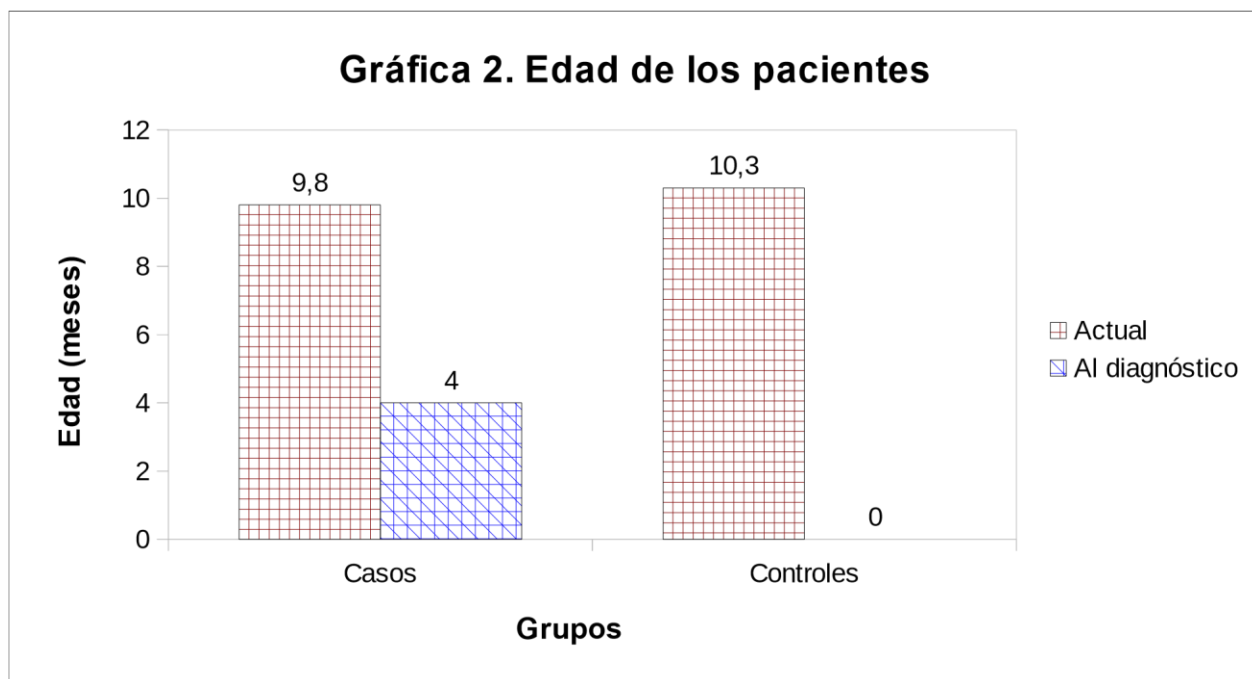
Se realiza un modelo de regresión logística buscando eliminar factores intervinientes en las asociaciones, principalmente la referente al uso de antibióticos en el tercer trimestre. En dicho modelo se incluyen las variables de vía de nacimiento, antecedentes familiares, uso de antibióticos en el embarazo y uso de antibióticos en el neonato, eliminándose el sexo y el grado de relación con el familiar alérgico debido a su baja relación estadística. Los resultados se reportan en la tabla 5 y podemos observar que se mantienen valores similares a los previos respecto al OR, donde únicamente los antecedentes familiares y el uso de antibióticos en el embarazo son factores asociados de manera significativa.

Tabla 1. Variables demográficas de los pacientes			
Variable / Población= 112	Grupo Casos (n=43)	Grupo Controles (n=69)	p
Sexo			
Femenino	22 (51)	25 (36)	0,662
Masculino**	21 (49)	44 (64)	0,004
Edad actual (meses)	9,8 ± 7,0	10,3 ± 7,4	0,727
Edad al diagnóstico (meses)	4 (2 - 8)	N/A	--

Tabla 1. Variables demográficas de la población. Las variables se expresan como media ± desviación estándar (DE) para aquellas con distribución normal; como mediana (cuartiles) para variables con distribución no normal y como n (%) en variables cualitativas. Se marca la diferencia significativa entre grupos: casos vs controles con ** ($p < 0,01$). FUENTE: Hoja de recolección de datos.



Gráfica 1: Género de los pacientes. En el grupo control hay la misma proporción de géneros. FUENTE: Hoja de recolección de datos.



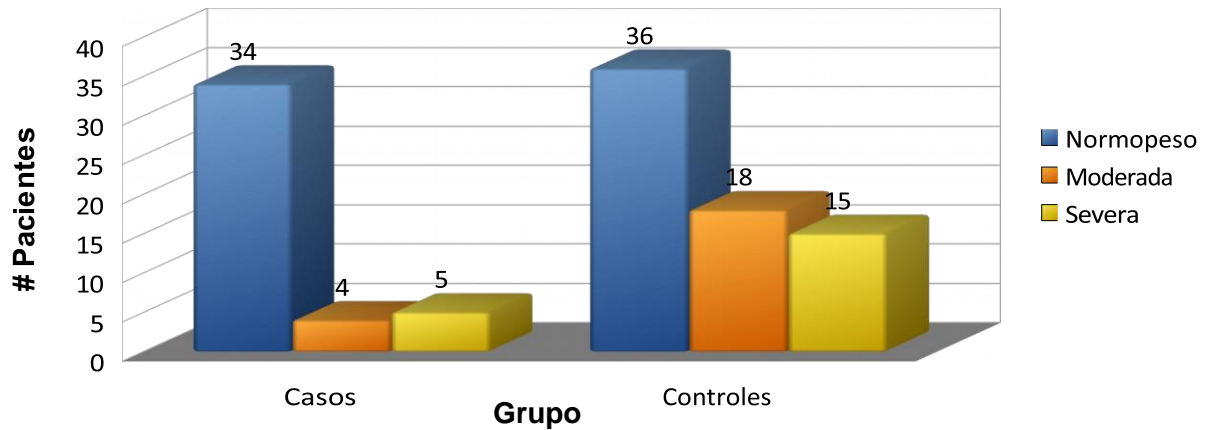
Gráfica 2: Edad de los pacientes por grupo de estudio (en meses). FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Tabla 2. Estado nutricional y tipo de alimentación de los pacientes.			
Variable / Población= 112	Grupo Casos (n=43)	Grupo Controles (n=69)	p
Estado nutricional			
Normopeso	34 (79)	36 (52)	0,811
Desnutrición moderada**	4 (9)	18 (26)	0,003
Desnutrición severa*	5 (12)	15 (22)	0,025
Tipo de lactancia			
Seno materno	2 (5)	7 (10)	0,096
Fórmula láctea artificial	33 (77)	37 (54)	0,633
Mixta**	8 (18)	25 (36)	0,003

Tabla 2. Desnutrición y tipo de lactancia actual de la población. Las variables se expresan como n (%). Se marca la diferencia significativa entre grupos: casos vs controles con * ($p < 0,05$) y ** ($p < 0,01$).

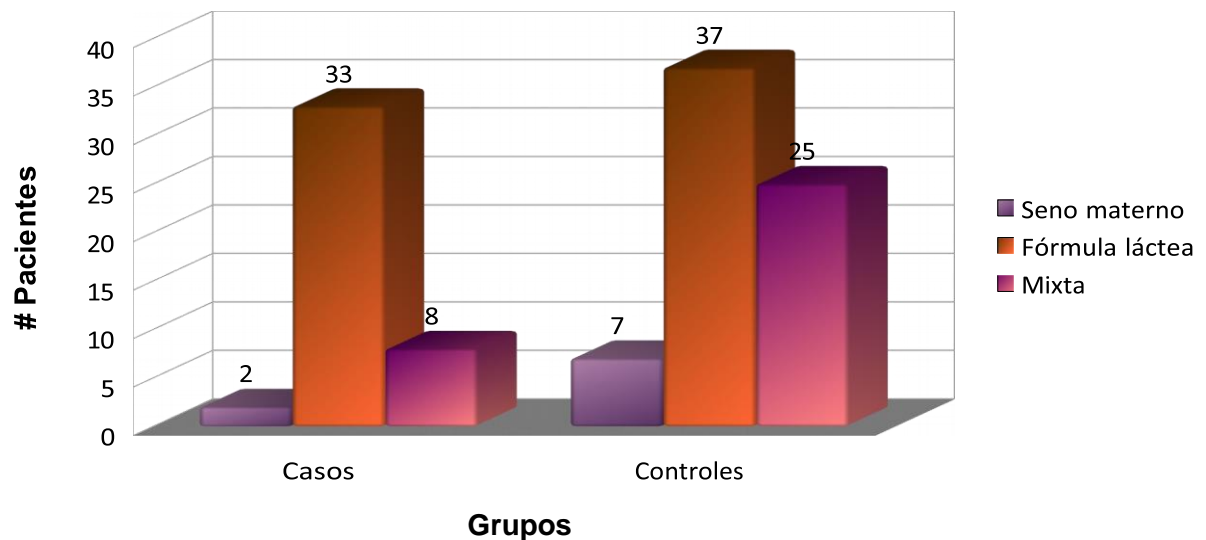
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 3. Estado nutricional de los pacientes por grupo de estudio



Gráfica 3: Estado de nutrición por grupo de estudio. Se observa una mayor frecuencia de desnutrición entre el grupo control debido a los diagnósticos de atención del servicio de estos. FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 4. Alimentación actual de los pacientes por grupo

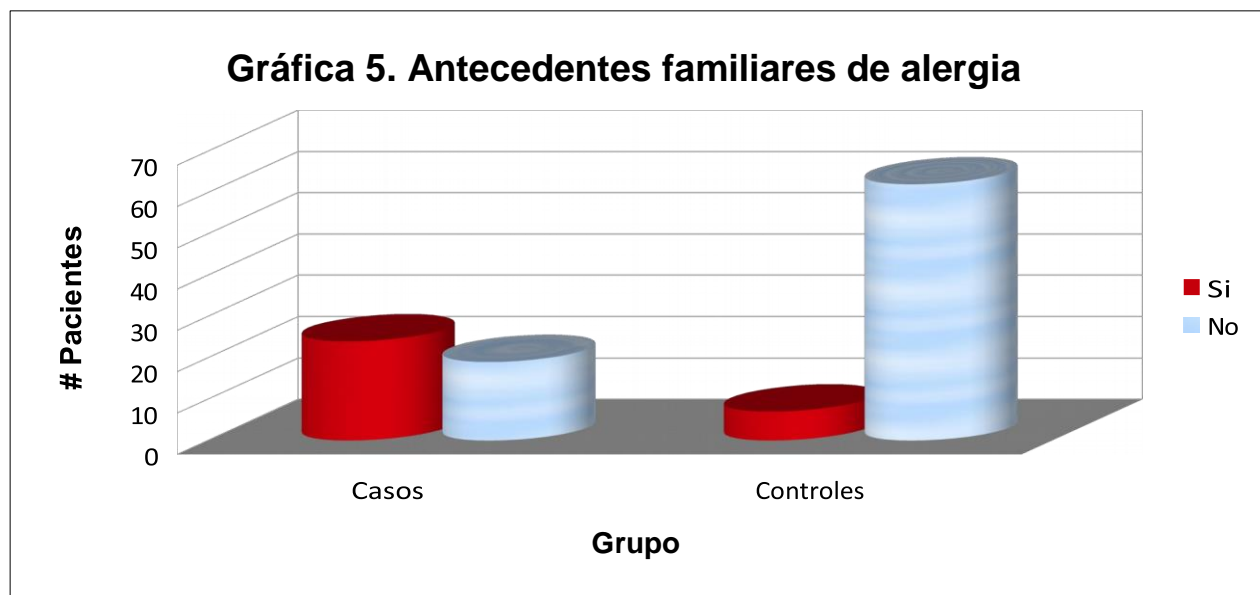


Gráfica 4: Tipo de lactancia de los pacientes por grupo de estudio. Se observa una mayor proporción de lactancia mixta en el grupo control vs el grupo de casos ($p=0,003$). FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Tabla 3. Antecedentes familiares de los pacientes.			
Variable	Grupo Casos (n=43)	Grupo Controles (n=69)	p
Antecedentes familiares			
Si**	24 (56)	7 (10)	0,002
No**	19 (44)	62 (90)	<0,001
Relación con el paciente			
Padre	4 (17)	1 (14)	0,180
Madre	10 (42)	3 (43)	0,052
Ambos padres	2 (8)	--	--
Hermano	8 (33)	3 (43)	0,132

Tabla 3. Frecuencias y porcentajes de pacientes con antecedentes familiares y su relación; Se expresa el número de pacientes (%) para cada categoría. ** Diferencia significativa entre grupo casos vs controles ($p < 0,01$).

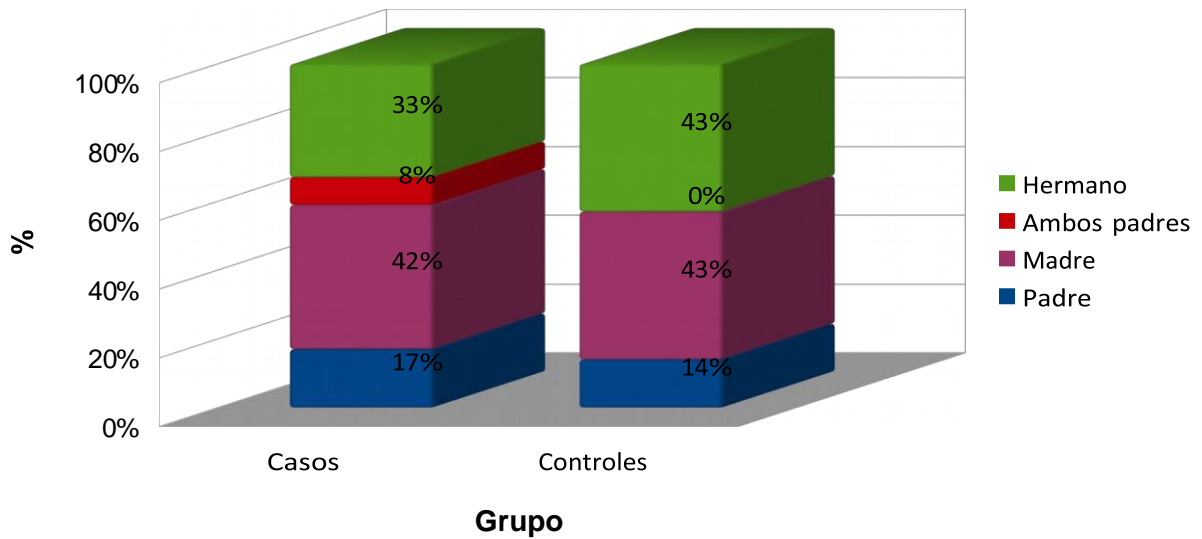
FUENTE: Hoja de recolección de datos.



Gráfica 5: Frecuencia de antecedentes familiares de alergia por grupos de estudio. Hay una mayor proporción de pacientes con familiares alérgicos en el grupo de APLV ($p=0,002$).

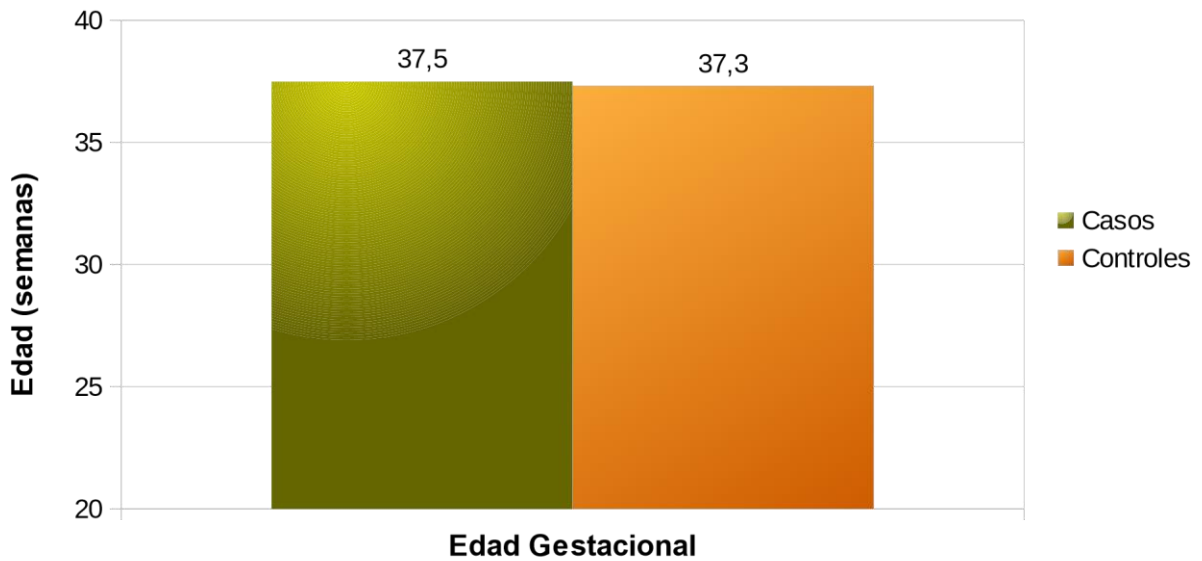
FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 6. Relación con el familiar alérgico



Gráfica 6: Porcentaje según la relación con el familiar alérgico. En ambos grupos la mayoría cuentan con antecedente materno de alergia. FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 7. Edad gestacional de los pacientes



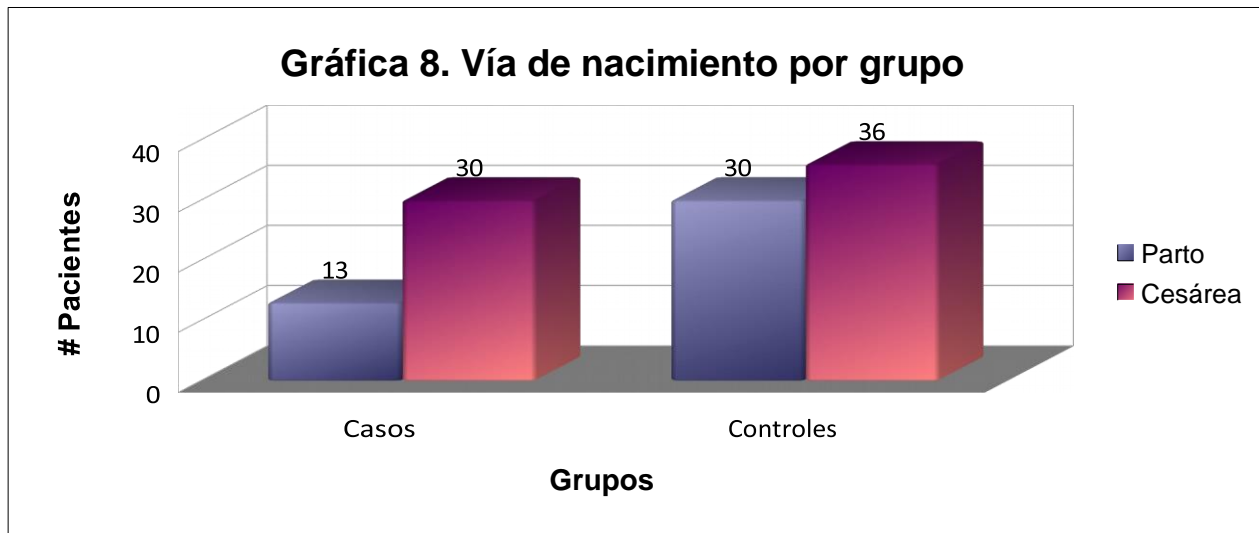
Gráfica 7: Edad gestacional por grupo de estudio. No se encuentra diferencia significativa entre ambos ($p=0,270$).

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Tabla 4. Antecedentes perinatales de los pacientes.				
Variable	Población total (n=112)	Grupo Casos (n=43)	Grupo Controles (n=69)	p
Edad gestacional (semanas)	38 (36 - 39)	37,5 ± 2,8	37,3 ± 2,4	0,270
Vía de nacimiento				
Parto eutócico**	46 (41)	13 (30)	33 (48)	0,003
Cesárea	66 (59)	30 (70)	36 (52)	0,460
Seno materno exclusivo (meses)	1 (0 - 4)	1 (0 - 3)	1 (0 - 6)	0,152
Antibióticos en 3er trimestre				
Si**	53 (47)	14 (33)	39 (57)	0,001
No	59 (53)	29 (67)	30 (43)	0,896
Antibióticos en neonato				
Si*	41 (37)	14 (33)	27 (39)	0,042
No	71 (63)	29 (67)	42 (61)	0,123

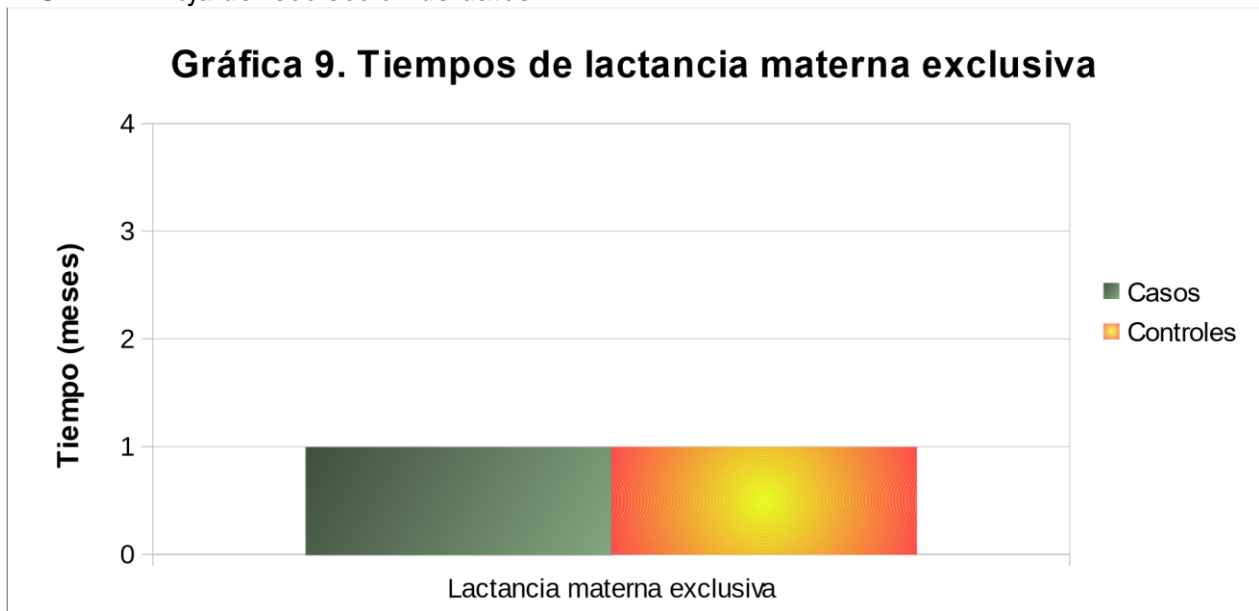
Tabla 4. Antecedentes personales de los pacientes. Se describen con media ± DE las variables cuantitativas con distribución normal, mediana (cuartiles) aquellas con distribución no normal y n (%) las variables cualitativas. Se marca la relación intergrupos con diferencia estadísticamente significativa: * $p < 0,05$ y ** $p < 0,01$.

FUENTE: Hoja de recolección de datos.



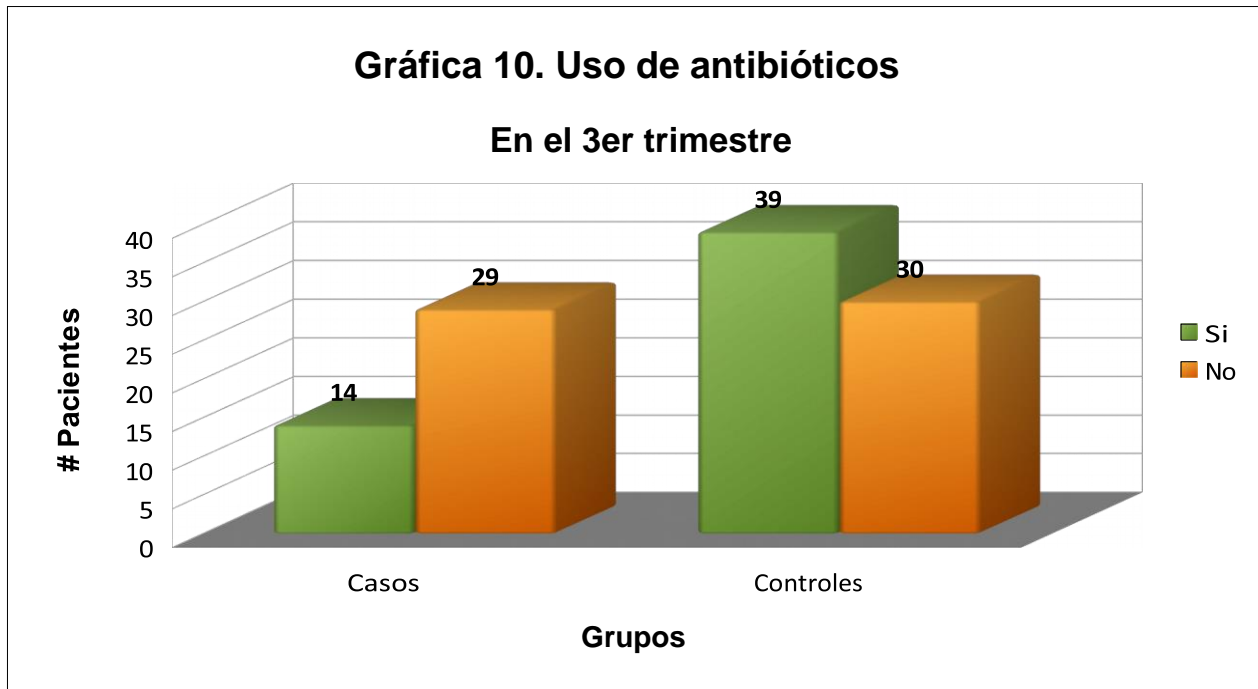
Gráfica 8: Frecuencia de la vía de nacimiento por grupo. Existe una mayor proporción significativa de partos en el grupo control ($p=0,003$).

FUENTE: Hoja de recolección de datos.



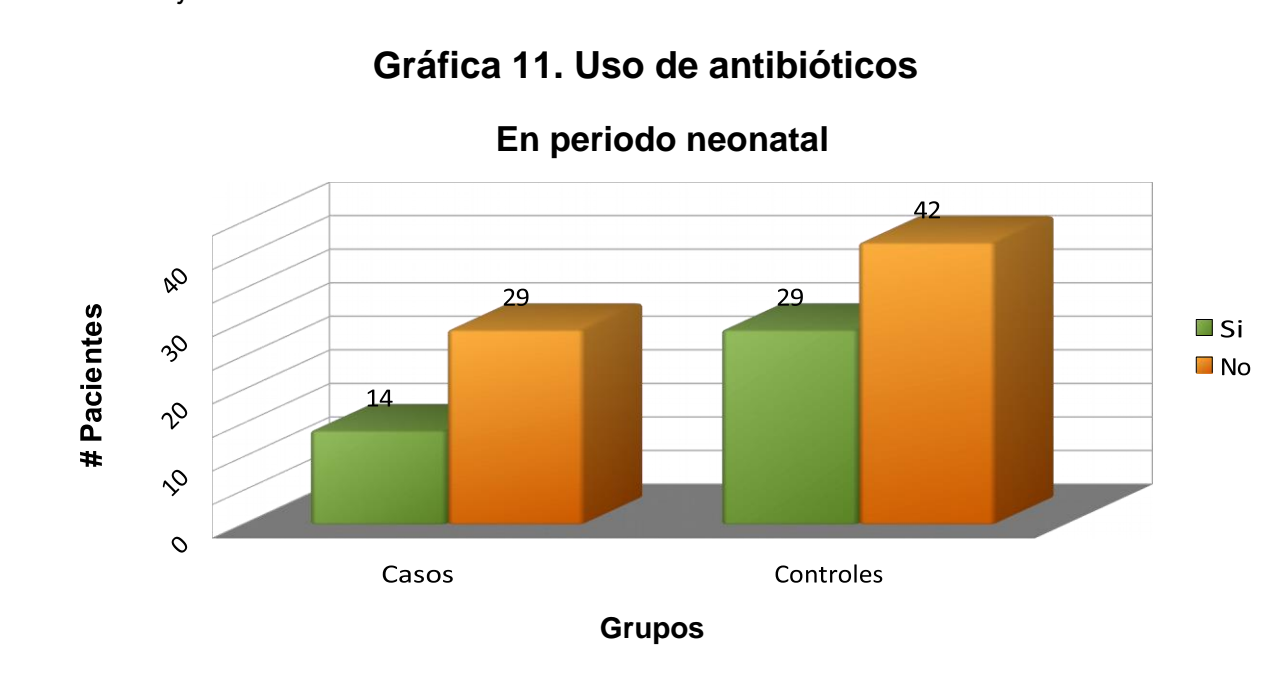
Gráfica 9: Tiempo de lactancia materna exclusiva por grupo (meses). Sin diferencia significativa ($p=0,152$).

FUENTE: Hoja de recolección de resultados.



Gráfica 10: Uso de antibióticos en el tercer trimestre de embarazo. Hay una mayor proporción significativa de uso de antibióticos en el tercer trimestre en el grupo control vs grupo casos ($p=0,001$).

FUENTE: Hoja de recolección de datos.



Gráfica 11: Frecuencia de uso de antibióticos en el neonato, por grupo de estudio. Hay una mayor proporción significativa de uso de antibióticos en el grupo de controles vs grupo de casos ($p=0,042$).

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Tabla 5. Asociación de factores perinatales con la presencia de APLV.		
Variables	OR	IC (95%)
Sexo (femenino / masculino)	1,844	0,851 – 3,997
Antecedentes familiares (si / no)	11,18	4,172 – 30,001
Grado de relación con el paciente (1° / 2°)	1,500	0,268 – 8,383
Vía de nacimiento (cesárea / parto)	2,115	0,947 – 4,727
Antibiótico en el embarazo (si / no)	0,371	0,168 – 0,823
Antibiótico en el neonato (si / no)	0,751	0,337 – 1,672

Tabla 5. Asociación entre los factores perinatales y el desarrollo de APLV. En negritas se representan aquellas variables que presentaron asociación significativa. OR crudos.

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

Tabla 6. Asociación de factores perinatales con APLV, ajustados a un modelo de regresión logística.		
Variables	Valores ajustados	
	OR	IC (95%)
Antecedentes familiares (si / no)	14,706	4,785 – 45,455
Vía de nacimiento (cesárea / parto)	2,445	0,869 – 6,849
Antibiótico en el embarazo (si / no)	0,269	0,093 – 0,779
Antibiótico en el neonato (si / no)	0,591	0,186 – 1,880

Tabla 6. Factores perinatales introducidos en el modelo de regresión logística. En negritas se muestran los factores que mostraron significancia estadística. OR ajustados.

19 DISCUSIÓN

En el presente estudio se valoraron a pacientes pediátricos menores a dos años que acudieron al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza. Se dividieron a los pacientes en dos grupos: el primero conformado por pacientes con el diagnóstico de APLV y el segundo conformado por pacientes sin diagnóstico de APLV, que acudieron al mismo servicio por cualquier otra patología, pero sin antecedentes de alergia.

Las alergias alimentarias han ido en aumento desde la última década (42), estimándose que en EUA se han incrementado hasta en 18%(43) (44). Dentro de las alergias alimentarias, la APLV en 1995 ocupaba el tercer lugar, después del huevo y el pescado (45), mientras que ahora es el tipo de alergia más común (2). La prevalencia de la APLV a nivel global se ha establecido entre 2-5%(8) (9) (46) y en México se ha reportado arriba de 5%(47), pudiendo llegar hasta 7%(2). Sin embargo hay que considerar que esta tasa podría estar sesgada por 2 razones: la sobreevaluación debido a la alta sensibilidad de los padres ante cualquier evento que presente el niño (aun cuando no represente una alergia propiamente dicha) y por otro lado subevaluación exactamente por la razón contraria: una falta de sensibilización en los padres para reportar y notar alguna reacción y asociarla a la ingesta de la leche (47).

En nuestra población estudiada, la prevalencia de la APLV fue equitativa entre ambos géneros (masculino vs femenino). En varios de los estudios previos se ha reportado con proporción similar a la nuestra (23) (48), aunque comúnmente con una tendencia mayor hacia los varones(21)(7)(34) y de una manera no consistente, ha habido algunos en los que se alcanza una mayoría significativa en este género(22)(49) (50), lo que pudiera explicar la mayor prevalencia de alergia en varones adolescentes(51). Hasta el momento no hay evidencia de qué factores pudieran llevar a que la APLV se presentara más en niños que en niñas (52) y el no encontrar una explicación genética y/o fisiopatológica, conlleva a la ambigüedad en los resultados. Algunos autores mostraron cierto aumento en la frecuencia de varones con APLV cuando era del tipo IgE-mediada (53), pero no se

ha establecido la relación que este mecanismo pudiera tener con el sexo; de cualquier manera, si consideramos que en nuestro estudio no clasificamos a los pacientes entre los que tenían alergia IgE mediada o no IgE-mediada, pudiera ser este un pequeño sesgo para encontrar diferencia.

La edad al momento del diagnóstico en los pacientes de nuestra investigación se presentó con una mediana de 4 meses; en otros estudios se ha establecido que la edad promedio al diagnóstico es entre 3,0-6,9 meses (23)(21)(49), aunque hasta el 95-100% de los pacientes se diagnostican dentro del primer año de vida(7), por lo que nuestros datos concuerdan con lo reportado previamente. Sin embargo hay que considerar un posible error en los resultados debido al retraso que hay en la solicitud de atención médica desde que inician la sintomatología, pues ésta puede iniciar desde el mes y medio de edad(48) y pasan en promedio 2,2 meses antes de acudir al médico(21).

Los pacientes con diagnóstico de APLV cuentan con un mayor riesgo de desnutrición que los pacientes sanos (54). Incluso entre los pacientes ya diagnosticados con APLV y que están alimentados con fórmulas especiales, se pueden observar deficiencias nutricionales (12)(28). En nuestro estudio, solo el 21% de la población con APLV presentaba algún grado de desnutrición y por otro lado, el 48% del grupo control si tenían desnutrición; esta proporción mayor de desnutrición en el grupo control se explica por el hecho de que los pacientes fueron tomados del mismo servicio y si bien no tenían antecedentes de alergias, las patologías atendidas conllevaban un riesgo de deficiencias calórico-proteícas.

El antecedente de algún familiar con alergia y/o atopia, se presentó como uno de los principales factores con diferencia entre el grupo de casos y el grupo de controles. Significativamente se encontró que hay una mayor proporción de antecedentes familiares en el grupo de casos en comparación con el de controles y por otro lado, hay una mayor proporción de pacientes sin antecedentes familiares en el grupo control, lo que generó un OR de 11,18 (IC 95% 4,17-30,00). La carga genética para el desarrollo de alergia ha sido

un elemento importante encontrado en varios estudios previos, ya sea por asociaciones genéticas de atopia o predisposición de alergia a comidas específicas.

Errázuriz, en Chile, encontró que hasta un 74% de los pacientes con APLV contaban con familiares atópicos y por lo menos el 34% tenían algún tipo de alergia alimentaria (48), lo cual es consistente con otros autores que han estudiado esta misma asociación, aunque no directamente con APLV (55)(56); para APLV se ha encontrado asociación familiar hasta en un 7%(23). Alrededor del mundo se han establecido diversos porcentajes de pacientes con APLV y antecedentes familiares de alergia, que van desde el 42 al 74%(21) (7) (53)(57); a nuestro conocimiento, este es el primer estudio que reporta la asociación de antecedentes familiares de atopia con el desarrollo de APLV entre mexicanos.

Algunos estudios han demostrado la intervención de los factores hereditarios en el desarrollo de atopia en general (58) y pese a que la evidencia no ha sido concluyente, se han encontrado datos de que se puede tener predisposición genética de sensibilidad a alérgenos específicos (59). También se han podido explicar -al menos de forma parcial- la relación de pacientes con alergias alimentarias y la presencia de antecedentes familiares en ellas encontrando la presencia de polimorfismos del gen que codifica para CD14(60) o por asociaciones con algunos alelos de HLA (como DQb1 0201, DRB1 0301 y DRB1 0901)(61). Se conoce el rol que tienen algunos genes específicos en el desarrollo de la producción de IgE, a lo que se podría adjudicar una predisposición para desarrollar alergias alimentarias (62).

Se ha demostrado que la producción de IgE está determinada por la cantidad de antígeno que llega, por ejemplo: si el sistema inmune reconoce un antígeno pero éste se encuentra en una cantidad “baja” y no llega al umbral necesario para generar supresión o tolerancia, el cuerpo sí desarrollará una respuesta de IgE (63). En el caso de un recién nacido que es expuesto por vez primera a un alérgeno, invariablemente se generará una respuesta IgE ya que no existe tolerancia alguna; sin embargo, se ha establecido que encontramos a dos grupos de pacientes a los que McMennamin ha llamado “bajo-

respondedores de IgE” y “alto-respondedores de IgE”. Los primeros, son aquellos pacientes sin predisposición genética para la sobreexpresión de IgE y que tienen de manera natural un umbral bajo para suprimir una respuesta de este tipo; mientras que los segundos son, por ejemplo, los pacientes con predisposición a atopia y que genéticamente tienen información para un umbral más alto y no alcanzan a controlar la producción de IgE (64). Dicho de otra manera, aunque en todos los RN que se exponen a un alérgeno por primera vez se produce cierta cantidad de IgE, en los pacientes “bajo-respondedores” se suele generar tolerancia que inhibe a la IgE en una segunda exposición, mientras que en los “alto-respondedores” la producción de IgE aumenta debido a su alto umbral, pudiendo generar una respuesta clínica. Aunado a esto, se ha visto que en pacientes genéticamente predispuestos, la tolerancia oral no se desarrolla de la manera que debería hacerlo o incluso se puede alterar una vez establecida (23).

La relación con el familiar alérgico no mostró diferencia significativa, ya fuera el padre, la madre o alguno de los hermanos, aunque en ambos grupos mostró una ligera tendencia a estar más asociado a la madre (datos similares a lo reportado por Venter (57), difiriendo así de los datos reportados por Sacristán-Martín quien lo asociaba más al padre(7). Sin embargo en ninguno de los reportes se ha mostrado significativo, incluyendo el presente estudio. Esto no descarta de cualquier manera que el tener uno de los padres con atopia aumente el riesgo desde un 15% hasta un 40% la probabilidad de generar APLV y, de ser ambos padres atópicos, podría llegar hasta un 80%; en caso de tener un hermano enfermo, el riesgo es hasta de 35%(52).

El contar con antecedentes heredo-familiares de alergia no es un factor predisponente modificable de APLV, pero podría convertirse en un dato de importancia para el diagnóstico durante el interrogatorio de los pacientes con sospecha clínica de APLV, lo que podría derivar en un diagnóstico temprano (48). Incluso existe bibliografía que argumenta que podría ser beneficioso el uso de fórmulas artificiales hidrolizadas en pacientes en los que se requiera suplemento a la lactancia materna (y aún sin datos de

APLV) y que cuenten con antecedentes familiares; esto con la intención de evitar la aparición de sintomatología alérgica y al mismo tiempo lograr una adecuada nutrición (27).

La edad gestacional sigue siendo un factor debatible de riesgo para la APLV. Hay evidencia de la inmadurez que presentan los pacientes prematuros a nivel tanto de sistema inmune, como del sistema gastrointestinal, sobre todo en los RN con problemas de isquemia o hipoxia intestinal (65). Esta inmadurez, de manera teórica, conlleva a una mayor probabilidad de desarrollo de alergias alimenticias debido a una absorción menos selectiva de proteínas o demás antígenos con un alto peso molecular(66)(67) (68), lo que conlleva a que dichas moléculas se unan al HLA en las células presentadoras de antígeno(12). Pese a esta evidencia, la prevalencia de prematurez en pacientes con APLV se ha encontrado solo en el 2.7%(53) y en la mayoría de los reportes que estudian la asociación de APLV con la edad gestacional, no se ha encontrado significativa entre los grupos de casos y los controles (22) (34)(69)(70). En nuestro estudio, no se observó una diferencia en la edad gestacional de los pacientes con APLV y los controles.

De la población estudiada, el porcentaje de nacimientos vía vaginal fue inferior al porcentaje de cesáreas; esta diferencia fue más marcada (y significativa) en el grupo de pacientes con APLV y además, se encontraron menos porcentaje de partos en el grupo de casos que en el grupo control; aún con esto, el nacimiento por cesárea no se presentó como factor asociado a la presencia de APLV en comparación con los partos (OR no significativo). En reportes previos, se ha mencionado que la asociación de las cesáreas con el desarrollo de APLV es significativo únicamente en los pacientes con historial familiar de atopia o alergias (36). El alto índice de cesáreas en México, nos llevó a la necesidad de estudiar este factor y aunque por los datos encontrados no es posible establecer una asociación significativa, quizá un número de muestra más grande podría corregir este posible error estadístico, ya que tampoco encontramos una asociación significativa para la cesárea en los pacientes con familiares atópicos (OR 4,000, IC95% 0,689 – 23,229), a diferencia de lo que menciona Domínguez-Bello (36).

Según la bibliografía, respecto a la intervención de la vía de nacimiento como factor asociado a alergias alimentarias no hay un consenso total acerca de si es un factor de riesgo el nacimiento vía cesárea o no, pues aunque la mayoría de los autores han mencionado que sí(71)(72)(73)(74)(75)(76)(77)(78), hay otros en los que no ha sido un consistente este resultado(53)(79)(80)(81)(82). Se sabe que la flora intestinal normal en un recién nacido tiene importancia en la formación de tolerancia oral a cualquier alérgeno alimenticio en general(83)(84) y que la exposición de los neonatos a la flora bacteriana vaginal tiene influencia para que dicha tolerancia se desarrolle adecuadamente(36)(85), por lo que el nacimiento por cesárea alteraría la formación de la flora normal al tener menos bacilos bífidos(37) y un mayor riesgo de adquirir bacterias intrahospitalarias, como *C. difficile*(86), llevándolo a una menor protección(39), pues la exposición a la flora vaginal genera un giro a favor de los Th1 sobre los Th2(75). Específicamente para el desarrollo de APLV, Sánchez-Valverde menciona que la cesárea es un factor de riesgo para la sensibilización de PLV (53) pues los bebés nacidos por esta vía tienen una tasa de sensibilización mayor a por lo menos uno de los 3 alérgenos lácteos principales: α -lactoalbúmina, β -lactoalbúmina o caseína (75), mientras que no es de riesgo para las alergias alimentarias en general, según una revisión sistemática llevada a cabo en el 2009(53). En población mexicana, existe un reporte que si menciona la asociación de la cesárea con el desarrollo de APLV (34).

El tipo de lactancia con el cual se encontraban los pacientes presentaba algunas características importantes a considerar y algunas diferencias entre ambos grupos. De manera inicial, en ambos grupos se observa una baja proporción de pacientes alimentados al seno materno, siendo en su mayoría alimentados por fórmula láctea artificial, aunque con una mayor proporción de pacientes en lactancia mixta en el grupo de controles. No se encontró diferencia en la proporción de pacientes alimentados al seno materno entre un grupo y el otro, y aunque esto no es representativo para descartar el tipo de alimentación como factor de riesgo para el desarrollo de APLV debido a que estos datos hablan de la alimentación al momento de captación de los pacientes y no al momento del diagnóstico, nos da una idea de la baja frecuencia que existe de pacientes

que son alimentados al seno materno de manera rutinaria, que incluso son datos por abajo de los que se reportan por la OMS(41), en España(87) o en Argentina.(88)

La ausencia de diferencia en el tiempo que fueron alimentados al seno materno los pacientes de nuestra población estudiada podría deberse por un lado a la falta de apego a este tipo de práctica en la población mexicana y también a que no se hizo una diferenciación en los diagnósticos por los que fueron atendidos los pacientes del grupo control, quienes pudieron haber tenido alguna restricción o indicación especial en cuanto a la alimentación.

La alimentación al seno materno, por mucho, es la mejor opción de alimentación de un recién nacido (41); pese a ello, el tiempo en el que son alimentados de esta manera, es muy corto (87) y encontramos un bajo porcentaje de lactancia materna exclusiva(89) incluso en países de primer mundo(90). En la población estudiada, no se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al tiempo que fueron alimentados al seno materno, sin embargo parece que el tipo de alimentación en el periodo neonatal pudiera tener alguna participación en el desarrollo de APLV.

La leche materna es la principal fuente de factores inmunológicos para el bebé, pues a través de ella se puede obtener IgA, IL-10 y TGF- β , lo cual se ha visto que genera protección contra el desarrollo de enfermedades alérgicas, asma, enfermedad celiaca e incluso DM1 (91). Además de esto, se ha visto que para lograr una adecuada tolerancia oral a los alimentos, la cantidad de antígeno presentado, la frecuencia de exposición y la edad al primer contacto con el antígeno, son factores que intervienen en el proceso (27).

Con base en esta premisa, la recomendación internacional sigue siendo alimentar por seno materno exclusivo a los bebés en sus primeros meses de vida: con seno materno exclusivo durante al menos 1 mes desde el nacimiento, se ha encontrado una menor incidencia de alergias alimentarias(92), siendo más notorio entre los pacientes que cuentan con antecedentes familiares(93), por lo que algunos autores como Kaza (94) y Muraro(95) recomiendan la alimentación por seno materno exclusivo de 4 a 6 meses para este tipo de pacientes, básicamente buscando retrasar el contacto con las PLV(94). La

falta de madurez gastrointestinal en los recién nacidos y la consecuente absorción menos selectiva de las proteínas, se menciona como una posible causa de que haya mayor prevalencia de APLV en niños alimentados con fórmulas lácteas (67) (96)(97), pues la ingesta precoz de éste tipo de fórmulas aumenta el riesgo de la enfermedad(8)(9)(12)(55)(56). En México se ha reportado que los pacientes con APLV tienen un periodo de lactancia materna exclusiva menor que los pacientes sanos (34).

En contraparte, una revisión en Cochrane concluyó que la lactancia materna exclusiva a 4 meses no genera un factor protector para alergias alimentarias durante el primer año (98). Esto pudiera tener una explicación plausible, ya que existe evidencia tanto en modelos animales como en estudios en humanos, que dice que la administración de pequeñas cantidades de algún alérgeno, puede ocasionar el desarrollo de alergias, mientras que una cantidad mayor o administrado de manera constante durante algún tiempo de dicho alérgeno, puede llegar a generar tolerancia(99)(100)(101). La “teoría protectora” de la introducción temprana de proteínas lácteas para evitar APLV se había sugerido desde los años 80’s (102), sin embargo no se ha integrado en la práctica diaria. De manera más actual, el rol de la exposición temprana a PLV (contrario a lo que se creía) como mecanismo de generación de tolerancia está ganando cierta influencia (103) a pesar de que no se conoce el mecanismo exacto (104) (105). Esta protección está condicionada a que la exposición se lleve a cabo de manera temprana y regular como lo demostró Katz en su estudio, aunque nos encontramos con la limitante de no tener clara la cantidad de PLV necesarias para generar dicha tolerancia (22). En el presente estudio, un factor no considerado durante la recolección de los datos, fue la exposición en las primeras horas de vida a fórmulas lácteas en el servicio de maternidad, pues esta exposición a alérgenos puede ocasionar una sensibilización a las PLV sin que alcancen a generar tolerancia a las mismas (7).

Para prevenir la exposición temprana de PLV en el infante, hay autores que sugieren la eliminación de todo tipo de lácteos en la dieta de la madre tanto en el embarazo como durante la lactancia(3) y aunque se sabe que algunos alérgenos pueden atravesar la

barrera placentaria(106) en cantidades suficientes para estimular linfocitos fetales(107) y eso generar sensibilización del RN desde el nacimiento, evitar el consumo de lácteos durante el embarazo no ha mostrado ser útil para prevenir alergias(108). También se ha llegado a demostrar que algunas de las PLV pueden transmitirse a través de la leche materna(109)(110), aunque en cantidades pequeñas ya que la β -lactoglobulina no se encuentra en la leche materna de manera natural(47) y pese a esto, la restricción en la dieta de las madres solo ha mostrado prevenir el desarrollo de eccema, pero no otras alergias(111)(112) pues parece solo proteger durante el periodo en que esta restricción se realiza(3), pero no para la aparición en años posteriores(113).

Todas estas discordancias en los resultados de los diferentes estudios hechos hasta el momento, pueden derivarse de la diferencia metodológica al hacerlos, o bien, por no considerar algunas otras variantes alimenticias ya sea en la madre o en el niño(21) (114), como sucedió en nuestro estudio. En general, la recomendación podría ser alimentar por medio de leche materna a los infantes con carga genética de atopia y/o alergias, aun cuando la evidencia por medio de estudios de alta calidad observacionales o intervencionistas sea limitada; en esta misma línea, se recomendaría la restricción total de la exposición a las PLV en los lactantes con alto riesgo de desarrollo de alergia, considerando (en caso de necesidad de alimentación complementaria) el uso de fórmulas de baja alergenicidad (27). La exclusión de la leche o sus derivados en la dieta materna no está del todo claro como mecanismo preventivo, por lo que se debería considerar solo en determinados casos y, puesto que no hay evidencia definitiva, no habría razón para la restricción o el retraso de otros alimentos en los bebés después de los 6 meses, incluso en pacientes con riesgo de alergias (115).

En nuestro estudio se evaluó también el uso de antibióticos (tanto en el tercer trimestre como en el periodo neonatal) como posible factor asociado al desarrollo de APLV. Lo que se encontró fue que las madres que usaron antibioticoterapia en el tercer trimestre tenían una proporción 2,7 veces menor de hijos con APLV (OR 0,371, IC95% 0,168-0,823); dicho de otra manera, se observó que el no usar antibióticos en el tercer trimestre se

asociaba con la presencia de APLV. Por otro lado, el uso de antibióticos en bebés en etapa neonatal no alcanzó una significancia estadística al relacionarla con la presencia de APLV, aunque mostró una pequeña tendencia al hecho de que hay una menor proporción de pacientes con APLV entre los que usaron antibióticos en el primer mes de vida.

Actualmente no existe evidencia de que el uso de antibióticos en el embarazo esté inversamente relacionado con la aparición de APLV, ni de alergias en general, como se mostró entre nuestra población. Por el contrario, existen publicaciones que mencionan una asociación positiva entre los antibióticos en la madre y el desarrollo de alergias: Metsälä et al. en 2013(70) y más recientemente Toro-Monjaraz et al. en 2015(34) mencionan que hay una relación entre los antimicrobianos y el desarrollo de APLV, de tal manera que es hasta 2,6 veces más probable encontrar a pacientes con APLV entre cuyas madres usaron antibióticos los últimos 3 meses del embarazo; incluso se menciona una asociación significativa entre el uso de antibióticos previo al embarazo y el desarrollo de APLV(70), lo cual reafirma el hecho de que los antibióticos puedan alterar a largo plazo la flora gastrointestinal(116) e incluso la vaginal(117). Respecto a otro tipo de enfermedades alérgicas y/o atopia, se ha evaluado la posible relación que pudiera existir con los antibióticos: al huevo (sin encontrar asociación) (72), con el asma (teniendo en algunos estudios una asociación positiva (118)(119)(120) y en otros sin encontrar tal(120)), con eccema(118)(121)(122) y con fiebre del heno(121).

Sobre el uso de antibióticos al nacer, existen reportes que demuestran un incremento de alergias entre los pacientes con esta exposición (118) (123)(124). Específicamente en cuanto al desarrollo de APLV, hay un artículo que menciona que sí se tiene una asociación entre los antibióticos y esta alergia (con un OR 1,71 e IC95% 1,59-1,84), mencionando incluso que son las cefalosporinas, los macrólidos y las penicilinas las familias de medicamentos que más presentaban riesgo (70). Sin embargo, este tipo de hallazgos no han sido consistentes en todos los estudios, puesto que hay otros en los que no han encontrado asociación alguna(125) (discrepancia que nuevamente podría

deberse a la diferencia metodológica) e incluso hay un reporte que refiere haber encontrado que los antibióticos en el primer año, están relacionados negativamente con el desarrollo del asma; en este reporte, Mullooly resume que la frecuencia en la prescripción de antibióticos en la edad temprana aparece como un factor protector contra la sensibilización alérgica, mencionando también que ni las vacunas ni los antibióticos inducen reacciones alérgicas en niños atópicos(126).

Un punto que debemos tomar en cuenta es que el uso de antibióticos tanto en la madre durante el embarazo, como en el bebé en los primeros meses de vida, es un indicador de la frecuencia de infecciones que hay en esta población (126), aunque hasta el momento no haya evidencia de que las infecciones como tal jueguen un papel importante en el desarrollo de APLV (70).

En 1989, Strachan introdujo las bases de la “Hipótesis de la Higiene”, la cual se refiere a que el uso de mayores medidas higiénicas y de los antibióticos ha generado una disminución de las bacterias en el ambiente y por lo tanto la exposición a ellas, lo cual conlleva un desbalance del sistema inmune y podría esto derivar en el desarrollo de enfermedades alérgicas(127); con base en esta teoría podemos suponer que el uso de antibióticos (que se ha incrementado considerablemente desde los años 80’s(128)) reduce la exposición a microorganismos de la flora normal del humano y secundariamente promueve un giro en el sistema inmune a favor de la producción de Th2, lo que lleva a respuestas alérgicas(123). Pese a que esta hipótesis no podría considerarse por sí misma como la única explicación del aumento de enfermedades alérgicas en las últimas 2 décadas, ha habido varios estudios experimentales y epidemiológicos que lo soportan (123).

Actualmente el uso de antibióticos en el embarazo es una práctica común, representando hasta el 80% de los medicamentos usados durante la gestación(129) y llegando a 40 el porcentaje de mujeres embarazadas que los reciben(130); por lo que hay que tener presente la necesidad de hacer una prescripción adecuada siguiendo las guías actuales, pues su uso indiscriminado puede generar complicaciones tales como la

enterocolitis necrotizante (asociado a la amoxicilina/clavulanato)(131), sin que se observe que reduzcan las complicaciones del embarazo(132).

Cualquier esquema de antibiótico puede afectar la conformación bacteriana del hospedero (132) y si son administrados durante el embarazo, además de que tienen la función de controlar las infecciones, pueden traer alteraciones en la flora normal tanto de la madre como del feto (133). En la madre, altera la microbiota vaginal (134), la cual interviene en la formación de la inmunidad innata del feto, aunque el mecanismo por el cual sucede aún no es claro (135). A nivel fetal, es debido a que los antibióticos tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria en mayor o menor medida (136) y esto altera la formación de la flora bacteriana del bebé desde antes del nacimiento y no a partir de éste (137), como anteriormente se creía. Todos estos cambios, alteran el desarrollo del sistema inmune del bebé, disminuyendo citocinas que promueven la tolerancia oral, como la IL-10 o el TGF- β (138) y pudiendo aumentar el riesgo de desarrollo de alergias posteriormente(139), además que los hijos de madres con microbiota normal, desarrollan una mayor capacidad para evitar respuesta inflamatoria a moléculas bacterianas(135).

Cuando en los bebés se presentan infecciones recurrentes -principalmente gastrointestinales-, se han observado algunos trastornos inmunes, de manera que pueden aumentar los niveles de IgE (140) o asociarse a un incremento en la incidencia de asma en edades más avanzadas (141), aunque por un lado estos datos contradicen la hipótesis de la higiene y por otro, distintos autores reportan resultados contrarios a estos (118) (142). De cualquier forma, la recurrencia en este tipo de infecciones puede alterar el desarrollo normal de la inmunidad en la mucosa o bien, pueden presentarse como marcador de un desarrollo anormal aberrante innato de dicha mucosa, con el consiguiente riesgo de presentar enfermedades alérgicas (143).

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en el que se demuestra una asociación inversa entre el uso de antibióticos en el embarazo y el desarrollo de APLV, corroborando esto con un modelo de regresión logística y contradiciendo así la hipótesis de la higiene (127). Una cuestión más a considerar (y que no se valoró en nuestra

población) es la relación que se pudiera observar en cuanto al número de veces que hubo exposición a antibióticos, pues Mullooly (126) ha sido el único que evalúa el número de prescripciones de medicamento (demostrando asociación proporcional) como un factor protector contra sensibilización alérgica, mientras que en el resto de estudios únicamente se reporta como uso o no uso de los mismos. Lo que es un hecho es que la diferencia en la asociación mostrada en nuestra población en relación a lo reportado por otros autores, puede responder a una amplia y muy robusta interacción entre cambios inmunes, respuesta inflamatoria y señalizaciones moleculares que requieren de mayor estudio.

Ya que las alergias en algún miembro de la familia tienen un impacto importante en la vida tanto del paciente como de las personas en su entorno, es importante identificar y tratar de limitar la exposición de los factores que pudieran establecerse como de riesgo, cuando sean éstos modificables o bien, prestar más atención a aquellos pacientes con factores no modificables, tratando de diseñar estrategias de prevención sobretodo en pacientes con antecedentes familiares de alergia y/o atopia.

20 CONCLUSIONES

- Entre nuestra población de estudio no existe una asociación entre el sexo, la edad gestacional o la vía de nacimiento con el desarrollo de APLV.
- Existe una importante y fuerte asociación entre los pacientes con APLV y los antecedentes familiares de alergia y/o atopia.
- No se encontró que haya asociación entre el tiempo de lactancia materna exclusiva y la presencia de APLV.
- No hay asociación entre el uso de antibióticos en el neonato y la presencia de APLV en la población evaluada.
- En nuestra población se encontró una asociación significativa e inversa entre el uso de antibióticos en el tercer trimestre y la presencia de APLV.

21 LIMITANTES

La principal limitante de nuestro estudio es la inherente al diseño, pues al ser un estudio de casos y controles, no es posible establecer una asociación causal entre las variables evaluadas y la APLV. Esta limitante incluye el hallazgo de la relación inversa entre el uso de antibióticos en el tercer trimestre de embarazo y la presencia de APLV, por lo que dicha asociación requiere de estudios a futuro para corroborar estos datos y verificar la causalidad de la misma.

Otra limitante para la evaluación de asociaciones entre el estado nutricional de nuestros pacientes y la enfermedad, fue el hecho de que los pacientes del grupo control se obtuvieron del mismo servicio de especialidad, en donde la presencia de desnutrición sigue teniendo una alta prevalencia debido a las diferentes patologías ahí atendidas.

Durante la recolección de los datos no se tomó en cuenta el número de veces que se le prescribieron antibióticos a las madres durante el embarazo, por lo que la asociación encontrada de APLV con este elemento, pudiera relacionarse con esto.

22 BIBLIOGRAFÍA

1. Evans S, Tuthill D. Practical guide to dietary management of cow's milk allergy. *Paediatr Child Health*, 2013; 23(8): 367-9
2. Cervantes R, Sánchez-Pérez MP, Bacarreza D. Actualidades en alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Rev Enf Inf Ped*, 2007; 21: 82-90
3. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, et al. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 85(1 Pt 1): 108-15
4. Aguirre AS, García GS. Reacciones adversas a alimentos. Alergia alimentaria. Alergia a las proteínas de la leche de vaca. En: Peña L, Armas HM, Sánchez-Valverde F, et al. editores. *Tratamiento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. 3a ed. España: ERGON, 2012: 27-41
5. Plaza-Martin AM. Alergia alimentaria en la edad pediátrica, conceptos actuales. *AnPediatr*, 2016; 30(20): 30-5
6. Berni-Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*, 2013; 163(3): 771-7
7. Sacristán-Martín AM, Lanza E, Dos Santos-Athaide A. Epidemiología de la historia de alergia a proteínas de la leche de vaca en niños mayores de un año de edad y su tolerancia. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2011; 13(52): 543-51
8. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89(6): 33-7
9. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*, 2007; 92(10): 902-8

10. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al. IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol*, 2015; 43(5): 507-26
11. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107(1): 129-34
12. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* [serial on the internet], 2010; 21(Suppl 21): 1-125
13. Agarwal S, Mayer L, Sistema inmunitario de la mucosa. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. *Alergiar alimentarias. Reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios*, 2016
14. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97(4): 985-90
15. Van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed Pharmacother*, 2007; 61(1): 8-20
16. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy implication for the future treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121(6): 1344-50
17. Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, et al. Correlation between serum immunoglobulin A concentration and allergic manifestation in infants. *J Pediatr*, 1992; 121(1): 23-7
18. Schmidt-Weber CB, Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy*, 2002; 57(9): 762-8

19. Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Adv Pediatr*, 2004;49: 299-316
20. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. *Eur J Pediatr*, 2015; 174(2): 141-50
21. Martorell A, Plaza AM, Boné J. Cow's milk protein allergy. A multi-center study: clinical and epidemiological aspects. *Allergol Immunopathol*, 2006; 34(2): 46-53
22. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 77-82
23. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol*, 2010; 38(1): 8-12
24. Kats A, Hundal NV, Shreffler W. Cow's milk allergy: a new approach needed?. *JPediatr*, 2013; 163(3): 620-2
25. Pedrero-Olivares I, Cervantes-Bustamante R, Ramírez MJA. Hallazgos histopatológicos en niños con alergia a las proteínas de la leche (APLV). *Rev Enfer Infecc Pediatr*, 2013; 26(104): 294-9
26. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*, 2014; 69(8): 1008-25
27. Dalmau-Serra J, Martorell-Aragónés A. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr*, 2008; 68(3): 295-300
28. Robbins KA, Wood RA, Keet CA. Milk allergy is associated with decreased growth in US children. *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134(6): 1466-8
29. Robinson S, Fall C. Infant nutrition and later health: a review of current evidence. *Nutrients*, 2012; 4(8): 859-74

30. Kido J, Nishi N, Sakaguchi M, et al. Most cases of cow's milk allergy are able to ingest a partially hydrolyzed formula. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015; 115(4): 330-1
31. Spergel J. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 131(3): 813-4
32. Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, et al. Status of children with cow's milk allergy in infancy by 10 years of age. *Acta Paediatr*, 2000; 89(10): 1174-80
33. Martín R, Langa S, Reviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr*, 2003; 143(6): 754-8
34. Toro-Monjaraz EM, Ramirez-Mayans JA, Cervantes-Bustamante R. Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Rev Gastroenterol Mex*, 2015; 80(1): 27-31
35. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*, 2013; 60(1): 49-74
36. Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborn. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010; 107(26): 11971-5
37. Grönlund MM, Gueimonde M, Laitinen K, et al. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 2007; 37(12): 1764-72
38. Fallani M, Young D, Scott J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 51(1): 77-84

39. Koplin K, Allen K, Gurrin L, et al. Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008; 19: 682-7
40. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT). Resultados Nacionales. Cuernavaca, México:
Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012
41. OMS, 10 Datos sobre la Lactancia Materna, 2014
42. Wu AY. Immunotherapy-Vaccines for allergic disease. *J Thorac Dis*, 2012; 4: 198-202
43. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics*, 2009; 124: 1549-55
44. Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110: 784-9
45. Crespo JF, Burks AN, Helm RM. Frequency of food allergy in a pediatric population from Spain. *Pediatr Allergy Immunol*, 1995; 6: 39-43
46. Martorell-Aragón A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, et al. IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol*, 2015; 43(5): 507-26
47. Laurrabaquio-Miranda AM, Rodríguez-Santos O, Celio-Murillo R, et al. Alergia a proteínas de la leche de vaca en centros de salud de México y Cuba. *VacciMonitor*, 2016; 25(5): 84-8
48. Errázuriz G, Lucero Y, Ceresa S, et al. Características clínicas y manejo de lactantes menores de 1 año con sospecha de alergia a proteína de leche de vaca. *Rev Chil Pediatr*, 2016; 87(6): 449-54
49. Berni-Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*, 2013; 163: 771-7

50. Sicherer SH, Shampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117(Suppl2): S470-5
51. Levy Y, Segal N, Garty B, et al. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007; 18: 589-93
52. Velasco-Benítez CA. Epidemiología de la alergia alimentaria en la edad pediátrica. *Revista Gastroenterol*, 2012; 14(2): 62-65
53. Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D, et al. The impact of caesarean delivery and type of feeding on cow's milk allergy in infants and subsequent development of allergic march in childhood. *Allergy*, 2009; 64: 884-9
54. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 805-19
55. Zeng GQ, Luo JY, Huang HM, et al. Food allergy and related risk factors in 2540 preschool children: an epidemiological survey in Guangdong Province, southern China. *World J Pediatr*, 2015; 11(3): 219-25
56. Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005; 5: 249-53
57. Venter C, Pereira B, Grundy J. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117(5): 1118-24
58. Croner S. Prediction and development of allergy development. *J Pediatr*, 1992; 121: S58-S63
59. Sicherer SH, Furlong TJ, Maes HH, et al. Genetics of peanut allergy: a twin study. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 106: 53-6
60. Woo J, Assa'ad A, Heizer AB, et al. The -159 C to T polymorphism of CD14 is associated with nonatopic asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 438-44

61. Blanco C, Sanches-García F, Torres-Galvan MJ, et al. Genetics basis of the latexfruit syndrome: association with HLA class II alleles in a Spanish population. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 1070-6
62. Marsh DG, Neely JO, Breazeale DR, et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5 of 31 total serum immunoglobulin E concentrations. *Science*, 1994; 264: 1152-6
63. Holt PG, McMennamin C, Nelson D. Primary sensitisation to inhalant allergens during infancy. *Ped Allergy Immunol*, 1992; 1: 3-13
64. McMennamin C, Schon-Hegrad M, Oliver J, et al. Regulation of IgE responses to inhaled antigens: cellular mechanism underlying allergic sensitization versus tolerance induction. *Int Arch Allergy Immunol*, 1991; 94: 78-82
65. Robertson DM, Paganelli R, Dinwiddie R, et al. Milk antigen absorption in the preterm and term neonate. *Arch Dis Child*, 1982; 57: 369-72
66. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Huq SI, et al. The risk of developing food allergy in premature or low-birth-weight children. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 1203-9
67. Siltanen M, Kajosaari M, Savilahti E, et al. IgG and IgA antibody levels to cow's milk are low at age 10 years in children born preterm. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110(4): 658-63
68. Weaver LT, Laker MF, Nelson R. Intestinal permeability in the newborn. *Arch Dis Child*, 1984; 59: 236-41
69. Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M, et al. Maternal and perinatal characteristics and the risk of cow's milk allergy in infants up to 2 years of age: a case-control study nested in the Finnish population. *Am J Epidemiol*, 2010; 171(12): 1310-6
70. Metsälä J, Lundqvist A, Virta L. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology*, 2013; 24(2): 303-9

71. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, et al. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. *Allergy*, 2005; 60: 1172-3
72. Eggesbo M, Botten G, Stigum H, et al. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy?. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 420-6
73. Salam MT, Margolis HG, McConnel R, et al. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrence in children. *Ann Epidemiol*, 2006; 16: 341-6
74. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2005; 35: 1466-72
75. Laubereau B, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, et al. Caesarean section and gastrointestinal symptoms during the first year of life. *Arch Dis Child*, 2004; 89: 993-7
76. Kero J, Gissler M, Gronlund MM, et al. Mode of delivery and asthma - is there a connection?. *Pediatr Res*, 2002; 52: 6-11
77. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, et al. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 51-6
78. Xu B, Pekkanen K, Hartikainen AL, et al. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 732-3
79. Maitra A, Sherriff A, Strachan D, et al. Mode of delivery in nos associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 1349-55
80. Juhn YJ, Weaver A, Katusic S, et al. Mode of delivery at birth and development of asthma: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 116: 510-6
81. Werner A, Ramlau-Hansen CH, Jeppesen SK, et al. Caesarean delivery and risk of developing asthma in the offspring. *Acta Paediatr*, 2007; 96: 595-6

82. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109: 800-2
83. Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69: 1046S-51S
84. Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *Eur J Clin Nutr*, 2002; 56(Suppl. 3): S60-4
85. Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, et al. Establishment of the intestinal microflora in neonates. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007; 31: 533-42
86. Gronlund MM, Lehtonen OP, Ecrola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol*, 1999; 28: 19-25
87. Sacristán-Martín AM, Lozano-Alonso J, Gil-Costa M, et al. Situación actual y factores que condicionan la Lactancia Materna en Castilla y León. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2011; 13(49): 33-46
88. Albarenque S, Mas L, Ferreyra M, et al. Lactancia materna y alimentación complementaria. *Arch Argent Pediatr*, 2005; 103(3): 257-8
89. Mikkelsen A, Rinne-Ljungqvist L, Borres MP, et al. Do parents follow breastfeeding and weaning recommendations given by pediatric nurses? A study with emphasis on introduction of cow's milk protein in allergy risk families. *J Pediatr Health Care*, 2007; 21: 238-44
90. Kummeling I, Thijs C, Penders J, et al. Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005; 16: 679-84
91. Chatterton DE, Nguyen DN, Bering SB, et al. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013; 45: 1730-47

92. Saarinem UM, Backman A, Kajosaari M, et al. Prolonged breast feeding as prophylaxis for atopic disease. *Lancet*, 1979; 2: 163-6
93. Saarinem UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow up study until 17 years old. *Lancet*, 1995; 346: 1065-9
94. Kaza U, Knight AK, Bahna SL. Risk factors for the development of food allergy. *CurrAllergy Asthma Rep*, 2007; 7(3): 172-6
95. Muraro A, Deborg S, Halcken S, et al. Dietary prevention of allergic disease in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004; 15(4): 291-307
96. Høst A, Halcken S. Primary prevention of food allergy in infants who are at risk. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005; 5(3): 255-9
97. Muraro A, Dreborg S, Halcken S, et al. Dietary prevention of allergic disease in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*, 2004; 15(2): 103-11
98. Kramer MS, Kakuma R. Optional duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002; 1: CD003517
99. Mizumachi K, Kurisaki K. Induction of oral tolerance in mice by continuous feeding with beta-lactoglobulin and milk. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002; 66: 1287-94
100. Pecquet P, Pfeifer A, Gaudie S, et al. Immunoglobulin E suppression and cytokine modulation in mice orally tolerized to beta-actoglobulin. *Immunology*, 1999; 96: 278-85
101. Juto P, Björkstén B. Serum IgE in infants and influence of type of feeding. *ClinAllergy*, 1980; 10(5): 593-600
102. Jarret EE. Perinatal influences on IgE responses. *Lancet*, 1984; 6(8406): 797-9

103. Prescott SL. Role of dietary immunomodulatory factors in the development of immune tolerance. Nestle Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program, 2009; 64: 185-200
104. Snijders BE, Thijs C, van Ree R, et al. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. Pediatrics, 2008; 122(1): e115-22
105. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol, 2009; 123(2): 417-23
106. Vance GHS, Lewis SA, Grimshaw KEC, et al. Exposure of the fetus and infant to hen's egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. Clin Exp Allergy, 2005; 35(10): 1318-26
107. Loibichler C, Pichler J, Gerstmayr M, et al. Materno-fetal passage of nutritive and inhalant allergens across placentas of term and pre-term deliveries perfused in vitro. Clin Exp Allergy, 2002; 32(11): 1546-51
108. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. Cochrane Database Syst Rev, 2000; (2): CD000133
109. Kilshaw PJ, Can AJ. The passage of maternal dietary protein into human breastmilk. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1984; 75(1): 8-15
110. Axelsson I, Jakobsson I, Lingberg T, et al. Bovine beta-lactoglobulins in the human milk, a longitudinal study during the whole lactation period. Acta Paediatr Scand, 1986; 75(5): 702-7
111. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, et al. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. Clin Exp Allergy, 1991; 21(2): 192-202
112. Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effect of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at years of age. Acta Paediatr, 1999; 88(1): 7-12

113. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergy avoidance. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95(6): 1179-90
114. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopy disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*, 2008; 121(1): 183-91
115. Høst A, Halcken S, Muraro A, et al. Dietary prevention of allergic disease in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008; 19: 1-4
116. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE*, 2010; 5(3): e9836
117. Bedford Russel AR, Murch SH. Could peripartum antibiotics have delayed health consequences for the infant?. *BJOG*, 2006; 113(7): 758-65
118. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166(6): 827-32
119. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110(1): 72-7
120. Martel MJ, Rey E, Malo JL, et al. Determinants of the incidence of childhood asthma: a two-stage case-control study. *Am J Epidemiol*, 2009; 169(2): 195-205
121. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic

sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy*, 2010; 40(9): 1378-87

122. Sariachvili M, Droste J, Dom S, et al. Is breast feeding a risk factor for eczema during the first year of life?. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007; 18(5): 410-7
123. Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, et al. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic disease: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013; 46(5): 320-9
124. Marra F, Marra CA, Richardson K, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*, 2009; 123(3): 1003-10
125. Mai XM, Kull I, Wickman M, et al. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. *Clin Exp Allergy*, 2010; 40(8): 1230-7
126. Mullooly J, Schuler R, Barret M, et al. Vaccines, antibiotics and atopy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006; 16(3): 275-88
127. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989; 299(6710): 1259-60
128. Sharland M. The use of antibacterials in children: a report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup. *J Antimicrob Chemother*, 2007; 60(Suppl 1): i15-26
129. Bookstaver OB, Bland CM, Griffin B, et al. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy*, 2015; 35(11): 1052-62
130. Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *PLoS One*, 2012; 7(3): e31819

131. Kenyon SI, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *ORACLE Collaborative Group. Lancet*, 2001; 357(9261): 979-88
132. Flenady V, Hawley G, Stock OM, et al. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; (12): CD000246
133. Kuperman A, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it?. *BMC Medicine*, 2016; 14: 1-7
134. Stokholm J, Schjorring S, Eskildsen CE, et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20(7): 629-35
135. Gomez De Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 2016; 351(6279): 1296-302
136. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006; 44(2): 57-63
137. Rakoff-Nahoum S, Kong Y, Kleinstein SH, et al. Analysis of gene-environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015; 112(7): 1929-36
138. Tsabouri S, Priftis KN, Chaliasos N, et al. Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014; 42(1): 69-77
139. Jedrychowski W, Galas A, Whyatt R, et al. The prenatal use of antibiotics and the development of allergy disease in one year old infants. A preliminary study. *Int J Occup Med Environ Health*, 2006; 19(1): 70-6

140. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science's Compass*, 2002; 296(5567): 490-4
141. Thomson JA, Widjaja C, Darmaputra AP, et al. Early childhood infections and immunisation and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: a prospective study of allergy-prone children from birth to six years. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010; 21: 1076-85
142. Cullinan P, Harris JM, Newman Taylor AJ, et al. Can early infection explain the sibling effect in adult atopy?. *Eur Respir J*, 2003; 22(6): 956-61
143. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Fetal immune responsiveness and routes of allergic sensitisation. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002; 13(Suppl 15): 19-22

Anexo 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de paciente: _____
 Iniciales: _____
 Sexo: (M) (F) _____
 Fecha de nacimiento: _____
 Edad actual: _____ (MESES) (AÑOS)
 Edad al diagnóstico: _____ meses
 Edad de gestación: _____ semanas

Vía de nacimiento	1. Parto eutócico _____
	2. Cesárea _____
	3. P. instrumentado _____

Variables antropométricas

Variable	Medida	Unidad
Peso		kg
Talla		cm
Talla / Edad		Puntuación Z

Diagnóstico nutricional:

Diagnóstico	0. Normopeso _____
	1. Desn. moderada _____
	2. Desn. severa _____

*Antecedentes familiares:

Familiar con alergia: (SI) (NO) _____
 Relación: _____

*Lactancia

Variable	Medida
Tipo de lactancia	1. Materna exclusiva _____
	2. Artificial exclusiva _____
	3. Mixta _____

Lactancia materna: _____ (SEM) (MESES)
 Inicio fórmulas lácteas: _____ semanas

*Antibióticos

Antibióticos en el embarazo: (NO) (SI) _____
 Antibióticos en el neonato: (NO) (SI) _____



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
FACTORES PERINATALES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ALERGIA A LAS PROTEINAS DE LA LECHE DE VACA

Nombre del estudio:	No aplica
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Ciudad de México, Enero 2019
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Este estudio se realizará para conocer los factores de riesgo para el desarrollo de alergia a la proteína de la leche de vaca en la población mexicana lo que abrirá una perspectiva de crear estrategias enfocadas en aquellos factores ambientales involucrados que son prevenibles y modificables
Procedimientos:	Se recolectarán datos del expediente clínico y en caso de no contar con información suficiente se le realizarán preguntas acerca de los antecedentes al momento del nacimiento y la alimentación de su hijo (a).
Posibles riesgos y molestias:	Investigación con riesgo mínimo: Solo se recolectarán datos del expediente clínico y/o preguntas acerca de antecedentes del nacimiento y la alimentación de su hijo (a), por lo que no existe ningún riesgo para usted ni su hijo(a)
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos , riesgo, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y tratamiento del sujeto Con su participación se lograran identificar los posibles factores de riesgo para desarrollar alergia a las proteínas de la leche de vaca con lo cual se plantearan estrategias para el tratamiento de esta enfermedad
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados no se le darán a conocer directamente pero podrán ser de utilidad para mejorar el conocimiento acerca del padecimiento y la atención de los pacientes que presentan la enfermedad, además los resultados serán analizados en una sesión clica del servicio para conocimiento de los médicos
Participación o retiro:	A voluntad de los participantes, sin embargo su participación es de suma importancia para la investigación de esta enfermedad. Garantizamos su derecho a retirarse del estudio
Privacidad y confidencialidad:	La información obtenida en las encuestas será para uso exclusivo del estudio con fines de investigación, nunca se darán a conocer sus datos personales
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Este estudio no utilizara medicamentos, y usted contarán con la atención que requiera el diagnostico de su hijo
Beneficios al término del estudio:	Se determinarán los factores de riesgo ambientales para el desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca con lo cual se plantearan estrategias para la prevención de la enfermedad
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Edith González Aguirre
Colaboradores:	Dra. Griselda Medrano Gutiérrez.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de los padres o tutores

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013