



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA

REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

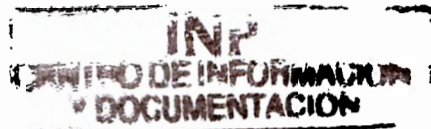
T E S I S  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
P R E S E N T A :  
DR. JOSÉ FRANCISCO CADENA LEÓN

TUTOR DE TESIS:  
DRA. ERIKA MONTIJO BARRIOS

CO- TUTOR DE TESIS :  
DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ



MÉXICO, D.F.



2009



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



**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBÁÑEZ**

*Profesor Titular del Curso de Pediatría*



**DR. JOSÉ. A REYNÉS MANZUR**

*Director de Enseñanza*



**DRA MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA**

**Jefe de Departamento de Pre y Posgrado**



**DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE**

*Tutor del Trabajo de Fin de Curso*



**DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ**

*Co-Tutor del Trabajo de Fin de Curso*



INDICE	PÁGINA
RESUMEN.....	04
ANTECEDENTES.....	06
DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA.....	10
CUADRO CLÍNICO.....	13
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	18
OBJETIVOS.....	32
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	32
• TIPOS DE ESTUDIOS	
• TIPO DE PARTICIPANTES	
• MEDIDAS DE RESULTADOS	
ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE DATOS.....	33
MÉTODOS DE REVISIÓN.....	34
DESCRIPCIÓN DE ESTUDIOS.....	34
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	46
REFERENCIAS.....	49

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA. REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA.**

**Dr. José Francisco Cadena León\***, **Dr. Roberto Cervantes Bustamante\*\***, **Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez\*\*\***, **Dra. Ericka Montijo Barrios \*\*\*\***

Residente de Tercer año de Pediatría Médica INP\*, Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición INP\*\*, Asesor de Metodología de la Investigación\*\*\*INP, Adscrito del servicio de Gastroenterología y Nutrición INP\*\*\*\*.

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

Actualmente son las pruebas de supresión-reto el estándar de oro para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca.

**OBJETIVO.**- Valorar la capacidad diagnóstica de los métodos diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca.

**MÉTODOS.**- Revisión de ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos, de revisión y descriptivos acerca de los métodos de diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca en un período comprendido de 1996-2006. Se llevó a cabo la evaluación de la calidad de las publicaciones usando la escala de Jadad y la escala de Jovell.

**RESULTADOS.**- Las prueba de reto orales permanecen como el estándar de referencia para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, las manifestaciones de tipo inmediato se presentan en un 15 a 33% de los pacientes con pruebas de reto positivas, las manifestaciones retardadas de un 25% a 40% y sin manifestaciones de un 42 a 50%. En las pruebas dependientes de IgE se encontró una sensibilidad de 43 a 72% y una especificidad 62 a 69% para pruebas cutáneas con un diámetro >3mm, y una sensibilidad de 49 a 88% y especificidad 58 a 90% de las pruebas RAST con niveles plasmáticos de 5KUL, sobre todo en pacientes con manifestaciones atópicas cutáneas, la prueba de parche atópico mostró una sensibilidad 44.8% y una especificidad 93.8%. Los estudios de proliferación de linfocitos no presentaron un valor diagnóstico significativo, el uso combinado de FNT alfa podría ayudar a identificar el mecanismo inmunológico asociado, los estudios de IL-4, IL-5 e IL-13, mostraron participación en el mecanismo inmunológico de alergia a la proteína de la leche de vaca.

**CONCLUSIONES.**- Las pruebas de diagnóstico cumplen con las características de validez, seguridad y reproducibilidad, son sencillas de aplicar, gozan de aceptación general de la población, económicamente soportables con mínimos efectos adversos, lo cual les otorga ventaja sobre otras pruebas complementarias, sobre todo las de fase de experimentación, a pesar de no poder realizar un diagnóstico completo de certeza.

**Palabras clave:** Alergia a la proteína de la leche de vaca, alergia alimentaria en pediatría, hipersensibilidad a la leche de vaca.

## I. ANTECEDENTES

La leche materna es el alimento más importante durante los primeros seis meses de la vida, tanto por sus propiedades biológicas como por el establecimiento del vínculo materno-infantil. (1)

En la actualidad se ha incrementado la promoción de alimentación al seno materno señalando sus importantes ventajas: psicológicas, económicas, nutritivas e inmunológicas.

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

Existen factores que modifican la alimentación al pecho materno, padecimientos infectocontagiosos como la tuberculosis activa y las metabolopatías por ejemplo: la galactosemia, con empleo de sustitutos o

derivados de leche de vaca, asimismo los factores culturales, laborales, infecciones asociadas (ej. mastitis), comerciales y mala técnica de lactancia ajustadas a cada tipo de población pueden dificultar la alimentación con leche materna. (1)

La introducción de la pasteurización, la ultrapasteurización así como la mejoría de las condiciones higiénicas en los últimos 100 años, ha incrementado el consumo de productos de la *leche de vaca y sus derivados*.(1, 2)

Las fórmulas comerciales derivadas de la leche de vaca, presentan diferencias en su composición comparadas con la leche materna, que han cobrado vital importancia en la aparición y desarrollo de reacciones adversas a su consumo principalmente durante el primer año de la vida.

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

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

Las fórmulas derivadas de la leche de vaca pasan por un proceso de dilución con suero láctico, aumentando de esta manera la proporción relativa de las proteínas séricas de 20/80 (suero/caseína) a 40/60.

- La leche de vaca contiene aproximadamente más de 40 proteínas: proteínas del suero y caseínas. En la leche entera, las caseínas constituyen el 80% y la seroglobulinas el restante 20%. (2,3)



El aumento en el consumo de las fórmulas derivadas de la leche de vaca, la heterogeneidad de sus proteínas junto con la estabilidad a altas temperaturas la han promovido como el principal alérgeno durante la lactancia.

Aproximadamente en el mundo un 5 a 15% de los lactantes menores de 2 años presentan algún tipo de reacción contra las fórmulas derivadas de la leche de vaca; de los cuales sólo un 2 a 3% se pueden comprobar por métodos diagnósticos mediados por anticuerpos IgE, así mismo las reacciones mediadas por células T han sido demostradas en la alergia a la proteína de la leche de vaca, sin embargo el mecanismo exacto aún sigue sin describirse en su totalidad. (4,5).

## ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA.

Se define como un estado de hipersensibilidad a las proteínas de la leche de vaca que involucra diferentes mecanismos inmunológicos. (6)

### FISIOPATOLOGÍA

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

#### Tipo I Hipersensibilidad inmediata mediada por IgE o Anafiláctica.

La interacción antígeno-anticuerpo en la superficie de los mastocitos y basófilos previamente sensibilizados provoca liberación de mediadores inflamatorios, como la histamina y factores granulocíticos quimiotácticos. Estas reacciones inmediatas son las mejor estudiadas e involucradas en reacciones que se generan en menos de 2 horas después de la ingesta de la proteína agresora. Los síntomas están relacionados con el órgano o sistema donde las células plasmáticas están localizadas: vómito, diarrea, dolor abdominal, rinitis, broncoespasmo, urticaria, angioedema y anafilaxia.

#### Tipo II Reacción Citotóxica.

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

Tipo III Complejos Inmunes. Reacción tipo Arthus.

Requiere la formación de complejos antígeno-anticuerpo específicos (IgM, IgG, IgA e IgE) y el complemento. El impacto de estos complejos en vasos de pequeño calibre, inicia un proceso inflamatorio (vasculitis), el cual dependiendo del grado y extensión de la lesión, determina las manifestaciones clínicas. Frecuentemente asociado a sangrados gastrointestinales inducidos por proteína de la leche de vaca, enfermedades pulmonares crónicas (Síndrome de Heiner) en casos más raros, artritis, vasculitis cutánea.

Tipo IV Reacción Retardada mediada por Células.

Los alérgenos contactan directamente a los linfocitos T, activando la liberación de citocinas e iniciando una cascada alérgica. También es una reacción retardada, la cual inicia 36-72 horas después del contacto con el alérgeno. Es la más rara y difícil de documentar, puede presentarse con las reacciones tipo III en el síndrome de Heiner y algunos pacientes con gastroenteropatías.

El aparato gastrointestinal constituye el órgano primario de la digestión, es el sitio del cuerpo humano con mayor exposición (400m<sup>2</sup>) a antígenos ambientales y provee una superficie para el proceso y absorción de alimentos y el desecho de productos del metabolismo. Existen varios mecanismos protectores contra toxinas, antígenos y microorganismos: la barrera mucosa, estructura compleja compuesta de componentes no celulares y celulares, los primeros están constituidos por los ácidos gástricos y las enzimas digestivas. La secreción de las células gástricas, la producción de moco y la peristalsis.

(7,8.)

La barrera inmunológica está integrada por el tejido linfoide asociado a mucosa gastrointestinal, el cual se compone de:

1. Folículos linfoides distribuidos a lo largo de la mucosa gastrointestinal, incluso las placas de Peyer y el apéndice.
2. Linfocitos intraepiteliales.
3. Células epiteliales intestinales.
4. Células M.
5. Linfocitos y células plasmáticas.
6. Células cebadas localizadas a lo largo de la lámina propia.
7. Nódulos linfáticos mesentéricos.

El sistema inmune de la mucosa se compone de un sistema *innato* y otro *adaptativo*, este último inhibe la respuesta inmunológica contra agentes no dañinos (tolerancia oral) y monta una respuesta rápida contra los patógenos. Sin embargo la inmadurez de los componentes de la mucosa y del sistema inmune reducen la eficacia de la barrera mucosa en el lactante jugando un papel importante en el tipo de respuesta inmunológica. (8)

Las principales funciones del sistema inmune intestinal son:

- Exclusión inmune con participación de inmunoglobulinas A, M, E, el peristaltismo y la mucina

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

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

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de los síntomas coincide con la introducción de fórmulas derivadas de la leche de vaca, desde la primera toma o pudiendo tolerar algunas de ellas, sin embargo el intervalo no suele ser superior a una semana en pacientes menores de 1 año de edad.<sup>10)</sup>

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

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

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

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

Los lactantes alimentados con leche materna pueden presentar síntomas sugestivos de alergia a la proteína de la leche similar a los lactantes alimentados con fórmula, sugiriendo un alto grado de sensibilidad.

Las manifestaciones de alergia a la proteína de la leche de vaca remiten en un 40 a 50% en el primer año de la vida con 95% en el tercer año de edad.

(4)

Cuadro 2. Reacciones de hipersensibilidad y manifestaciones asociadas.	
HIPERSENSIBILIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
<b>Mediada por IgE</b>	
Cutánea	Urticaria
	Angioedema
	Rash morbiliforme
	Síndrome de Alergia oral
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico
	Cólicos / irritabilidad.
	Vómitos.
	Disquezia/Estreñimiento
Respiratorio.	Rinitis
	Broncoespasmo.
	Laringoespasmo

	Otitis Media crónica
Generalizado	Choque Anafiláctico.
<b>Mediada IgE y Células.</b>	
Cutánea	Dermatitis Atópica.
Gastrointestinal	Esofagitis eosinofílica.
	Gastroenteritis eosinofílica.
	Colitis alérgica
Respiratorio	Asma.
<b>Mediada por Células</b>	
Cutánea	Dermatitis Atópica
Gastrointestinal	Enterocolitis inducida por proteínas de alimentos.
	Proctocolitis inducida por proteínas de alimentos.
	Síndromes de enteropatía inducida por proteínas de alimentos.
Respiratorio	Hemosiderosis pulmonar (Síndrome de Heiner).

## MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES.

Los síntomas son reflujo gastroesofágico, irritabilidad, distensión abdominal, diarrea, cólicos, disquezia / estreñimiento, éstos últimos pueden ser un reflejo de hipomotilidad secundaria a alergia, mediados a través de reacciones de hipersensibilidad inmediata (IgE) en un 60 a 80% de los casos.<sup>(11)</sup>

Los “cólicos del lactante” caracterizados por llanto inconsolable a partir de la 2ª y 4ª semana de la vida y persiste hasta el 3º y 4º mes, cuando menos tres veces por semana, tres horas al día por las mañanas y tardes, se han asociado como manifestación de alergia a la proteína de la leche de vaca con el resto de los síntomas gastrointestinales, el diagnóstico se establece mediante la implementación de fórmulas hipoalergénicas con mejoría del cuadro. Las manifestaciones asociadas con reacciones de tipo celular y/ mixta son:

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

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS.

La urticaria aguda y el angioedema se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes en un 50 a 60%. La dermatitis atópica es una forma de eczema que generalmente inicia en la infancia y se caracteriza por una distribución típica, prurito intenso y curso crónico. Los anticuerpos IgE alérgeno-específicos se unen a las células de Langerhans. Las pruebas doble ciego placebo-controladas generalmente provocan marcado prurito, eritematoso y rash morbiliforme. Las reacciones cutáneas de tipo retardado



tienen un papel muy importante en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca. (8, 12, 13)

#### MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS.

La rinoconjuntivitis es la manifestación del tracto respiratorio más frecuente de alergia a la proteína de la leche de vaca, se caracteriza por prurito nasal, rinorrea, estornudos, prurito ocular y eritema conjuntival acompañando a otras manifestaciones ya sean gastrointestinales o cutáneas. Otros síntomas asociados: broncoespasmo, laringoespasmo.

Las manifestaciones respiratorias se han documentado con una frecuencia 20-30%. El Síndrome de Heiner es una rara forma de hemosiderosis inducida por alimentos típicamente por la ingesta de proteína de leche de vaca, con una reacción de hipersensibilidad tipo III, Arthus (Complejos inmunes). (8, 12, 13)

#### ANAFILAXIA

El choque anafiláctico se presenta en menos del 1% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias, con expresión cutánea, respiratoria, gastrointestinal y cardiovascular: hipotensión, colapso vascular y disrritmias cardíacas. (12,13)

#### DETENCIÓN DE PESO Y TALLA

La falla al crecimiento, como consecuencia de un diagnóstico no oportuno, secundario al rechazo al alimento, síndrome de malabsorción de nutrientes, vómitos y diarrea persistente, con repercusión en la talla y el peso.

(14)

## DIAGNÓSTICO

Para la estructura de un diagnóstico adecuado es necesario tomar en cuenta las diferentes fases y herramientas diagnósticas disponibles, como son la elaboración de una adecuada historia clínica con una minuciosa exploración física y la realización de pruebas complementarias las cuales tienen como fin la confirmación diagnóstica.

Cuando dichas pruebas complementarias se realizan de manera simultánea se denominan "pruebas en paralelo" lo cual aumenta la probabilidad diagnóstica de los pacientes pero también pueden presentar resultados "falsos positivos", cuando se realizan pruebas complementarias a partir de otros resultados se denominan "pruebas en serie" y tiene el riesgo de no diagnosticar el total de enfermos posibles.

De esta manera las diferentes pruebas diagnósticas pueden presentar falsos positivos y negativos en enfermos y sanos respectivamente por lo tanto deben cumplir con ciertas características:

- Validez.- Es el grado en que un test mide lo que debe medir.
- Confiabilidad.- Es la capacidad del test para ofrecer los mismos resultados cuando se repite su aplicación en circunstancias similares, la variabilidad biológica, la introducida por el observador y la derivada del propio test determinan su reproducibilidad.
- Seguridad.- Está determinada por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo.(Valores predictivos positivos y negativos)

Es conveniente que las pruebas sean sencillas de aplicar, aceptadas por los pacientes o la población general y que tengan los mínimos efectos adversos y de costo bajo.

Al estudiar la muestra de los pacientes con los diferentes métodos diagnósticos, los datos obtenidos permiten clasificar a los sujetos según el resultado de la prueba diagnóstica con el estado real de los pacientes o con una prueba de referencia o "estándar de oro" que se vaya a utilizar. En el caso de la alergia a la proteína de la leche de vaca, son las pruebas de supresión-reto las pruebas de referencia utilizadas. El resultado de las pruebas puede ser correcto o incorrecto y el análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad.

La sensibilidad se refiere a la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo con un resultado de la prueba positivo. Es decir la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad.

La especificidad se refiere a la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. Es decir es la capacidad para detectar a los sanos.

Estos conceptos permiten valorar la validez de una prueba diagnóstica sin importar la prevalencia de la enfermedad, sin embargo carecen de utilidad en la práctica clínica, de tal manera que para conocer la probabilidad de una paciente para estar realmente enfermo o la seguridad de la prueba empleamos los valores predictivos positivos y negativos.

Valor predictivo positivo.- Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba diagnóstica.

Valor predictivo negativo.- Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

Los valores predictivos presentan la limitación de depender en gran medida de la frecuencia de la enfermedad en la población de objeto de estudio.

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

1. Historia clínica y exploración física.
2. Realización de pruebas complementarias.
  - Pruebas mediadas por anticuerpos específicos IgE
  - Pruebas no mediadas por anticuerpos específicos IgE.

Las pruebas de referencia o “estándar de oro” como son las pruebas de reto presentan actualmente el mayor grado de sensibilidad y especificidad de un 95% en ensayos clínicos controlados aleatorizados.

- Dietas de eliminación
- Pruebas de reto.

## DIETAS DE ELIMINACIÓN.

Existen tres tipos de dieta de eliminación:

- Eliminación de uno o varios alimentos sospechosos de causar síntomas de alergia.

- Eliminación de todos los alimentos excepto el grupo de alimentos "permitidos" (oligo-antigénicos).
- Dieta de alimentos elementales: hidrolizados de proteínas y fórmulas de aminoácidos.

El tipo de dieta dependerá del escenario clínico evaluado y los resultados de pruebas IgE específicas. (16)

Las Pruebas de eliminación de uno o varios alimentos son las realizadas cuando se aísla el alimento y/o alimentos involucrados, causantes de una reacción de tipo inmediato, con pruebas IgE positivas, representando también la vía terapéutica indicada.

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

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

#### PRUEBAS DE RETO ORALES.

Las Pruebas de reto orales son realizadas bajo supervisión médica.

Existen ciertas contraindicaciones de las pruebas de reto orales:

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

Para la realización de las pruebas se toman en cuenta ciertas consideraciones:

- Discutir el riesgo/beneficio con la familia del paciente.
- Lugar donde se realizará la prueba. Casa u hospital, dependiendo de la necesidad o no de supervisión médica según los riesgos del paciente.

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

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DOBLE-CIEGO PLACEBO CONTROLADOS.

En 1976 May introdujo el uso de pruebas de reto en ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego placebo controlados para el diagnóstico de alergia alimentaria, actualmente considerada el "estándar de oro" para los padecimientos alérgicos alimentarios. Los resultados negativos siempre son confirmados con pruebas de reto abiertas bajo supervisión médica. Se estima una sensibilidad y especificidad mayor de 95%. (23)

Los datos actuales sugieren que las pruebas de reto tienen 1% de riesgo para presentar una reacción severa que requiera la administración de adrenalina.

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

1. Edad de introducción de la fórmula derivada de la leche de vaca.
2. Frecuencia del alimento.
3. Cantidad ingerida durante el día o semana.
4. El tiempo entre la ingestión y el inicio de los síntomas.
5. Último evento de reacción secundaria a la ingestión del alimento.
6. Historia familiar de atopia: Padres, hermanos y primos.
7. Estado inmunológico: Inmunodeficiencia prolongada de IgA-IgG, alteración de la función de opsonización y de linfocitos CD8+.
8. Diagnóstico diferencial: Enfermedades metabólicas, anomalías funcionales, insuficiencia pancreática maligna y reacciones adversas no mediadas inmunológicamente.

No fue posible relacionar los factores de interés con porcentajes de riesgo, lo cual hace evidente la necesidad de más estudios epidemiológicos.

Las pruebas diagnósticas las podemos dividir según la reacción de hipersensibilidad: *Mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos.*

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MEDIADAS POR IgE.

Los métodos diagnósticos mediados por anticuerpos IgE son:

- Pruebas cutáneas. (Prick Test).
- Radioalergosorbent Test (RAST).

1. **Pruebas cutáneas (Prick Test).** Detectan reacciones hipersensibilidad Tipo 1, con una sensibilidad 69% y especificidad de 91% con un diámetro cutáneo mayor de 3mm. Los resultados en lactantes menores de 1 año son negativos debido a su inmadurez inmunológica y que no son mediadas por anticuerpos IgE. Además de ser útiles en el diagnóstico de alergias alimentarias específicas y relacionadas con atopia. (17, 18, 19, 20, 21, 22)

2. **Radioalergosorbent Test (RAST).** Detección serológica de anticuerpos específicos IgE contra las proteínas de la leche de vaca: alfa lactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína. ej: CAP-System FEIA. con valores de corte estandarizados >2.5 KU/L, se reportan con una sensibilidad 58% y especificidad 88-90%, con valores predictivos positivos 95%. (23, 24, 25, 26, 27, 28)



## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO MEDIADAS POR IgE.

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

### Métodos No invasivos:

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

### Métodos Invasivos.

- Endoscopia y toma de biopsias.

## MÉTODOS NO INVASIVOS.

1. Prueba de Parche Atópico (*Atopy Patch Test*).- Es una prueba cutánea diseñada para detectar reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV, la lectura se realiza a las 48 y 96 horas y se utiliza para el diagnóstico de dermatitis atópica, alergia a la leche de vaca en niños y otros alérgenos, se refiere una especificidad 93-95% y sensibilidad de 76% con un valor predictivo positivo de 88%. (20, 29, 30, 31, 32, 33)

En la actualidad es el estudio que ha reportado mayor especificidad para el diagnóstico, aumentando cuando se realiza en conjunto con pruebas mediadas por IgE.

Reportándose menor riesgo de reacciones anafilácticas. <sup>(31)</sup> La prueba de parche en un estudio sólo pudo excluir las pruebas de reto en un 0.5-14%.

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

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

Se ha relacionado el estado de activación de pacientes con APLV persistente con aumento de IL-4 e IL-3, en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN-gamma y expresión de CD25. <sup>(34, 35, 36, 37)</sup>

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

4. Pruebas de permeabilidad intestinal.- Las pruebas de permeabilidad intestinal son métodos no invasivos diseñados para una apropiada evaluación de la integridad del epitelio intestinal.

En los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca con una dieta normal, el cociente lactulosa/manitol (L:M) está aumentado en relación con las anomalías intestinales de la mucosa, el cual puede variar de inflamación leve a varios grados de atrofia de las vellosidades.

Han probado ser más sensibles que las biopsias en la detección de anomalías patológicas mínimas de la mucosa, se realizan de la siguiente manera:

1. Previo a cualquier biopsia intestinal, y puede sugerir la necesidad de una muestra de la mucosa intestinal, como por ejemplo en la enteropatía sensible a la proteína de la leche de vaca.
2. Posterior a la administración de dietas de eliminación, para monitorizar la restauración a los valores normales, indica la desaparición del estado inflamatorio de la mucosa.
3. Durante las pruebas de provocación, en pruebas de referencia durante un régimen de exclusión, para detectar anomalías de la permeabilidad intestinal y posteriormente el daño a la mucosa provocado por la ingestión de alimentos ofensivos.

5. Eosinófilos, alfa 1-antitripsina y FNT-alfa.- Una prueba de reto positiva a la proteína de la leche de vaca en lactantes con dermatitis atópica se ha asociado con aumento de TNF-alfa, y proteína catiónica eosinofílica, además de *alfa-1 antitripsina en heces*. Una elevada concentración de proteína eosinofílica catiónica en las heces se asoció con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, mientras que la liberación de FNT-alfa se ha asociado con reacciones de tipo retardado. (38, 39, 40, 41)

## MÉTODOS INVASIVOS.

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

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

1. Estudios de Endoscopia y Biopsias.- Describen las alteraciones de la mucosa e histológicas características de cada patología. La presencia disminuida de eosinófilos esofágicos se ha asociado con los mastocitos de la mucosa, así como en casos de gastroenteritis eosinofílica. La atrofia de vellosidades, la presencia de >60 eosinófilos por 6 campos de alto poder, más de 20 células por campo y más de 25% de infiltrado inflamatorio, eosinófilos intraepiteliales y abscesos eosinófilos en criptas en el intestino delgado.

A nivel del colon los hallazgos endoscópicos incluyen: Eritema focal, mucosa friable, hiperplasia folicular linfoide en 75% de pacientes, se han presentado hallazgos histológicos de infiltrados locales de eosinófilos en todos los compartimentos. (42)

## TRATAMIENTO

1.- La sustitución de las fórmulas derivadas de la leche de vaca por hidrolizados o dietas elementales son herramienta terapéutica con resultados reportados en 97%, no se ha demostrado reacciones cruzadas entra la proteína de la leche de vaca y la soya, sin embargo si pueden coexistir en un mismo paciente hasta en 10 a 40% de los casos.

2.- El uso de esteroides sistémicos en pacientes con manifestaciones gastrointestinales severas y refractarias a dietas de exclusión.

En un estudio se comprobó la eficacia de fluticasona tópica para esofagitis eosinofílica en niños, con resolución de sintomatología; al evaluar la mucosa proximal y distal del esófago, se encontró reducción en el número de eosinófilos, así como en los linfocitos CD3 y CD8.

3.- Los bloqueadores tipo H1 y H2, y los estabilizadores de la membrana de mastocitos. El cromoglicato de sodio, el ketotifeno y el montelukast con resultados concluyentes, o poco satisfactorios.

4.- El uso de anticuerpos monoclonales anti- IgE, éstos son inespecíficos, se encuentran en fase I y II, mostrando que son seguros, bien tolerados y reducir niveles de IgE

Existen tratamientos en fase de experimentación, realizados en modelos de animales sin embargo no son reproducibles en modelos humanos, la vacunación con plásmidos DNA, agentes inmunomoduladores. Dentro de la

medicina alternativa complementaria hay estudios prometedores de algunos grupos que utilizan té de hierbas chinas (FAH-1) en ratones.

## II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en el grupo de lactantes menores de dos años y a pesar de que se ha incrementado el conocimiento de los mecanismos alérgicos implicados, una gran cantidad de lactantes son privados de la alimentación al pecho materno y de las fórmulas derivadas de la leche de vaca, con las consecuentes implicaciones nutricionales, emocionales y culturales. Actualmente la prueba de supresión-reto es el estándar de oro para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, sin embargo es costosa, dependiente de tiempo, necesita personal calificado y realizarse en un centro hospitalario, además de que la mayoría de los clínicos no realizan la prueba de reto por dichas condiciones.

Actualmente a pesar de la edad de inicio, el tiempo de evolución, las manifestaciones clínicas y complicaciones asociadas, aún no es posible realizar un diagnóstico de certeza con los diferentes métodos publicados en la literatura.

El conocimiento integral de la capacidad, sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas aportará nuevas herramientas para elaborar abordajes diagnósticos adecuados y ajustarlos a nuestra población, con la finalidad de elaborar un tratamiento oportuno, mejorando la atención integral, académica y profesional del personal médico. Impulsará el desarrollo de futuras investigaciones en la esfera de diagnóstico contribuyendo así con la promoción de investigaciones científicas de alta calidad.

## IV. OBJETIVOS

### III.1 OBJETIVO GENERAL.

Valorar la capacidad diagnóstica de los métodos de diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en población de lactantes menores de 3 años.

### III.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Identificar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los diferentes métodos diagnósticos.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### Criterios de Inclusión

#### *Tipo de Estudios:*

Ensayos clínicos aleatorizados controlados, prospectivos, cohorte y de revisión.

#### *Tipos de participantes:*

- Pacientes que presentaron diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca corroborado con pruebas de supresión-reto y comparando otros métodos de diagnóstico: anticuerpos específicos y celulares.



- Pacientes con historia de atopia o manifestaciones alérgicas: respiratorias, cutáneas y gastrointestinales con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca corroborado con diferentes métodos de diagnóstico

## **VI. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.**

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

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

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

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

alimentaria en pediatría, alergia a la proteína de la leche de vaca, alergia alimentaria.

## **VI.2 METODOLOGÍA DE REVISIÓN**

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

### **Clasificación Metodológica de los Estudios Clínicos.**

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

## **VII. RESULTADOS.**

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

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

Encontramos una prevalencia de reacciones de tipo inmediato según los diversos estudios revisados de un 15% a 33% en pacientes con pruebas de reto positivas, así como las manifestaciones retardadas: cutáneas y gastrointestinales se presentaron en un 25-34%, y los pacientes que no mostraron alguna sintomatología en un 42-50%.

### **PRUEBAS CUTÁNEAS/RAST**

#### **IgE**

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

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

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

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

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

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

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

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

En otro estudio García-Ara (2004) analizó los niveles específicos de anticuerpos IgE para separar a los pacientes tolerantes de los que presentaban alergia persistente a la proteína de la leche de vaca, en una muestra de 66 pacientes encontró que 68% se volvieron tolerantes con

aumento de niveles de anticuerpos directamente proporcional con la edad con valores de 1.5, 6 y 14 KU/L en edades de 13 a 18 meses presentando una especificidad de 90%.

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

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

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

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

## PRUEBAS NO MEDIADAS POR IgE

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

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

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

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

La prueba de parche en conjunto con las pruebas cutáneas presentaron una sensibilidad de 100% y una especificidad de 50% con un valor predictivo positivo de 76% en un estudio realizado por Keskin y cols, demostrando su utilidad para descartar alergia a la proteína de la leche de vaca de otras manifestaciones como la dermatitis atópica.

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

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

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



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

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

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

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

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

## VIII. DISCUSIÓN.

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

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

Las pruebas diagnósticas mediadas por IgE (RAST/prick test) mostraron una sensibilidad entre 60-75% con una especificidad 60-95% sobre todo mayor en pacientes con eczema atópico, lo cual es útil para realizar el diagnóstico de

APLV y/o descartar sobre todo el fenómeno alérgico o de sensibilización, y sirven además para diferenciar a los pacientes tolerantes y persistentes determinando valores de corte plasmáticos óptimos (5KUL) con VPP 95% (RAST) o diámetro de la roncha cutánea >3mm (prick test).

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

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

La prueba de parche atópico mostró ser una herramienta útil en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con y sin manifestaciones atópicas cutáneas, asociadas a reacciones alérgicas de tipo celular o retardada. Permite descartar la alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con dermatitis atópica y cuando se realizan en conjunto con las pruebas cutáneas se demostró una sensibilidad de 100% con una especificidad de 50%. Con la ventaja de que no presentan reacciones de tipo sistémico asociado.

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

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

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

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

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

## IX. CONCLUSIONES.

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

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

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

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

No encontramos estudios realizados en población mexicana y/o latina para poder ajustar los resultados de los diferentes estudios publicados y dirigirlos hacia nuestra población, es necesaria la presencia de estudios controlados aleatorizados en población mexicana para valorar los resultados de cada método diagnóstico.

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

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

## **X.- POTENCIAL CONFLICTO DE INTERES**

En la revisión realizada no existe un conflicto de interés.

## **XI.-RECURSOS (FUENTES DE FINANCIAMIENTO)**

Los recursos necesarios para llevar a cabo la realización de la presente tesis se basa principalmente en recursos de papelería y fuentes de información, todas ellas cubiertas por el autor.

### **RECURSOS EXTERNOS**

Los gastos de la presente tesis son:

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

### **RECURSOS INTERNOS**

Centro de Información y documentación del Instituto Nacional de Pediatría.



## XII. BIBLIOGRAFIA



- <sup>1</sup> Barness LA, Curran JS. Nutrición. Nelson. Tratado de Pediatría. 1997. Vol 1, 15ª ed, pg. 186-204
- <sup>2</sup> Lebrero EA, Fernández ML, Somoza AM. Alergia a alimentos en niños. Allergol Inmunol Clin 2001;16(Extraordinario Núm 2):96-115.
- <sup>3</sup> Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. Protocolos de España 2004.
- <sup>4</sup> Host, Arne MD, DMSc. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy, Asthma Immunol. 2002; 89(6) (Supplement 1):33-37.
- <sup>5</sup> Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy Curr Op Allergy Clin Immunol 2002; 2(3):217-225.
- <sup>6</sup> Sami L, B. Is it milk allergy or lactose intolerance?. Immunol Allergy Clin North Am. 1996;16 (1).
- <sup>7</sup> Madrazo de la Garza, J.A. Exiga G. E. Práctica Clínico Quirúrgica. Alergia Intestinal en Pediatría. Rev Med IMSS 2004; 42(5):506-517.
- <sup>8</sup> Ávila CL, Hidalgo Castro EM, del Río Navarro BE, Sienna Monge JJ. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Rev Alergia México. 2005;52(5):206-212.

- <sup>9</sup> Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S540-7.
- <sup>10</sup> Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6)(Suppl 3):S81-S83.
- <sup>11</sup> Dupont, C, Boissieu, D. Formula feeding during cow's milk allergy. *Minerva Pediatrica* 2003;55(3), 209–216.
- <sup>12</sup> Magazzú G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):65-68.
- <sup>13</sup> Sami B. Clinical expressions of food allergy. *Ann allergy Asthma Immunol*. 2003;90(Suppl 3):41-44.
- <sup>14</sup> Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S251-7.
- <sup>15</sup> Brown, H.M. The spectrum of milk intolerance syndromes. *J Nutrition Environ Medicine* 2002; 12(3), 153–175

- <sup>16</sup> Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-234.
- <sup>17</sup> Vanto T, et al. The patch test, skin prick test and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54(8):837-842.
- <sup>18</sup> Majamaa H. et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54(4):436-351.
- <sup>19</sup> Saarinen KM, Soumalainen H., Savilahti E. Diagnostic value of skin prick test and patch test and serum eosinophil cationic protein and cow's milk specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(3):423-429.
- <sup>20</sup> Keskin O., et al. Evaluation of the utility of the atopy patch testing, skin prick testing and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5):553-560.
- <sup>21</sup> Verstege A., et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35(9):1220-1226.
- <sup>22</sup> Sporik RO., Hill DJ, Hosking CD. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11); 1540.1546.

- <sup>23</sup> Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
- <sup>24</sup> García-Ara C., et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-190.
- <sup>25</sup> García-Ara C., et al. Cow's milk specific immunoglobulin IgE levels as predictors of clinical reactivity in the follow up of cow'smilk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(6):866-870.
- <sup>26</sup> Hidvegi, E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum immunoglobulin E, IgA and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(4):255-261.
- <sup>27</sup> Ahlstedt S., Holmquist I., Kober A., Perborn H. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6)(Suppl 1):21-25.
- <sup>28</sup> Jarvinen K., et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(2):293-297.

<sup>29</sup> Boissieu, D., Waguet, JC., Dupont C., The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003;142:203-205.

<sup>30</sup> Niggemann S., Reibel UW. The atopy match test (APT) a useful test for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-285.

<sup>31</sup> Mehl, A., Rolinck-Werninghaus, C; Staden, U; Verstege, A; Wahn, U; Beyer, K; Niggemann, B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):923-929.

<sup>32</sup> Kalach N; Soulaineu P., de Boissieu D., Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready to use patch test (Dialler test) versus a Comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1321-1326.

<sup>33</sup> Soury D., Barratt G., Ah-Leung s., Legrand P., Chacun H., Ponchel G. Skin localization of cow's milk proteins delivered by a new ready to use atopy patch test. *Pharmaceutical Research* 2005;22(9):1530-1536.

- <sup>34</sup> Hoffman, K., Ho, D., Sampson, H. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J. Allergy Clin Immunol* 1997;99(3):360-366.
- <sup>35</sup> Jarvinen, K., Suomalainen, H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(4):243-254.
- <sup>36</sup> Tiemessen, M. et al. Cow's milk specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):932-939.
- <sup>37</sup> Ruiter, B, et al. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006;36(3):303-310.
- <sup>38</sup> Bengtsson, U., et al. Eosinophil cationic protein and histamine after intestinal challenges in patients with cow's milk intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(2)216-221.
- <sup>39</sup> Majamaa, H., Aittoniemi, J., Miettinen, A. Increased concentration of fecal (alpha) 1-antitrypsin is associated with cow's milk allergy in infants with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2001;31(4):590-592.

<sup>40</sup> Hidvegi, E., Cserhati, E., Kereki, E., Arato A. Higher serum eosinophil cationic protein levels in children with cow's milk allergy. J. Pediatr Nutr 2001; 32(4):475-479.

<sup>41</sup> Shreffler, W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6(3):226-233.

<sup>42</sup> Turunen, S., Tuomo, JK., Jorma K. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. J Pediatr 2004;145:606-611.

<sup>43</sup> Jadad AR, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17: 1-12

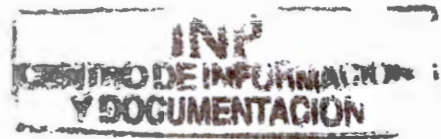


Tabla 1. Estudios prospectivos transversales. (Prick Test, RAST, prueba de parche)

Autor, fuente, año de publicación, país.	Tipo de Diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Valores predictivos (VPP / VPN)	Resultados.
Méjama, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999; 54(4):346-351 Finlandia	Prospectivo transversal	143 infantes menores de 2 años (51 niños/92 niñas) media 0.9 años.	IgE específicas, pruebas cutáneas y prueba de parche	APLV	RAST.- Sensibilidad 30% y especificidad 94% Prick test.- Sensibilidad 14% y especificidad 98% Prueba de parche.- Sensibilidad 44% y especificidad 71%.	RAST.- VPP 82% y VPN 43% Prick test.- VPP 91% y VPN 51% Prueba de parche.- VPP 63% y VPN 52%.	Del total de 143 pacientes 71 (50%) fueron positivos, con 31% con reacciones de tipo inmediato durante las primeras dos horas. en 50 (69%) aparecieron manifestaciones de tipo retardado 36% reconstrucciones de IgE con pruebas de reto positivas, de los cuales 14% con pruebas cutáneas positivas.
Vento et al. Allergy 1999; 54:837-842 Finlandia	Prospectivo	305 lactantes menores de 1 año de edad, 74% eczema atópico.	IgE, pruebas cutáneas y prueba de parche.	APLV	RAST(0.7KUL).- Sensibilidad 58% y especificidad 89% Prick test(0.3mm).- Sensibilidad 69% y especificidad 88% Prueba de parche.- sensibilidad 18% y especificidad 87%	RAST.- VPP 70% y VPN 81% Prick test.- VPP 79% y VPN 85% Prueba de parche.- VPP 40% y VPN 69%	Se detectó una reacción inmediata positiva en 33% de los pacientes con manifestaciones retardadas en 23% y resultados negativos 42%
Higgerson S, Reibel U. Allergy 2000;55:281-285. Alemania	Prospectivo	75 lactantes (media 2.1 años) 92% con eczema atópico. Con 209 pruebas de reto.	IgE, pruebas cutáneas, prueba de parche. Pruebas de reto online	APLV	RAST.- Sensibilidad 86% y especificidad 29% Prick test.- Sensibilidad 83% y especificidad 70% Prueba de parche.- Sensibilidad 53% y especificidad 93% en manifestaciones inmediatas/tardías	RAST.- VPP 62% y VPN 59% Prick test.- VPP 79% y VPN 73% Prueba de parche.- VPP.- 93% y VPN 60%.	Se observaron 77 reacciones positivas, 65% asociadas a LV, 51% exhibió manifestaciones inmediatas, 27% manifestaciones retardadas y 22% combinación de ambas.
Spork et al. Clin Exp Allergy 2000;30:1540-1546. Australia	Prospectivo	467 pacientes (media 3 años) durante periodo de 9 años se realizaron 555 pruebas de reto y pruebas cutáneas	Pruebas cutáneas diámetro mayor 3mm	APLV	Sensibilidad 88% y especificidad 100% con diámetro mayor de 8mm	No se describen VPP y VPN	Fue posible definir el diámetro de la roncha online en pacientes con pruebas de reto positivas.
Carde-Ara et al. Allergy Clin Immunol 2001;107:185-190. España	Prospectivo	170 pacientes menores de 1 año (media 4.8 meses) en un periodo de 4 años	Prick test, RAST	APLV	RAST (5KUL).- sensibilidad 30% y especificidad 99% Prick test (>3mm).- sensibilidad 77% y especificidad 63%	RAST.- VPP95% y VPN 64% Prick test.- VPP 60% y VPN 73%.	La realización de las pruebas RAST y prick test permite determinar el diagnóstico atópico.
Sampson HA. MD. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-896. New York USA.	Prospectivo	100 niños y adolescentes 3 meses a 14 años (media 3.8 años) 61% dermatitis atópica, 50% asma y atopía 90%	IgE	APLV	Sensibilidad 57% y especificidad 94% al seguimiento.	VPP.- 93% y VPN 53%.	La determinación de anticuerpos específicos fue 93% específica con un importante valor predictivo para padecer la reactividad atópica



Autor, fuente, año de publicación, país.	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Valores predictivos	Resultados
Floodi et al. Accuracy of skin tests in IgE-mediated adverse reactions to bovine protein. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(Suppl) 26-32. Italia.	Prospectivo	34 lactantes (media 2.2 años) con dermatitis atópica.	Pruebas cutáneas	APLV	Sensibilidad 90% y especificidad 100%	Falsos positivos 0% Falsos negativos 10%	En esta serie fue altamente diagnóstico las pruebas cutáneas.

TABLA 2. Estudios prospectivos (No mediados por IgE)

Autor, fuente, año de publicación, país	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Valores predictivos	Resultados
Hoffman et al. J Allergy Clin Immunol 1997;99:360-366. USA.	Prospectivo	Respuesta de proliferación de linfocitos en dos grupos de niños 27 con IgE y APLV, 21 controles.	Proliferación de linfocitos	APLV			Se observó máxima proliferación en el grupo con APLV en el día 7 significativamente estadístico P=0.001
Kalach et al. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1321-1326. Francia.	Prospectivo	49 lactantes 34.3 +/- 17 meses con dermatitis atópica 10% y manifestaciones digestivas 40.8%	Prueba de prueba atópica	APLV	Sensibilidad.- APT Diaper Test (ready-to-use) 76% vs. Finn Chamber 44%, especificidad 93.8% vs 93.8%	VPP.- 95% vs 91.7% VPN.- 71.4% vs 51.7%	Ambos mostraron ser igual de específicos con buena sensibilidad y sin gran efecto sistémico.
Rautava S, Isolauri E. Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. JPO 2004; 39:529-535. Finlandia	Prospectivo	18 lactantes, media 9.6 meses con eczema atópico.	IL-4	APLV			Lactantes con eczema atópico y APLV exhiben un aumento sistémico de IL-4 en respuesta al contacto con el antígeno
Hidvegi et al. JPN 2001;32:475-479. Hungría	Prospectivo	35 pacientes 6-49 meses (media 16 meses)	Proteína escarínica catiónica RAST	APLV			33% presentaron manifestaciones clínicas con elevación de IgE significativas (P=0.02) (16.4KUL)
Dario MR et al. Clin Immunol 2003;109:203-211. Argentina.	Prospectivo	41 pacientes entre 6 y 7 años, 27 sospechos de APLV	Proliferación de linfocitos y secreción de FNT alfa.	APLV			La combinación de proliferación de linfocitos y determinación de IgE permite identificar la APLV en pacientes con reacciones inmediatas y tardías.

Tabla 3. Ensayo clínico aleatorizado.

Autor, fuente, año de publicación, país.	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente.	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Valores predictivos	Resultados
Kozkin et al. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2005;94:553-560, Turquía.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego placebo controlado	37 lactantes 13-66 meses (mediana 11 meses).	IgE, pruebas cutáneas, prueba de parole	APLV	IgE (0.7XUL) - sensibilidad 79%/50% especificidad 79%/79% (resecciones inmediatas/tardías. Pruebas cutáneas >3mm sensibilidad 100%/50% especificidad 50%/50% inmediato/tardío. APT sensibilidad 73%/73% especificidad 86%/86% inmediatas/tardías. IgE/pruebas cutáneas/APT - sensibilidad 100% especificidad 50%.	IgE VPP 83%/40% VPN 73%/85% inmediatas/tardías. Pruebas cutáneas VPP 73%/22% VPN 100%/78% inmediatas/tardías. APT VPP 87%/60% VPN 71%/92%. IgE/pruebas cutáneas/APT - VPP 76% VPN 100%	Los valores predictivos fueron corregidos para la prevalencia observada en la población. El uso combinado de APT/pruebas cutáneas presentó una sensibilidad de 100% con un valor predictivo negativo de 100% y una especificidad 50% con un valor predictivo positivo 76%. La determinación de IgE no parece mejorar los valores predictivos.

Tabla 4. Estudios descriptivos con pruebas no mediadas por IgE.

Autor, fuente, año de publicación, país.	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Valores predictivos	Resultados
Matsuzono et al. Am J Allergy Asthma Immunol 1999;13:233-236. Japón	Descriptivo		Niveles de IL-5, $\alpha$ CD23 y FMT $\alpha$ IIa.	APLV			IL-5 no detectado en el suero (1 $\mu$ g/ml), disminución de CD23, aumento de eosinofilia.
Bergstrom et al. J Allergy Clin Immunol 1997;100:216-221. Suecia	Descriptivo		Proteína eosinofílica catiónica intrahuminal.	APLV			Se produjo un aumento de la eosinofilia intestinal de histamina y proteínas eosinofílicas catiónicas que no se produjo en los pacientes control.
Jarvison KM, Soumalainen H. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:243-254. Finlandia.	Descriptivo	61 madres y 61 lactantes	Leucocitos en la leche humana	APLV			La proporción de macrófagos fue mayor que en el grupo de control sin APLV, proporción de neutrófilos >20% mayor en el grupo APLV y eosinofilia >1%.
Machnicki et al. J Allergy Clin Immunol 2004;113: 932-939. Holanda.	Descriptivo		Células T clones	APLV			Las células T clones con producción de IL-4 e IL-13 con producción de CD25.

Tabla 5. Opinión de expertos.

Autor, fuentes, año de publicación, país	Tipo de diseño	Muestra	Variable dependiente	Variable independiente	Sensibilidad y especificidad	Valores predictivos	Resultados.
AlMeteiri S. et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(Suppl):21-25. Suecia.	Revisión. Opinión de expertos.						Los endoscopos IgE permiten evaluar la presencia o ausencia de la sensibilización, para el diagnóstico, predicción de curso clínico, seguimiento y manejo de la enfermedad alérgica.