



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POS GRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**GUÍA LATINOAMERICANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA  
LECHE DE VACA (GL-APLV)**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**QUE PRESENTA LA**

**DRA. MARTHA VERÓNICA LÓPEZ UGALDE**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA**

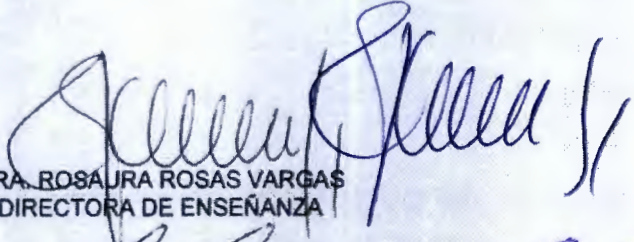
**DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS**

**TUTOR DE TESIS**

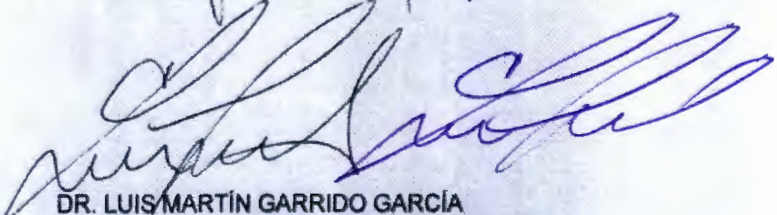


**MÉXICO D.F ENERO 2014**

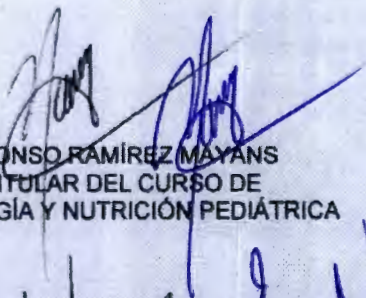
**“GUÍA LATINOAMERICANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y  
TRATAMIENTO DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA  
LECHE DE VACA (GL-APLV)”**



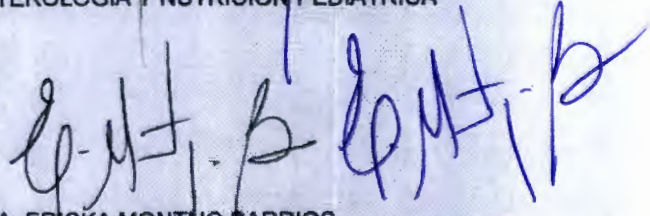
**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**



**DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS  
TUTOR DE TESIS**



## GUÍA LATINOAMERICANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALERGI A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA (GL-APLV)

### Autores

- Dra. Ericka Montijo Barrios\***. Médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.
- Dra. Martha Verónica López Ugalde\***. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.
- Dr. Jaime Ramírez Mayans\***. Jefe del departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.
- Dra. María Salomé Anaya Flórez**. Jefe servicio Nutrición Parenteral y Enteral Especializada. Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS.
- Dr. José Luis Arredondo García**. Subdirector de Investigación Médica, Instituto Nacional de Pediatría, México.
- Dr. Isaac Azevedo Tenório**. Especialista en Radiología y Alergia Alimentaria. Brasil.
- Dr. Dante Bacarrea Nogales**. Hospital Infantil de las Californias.
- Lic. Miriam G. Bautista Silva**. Nutrióloga pediatra adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.
- Dr. Pablo Andrés Cáceres Cano**. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Honduras.
- Dr. César Augusto Cáceres Mendoza**. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Honduras.
- Dr. José Francisco Cadena León**. Médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.
- Dr. Samy Cadranel**. Jefe del Departamento de Gastroenterología, Queen Fabiola Children's Hospital, Université Libre de Bruxelles, Bélgica.
- Dr. Luis Carbajal Rodríguez**. Encargado del Departamento de Medicina Interna, Coordinador de la Clínica de Enfermedades por Depósito Lisosomal, Instituto Nacional de Pediatría.
- Dra. Yolanda A. Castillo de León**. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, UMAE H. Pediatría CMNO, IMSS, Guadalajara Jalisco, México.
- Dra. Josefina Monserrat Cázares Méndez**. Médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.
- Dr. Roberto Cervantes Bustamante**. Jefe del servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.
- Dra. Ediltrudys Colindres C.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Honduras.
- Dra. Enna Alicia Cossío Ochoa**. Alergóloga pediatra, Tuxtla, Gtz. Chiapas.
- Dr. Ricardo Chanis Aguila**. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Panamá.
- Dr. José Antonio Chávez Barrera**. Gastroenterólogo pediatra, UMAE Hospital General "Dr Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional "La Raza". Instituto Mexicano de Seguro Social.
- Dr. Héctor Escobar Castro**. Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- Dr. Marlon Fernández Aragón**. Gastronutrición Pediátrica y Unidad de Endoscopia, Centro Médico CEMESA, Honduras.
- Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera**. Subdirector de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología. México D.F.
- Dr. Alejandro Flores**. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, EUA.
- Dra. Judith Flores Calderón**. Gastroenteróloga pediatra. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México, D.F.
- Dr Manuel Enrique Galaz Pantoja**. Hospital General Regional Rafael Pascacio Gamboa Tuxtla Gutiérrez Chiapas, México.
- Dra. Marycruz García Dávila**. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Servicio de pediatría Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad de Monterrey.

**Dra. Solange Heller Rouassant.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Asesora Médica del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Secretaría de Salud.

**Dr. Víctor Manuel Hernández Bautista.** Médico Pediatra, Alergólogo e Inmunólogo Clínico. Jefe de Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría, México, D. F.

**Dr. Jorge Higuera Benítez.** Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS.

**Dra. Rosa Elena Huerta Hernández.** Alergóloga e Inmunóloga Pediatra. Coordinadora del Comité de Alergia a Alimentos del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (COMPEDIA). Directora de la Clínica de Alergia Pediátrica, Pachuca, México.

**Dr. José G. Huerta López.** Profesor titular del Curso de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

**Dr. Luis Enrique Jovel Banegas.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Honduras.

**Dr. Alfredo Larrosa Haro.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Guadalajara, México.

**Dr. Francisco Javier Leal Quevedo.** Alergólogo pediatra. Colombia.

**Dr. Carlos León Ramírez.** Director del Centro de Asma y Alergia de México.

**Dra. Ana Elena Limón Rojas.** Presidente de la Asociación Mexicana de Pediatría.

**Dr. José Santos Lozano Saenz.** Alergólogo pediatra, Presidente del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (COMPEDIA), Director Médica San Ángel, Xalapa, Veracruz, México.

**Dr. Álvaro Eduardo Mariffo Forero.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Colombia

**Dra. Martha Patricia Márquez Aguirre.** Terapia Intensiva Pediátrica. Subdirección de Medicina Crítica. Instituto Nacional Pediatría.

**Dr. Aldo Maruy Saito.** Pediatra Gastroenterólogo, Hospital Nacional Cayetano Heredia Lima, Perú.

**Dr. Carlos Mario Méndez Nieto.** Pediatra Gastroenterólogo. Hospital Ángeles Cd. Juárez, México.

**Dr. José Fernando Menéndez Sandoval.** Gastroenterólogo Pediatra, Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, Guatemala.

**Dra. Ivonne Guadalupe Merlos Fernández.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, San Salvador, El Salvador.

**Dr. Reynaldo de Jesús Michel Aceves.** Coronel Médico Cirujano Pediatra Gastroenterólogo. Director del Hospital Militar de Zona del Campo Mil n° 1-a México D.F.

**Dr. Fernando Michel Penichet.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Guadalajara, México.

**Dr. Pedro Munguía Venegas.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Nicaragua.

**Dr. Pedro Murillo Márquez.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F.

**Dra. Dianora C. Navarro A.** Pediatra Gastroenteróloga, Hospital Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela. Presidenta del Capítulo de gastroenterología de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría.

**Dr. José Vicente Noronha Spolidoro.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Porto Alegre, Brasil.

**Lic. Isela Núñez Barrera.** Servicio de Nutrición, Hospital Infantil de México.

**Dr. Carlos Reyes Ordaz Ortiz.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F.

**Dr. José Antonio Ortega Martell.** Alergólogo e Inmunólogo Pediatra. Coordinador Académico del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia (COMPEDIA). Profesor de Inmunología de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

**Dra. Ana Carolina Ortiz López de Wyss.** Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Guatemala.

**Dr. Jesús Elías Ovando Fonseca.** Neumólogo Pediatra. Hospital de Especialidades PEDIÁTRICAS de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas

**Dr. Carlos Iván Oyervides García.** Gastroenterólogo Pediatra, Hospital del Niño "Federico Gómez" Saltillo, Coah.

**Dr. Jorge Palacios Rosales.** Gastroenterología y Nutrición Infantil, Guatemala.

**Lic. Adriana Beatriz Pinzón Navarro.** Nutrióloga pediatra adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.

**Dr. Rafael Quevedo B.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Venezuela.

**Dr. Bolívar Quito Riera.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Ecuador.

**Dra. Flor de María Ramírez Ortiz.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Guatemala.

**Dr. Juan Rivera Medina.** Pediatra gastroenterólogo del Instituto Nacional de de Salud del Niño, Jefe de Unidad de Desarrollo de Investigaciones OEAIDE-INSN, Profesor de Pediatría de la Universidad mayor de San Marcos y de la Universidad Peruana Cayetana Heredia, Lima, Perú.

**Dr. Jorge O. Romero Trujillo.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Guatemala.

**Dr. Aderbal Sabra.** Gastroenterólogo y Alergólogo Pediatra. Brasil.

**Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez.** Médico adscrito al servicio de Dermatología. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.

**Dra. Analissa Sánchez Ortega.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Panamá.

**Dra. Maira Patricia Sánchez Pérez.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Profesor adscrito Universidad CES, Colombia.

**Dr. Fernando Sarmiento Quintero.** Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición, Universidad Nacional de Colombia, Fundación Hospital de la Misericordia, Presidente del Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (COLGAHNP).

**Dr. Alejandro Serrano Sierra.** Director General del Instituto Nacional de Pediatría.

**Dra. Lucrecia Suárez Cortina.** Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Coordinadora de la Unidad de FQ. Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

**Dr. Ramón Tomo Carnicé.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Quirón Barcelona.

**Dr. Erick Toro Monjaraz.** Médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.

**Dra. Martha Eugenia Urquidí Rivera.** Pediatra gastroenteróloga adscrita al servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Regional del ISSSTE, Monterrey, Nuevo León.

**Dr. Fabián Vásconez.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Ecuador

**Dr. Fernando Vera.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Colombia

**Dra. Liliana Beatriz Worona Dibner.** Jefe de Servicio Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez. México, D. F.

**Dr. Roberto Zablah Córdova.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Departamento de Gastroenterología. Hospital de Niños Benjamín Bloom. San Salvador, El Salvador.

**Dr. Eduardo Zamora Dávila.** Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

**Dra. Flora Zárate Mondragón.** Médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D. F.

**\* COORDINADOR DE LA GUÍA**

**\* AUTOR CORRESPONSAL**

**Dra. Ericka Montijo Barríos.** Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. Del. Coyoacán. C.P. 04530, México, D. F. Tel: 10 84 09 00 ext. 1300. Correo electrónico: erickamontijo@yahoo.com

## Guía Latinoamericana para el Diagnóstico y Tratamiento de la Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca: Un enfoque Internacional y Multidisciplinario.

### Editorial

Dr. José Antonio Ortega Martell  
Dra. Rosa Elena Huerta Hernández

Ante el problema creciente de la aparición de enfermedades alérgicas cada vez más tempranas, más frecuentes y más graves en nuestra civilización actual, las Sociedades y Colegios Médicos de muchos países han resaltado esta pandemia ante las diferentes autoridades gubernamentales como un problema de salud mundial prioritario para su atención. Este incremento en las enfermedades alérgicas ha avanzado a la par con los cambios en nuestro estilo de vida como una consecuencia de la urbanización acelerada a la que nos hemos enfrentado en el último siglo. La exposición a contaminantes ambientales extramuros e intramuros, así como a sustancias químicas artificiales en nuestros alimentos, ha influido de manera indudable en las fallas en la maduración del sistema inmunológico desde su formación durante la vida embrionaria y en los primeros años de vida extrauterina.

Actualmente los avances recientes en el conocimiento de la epigenética sobre las modificaciones que pueden hacer muchas de estas sustancias en la expresión y función de nuestro genoma, nos han ayudado a entender el efecto nocivo que se puede ocasionar en las funciones de nuestro sistema inmunológico, en especial durante su formación y maduración en los primeros 3 años de vida, periodo al cual se le ha llamado la "ventana inmunológica". Además de la mayor exposición a sustancias químicas contaminantes en

el medio ambiente, los cambios en nuestro estilo de vida cada vez más urbanizada, han

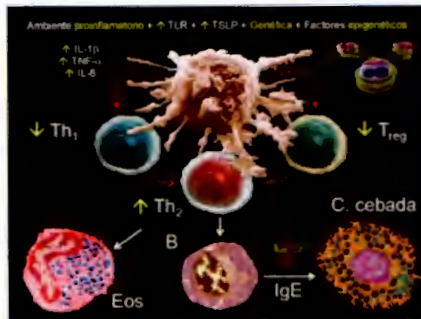
modificado también profundamente la relación que tiene nuestro sistema inmunológico con los microorganismos patógenos y no patógenos a nuestro alrededor. Estos cambios en la microbiota a la cual estamos expuestos y con la que debemos colonizar nuestros epitelios en piel y en mucosas para que cumplan con una función de defensa en la inmunidad innata y en la maduración de nuestro sistema inmunológico, se puede alterar desde la forma en la que nacemos, ya que se ha encontrado que los niños que nacen por cesárea se exponen a una microbiota diferente, más tendiente a contener patobiontes en vez de simbioses benéficos como los que se encuentran en un parto vaginal. Esta mayor exposición a una microbiota potencialmente patógena activa tempranamente procesos inflamatorios que pueden ser crónicos, en especial si además el niño no aumenta la población de linfocitos T reguladores y otras células productoras de citocinas antiinflamatorias que ayuden a equilibrar la proporción entre linfocitos efectores de diferentes tipos: Th2, Th1 y Th17.

Los linfocitos Th2 están fisiológicamente incrementados durante el embarazo para estimular la respuesta humoral; esto es útil por ejemplo, para la producción de anticuerpos como la IgG que pueda transportarse activamente en las células del trofoblasto placentario durante el embarazo para proteger al embrión con la experiencia inmunológica materna. También es útil para la producción de IgA que al ser transportada activamente en las células epiteliales de la mucosa en glándulas mamarias pueda ser excretada junto con la leche materna en forma de IgA secretoria para ayudar al recién nacido y al lactante a evitar infecciones en sus mucosas y no causar respuestas inflamatorias dañinas. El incremento del patrón Th2 durante el embarazo con la producción de citocinas como la linfopoyetina derivada del estroma



del timo (TSLP por sus siglas en inglés) e interleucinas como IL-4 e IL-13, favorece también una disminución en la actividad de los linfocitos Th1 y en la respuesta celular que ellos coordinan; este efecto es benéfico para evitar el reconocimiento y rechazo de los antígenos paternos expresados por las células fetales, que funcionan como un verdadero aloinjerto (transferencia de un tejido entre dos individuos de la misma especie pero genéticamente diferentes) en donde la mitad de la información genética de las células fetales es igual a la de la madre pero el otro 50% a la del padre.

Después del nacimiento, durante el primer año de vida, y en gran parte gracias a la colonización progresiva en nuestros epitelios de piel y mucosas con simbiontes no patógenos, el sistema inmunológico debe lograr nuevamente un equilibrio disminuyendo la actividad de los linfocitos Th2 e incrementando la de los linfocitos Th1. Normalmente este cambio se logra produciendo citocinas y otras señales tisulares que estimulen la formación de linfocitos T reguladores que a su vez puedan producir interleucina 10 (IL-10) y factor beta de transformación y crecimiento (TGF- $\beta$ ) para disminuir la activación predominante Th2 y lograr paulatinamente un aumento proporcional de la población Th1. Nuevamente, como consecuencia de los cambios actuales en el estilo de vida, se puede retrasar este proceso de maduración inmunológica causando un estado Th2 persistente y una disminución en el patrón Th1, favoreciendo así una hiperrespuesta inmunológica con linfocitos Th2 y las células activadas por ellos a través de sus citocinas (linfocitos B, células cebadas, eosinófilos) hacia estímulos inofensivos (alergenos o autoantígenos) así como una falla en la



respuesta celular Th1 hacia antígenos virales, ocasionando una predisposición a presentar infecciones en especial respiratorias recurrentes. Esta actividad Th2 excesiva y persistente, favorecida por una falla funcional en los linfocitos T reguladores asociada a diferentes polimorfismos genéticos en especial en los genes que participan en la expresión de estos patrones linfocitarios, se manifiesta también como una mayor predisposición para desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas por hipersensibilidad como las

enfermedades alérgicas.

Como se ha observado ya en diversos estudios epidemiológicos internacionales, una de las primeras enfermedades alérgicas que se presentan desde los primeros meses de vida es la alergia a diferentes proteínas alimentarias y en especial la alergia a las proteínas de la leche de vaca cuando el bebé se expone tempranamente a éstas a través de fórmulas infantiles o algún otro tipo de producto lácteo diferente a la leche humana. A este incremento reportado en diferentes países a fines del siglo XX en la aparición de enfermedades alérgicas gastrointestinales y dermatológicas con sensibilización a proteínas alimentarias, se le ha denominado la segunda ola en la pandemia de la alergia, siendo la primera ola la que apareció a mediados del siglo XX con un aumento importante en las enfermedades alérgicas respiratorias con sensibilización a aeroalergenos como ácaros y pólenes.



Esto explica la necesidad que ha surgido en sociedades de diferentes especialidades médicas de varios países para elaborar guías que den orientación basada en información actualizada y depurada acerca del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedades alérgicas a alimentos y especialmente para la alergia a las proteínas de la leche de vaca. Tanto en Europa, como en América e inclusive en la región Asia-Pacífico, Sociedades Médicas de especialistas en Alergia e Inmunología Clínica, Gastroenterología, Pediatría, Neonatología, Neumología y Dermatología, han elaborado guías y artículos de referencia sobre la alergia a las proteínas de la leche de vaca. Una de las guías más difundidas acerca de este tema ha sido publicada por la Organización Mundial de Alergia (WAO por sus siglas en inglés) con el nombre de DRACMA (diagnóstico y acciones justificadas para el manejo de pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca). En estas guías DRACMA se describen extensamente muchos aspectos de esta enfermedad pero también se enfatiza la necesidad de regionalizar estos conceptos adaptándolos a la realidad local de cada país y región geográfica.

Es por eso que se ha elaborado esta Guía Latinoamericana para el Diagnóstico y Tratamiento de la Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca como resultado del esfuerzo coordinado de diferentes especialistas en varios países de América Latina buscando adaptar a nuestra realidad los conceptos actuales sobre este tema. Esta Guía nace por la iniciativa de Gastroenterólogos Pediatras del Instituto Nacional de Pediatría en México y en donde participamos también Alergólogos Pediatras, Inmunólogos Clínicos, Pediatras, Neonatólogos, Dermatólogos, Neumólogos, Licenciados en Nutrición y otros Gastroenterólogos de diferentes estados de la República Mexicana así como de diferentes países latinoamericanos (Brasil, Honduras, Panamá, Nicaragua, Colombia, Perú, Guatemala, El Salvador, Venezuela, Ecuador, Argentina) y también se contó con la participación de médicos de otros países como EUA y Bélgica. Para el análisis e interpretación de la información también participaron expertos en metodología de la investigación y análisis de la evidencia científica. Este enfoque interdisciplinario e internacional le da una gran fortaleza a estas Guías, enriqueciéndolas con la experiencia y participación de diferentes puntos de vista para poder entender y ayudar a mejorar a los pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca.

Estas Guías Latinoamericanas están divididas en varios capítulos preparados con una orientación práctica y clínica sobre definiciones, epidemiología, un panorama actualizado sobre la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y las recomendaciones basadas en la evidencia acerca del diagnóstico y el tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. También se hace énfasis en la prevención, el pronóstico y las áreas de oportunidad para investigaciones futuras sobre esta enfermedad alérgica. Durante el desarrollo de las Guías se tuvieron 2 objetivos muy claros: elaborar un documento capaz de apoyar de forma eficiente a médicos de primer contacto, especialistas, subespecialistas y nutriólogos en el diagnóstico y tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca, estableciendo definiciones y términos que puedan ser aplicados en toda Latinoamérica, y elaborar un algoritmo diagnóstico fácil de aplicar en cualquier situación clínica ante un paciente con sospecha de presentar esta enfermedad.

En los anexos incluidos en la última sección de estas Guías se puede encontrar información muy valiosa acerca de los alimentos que se deben evitar en el paciente con alergia a las proteínas de la leche de vaca, así como las recomendaciones actuales en la ingestión diaria de calcio y vitamina D en la dieta, los alimentos que los contienen y los suplementos que se pueden ofrecer como sustitutos en la dieta. También en esta parte final se incluye una guía de referencia rápida sobre las principales secciones de las Guías.

El diagnóstico y el tratamiento de un paciente con sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca sigue siendo aún un reto importante para todo el personal de salud encargado de la atención de este tipo de pacientes, sin embargo la elaboración y



aplicación de Guías como la que se presenta aquí, puede ayudar a esta difícil tarea para evitar tanto sobre diagnosticar como retrasar el diagnóstico de un paciente, así como saber cómo iniciar un tratamiento oportuno y efectivo en este creciente problema de salud mundial.

**Bibliografía.**

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy J* 2010; 3(4):57-161.
2. Boyce J, Assa'ad A, Burks W, Jones S, Sampson H, Wood R et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(6): S1-S58.
3. Prescott SL. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children. *Med J Aust.* 2005; 182:464-467.
4. Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 594-602.
5. Huerta RE, Huerta JG, Ortega JA. Actualidades en alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2013; 22(2):43-60.

# GUÍA LATINOAMERICANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA (GL-APLV)

## Resumen

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una enfermedad con bases inmunológicas que se ha convertido en un problema en aumento. El diagnóstico y manejo de la alergia a las proteínas de la leche de vaca varía de un escenario clínico a otro y representa un verdadero desafío en la práctica pediátrica. Además, también se pueden confundir reacciones a alimentos de origen no alérgico con los síntomas de la APLV, por lo que existe un sobrediagnóstico de la enfermedad. En respuesta a estas situaciones, diferentes especialidades pediátricas de reconocidas Instituciones a nivel latinoamericano decidieron desarrollar una guía clínica para el diagnóstico y manejo de la alergia a las proteínas de la leche de vaca. Estas guías incluyen definiciones, epidemiología, panorama fisiopatológico, manifestaciones clínicas, así como recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de APLV. También se incluyen apartados de prevención y pronóstico además de identificar las áreas de oportunidad para investigaciones futuras.

**Palabras clave:** proteínas de leche de vaca, alergia, guía, diagnóstico, tratamiento.

## DIAGNOSTIC APPROACH AND MANAGEMENT OF COW'S-MILK PROTEIN ALLERGY: LATIN AMERICA GUIDELINES

### Abstract

Cow's milk allergy (CMA) is an immune-based disease that has become an increasing problem. The diagnosis and management of CMA varies from one clinical setting to another and represents a challenge in pediatric practice. In addition, because nonallergic food reactions can be confused with CMA symptoms, there is an overdiagnosis of the disease. In response to these situations, pediatric specialties from recognized institutions throughout Latin America decided to develop a clinical guideline for diagnosis and management of cow's milk allergy. These guidelines include definitions, epidemiology, pathophysiology overview, clinical and evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of CMA. They also include prevention and prognosis sections and identify gaps in the current knowledge to be addressed through future research.

**Key words:** cow's milk protein, allergy, milk hypersensitivity, guidelines, diagnosis, treatment.

## Abreviaturas

AAP Academia Americana de Pediatría  
APLV Alergia a las proteínas de la leche de vaca  
CDs Células dendríticas  
CRD Component-resolved diagnosis  
DA Dermatitis Atópica  
DBPCFC Reto alimentario doble ciego controlado con placebo  
EAACI Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica  
EEo Esofagitis eosinofílica  
ERGE Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico  
ESPAI Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica  
ESPGHAN Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición  
FAA Fórmula de aminoácidos  
FAO Organización de Agricultura y Alimentos de las Naciones Unidas  
FDEIA Forma de anafilaxia dependiente de alimento y ejercicio  
FeH Fórmula extensamente hidrolizada  
FNT Factor de necrosis tumoral  
FS Fórmula de soya  
GALT Tejido linfoide asociado a intestino  
GI Gastrointestinal  
GL-APLV Guía Latinoamericana para el Diagnóstico y Tratamiento de Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca  
GOS Galacto-oligosacáridos  
IBP Inhibidores de la bomba de protones  
IFN Interferon  
Ig Inmunoglobulina  
IgA Inmunoglobulina A  
IgE Inmunoglobulina E  
IgG Inmunoglobulina G  
IL Interleucina  
LGG *Lactobacillus GG*  
NICE Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido  
NOM Norma Oficial Mexicana  
OFC Prueba de reto oral alimentario (Oral food challenge)  
OGS Oligosacáridos  
OMS Organización Mundial de la Salud  
OR Odds Ratio  
PLV Proteína de la leche de vaca  
RRP Receptores de reconocimiento de patógenos  
SPT Skin Prick Test  
TDAH Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad  
TGF Factor transformador de granulocitos  
TLRs Toll like receptors  
UTI Unidad de Terapia Intensiva

## **Secciones de la Guía Latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca (GL-APLV)**

1. Introducción
2. Justificación
3. Desarrollo de la guía de APLV
4. Definiciones
5. Epidemiología de APLV
6. Fisiopatología de APLV
7. Manifestaciones clínicas de APLV
8. Diagnóstico de APLV
9. Tratamiento, Prevención Y Pronóstico APLV
10. Anexos

# GUÍA LATINOAMERICANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ALERGIA A LA PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA (GL-APLV)

## SECCIÓN 1. INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años la prevalencia de alergia a los alimentos se ha incrementado por lo que representa un problema de salud pública en los países industrializados y en aquellos que han optado por un estilo de vida occidentalizado.<sup>1,2</sup> En niños estadounidenses menores de 18 años la prevalencia aumentó hasta el 18% y, en lo que respecta específicamente al cacahuete, se ha triplicado desde 1997.<sup>3,4</sup> La alergia alimentaria es la causa más común de anafilaxia en los servicios de urgencias en todas las edades y el número de hospitalizaciones se ha incrementado al triple en la pasada década en el Reino Unido y Estados Unidos.<sup>3,5,6</sup>

La proteína de leche de vaca es el principal alérgeno y causa de alergia a alimentos en lactantes y preescolares, en los que se manifiesta por factores de riesgo bien conocidos. El diagnóstico y manejo oportuno son básicos para un buen pronóstico.<sup>7</sup> Los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la APLV pueden dividirse en mediados por IgE y no mediados por IgE.<sup>8</sup>

La sospecha clínica de APLV es básica, sin embargo, muchas veces es subdiagnosticada y cuando se diagnostica se cometen errores en la toma de decisiones que impactan en la salud, economía y pronóstico.

### Objetivos

- Elaborar un documento capaz de apoyar de forma eficiente a médicos de primer contacto, especialistas, subespecialistas y nutriólogos en el diagnóstico y tratamiento de APLV, así como establecer definiciones y términos que puedan ser aplicadas en toda Latinoamérica.
- Elaborar un algoritmo diagnóstico de APLV, sencillo y fácil de aplicar en cualquier situación.

## SECCIÓN 2. JUSTIFICACIÓN PARA EL DESARROLLO DE LA GL-APLV

La alergia a las proteínas de la leche de vaca ha sido un tema de gran controversia, por la dificultad que existe en el diagnóstico y la gran variedad de opciones de tratamiento. El diagnóstico diferencial es amplio y la finalidad de esta guía radica en ofrecer tanto al médico de primer contacto como al especialista una herramienta diagnóstica práctica auxiliada con algoritmos que permita la toma de decisiones de forma eficaz y objetiva y la implementación de un tratamiento con el mayor grado de evidencia. La GL-APLV se ha elaborado partiendo de las guías publicadas hasta este momento, realizando un análisis de la evidencia científica tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. Además se ha contextualizado considerando las diferencias en cuanto a las especialidades y subespecialidades en pediatría, tomando en cuenta la capacidad diagnóstica y de tratamiento de cada uno de los países latinoamericanos.

Esta guía se ofrece a médicos de primer contacto así como a especialistas y subespecialistas como herramienta para estandarizar las definiciones, el abordaje diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con APLV.

### SECCIÓN 3. DESARROLLO DE LA GUÍA DE APVL

Este documento consta de las siguientes partes:

- I. **Definiciones:** en esta sección se pretende estandarizar los términos más utilizados en esta patología, con el fin de unificar criterios.
- II. **Epidemiología:** se da un panorama general de este rubro, resaltando la falta de estudios sobre este tema en Latinoamérica.
- III. **Fisiopatología:** se comentan los principales mecanismos conocidos hasta la fecha mediante los cuales se desarrolla la alergia a las proteínas de leche de vaca.
- IV. **Manifestaciones clínicas:** se mencionan los diferentes síntomas y signos, que caracterizan cada uno de los cuadros clínicos con los que puede manifestarse la APLV
- V. **Diagnóstico:** Se redacta a través de preguntas y respuestas las diferentes pruebas diagnósticas y sus indicaciones; se mencionan los niveles de evidencia y los grados de recomendación para cada pregunta.
- VI. **Tratamiento, prevención y pronóstico:** Mediante preguntas, se describen las opciones de tratamiento con sus niveles de evidencia y grados de recomendación. Así mismo se hace mención de las nuevas perspectivas en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

Todas las secciones se fundamentaron, tras un análisis detallado, riguroso y sistematizado de la evidencia científica publicada hasta julio de 2013. Para su desarrollo se contó con expertos en las áreas de pediatría general, gastroenterología, alergia, inmunología, neonatología, neumología, nutrición, metodología de la investigación, análisis de la evidencia. Para el ensamblado de las estrategias de búsqueda, identificación de la evidencia, evaluación de la calidad y gradación de la misma se contó con personal capacitado para la implementación de esta metodología. Una vez establecidas las recomendaciones basadas en la evidencia se enviaron para su análisis a los expertos y posterior a su revisión se realizó una reunión, en donde se discutieron las observaciones, se realizó el algoritmo diagnóstico y se crearon grupos de trabajo para continuar con la elaboración del escrito. Finalmente se amonizaron todas las correcciones para construir el documento final.

#### **Alcances de la Guía**

Se elaboró un documento que apoye de manera eficiente en el diagnóstico y tratamiento de APLV, en el que se establecen definiciones y términos que pudieran ser aplicadas en toda Latinoamérica. Esta guía NO analiza los factores de riesgo, la alergia a otros alimentos diferentes a la leche de vaca ni el tratamiento de los síntomas específicos de alergia a las proteínas de leche de vaca.

#### **Métodos para el ensamblado y análisis de la evidencia.**

Para la sección de definición, epidemiología y manifestaciones clínicas, el grupo de trabajo revisó la literatura publicada hasta julio del 2013. Tomando en cuenta la claridad de las publicaciones, el nivel de evidencia y las observaciones de los expertos se escribieron dichas secciones.

Para las secciones de diagnóstico y tratamiento, una vez discutidos los tópicos de mayor relevancia, los investigadores responsables del desarrollo de la guía establecieron preguntas clínicas basadas en las características de los pacientes, en el análisis de las intervenciones, en la comparación de las intervenciones, así como en los desenlaces de mayor relevancia (Estructura PICO: características de los pacientes, de las intervenciones, comparación de las intervenciones y desenlace "outcome"). Teniendo como fundamento las preguntas relevantes, se establecieron protocolos de búsqueda de la evidencia a través de estrategias validadas.<sup>9-20</sup>

Los términos MESH que se utilizaron fueron: alergia, alergia alimentaria, alergia a las proteínas de la leche de vaca, manifestaciones clínicas, (términos específicos para cada manifestación clínica), prueba diagnóstica, prueba de supresión, prueba de reto, prueba de IgE específica, prueba de parche, hidrolizados de suero, hidrolizados de caseína, fórmula elemental, fórmula de aminoácidos, prebióticos, probióticos, tolerancia oral, alimentación complementaria, proteína de leche, suplementos. Dichos términos se utilizaron en español y en inglés según las bases de datos correspondientes. Las búsquedas se limitaron de igual forma para todas las bases de datos, cuando éstas lo permitían a los siguientes términos: estudios en humanos, niños (0-18 años), guías de práctica clínica, metaanálisis, ensayos aleatorizados controlados con placebo, consensos, normas oficiales. Se realizaron búsquedas en Medline (1975-presente), EMBASE (1980 - presente), The Cochrane library, Cochrane iberoamericana, bases de datos latinoamericanas. LILACS, SCIELO y la base de datos mexicana Artemisa. La calidad de las guías identificadas fue evaluada mediante el instrumento AGREE. Los meta-análisis fueron evaluados con el instrumento QUOROM. Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados fueron evaluados mediante CONSORT. Posteriormente se realizó la gradación de la evidencia para el ensamblado de las recomendaciones, siguiendo las guías de Oxford (tabla 1) tanto para diagnóstico como para tratamiento.<sup>21-26</sup>

RECOMENDACIÓN	NIVEL	TERAPIA/PREVENCIÓN/ETIOLOGÍA/DAÑO	PRONÓSTICO E HISTORIA NATURAL	DIAGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL/ ESTUDIOS DE PREVALENCIA	ESTUDIOS ECONÓMICOS
A	1A	RS (con homogeneidad*) de EC controlados con asignación aleatoria	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes, es decir, que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y CDR* validados en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad*) de estudios diagnósticos de nivel I (alta calidad), es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y CDR* con estudios de nivel 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes prospectivas	RS (con homogeneidad*) de estudios económicos de nivel 1
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho **]	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor del 80% de la cohorte y CDR* validadas en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica **, con estándar de referencia adecuado **** (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación de pronóstico o de categorización del diagnóstico o CDR* probado en un centro clínico	Estudios de cohorte prospectivas con buen seguimiento ****	Análisis basado en costos o alternativas clínicamente sensibles; RS de la evidencia; y análisis de sensibilidad multidireccional
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados. Todos o ninguno §	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con	Series de casos todos o ninguno	Análisis del mayor valor o peor valor absolutos*****



			cohortes. Series de casos todos o ninguno.	sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico		
B	2a	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes	RS (con homogeneidad*) de estudios de cohortes retrospectivas o EC con grupo control no tratado	RS (con homogeneidad*) de estudios diagnósticos nivel 2 (mediana calidad)	RS (con homogeneidad*) de estudios 2b y mayores	RS (con homogeneidad*) de estudios económicos nivel mayor o igual a 2
	2b	Estudios de cohorte individual (incluyendo EC de baja calidad o con seguimiento menor al 80%)	Estudios de cohorte retrospectiva o seguimiento de EC con grupo control no tratado; o derivaciones de CDR* no validados o validados en muestras divididas solamente §§§	Estudios de cohorte exploratoria ** con estándares de referencia adecuados***; o CDR* después de derivación o validados en muestras divididas§§§ o bases de datos	Estudios de cohorte retrospectiva o con seguimiento insuficiente	Análisis basados en costos sensibles clínicamente o alternativos; limitado a revisión(es) de la evidencia o estudios sencillos; incluyendo análisis de sensibilidad multidireccional
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud		Estudios ecológicos	Auditorías o estudios de resultados en salud
	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3b y mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b y mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b y mejores
	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin aplicación consistente del estándar de referencia. Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes	Estudios no consecutivos de cohorte o población muy limitada	Análisis basado en alternativas limitadas o costos limitados; estimaciones de datos de mala calidad, pero incluye análisis de sensibilidad que incorporan variaciones clínicamente sensibles

				que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio		
C	4	Serie de casos, estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§	Serie de casos y estudios de cohorte de pronóstico de baja calidad***	Estudio de casos y controles, sin estándar de referencia o estándar de referencia pobre	Serie de casos o estándares de referencia obsoletos	Análisis sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos, sin evaluación crítica explícita ni basada en fisiología, sin trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos, sin evaluación crítica explícita ni basada en fisiología, sin trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos, sin evaluación crítica explícita ni basada en fisiología, sin trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos, sin evaluación crítica explícita ni basada en fisiología, sin trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos, sin evaluación crítica explícita, ni basada en teoría económica o en "principios fundamentales"

Tabla 1. Niveles de evidencia de Oxford. RS = Revisión sistemática, EC = Ensayo clínico, CDR = del Inglés Clinical Decision Rule

\*Por homogeneidad se refieren a una revisión sistemática libre de variaciones inquietantes (heterogeneidad) en la dirección y grado de los resultados entre cada uno de los estudios de forma individual. No todas las revisiones sistemáticas con heterogeneidad estadísticamente significativa son necesariamente inquietantes, y no toda la heterogeneidad inquietante tiene que ser estadísticamente significativa. Los estudios con heterogeneidad inquietante deben ser señalados con una "-" al final de su nivel designado.

"CDR por sus siglas en inglés Clinical Decision Rule, son algoritmos o sistemas de puntaje que llevan a una estimación pronóstica o una categoría diagnóstica.

"| ver la nota de arriba para valorar cómo entender, clasificar y usar ensayos u otros estudios con intervalos de confianza amplios

\*\* Los estudios de validación ponen a prueba la calidad de un examen diagnóstico específico, basados en evidencia previa. Un estudio exploratorio colecta información y rastrea datos (por ejemplo, utilizando análisis de regresión) para encontrar qué factores son "significativos".

\*\*\* Los estudios de cohorte de pronóstico de baja calidad se refieren a aquéllos en los cuales el muestreo se realizó de forma sesgada a favor de pacientes quienes ya presentaban la variable de desenlace, o la medición de los resultados se realizó en < del 80% de los pacientes del estudio; o los resultados se determinaron en una forma no cegada y no objetiva; o no hubo corrección por factores confusores.

\*\*\*\* En un estudio de diagnóstico diferencial, el buen seguimiento es > del 80%, con tiempo adecuado para que aparezcan diagnósticos diferenciales (por ejemplo, 1 a 6 meses para eventos agudos, 1 – 5 años para crónicos).

"|"] Bueno, mejor y peor se refieren a la comparación entre tratamientos en términos de sus riesgos clínicos y beneficios.

"" Los estándares de referencia adecuados son independientes de la prueba, y se aplican de forma ciega u objetiva a todos los pacientes. Los estándares de referencia pobres son aplicados de forma riesgosa, sin embargo, continúan siendo independientes de la prueba. El uso de una prueba-no-independiente del estándar de referencia (cuando la "prueba" está incluida en la "referencia", o cuando la "prueba" afecta la "referencia") implica un estudio nivel 4.

"" Los tratamiento con mejor valor claramente son iguales de buenos, pero más baratos, o mejores al mismo o menor costo. Los tratamientos de peor valor son igual de buenos pero con mayor costo; o más malos pero de mayor o igual costo.

§ Esto se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que la Rx esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que la Rx esté disponible, pero ahora ninguno muere.

§§ Por estudios de cohorte de baja calidad se refieren a aquellos que falla para definir claramente los grupos de comparación y/o fallan en medir la exposición y los resultados la misma forma objetiva (de preferencia ciega) en individuos expuestos y no expuestos y/o fallan en identificar o controlar de forma apropiada variables confusoras conocidas y/o fallan en llevar a cabo un seguimiento completo y suficiente de los pacientes. Por estudios de casos y controles de baja calidad se refieren a aquellos que fallan en definir claramente los grupos de comparación y/o fallan en medir las exposiciones y los resultados en la misma forma objetiva (de preferencia ciega) tanto en casos como en controles y /o fallan en identificar o controlar de forma apropiada variables confusoras conocidas.

§§§ La validación en muestras divididas se consigue colectando toda la información en un solo grupo, y posteriormente se divide artificialmente en muestras de validación o derivación.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment. *Annu Rev Med* 2009;60:261-77
- <sup>2</sup> Sicherer SH. Epidemiology of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127: 594-602
- <sup>3</sup> Branum AM, Lukacs SL. Food Allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124:1549-55
- <sup>4</sup> Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US Prevalence of self-reported peanut, tree nut and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1322-6.
- <sup>5</sup> Gupta, Sheik A, Strachan DP, Anderson HR. Time Trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62:91-6
- <sup>6</sup> Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in the Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1161-5.
- <sup>7</sup> Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy J* 2010;3(4):57-161.
- <sup>8</sup> Boyce J, Assa'ad A, Burks W, Jones S, Sampson H, Wood R et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6): S1-S58.
- <sup>9</sup> Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Enhancing retrieval of best evidence for health care from bibliographic databases: calibration of the hand search of the literature. *Medinfo* 2001;10:390-3.
- <sup>10</sup> Bhandari M, Montori VM, Devereaux PJ, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Doubling the impact: publication of systematic review articles in orthopaedic journals. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86A:1012-6.
- <sup>11</sup> Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werry SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *Bmj* 2005;330:1179.
- <sup>12</sup> Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. *Bmj* 2004;328:1040.
- <sup>13</sup> Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Systematic reviews: a cross-sectional study of location and citation counts. *BMC Med* 2003;1:2.
- <sup>14</sup> Montori VM, Wilczynski NL, Morgan D, Haynes RB. Optimal search strategies for

retrieving systematic reviews from Medline: analytical survey. *Bmj* 2005;330:68.

15 Wilczynski NL, Haynes RB. Robustness of empirical search strategies for clinical content in MEDLINE. *Proc AMIA Symp* 2002:904-8.

16 Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound causation studies in MEDLINE. *AMIA Annu Symp Proc* 2003:719-23.

17 Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: an analytic survey. *BMC Med* 2004;2:23

18 Wilczynski NL, Haynes RB, Lavis JN, Ramkissoonsingh R, Arnold-Oatley AE. Optimal search strategies for detecting health services research studies in MEDLINE. *Cmaj* 2004;171:1179-85.

19 Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically relevant qualitative studies in MEDLINE. *Medinfo* 2004;11:311-6.

20 Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB, Ramkissoonsingh R. Developing optimal search strategies for detecting sound clinical prediction studies in MEDLINE. *AMIA Annu Symp Proc* 2003:728-32.

21 Burgers JS, Grol R, Klazinga NS, Makela M, Zaat J. Towards evidence-based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs. *Int J Qual Health Care* 2003;15:31-45.

22 Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999;354:1896-900.

23 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.

24 Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H; the MINCIRGroup. What is the methodologic quality of human therapy studies in ISI surgical publications? *Ann Surg* 2006; 244: 827-832.

25 Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ* 1997; 315(7123): 1636.

26 Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine -Levels of Evidence (March 2009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

## SECCIÓN 4. DEFINICIONES

### ALERGIA ALIMENTARIA

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa en la salud que resulta de una respuesta inmunológica específica y reproducible desencadenada por la exposición al alimento. La respuesta inmune puede ser mediada por inmunoglobulina (Ig) E, no mediada por IgE o mixta.<sup>1,2</sup>

### ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

La alergia a las proteínas de la leche de vaca se define como una reacción adversa a sus componentes protéicos mediada por una respuesta inmunológica<sup>3</sup> específica mediada o no por IgE.

### INTOLERANCIA ALIMENTARIA

Es la reacción adversa no inmunológica provocada por un alimento.<sup>4</sup> Se trata de una respuesta a agentes farmacológicos, conservadores o toxinas contenidas en los alimentos. Por ejemplo, el mecanismo de la intolerancia a la leche no mediado inmunológicamente, es provocado por la deficiencia funcional de la enzima lactasa (beta- galactosidasa) que ocasiona la absorción incompleta de lactosa (carbohidrato de la leche).<sup>4</sup>

Es decir, un individuo puede ser alérgico a la leche de vaca debido a una respuesta inmunológica a la proteína de la leche, o puede ser intolerante a la leche debido a la incapacidad para digerir la lactosa. En la primera situación, la proteína de la leche se considera un alérgeno porque desencadena una reacción inmunológica adversa. En el segundo caso, la incapacidad de digerir la lactosa conlleva a una producción excesiva de líquido en el tracto gastrointestinal (GI), resultando en dolor abdominal y diarrea. Esta afección se denomina intolerancia a la lactosa, y la lactosa no es un alérgeno porque la respuesta que desencadena no tiene una base inmunológica.<sup>1</sup>

**Nota:** El término **hipersensibilidad alimentaria** también se usa frecuentemente para describir la alergia alimentaria, aunque otros grupos han usado este término más ampliamente para describir todas las otras reacciones a alimentos, incluyendo intolerancia alimentaria.<sup>4</sup>

En algunos casos, las reacciones pueden imitar respuestas típicas de una respuesta inmunológica por lo que es importante mantener en mente estos componentes alimentarios o mecanismos cuando se evalúen reacciones adversas a alimentos. En muchas reacciones adversas a aditivos de alimentos, como los colorantes artificiales [por ejemplo amarillo 5 (tartrazina)] y varios conservadores (por ejemplo, sulfitos), no existen mecanismos inmunológicos definidos.<sup>1</sup>

En la figura 1 se esquematizan las definiciones previas.

### TOLERANCIA

El término tolerancia oral puede emplearse para describir el proceso desarrollado por las células T a través del cual todos los seres humanos alcanzan homeostasis inmunológica a nivel local y sistémico ante antígenos alimentarios. Cuando este proceso se altera, se presenta una respuesta inflamatoria contra el antígeno.<sup>5,6,7</sup>

También se habla de Tolerancia cuando un individuo ha superado naturalmente una alergia alimentaria o ha recibido terapia y no desarrolla síntomas clínicos después de la ingesta del alimento. **Nota:** las palabras tolerancia e intolerancia no son términos relacionados, aunque ortográficamente implica que son opuestos.<sup>1</sup>

Figura 1. Reacciones adversas a un alimento.



Adaptado de: <sup>8</sup>

### OTRAS DEFINICIONES

Un **alimento** se define como cualquier sustancia, ya sea procesada, semi- procesada o cruda, destinado para el consumo humano. Se incluyen entre los alimentos: bebidas, chicles, aditivos y suplementos dietéticos. No se incluyen medicamentos, tabaco, productos cosméticos que pueden ser ingeridos. <sup>1</sup>

Los **alimentos alergénicos** se definen como aquellos componentes específicos o alimentos, o bien ingredientes de alimentos (como proteínas o haptenos químicos) que son reconocidos por células inmunológicas y provocan reacciones inmunológicas específicas, resultando en síntomas característicos. Algunos alérgenos causan reacciones alérgicas principalmente cuando son ingeridos crudos (generalmente frutas y vegetales). Sin embargo, casi todos los alimentos alergénicos pueden causar reacciones aún después de que han sido cocidos o digeridos en el estómago y el intestino. <sup>1</sup>

Se habla de **reacción cruzada** cuando un anticuerpo reacciona no solo al alérgeno original, sino también con un alérgeno similar. En la alergia alimentaria, una reacción cruzada ocurre cuando un alimento alergénico comparte una estructura o secuencia similar a la que desencadenó el alimento alergénico original. La reacción cruzada es frecuente, por ejemplo, entre mariscos y diferentes nueces y en la alergia a las proteínas de leche se habla de reacción cruzada entre las proteínas de diferentes mamíferos y en especial con las proteínas de la soya. <sup>1</sup>

**Anafilaxia inducida por alimentos:** es una reacción alérgica de inicio rápido que puede ocasionar la muerte. Es una reacción sistémica que se presenta en un lapso no mayor de 2 horas. <sup>1</sup>

**Atopia:** Predisposición genética (tendencia familiar o personal) para sensibilizarse y producir IgE hacia un alérgeno. <sup>9</sup>

**Sensibilización:** Inducción de una respuesta inmunológica específica hacia un antígeno. <sup>9</sup>

**Sensibilización alérgica:** Producción de anticuerpos IgE específicos hacia un alérgeno o linfocitos con receptores específicos hacia un alérgeno. <sup>9</sup>

Estas definiciones tienen un nivel de evidencia IV y V. No se da recomendación

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Boyce J, Assa'ad A, Burks W, Jones S, Sampson H, Wood R et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6): S1-S58.
- 2 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias J, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012;55(2):221-229.
- 3 Kemp A, Hill D, Allen K, Anderson K, Davidson G, Day A et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *MJA* 2008;188(2):109-112.
- 4 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy J* 2010;3(4):57-161
- 5 Vitaliti G, Cimino C, Coco A, Pratico AD, Lionetti E. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Italian Journal of Pediatrics* 2012;38:35.
- 6 Roth-Walter F, Berin M, Arnaboldi P, Escalante C, Dahan S et al. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy* 2008; 64:882-890
- 7 Schmidt-Weber C, Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy* 2002; 57:762-768
- 8 Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA et al. ICON (International Consensus On): Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):906-20.
- 9 Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann P, Lanier B, Lockey R, Motala C, Ortega-Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams H. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.



## SECCIÓN 5. EPIDEMIOLOGÍA.

Durante el primer año de vida, la proteína de la leche de vaca (PLV) suele ser la primera proteína a la cual se enfrentan los niños alimentados con leche materna o con fórmula; constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de la vida y su prevalencia oscila en 2-7,5%.<sup>1</sup> Esta prevalencia cae a <1% en niños de 6 años o más.<sup>2</sup> Hacia la edad adulta disminuye progresivamente.<sup>1</sup>

La verdadera prevalencia de la alergia alimentaria ha sido difícil de establecer por varias razones<sup>3</sup>:

- Aunque más de 170 alimentos se han reportado como causa de reacciones mediadas por IgE, la mayoría de los estudios de prevalencia se han enfocado únicamente en los alimentos más comunes.

- La incidencia y prevalencia de la alergia alimentaria ha cambiado a través del tiempo, y muchos estudios han sugerido un incremento en la prevalencia en los últimos 20 años.

- Los estudios de incidencia, prevalencia e historia natural de alergia alimentaria son difíciles de comparar debido a las deficiencias e inconsistencias en el diseño de estudios y variaciones en la definición de alergia alimentaria.

No existen estudios de tendencias poblacionales ni geográficas de alergia alimentaria en adultos ni en niños. La percepción de alergia a la leche es mucho mayor que la APLV confirmada.<sup>3</sup>

La información sobre la prevalencia de hipersensibilidad alimentaria en los países latinoamericanos es escasa. La frecuencia de alergia alimentaria reportada en Monterrey, México, fue de 2.7%, y de estos el 51% de los pacientes fueron menores de 5 años. Los alimentos alergénicos más frecuentes fueron lácteos, huevo, pescado, camarones, frijoles, soya, chile, mango, cacao y fresa. Los síntomas principales fueron cutáneos en 58%, seguidos de síntomas gastrointestinales y respiratorios. En un estudio más amplio de la prevalencia de enfermedades alérgicas en la Ciudad de México, la rinitis alérgica fue la más reportada (42.6%). Los factores de riesgo más importantes para enfermedad alérgica fueron historia familiar de atopia en parientes de primer y segundo grado, consumo temprano de leche de vaca, introducción temprana de cereal, huevo, carne, pescado y leguminosas.<sup>4</sup>

Björkstén B describe que ante la presencia de un padre atópico la prevalencia de APLV es del 20 a 40%, un hermano atópico 25 a 30% y dos padres/un padre y un hermano 40 a 60%.<sup>5</sup> Otros factores de riesgo que han sido descritos son:<sup>5, 7-10</sup>

- Nacimiento por cesárea (Odds Ratio OR 3.3)
- Alergia materna (OR 5.6)
- Alergia materna más nacimiento por cesárea (OR 9.6)
- Inicio de alimentación con fórmula y leche materna (OR 2.8)
- Edad materna mayor a 30 años (OR 3)
- Lactancia durante menos de 3 meses (OR 2.05)

Un estudio prospectivo longitudinal de 279 pacientes con síntomas sugestivos de alergia respiratoria en una clínica de alergia en México reportó una prevalencia de alergia oral al durazno, manzana, kiwi, pera y plátano en 50 a 53.8% de los pacientes. En otro estudio de 356 pacientes alérgicos los alimentos alergénicos más comunes fueron *Amaranthus palmeri* (43.8%), pollo (9.3%) y manzana/piña (1.2%). Otros estudios mexicanos han reportado sensibilidad al pescado, leche, mariscos, huevo, trigo, soya, frijoles, naranja, cebolla, jitomate, pollo, puerco, nueces, cacahuete, arroz, lechuga y fresa.<sup>4</sup> Así mismo, en Brasil y Chile, existe alergia al huevo, pescado, leche, carne y cacahuete. Los estudios realizados en Colombia y Argentina solo marcan prevalencias generales de alergia, sin especificar alimentos.

En Cartagena (Colombia), un estudio de cohorte en 326 madres embarazadas con seguimiento de los niños hasta los 2 años, se encontró una prevalencia de alergia a leche y huevo de 1.8 %<sup>11</sup>.

En la tabla 2 se presentan diferentes prevalencias determinadas en dos estudios en México y en distintos países latinoamericanos para algunos alimentos.

Estudio	Número	País	Edad	Alergeno	Prevalencia	Método
Madriral	291	México	Niños	General	3.7	Encuesta
Ávila Castañón	1419	México	Niños (1 a 17 a)	Pescado Leche	12 7.7	Prick
Marrugo	3099	Colombia	Todas	General	14.9	Reportes
Bozzola	944	Argentina	Adultos	General	5.1	Encuesta
Naspitz	457	Brasil	Niños (1 a 12 a)	Pescado Huevo	29.5 24.4	Prick
Martínez	408	Chile	Niños (8m a 15 a)	Huevo, leche, carne, cacahuete	7 a 1.1	Prick

Tabla 2. Prevalencia de alergia alimentaria en diferentes estudios. Adaptado de <sup>12,13,14</sup>

Una excepción a la incertidumbre de la información sobre la epidemiología de la APLV es la anafilaxia. En un estudio prospectivo de ingresos hospitalarios por reacciones alérgicas llevado a cabo por la Unidad Británica Pediátrica de Vigilancia, la leche fue el tercer desencadenante alérgico, después del cacahuete (21%) y las nueces (16%). En el Reino Unido, existen 13 millones de individuos menores de 16 años y en los últimos 10 años 8 niños murieron de anafilaxia (incidencia de 0.006 muertes por 100000 niños de 0-15 años por año). La leche causó el mayor número de reacciones fatales (cuatro de ocho), concordante con reportes de frecuencia y gravedad de reacciones a la leche.<sup>3</sup>

Los pacientes con APLV desarrollan síntomas gastrointestinales en 32 a 60% de los casos, síntomas cutáneos en 5 a 90% y anafilaxia en 0.8 a 9% de los casos. En una revisión, casi una tercera parte de los niños con dermatitis atópica (DA) recibió el diagnóstico de APLV después de la dieta de eliminación y prueba de reto y hasta el 50% de los niños menores de un año con APLV también tenían DA.<sup>3</sup>

#### **Tendencias geográficas de la APLV**

Los estudios epidemiológicos son escasos, por lo que no se tiene información suficiente para argumentar la importancia relativa de la APLV en diferentes partes del mundo. La mayor cantidad de información proviene de España, países Escandinavos, Reino Unido y Alemania. Existe información inadecuada de diferentes partes del mundo, incluyendo Italia, Australia y Norteamérica, de donde provienen varios estudios transversales y de referencia. La leche de vaca corresponde a menos de un tercio de los alimentos que pueden provocar alergia alimentaria entre los estudios significativos ( $p < 0.001$ ). Esto puede no ser cierto para otras partes del mundo, donde la prevalencia reflejará factores locales como exposición a alimentos, modo de preparación y actitudes culturales. Por ejemplo, en Israel el ajonjolí es el tercer alergeno más frecuentemente implicado, probablemente debido a su amplio consumo. Entre los adultos australianos, el mayor agresor fue el cacahuete, seguido de camarón, trigo, huevo y leche. En niños iraníes la leche de vaca es el agresor más frecuentemente identificado durante el reto diagnóstico. Por lo tanto, puede decirse que el alergeno más representativo depende de las costumbres locales.<sup>3</sup>

En la tabla 3 se muestra la prevalencia de alergia a diferentes alimentos.






Criterio Dx	Prevalencia	Prevalencia a alimentos específicos				
		Cacahuete	Leche	Huevo	Pescado	Mariscos
Historia clínica (Niños)	12%					
Historia clínica (Adultos)	13%					
Historia clínica		6%	3%	1%	0.6%	1.2%
Historia clínica + Pruebas cutáneas o IgE sérica	3%	0.75%	0.6%	0.9%	0.2%	0.6%
Prueba de Reto	3%		0.9%	0.3%	0.3%	

Tabla 3. Prevalencia de alergia a diferentes alimentos de acuerdo a la evaluación diagnóstica. Adaptado de: <sup>15</sup>  
 Los datos descritos previamente, cuentan con nivel de Evidencia 2 y 3. No se da grado de recomendación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisoned S, Saiege G, Busonia V et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. Arch Argent Pediatr 2009;107(5):459-470
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias J, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. JPGN 2012;55(2):221-229.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. World Allergy J 2010;3(4):57-161
- Boyce J. Food allergies in developing and emerging economies: need for comprehensive data on prevalence rates. Clinical an Translational Allergy 2012;2:25.
- Björkstén B. Genetic and environmental risk factors for the development of food allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5(3):249-53.
- Esgebo M, Botten G, Stigum H, Samuelsen SO, Brunekreef B, Magnus P. Cesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. Allergy 2005;60(9):1172-3.
- Dioun AF, Harris SK, Hibberd PL. Is maternal age at delivery related to childhood food allergy? Pediatr Allergy Immunol 2003;14(4):307-11.
- Metsälä J, Lundqvist A, Kaila M, Gissler M, Klaukka T, Virtanen SM. 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. American J Epidemiol 2010;171(12):1310-6.
- Acevedo Villafañe C, Latorre Latorre F, Cifuentes Cifuentes L, Díaz-Martínez LA, Garza Acosta O. Influence of breastfeeding and diet in the development of allergies in children. Ate 2009;41(12):675-80.
- Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD003517.

- 11 Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bomacelly A, Quiróz C, Alvarez Á et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med* 2012;12:13.
- 12 Van der Poel L, Chen J, Penagos M. Food Allergy Epidemic- Is it only a Western Phenomenon? *Current Allergy & Clinical Immunology* 2009;22(3):121-126
- 13 Madrigal BI, Alfaro AN, Jiménez CC, González GJ. Adverse reactions to food in daycare children. *Rev Alerg Mex* 1996; 43(2): 41-4
- 14 Avila Castañón L, Pérez López J, del Río Navarro BE, Rosas Vargas MA, Lerma Ortiz L et al. Hypersensitivity detected by skin tests to food in allergic patients in the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Rev Alerg Mex* 2002;49(3): 74-9
- 15 Boyce J, Assa'ad A, Burks W, Jones S, Sampson H, Wood Ret al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID- Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6):S1-S58.

## SECCIÓN 6. FISIOPATOLOGÍA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA

Es cada vez más evidente que el tracto gastrointestinal no sólo cumple una función nutritiva, también es un órgano inmunológico que actúa por medio del tejido linfoide asociado a intestino GALT (por sus siglas en inglés, Gastrointestinal associated lymphoid tissue), que consiste en una amplia red de células y productos celulares que interactúan con el ambiente externo y que nos protegen de la entrada de substancias extrañas. Durante la vida de un individuo, interactúa con innumerables componentes, la mayoría de los cuales son proteínas de los alimentos, péptidos, y microorganismos. El sistema inmunológico gastrointestinal, por lo tanto, tiene la importante doble función de la selección de nutrientes esenciales para el crecimiento celular y de manera simultánea evitar reacciones inmunológicas indiscriminadas contra proteínas de los alimentos, lo que conduce a las manifestaciones de la alergia a los alimentos<sup>1,2,3</sup>

Esto requiere que el sistema inmune desarrolle tolerancia oral, un mecanismo por el cual "aprende" a no responder contra antígenos propios es decir, "reconoce" lo propio de lo extraño, monta una respuesta inflamatoria dirigida a agentes patógenos y así mismo regula dicha reacción para no causar daño al organismo. Para lograr este objetivo se ha involucrado un proceso activo a lo largo de toda la vida del individuo,<sup>4</sup> mediante mecanismos no inmunológicos como la barrera mucosa intestinal, motilidad gastrointestinal, secreción de moco, acidez gástrica y<sup>5,6</sup> enzimas, así como mecanismos inmunológicos.

El GALT es el sistema inmunológico más grande en el cuerpo. Se estima que la mucosa del intestino delgado mide 300 m<sup>2</sup> en los seres humanos<sup>7</sup> y que en cada metro de intestino delgado existen aproximadamente 1012 células linfoides<sup>8</sup> en donde alberga el 80% de la respuesta inmunológica asociada a mucosas del tubo digestivo.

Para mantener la tolerancia oral, el tejido linfoide intestinal debe montar una respuesta inmunológica equilibrada y ordenada, la cual inicia cuando el antígeno alimentario ingresa al tracto gastrointestinal. Posteriormente se desencadena una serie de eventos en los que se encuentran involucrados el epitelio gastrointestinal, las células M, las células presentadoras de antígenos, los linfocitos B y los linfocitos T. Las células son clave en el tipo de respuesta que se va a producir ya que en la tolerancia oral existe una inmunorregulación activa, mediante la conversión de linfocitos TH<sub>0</sub> a Treg, los cuales permiten la expresión de citocinas como el TGFβ e IL-10, citocinas de gran importancia para el mantenimiento de la tolerancia oral.

Cuando se rompe esta homeostasis pueden presentarse patologías inflamatorias que afectan toda la economía del organismo como APLV, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. En el caso de la APLV existe una respuesta inflamatoria aumentada contra antígenos proteicos de la leche de vaca. Cerca de 30 kg de proteínas de los alimentos llegan al intestino humano durante un año, y 130-190 g de estas proteínas se absorben diariamente en el intestino.<sup>9</sup> La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, de estas, aproximadamente 20 son potencialmente alergénicas y se distribuyen entre las fracciones del suero (alfa lactoalbumina y betalactoglobulina) y de caseína.<sup>10,11</sup>

La caseína representa el 76% a 86% de la proteína de la leche de vaca y se compone de 4 subtipos α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, β, y κ que corresponden al 32%, 10%, 28%, y 10% del total de la proteína de la leche, respectivamente. El resto corresponde a la alfa-lactoalbumina, betalactoglobulina y en mucho menor proporción, lactoferrina, transferrina, lipasas y esterasas.<sup>12</sup>

En la alergia a las proteínas de la leche de vaca se reconocen 2 grandes grupos de reacciones inmunológicas, las mediadas por IgE y las no mediadas por IgE. Además existen algunos autores que agregan un tercer grupo en el que se combinan ambos mecanismos.<sup>13</sup> (ver figura 2)




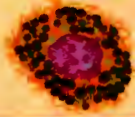
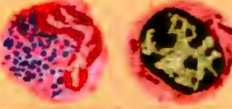

<b>IgE</b> Inicio rápido	<b>Mixta</b> IgE + Células	<b>No IgE</b> Inicio retardado
Anafilaxia Anafilaxia inducida por alimentos + ejercicio Urticaria y <u>angioedema</u> Urticaria por contacto Síndrome de alergia oral	 Esofagitis eosinofílica Gastroenteritis eosinofílica Dermatitis atópica	
 		 Enterocolitis por proteínas <u>Proctocolitis</u> por proteínas Dermatitis por contacto <u>Síndrome de Heiner</u>

Figura 2. Mecanismos reguladores de alergia. Adaptado de:<sup>14</sup>

Las reacciones mediadas por IgE se caracterizan por un inicio agudo, esto es, 1 a 2 horas posteriores al contacto con el alérgeno, y corresponden a reacciones de hipersensibilidad tipo 1 de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs. Este tipo de reacción se debe al cambio del fenotipo de linfocitos T CD4+ TH<sub>0</sub> (virgenes) hacia linfocitos CD4+ TH<sub>2</sub>. La causa de este viraje depende de la estimulación antigénica y las condiciones del microambiente (las citocinas del medio, las células presentadoras de antígenos y la microbiota). La respuesta TH<sub>2</sub> se ve favorecida por una producción de IL-4, IL-5 e IL-13.<sup>15</sup> Los linfocitos TH<sub>2</sub>, a través de estas citocinas reclutan linfocitos B y estos a su vez incrementan la producción de IgE contra el antígeno agresor. Las proteínas alergénicas se unen a dos moléculas de IgE en la superficie de los mastocitos, quienes activan receptores de alta afinidad a IgE permitiendo la liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandinas.<sup>1</sup>

En la figura 3 se resumen los eventos en el GALT que dan origen al desarrollo de la APLV.

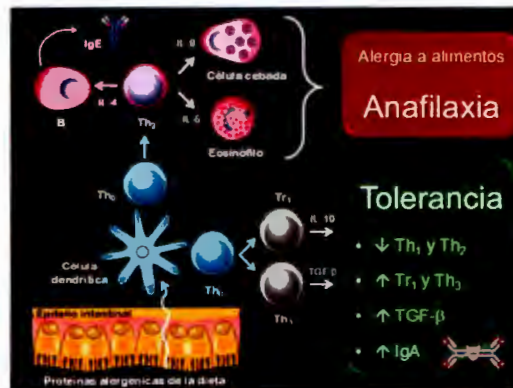


Figura 3. Eventos GALT que dan origen al desarrollo de la APLV. Las células presentadoras de antígenos o células dendríticas, interaccionan con las proteínas de la dieta, desencadenando una cascada de eventos que van a diferenciar a las células Th<sub>0</sub> en distintos fenotipos.<sup>16</sup>

Los mecanismos inmunes que se encuentran involucrados en las reacciones no mediadas por IgE, no están bien caracterizados. Se han sugerido algunos mecanismos, incluyendo reacciones Th<sub>1</sub>, la formación de complejos inmunes que activan el complemento o la interacción célula T/mastocito/neurona que induce cambios funcionales en el músculo liso y la motilidad intestinal. Un panorama incompleto de tales mecanismos indica que las células T actúan a través de la secreción de citocinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF, activando eosinófilos, mastocitos, basófilos y macrófagos. Los macrófagos, activados por la PLV por citocinas, son capaces de secretar a su vez mediadores vasoactivos (PAF, leucotrienos) y citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ) que son capaces de incrementar la flogosis celular. Esto involucra células epiteliales, que liberan citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF), quimocinas (RANTES, MCP-3, MCP-4, eotaxina) y otros mediadores (leucotrienos, PGs, 15-HETE, endotelina-1). Este mecanismo resulta en inflamación crónica celular (a nivel GI, cutáneo y respiratorio) y los síntomas de la APLV. El mecanismo inmunológico preciso de la APLV no mediada por IgE permanece poco claro,<sup>2</sup> incluso, se ha sugerido que además de los mecanismos inmunológicos existen otros factores, como alteraciones en la motilidad secundarios a la interacción entre linfocitos, mastocitos y el sistema nervioso.<sup>1</sup>

#### *Papel de la microbiota en el desarrollo de la APLV*

Existe evidencia que indica que la microbiota se encuentra alterada en pacientes con alergias en general.<sup>17</sup> Se reconoce en la actualidad que la microbiota influye directamente sobre el GALT. Como se ha mencionado anteriormente el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia oral requiere de un balance adecuado de células T reguladoras, ya que en ausencia de estas el paciente desarrolla una respuesta inflamatoria a través de linfocitos Th<sub>1</sub> o Th<sub>2</sub>. El papel que juega la microbiota se puede explicar por la interacción que establece las bacterias con el sistema inmune innato, a través de los receptores tipo Toll (TLR), específicamente TLR2 y TLR9, receptores que se encuentran en las células presentadoras de antígenos los cuales junto con el antígeno comienzan la cascada de eventos que diferencian a los linfocitos Th<sub>0</sub>. Esta interacción de la microbiota normal permite que los linfocitos Th<sub>0</sub> se conviertan en Threg, permitiendo el equilibrio en el sistema inmune gastrointestinal. Los probióticos, pueden inducir esta respuesta T reguladora, esto demostrado a través de estudios *in vitro* e *in vivo*. Algunas cepas de *Lactobacillus* permiten a las células presentadoras de antígenos la expresión de IL-10 y TGF  $\beta$ , lo que induce a las células Treg.<sup>18</sup> De forma indirecta, los prebióticos al ser los sustratos de los probióticos, inducen o estimulan este tipo de respuesta.<sup>1,2</sup>

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1 Giovanna V, Carla C, Alfina C, Domenico PA, Elena L. The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA). *Ital J Pediatr* 2012;23;38-35.

2 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy J* 2010;3(4):57-161.

3 JA Bellanti, Sabra A, Zeligs BJ. Gastrointestinal immunopathology and food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(Suppl 5):S26-32.

- 4 Castro-Sánchez P, Martín-Villa JM. Gut immune system and oral tolerance. *Br J Nutr* 2013;109(Suppl 2):S3-S11.
- 5 Scurlock AM, Vickery BP, Hourihane JO, Burks AW. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. *Mucosal Immunol* 2010;3(4):345-54.
- 6 Chahine BG, Bahna SL. The role of the gut mucosal immunity in the development of tolerance versus development of allergy to food. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):394-9.
- 7 Moog F. The lining of the small intestine. *Sci Am* 1981; 245(5):154–158, 160, 162. et passim
- 8 Mestecky J, McGhee JR. Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv Immunol* 1987;40:153–245.
- 9 Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutr Rev.* 1998;56(1 Pt 2):S5–S18.
- 10 Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A. Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Anal Bioanal Chem* 2009; 395(1):47–56.
- 11 Wal JM. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:(Suppl 5):S2–S11.
- 12 Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M, Restani P. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(3):216–21.
- 13 Mukoyama T, Nishima S, Arita M, Ito S, Urisu A, Ebisawa M et al. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. *Allergol Int* 2007;56(4):349-61.
- 14 Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(4):906-20.
- 15 Kneepkens CM, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168(8):891–896.
- 16 Huerta RE, Huerta JG, Ortega JA. Actualidades en alergia a alimentos. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2013;22(2):43-60.
- 17 Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011;12(1):5-9.
- 18 Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005;54(3):317-320.



## SECCIÓN 7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE APLV

Los signos y síntomas de la APLV pueden afectar diferentes órganos y sistemas, además de tener una presentación inmediata o tardía, dependiendo del mecanismo inmunológico involucrado.

### REACCIONES ALÉRGICAS INMEDIATAS

Los pacientes con APLV pueden presentar eritema, angioedema, urticaria o vómito después de minutos de la ingesta de incluso cantidades mínimas de leche.<sup>1,2,3</sup> Algunos niños pueden desarrollar urticaria después del contacto<sup>4,5</sup> o asma después de inhalar el vapor de leche en ebullición.<sup>6</sup> De manera típica, habrá evidencia de sensibilización mediada por IgE (un prick test positivo o anticuerpo IgE específico para la leche).

#### I: Anafilaxia

La manifestación más delicada de APLV inmediata es la anafilaxia. Actualmente se define como "una reacción alérgica grave sistémica o generalizada".<sup>7</sup> Los criterios diagnósticos incluyen inicio súbito, involucro de piel, mucosas o ambas, con al menos un síntoma respiratorio como disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, caída de la presión arterial, síntomas de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, etc), síntomas gastrointestinales (cólicos, vómitos) y choque.<sup>8</sup> Esto aparece casi inmediatamente (dentro de minutos a 2 horas) después de la ingesta de leche de vaca o productos lácteos y es clínicamente similar a otras anafilaxias desencadenadas por alimentos diferentes a la leche de vaca.<sup>9</sup> Una reacción anafiláctica puede incluir lo siguiente:

a. Síntomas cutáneos: desde rubor localizado a urticaria generalizada, incluyendo prurito palmo-plantar, perioral y periorbitario.<sup>10,11,12</sup>

b. Síntomas respiratorios: desde síntomas nasales a broncoespasmo,<sup>13</sup> descritos en hasta 79% de los casos<sup>14</sup> y asociados con mortalidad.<sup>15</sup>

c. Síntomas gastrointestinales: incluyen síndrome alérgico oral, náusea, dolor abdominal, vómito o diarrea. Se ha observado que estos síntomas pueden ser predictivos de progresión a anafilaxia grave.<sup>16</sup>

d. Síntomas cardiovasculares, reportados en 17 a 21% de las reacciones anafilácticas a alimentos.<sup>8,9,13</sup> Puede desencadenar hipotensión arterial la cual lleva a colapso vascular, síncope o incontinencia.<sup>7</sup>

e. Síntomas neurológicos: incluyen temblor, confusión mental, síncope y convulsiones. La anafilaxia también puede manifestarse con un inicio bifásico y prolongado<sup>17,18</sup> y se reconoce una forma de anafilaxia dependiente de alimento y ejercicio (FDEIA).<sup>19,20</sup> Se ha reportado FDEIA en niños con alergia previa a la leche, ya sea después de alcanzar tolerancia<sup>21</sup> o desensibilización oral.<sup>22</sup> La mayoría de las veces ocurre en adolescentes y el paciente tolera el alimento en reposo pero se produce una reacción después de su ingestión durante el ejercicio intenso.

La frecuencia reportada de anafilaxia causada por leche en los diferentes estudios varía desde 10.9% de casos graves con requerimiento de más de una dosis de epinefrina<sup>23</sup> hasta 11,<sup>24</sup> 14,<sup>25</sup> 22,<sup>13</sup> y 28% en poblaciones pediátricas.<sup>8</sup>

#### II: Reacciones gastrointestinales inmediatas

##### a. Síndrome de Alergia Oral

En el síndrome de alergia oral es una forma de urticaria de contacto tras la ingestión de un alimento. Los síntomas se presentan con mayor frecuencia después de la polinización y generalmente se asocia a la ingestión de frutas y verduras crudas con menor frecuencia por leche de vaca. Este síndrome se presenta en pacientes previamente sensibilizados a pólenes, y epitopos de estos pólenes, cruzan antigénicamente con los epitopos de frutas y verduras, de tal forma que al ingerir los alimentos, la IgE específica para el polen, reconoce al epitopo de la fruta o verdura, desencadenando la reacción alérgica localizada en boca y faringe con la presencia de prurito, enrojecimiento y edema a este nivel. Una vez que el alimento pasa a la cámara

gástrica, es degradado por enzimas digestivas perdiendo su alergenicidad. Sin embargo, del 1 al 2% de estos pacientes desarrollarán anafilaxia por persistencia de estos alérgenos. Los alérgenos más frecuentes en este síndrome con sus respectivas reacciones cruzadas son los siguientes: polen del abedul con manzana, durazno, pera y zanahoria; polen de la ambrosia con melón.<sup>26</sup>

#### **b. Alergia Gastrointestinal Inmediata**

Se han descrito vómitos en niños después de tomar leche o derivados, de manera aislada o como parte de una reacción alérgica/anafiláctica. La diarrea se observa como uno de los síntomas retardados, pero también puede ser inmediata. Los síntomas gastrointestinales aislados mediados por IgE son raros en el primer mes de vida y después de 12 meses.<sup>27</sup> Se han descrito heces con sangre en las primeras 24 horas de vida atribuidas a una reacción a la PLV mediada por IgE.<sup>28,29,30</sup> También se han descrito tres casos de alergia a la leche de vaca no mediada por IgE durante el primer día de vida en neonatos alimentados con fórmula.<sup>31</sup> Estos síntomas, que aparecen de manera muy temprana en la vida, sugieren sensibilización *in utero*.

#### **c. APLV en síndrome de intestino corto**

Se realizó un estudio de 14 niños con síndrome de intestino corto, se investigó la sensibilización a leche de vaca, látex y huevo. Más del 50% presentaron IgE específica o SPT positivo a PLV<sup>32</sup> por lo que puede plantearse que el riesgo de APLV en niños con intestino corto está presente así como la posibilidad de un retardo de la adquisición de tolerancia a PLV.

### **III: Reacciones respiratorias inmediatas**

Actualmente se ha observado un incremento en las manifestaciones respiratorias asociadas a APLV en niños, sin embargo hasta el momento no se cuenta con un suficiente nivel de evidencia para determinar su incidencia ya que la mayoría de las publicaciones refieren manifestaciones respiratorias asociadas a alergia alimentaria<sup>33</sup> pero no específicamente a las proteínas de la leche de vaca. Desde 1967 existe un estudio<sup>34</sup> en 150 niños con diagnóstico clínico de APLV, en donde se registró que 79 presentaron cuadros recurrentes de bronquitis, 49 rinitis y 26 asma, manifestaciones que remitieron al suspender la PLV.

Se han encontrado hallazgos muy similares en una población de 101 pacientes con diagnóstico de APLV en Chiapas México, manifestada con tos recurrente en 57 pacientes, rinorrea en 50, sibilancias recurrentes o persistentes en 47 y laringotraqueitis en uno. Dichos síntomas disminuyeron o remitieron al suspender la PLV. Las manifestaciones respiratorias asociadas a la APLV se pueden dividir en leve a moderadas<sup>35</sup> (tos, sibilancias, rinorrea, otitis) y graves (laringoedema agudo u obstrucción bronquial grave con dificultad respiratoria), o bien, de acuerdo al momento de presentación en inmediatas y tardías.

#### **a. Asma y Rinitis secundarias a la ingesta de leche de vaca**

Aunque rara vez ocurren de manera aislada,<sup>36</sup> los síntomas respiratorios son particularmente importantes para pacientes con APLV ya que se asocian con manifestaciones clínicas graves.<sup>37</sup> Se ha descrito que niños con anafilaxia, el asma empeora el pronóstico, y que el asma en APLV es particularmente grave.<sup>38</sup> Durante las pruebas de reto, ocurre rinitis en 70% de las reacciones y asma en 8%.<sup>39,40,41,42</sup> Los niños con APLV que presentan dichos síntomas pueden desarrollar posteriormente alergia respiratoria.<sup>43</sup> En un estudio reciente, se demostró que la PLV puede provocar sibilancias en niños con asma, por lo que es importante considerar el posible papel de la APLV en el asma, especialmente cuando ésta última es de difícil control a pesar de un tratamiento médico adecuado.<sup>44</sup>

#### **b. Asma y Rinitis secundarias a inhalación de proteínas de leche**

Son raros los casos documentados de asma ocupacional debido a la inhalación de proteínas de leche. Se ha visto en trabajadores de la salud, debido a la exposición oculta a la caseína, la cual se encuentra en un polvo dermatológico comercial ampliamente utilizado en pacientes geriátricos.<sup>45</sup> En niños, la inhalación de vapor de leche hirviendo ha sido asociada con reacciones respiratorias graves.<sup>46</sup>

### **IV: Reacciones cutáneas mediadas por IgE**

#### **a. Urticaria aguda o angioedema**

La mayoría de las reacciones anafilácticas a la leche de vaca incluyen urticaria. Sin embargo, la urticaria ha sido reportada en diferentes contextos como inhalación<sup>47</sup> o contacto cutáneo accidental,<sup>48</sup> algunas veces con consecuencias graves. Un estudio epidemiológico de urticaria en niños reveló que la APLV es la principal etiología de la urticaria aguda en niños menores de 6 meses, en tanto que los fármacos y las infecciones son los principales causales de urticaria aguda en niños mayores de 6 meses.<sup>49</sup> La inyección de fármacos contaminados con leche se ha descrito como desencadenante de una respuesta cutánea grave en pacientes con APLV grave.<sup>50</sup>

#### **b. Urticaria por contacto**

Los patrones de reacción que pueden ocurrir tras el contacto con la leche van desde dermatitis por contacto irritativa a dermatitis por contacto alérgica. La ingesta de leche por individuos sensibilizados puede provocar una erupción ecematoso generalizada, referida como dermatitis por contacto sistémica. Otras reacciones por contacto a alimentos incluyen a la urticaria por contacto, que se encuentra frecuentemente en pacientes con dermatitis atópica.

### **V: Misceláneos**

Algunas alergias alimentarias, y particularmente APLV, han sido implicadas hipotéticamente en epilepsia<sup>51</sup>. Los reportes de alta incidencia de sensibilización a la leche de vaca entre los niños epilépticos<sup>52</sup> deben confirmarse con pruebas de reto. En un estudio reciente, se demostró remisión clínica y electroencefalográfica en el 85% de los pacientes con APLV tras seguir una dieta libre de PLV.<sup>53</sup> Otra manifestación asociada con APLV mediada por IgE es hipogammaglobulinemia transitoria en la infancia, la cual se caracteriza por niveles de IgG e IgA disminuidos y respuesta funcional de anticuerpos conservada.<sup>54</sup> Los niños con inmunodeficiencia primaria como síndrome de hiper IgE también pueden presentar APLV.<sup>55,56</sup>

### **REACCIONES ALÉRGICAS DE APARICIÓN TARDÍA**

Los síntomas se desarrollan desde un periodo mayor de dos horas hasta semanas después de la ingesta. Los síntomas más frecuentes son gastrointestinales o dermatológicos.

#### **I: Dermatitis atópica (DA)**

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica y recurrente, caracterizada por una piel seca y un bajo umbral al prurito, que con frecuencia se puede asociar a sensibilización alérgica, incremento de IgE sérica o componente mixto.<sup>57</sup>

Se ha establecido que aproximadamente un tercio de los niños menores de 12 meses con dermatitis atópica de moderada a grave pueden tener una alergia alimentaria que empeore el eccema. El alimento más frecuentemente relacionado es la leche de vaca y se puede demostrar la APLV con el incremento de IgE en muchos de estos pacientes.<sup>58,59</sup>

La frecuencia de APLV en DA varía de acuerdo en el lugar en donde se evalúe.<sup>60</sup> En una clínica de alergia de tercer nivel, se diagnosticó alergia alimentaria en 33% de los

niños con DA moderada a grave después de una prueba de reto alimentaria doble ciego controlada con placebo.<sup>61</sup> La leche de vaca fue el tercer alimento agresor en una clínica dermatológica en Estados Unidos<sup>62</sup> y el segundo en una clínica en Suiza en niños referidos por DA.<sup>63</sup>

Se ha demostrado que los niños más pequeños con dermatitis atópica de moderada a grave tienen alergia alimentaria mediada por IgE y que la fuerza de la asociación entre la alergia alimentaria mediada por IgE y la dermatitis atópica se incrementa con la gravedad de la DA.<sup>57</sup> En los niños con eccema se ha observado que a menor edad de inicio y a mayor gravedad del síntoma, mayor es la frecuencia de niveles elevados de IgE específica para leche de vaca.<sup>59</sup> En dos estudios, la frecuencia de alergia alimentaria se correlacionó con la gravedad de las lesiones (33% de los pacientes de DA moderada y 93% de los pacientes con DA grave también tenían alergia alimentaria).<sup>64,65</sup>

Esto es diferente para los adolescentes y adultos, en los que se ha demostrado que la APLV rara vez juega un papel en el empeoramiento de la DA.<sup>66</sup>

En un gran grupo de pacientes evaluados por gastroenterólogos, se encontró eritema umbilical y periumbilical ("ombiligo rojo"), como una manifestación localizada de DA, en asociación con alergia a la leche.<sup>67</sup>

## **II: Síndromes Gastrointestinales**

Los niños con APLV pueden presentarse con vómito, diarrea crónica, malabsorción y falla para crecer. Además de las alergias mediadas por IgE bien reconocidas, existe una gran variedad de presentaciones que involucra un mecanismo inmune no mediado por IgE con respuesta clínica más retardada<sup>68</sup> y se presentan con reflujo gastroesofágico, cólico, enteropatía, estreñimiento y disquezia, la mayoría de estos síndromes no son mediados por IgE y derivan de otras reacciones de hipersensibilidad. En el sistema gastrointestinal, la presentación de APLV varía y puede iniciar desde la edad neonatal.<sup>69</sup>

### **a. Espasmo cricofaríngeo**

Esta afección de la motilidad cricofaríngea resulta de la constricción asincrónica de los músculos faríngeos y/o del esfínter esofágico superior y se ha asociado a pacientes con APLV.<sup>70</sup>

### **b. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

Desde 1978 Buisseret refirió que las regurgitaciones son un síntoma típico de APLV. Aunque se ha señalado que a la fecha, existen aún dificultades para demostrar la relación entre APLV y ERGE<sup>71</sup> se ha demostrado que casi 40% de los pacientes referidos para manejo especializado de ERGE tienen alergia a proteínas de leche de vaca. Esta cifra aumenta a 56% en casos graves.<sup>72,73</sup> Estas reacciones alérgicas son típicamente no mediadas por IgE.<sup>69,74</sup> Los mecanismos inmunológicos posiblemente involucrados en la dismotilidad intestinal son mediados por mastocitos, eosinófilos y/o citocinas Th2, como IL- 13.<sup>75</sup> La biopsia intestinal muestra generalmente atrofia parcial de vellosidades.<sup>76</sup> En los niños sensibilizados a la leche se ha demostrado disritmia gástrica grave y retraso en el vaciamiento gástrico, que a su vez puede exacerbar la ERGE e inducir vómito.<sup>77</sup>

### **c. Hiperplasia foveolar idiopática focal**

La hiperplasia foveolar idiopática focal es una entidad caracterizada histológicamente por alargamiento de los pliegues gástricos o foveolares del antro distal y del píloro, los cuales se tornan tortuosos y dilatados. El engrosamiento resultante de esta mucosa, conlleva al desarrollo de un pólipo inusual que causa obstrucción gástrica a la salida y es responsable de las características clínicas y ultrasonográficas de esta entidad. La doble capa de mucosa redundante se abulta hacia el lumen ocluyendo parcial o completamente el canal pilórico.

La etiología de la hiperplasia foveolar focal idiopática se desconoce y puede deberse a una respuesta normal de una agresión previa. El hallazgo de reacción inflamatoria eosinofílica submucosa en la mayoría de los casos puede sugerir una reacción alérgica. Se han descrito casos de esta entidad relacionados con infecciones por citomegalovirus, herpes simple, mycoplasma, administración de prostaglandina E1 y alergia a las proteínas de la leche.

El médico debe considerar la hipertrofia foveolar en el diagnóstico diferencial de lactantes que presentan una historia sugestiva de síndrome de obstrucción a la salida gástrica. A menudo estos pacientes son mayores que la edad típica de presentación de la enfermedad hipertrófica pilórica del lactante.<sup>78,79</sup>

#### **d. Esofagitis eosinofílica alérgica (EEO)**

La EEO es una condición inflamatoria crónica del esófago mediada inmunológicamente y acompañada de síntomas clínicos de disfunción esofágica que la pueden hacer indistinguible clínicamente de reflujo gastroesofágico o ERGE. Se caracteriza clínicamente por disfagia, impactación de la comida, rechazo al alimento, problemas para alimentar al niño y pobre ganancia de peso. Otros síntomas comunes incluyen vómito posprandial, diarrea y ocasionalmente pérdida de sangre.<sup>80,81</sup>

La presentación clínica varía según la edad: en lactantes y escolares se ha asociado a náusea y/o vómitos (61%), rechazo al alimento o dificultad para la alimentación (14%), dolor abdominal (34%), pobre ganancia de peso/talla, y en pacientes mayores, a disfagia (39%), pirosis (14%), impactación de los alimentos (7%) dolor torácico (5%) y diarrea (5%).<sup>83</sup> En casos más graves, los niños pueden presentar anemia por deficiencia de hierro y edema debido a hipoproteinemia y enteropatía perdedora de proteínas.<sup>81</sup>

Se ha descrito la asociación con otras enfermedades alérgicas hasta en 50% de los casos (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria) e historia familiar de alergia hasta en 60%.<sup>83</sup> En niños con EEO se ha observado hipersensibilidad a múltiples alimentos. Además, en escolares y adultos se han implicado aeroalergenos como causa,<sup>84</sup> con variantes según la estación del año.<sup>83</sup>

Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EEO en niños, fueron publicadas recientemente. Los criterios diagnósticos de esta entidad incluyen: infiltración de eosinófilos en esófago (>15 por campo de alto poder), con pobre respuesta al tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBPs) y respuesta adecuada a la dieta de exclusión, esteroides tópicos/sistémicos o ambos en donde el monitoreo de pH/estudio de impedancia eléctrica intraluminal esofágicos no juegan un papel en el diagnóstico.<sup>82</sup>

Ante la sospecha de EEO se debe realizar videopanendoscopia con toma de biopsias para el estudio histopatológico y el diagnóstico diferencial con esofagitis péptica, eosinofilia esofágica sensible a IBPs. Los hallazgos endoscópicos que se han documentado en EEO son pérdida del patrón vascular, exudados blanquecinos (microabscesos eosinofílicos), surcos longitudinales (edema de mucosa y submucosa), anillos esofágicos fijos (traquealización del esófago) y felinización del esófago, mucosa en aspecto de papel crepé (laceraciones de la mucosa al paso del endoscopio), edema y estrecheces difusas del esófago. Estos datos se presentan en 10-30% de los casos pero se ha reportado apariencia normal del esófago en 32-50% por lo que la toma de múltiples biopsias es indispensable.<sup>85</sup> Para establecer el diagnóstico de EEO, el infiltrado eosinofílico  $\geq 15$  eosinófilos por campo del alto poder sólo debe encontrarse en esófago, por lo que es necesario tomar además biopsias gástricas y duodenales y, en algunos casos realizar colonoscopia con toma de biopsias para descartar otras condiciones como gastroenteropatía por APLV o bien gastroenteropatía eosinofílica y colitis eosinofílica.<sup>85</sup> Se recomiendan de 2 a 4 biopsias de esófago proximal y distal en pacientes con sospecha de EEO con una sensibilidad para el diagnóstico de 84%, 97% y 100% al obtener 2, 3 y 6 especímenes de biopsias. Existen otros hallazgos histológicos característicos de EEO que pueden fortalecer el

diagnóstico cuando hay alta sospecha clínica y no existe el recuento de  $\geq 15$  eosinófilos por campo de alto poder, los cuales son: la determinación por inmunohistoquímica de la proteína mayor básica de eosinófilos extracelular, la presencia de micro abscesos eosinofílicos (cúmulos de  $>4$  eosinófilos), hiperplasia de la zona basal muy acentuada, distribución difusa de eosinófilos intraepiteliales, fibrosis de lámina propia, dilatación de espacios intercelulares, vacuolización de queratinocitos intracitoplasmáticos y eosinófilos en lámina propia que son significativamente más frecuentes en EEO incluso que en ERGE.<sup>85</sup>

Se conoce muy poco sobre los mecanismos por los cuales los alérgenos alimentarios inducen EEO. Aparentemente la liberación de mediadores proinflamatorios de células T activadas y eosinófilos pueden estimular el sistema nervioso entérico, ya sea directamente o mediante la liberación de hormonas gastrointestinales activadoras de motilidad. La dismotilidad del tracto gastrointestinal superior se ha demostrado durante el reto con leche de vaca en niños con vómitos debidos a APLV.<sup>77</sup> La evaluación de la etiología de la esofagitis es complicada por sobreposición entre esofagitis péptica y alérgica.<sup>86</sup> El tratamiento puede incluir dietas hipoalérgicas y esteroides deglutidos.<sup>87</sup> La gastritis, enteritis o gastroenteritis eosinofílica son patologías que se caracterizan por un infiltrado de eosinófilos intenso en el estómago, intestino delgado o ambos; afecta niños y adultos pero es más frecuente en la tercera década de la vida. Dependiendo del sitio de afección los síntomas pueden variar y son impredecibles.<sup>88</sup>

#### e. Enteropatías inducidas por proteínas alimentarias

Dentro de este grupo se encuentran la gastroenteritis, enteropatía, enterocolitis, proctocolitis y proctitis, todas inducidas por proteínas alimentarias. Dentro de las proteínas más alérgicas se encuentran la leche, el huevo, el trigo y la soya.<sup>89</sup> Aunque la presentación inicial puede implicar un solo antígeno, muchos de estos niños tienen alergia a múltiples antígenos alimentarios, con más de la mitad de los niños reportados alérgicos a la soya.<sup>90</sup>

Las manifestaciones clínicas pueden ser de inicio rápido, como en el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas o más insidioso, como en el resto de las enteropatías. Los signos y síntomas consisten en vómitos, diarrea, retraso del crecimiento, malabsorción y signos clínicos de intolerancia a la lactosa secundaria, incluyendo excoiraciones perianales ocasionadas por evacuaciones ácidas.<sup>91,92,93</sup> Los niños con proctocolitis alérgica debido a la proteína de leche de vaca son generalmente lactantes menores que se presentan con adecuado crecimiento y buen estado general, con heces normales o diarrea leve y sangrado rectal de bajo grado. El sangrado se observa generalmente como heces que contienen moco y estrías de sangre, más que un sangrado rectal franco.<sup>94</sup>

De manera típica, los síntomas ocurren tras la primera ingesta de la proteína de leche de vaca. En general los niños alimentados exclusivamente al pecho materno no presentan síntomas, hasta que se agregan fórmulas o leche de vaca, sin embargo, existen reportes de colitis causados por la transferencia de la PLV a través de la leche materna. Esta afección, a pesar del rápido inicio tras la ingesta, no es mediada por IgE y los síntomas remiten tras la eliminación del alérgeno en la dieta.<sup>90,95,96</sup> En niños alimentados con leche materna, la presentación clínica generalmente es más benigna<sup>90</sup> y los síntomas remiten dentro a las primeras 72-96 horas posteriores a la eliminación del agente agresor de la dieta materna, aunque se ha reportado que en algunos casos se necesitan hasta 2-4 semanas antes de notar mejoría.<sup>97</sup>

Muchos niños con enteropatía inducida por alimentos responden a la dieta de eliminación y tienen prueba de reto positiva, pero muestran determinaciones negativas de IgE específica y prueba de prick negativo, confirmando la naturaleza no mediada por IgE del síndrome.<sup>91</sup> Otros hallazgos de laboratorio incluyen elevación de  $\alpha$ -1-antitripsina fecal, sangre y leucocitos en heces, anemia e hipoalbuminemia.<sup>98</sup>

Aunque generalmente no son necesarias para el diagnóstico, la biopsias rectales en la proctocolitis alérgica muestran un aumento focal marcado en el número de eosinófilos en la lamina propia (>60 eosinófilos en 10 campos de alta resolución) con predominio de eosinófilos y abscesos en las criptas.<sup>99</sup>

En relación al tratamiento, la mayoría de los niños con enteropatía inducida por leche responden al uso de fórmulas extensamente hidrolizadas, aunque un número significativo de niños requiere fórmula de aminoácidos.<sup>100</sup> También se han reportado algunas discusiones anecdóticas del uso de enzimas pancreáticas exógenas por la madre en el tratamiento de la proctocolitis alérgica, con el fin de romper el potencial alérgico de las proteínas mediante proteasas en el tracto gastrointestinal materno antes de ser absorbidas y secretadas en la leche materna.<sup>97</sup> En general, la remisión espontánea de los síntomas ocurre generalmente dentro de los tres primeros años de vida.

#### **f. Estreñimiento**

El estreñimiento se define como el paso poco frecuente de heces duras y voluminosas, asociadas a incontinencia fecal, comportamiento retenedor (posiciones, actitudes, miedo al sanitario, regresión al pañal, etc) o defecación dolorosa.<sup>101</sup> Se ha reportado APLV en 70% de los niños con estreñimiento crónico por lo que retirar la proteína de la leche de vaca de la dieta puede beneficiar esta afección.<sup>102,103,104</sup> Sin embargo, es controvertido que el estreñimiento sea un síntoma de APLV en niños.<sup>105</sup>

Una revisión sistemática apoya la hipótesis de que una proporción de los niños con estreñimiento crónico funcional responde bien al retiro en la dieta de la proteína de leche de vaca, particularmente si los análisis séricos muestran anomalías en los mecanismos inmunológicos.<sup>106</sup>

En los estudios de casos reportados, el mecanismo mediado por IgE predomina en la infancia, mientras que las reacciones no mediadas por IgE son comunes en adultos.<sup>107,108,109</sup> Se ha sugerido recientemente que las proteínas de la leche de vaca pueden jugar un papel directo en la génesis del estreñimiento a través de un mecanismo mediado inmunológicamente. La resolución de las anomalías histológicas y manométricas en los pacientes con una dieta sin PLV apoya esta etiología.<sup>110</sup> El estreñimiento inducido por proteínas se asocia frecuentemente con fisuras anales y eosinofilia rectal. En estos niños, la leche de vaca puede desarrollar defecación dolorosa, eritema perianal o eczema y fisuras anales con posible retención fecal dolorosa, agravando el estreñimiento.<sup>111</sup> Para este síntoma particular, se ha reportado que la tolerancia se alcanza después de un promedio de 12 meses de eliminación estricta de la leche de vaca.<sup>112</sup>

Existen pocos datos publicados en relación a la influencia de la leche de vaca y de otras proteínas de la dieta sobre el estreñimiento crónico pediátrico, por lo tanto, retirar las proteínas de leche de vaca como una opción terapéutica ha tenido poco impacto en la comunidad médica y en las guías publicadas para el manejo de estos pacientes.<sup>110</sup> Aún faltan estudios que brinden un alto grado de evidencia para clarificar la relación fisiológica, inmunológica y bioquímica entre estreñimiento y APLV.

#### **g. Cólico del lactante**

Los paroxismos inexplicables de irritabilidad o llanto que persisten por más de 3 horas al día o más de 3 días por semana y por al menos 3 semanas se ha definido como cólico infantil.<sup>113</sup> El cólico afecta entre 9 y 19% de los niños en los primeros meses de vida, con aparente buen estado general pero con irritabilidad.<sup>114</sup> Algunos estudios han demostrado una alta prevalencia de cólico en niños con APLV y, algunos niños con cólico, se han visto beneficiados mediante el tratamiento con eliminación de la PLV.<sup>115,116,117</sup> El tratamiento dietético con fórmulas de aminoácidos también se ha descrito en pacientes con cólico grave.<sup>118</sup> Sin embargo, la etiología en la mayoría de los casos es multifactorial<sup>119</sup> y los niños con cólico pueden beneficiarse de varias modalidades de tratamiento y no únicamente de una dieta de eliminación.<sup>120,121</sup> Por lo

tanto, en pacientes con cólico, puede ser útil una prueba de exclusión de proteína de leche de vaca. Llama la atención que en niños con llanto excesivo y persistente en la infancia al hospitalizarse muestran un comportamiento normal, lo que pone en cuestión la definición e interpretación de irritabilidad grave, sugiriendo que los padres pueden referir como excesivo una conducta de llanto normal.<sup>122</sup>

### III: Enfermedad pulmonar crónica inducida por leche (Síndrome de Heiner)

El síndrome de Heiner es un síndrome poco frecuente, caracterizado por: infiltrado pulmonar recurrente asociado a tos crónica, fiebre, taquipnea, sibilancias, estertores, anemia por deficiencia de hierro, falla para crecer e historia familiar de alergia por ingesta de leche de vaca.<sup>123</sup> En ocasiones existe hemoptisis, aunque en el lactante puede ser leve e indetectable. Es frecuente también encontrar rinitis y en 50% de los casos hipertrofia de amígdalas y adenoides con obstrucción grave de la vía aérea superior.<sup>124</sup> Las radiografías de tórax muestran infiltrados en parches, frecuentemente asociados con atelectasia, consolidación, densidad reticular, engrosamiento pleural y linfadenopatía hilar. Aunque es muy raro en la población pediátrica en general, este síndrome debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes pediátricos con patología pulmonar.

### IV: Misceláneos

Se ha reportado una asociación entre APLV y dolor abdominal crónico más allá de la infancia.<sup>125</sup> Además se ha reportado que después de la resolución clínica y en ausencia de IgE específica, los niños con APLV pueden desarrollar dolor abdominal crónico.<sup>126</sup> Los síndromes neurológicos, como desórdenes de hiperactividad y déficit de atención (TDAH por sus siglas en inglés) se han reportado con alergia alimentaria, respiratoria y particularmente con eccema.<sup>127,128</sup> Sin embargo estas asociaciones deben tomarse con reserva y requieren mayor evaluación.

Síntomas inmediatos (minutos-2 horas)	Síntomas tardíos (>2 horas)
<b>Anafilaxia</b> <b>Gastrointestinales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de alergia oral</li> <li>- Alergia gastrointestinal inmediata (vómito, diarrea, heces con sangre)</li> </ul>	<b>Gastrointestinales:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espasmo cricofaríngeo</li> <li>- ERGE</li> <li>- Hiperplasia foveolar idiopática focal</li> <li>- Esofagitis eosinofílica alérgica</li> <li>- Enteropatías inducidas por proteínas alimentarias</li> <li>- Estreñimiento</li> <li>- Cólico</li> </ul>
<b>Respiratorios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asma</li> <li>- Rinitis</li> </ul>	<b>Respiratorios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Heiner</li> </ul>
<b>Cutáneos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urticaria aguda</li> <li>- Urticaria por contacto</li> <li>- Angioedema</li> </ul>	<b>Cutáneos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatitis atópica</li> </ul>
<b>Misceláneos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsia</li> <li>- Hipogammaglobulinemia transitoria</li> </ul>	<b>Misceláneos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal recurrente</li> <li>- TDAH</li> </ul>

Tabla 4. Manifestaciones inmediatas y tardías de la alergia alimentaria.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113:805– 819.
- 2 Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, et al. Management of cow's milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective. *J Paediatr Child Health.* 2009;45:481–486
- 3 Laiho K, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. Inventing probiotic functional foods for patients with allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6 Suppl 1):75– 82
- 4 Kawano Y, Nishida T, Yamagishi R, Noma T. A case of milk allergy that presented anaphylaxis after cutaneous contact with allergen. *Allergology International.* 2001;50:105–107.
- 5 Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, Kanny G, Moneret-Vautren DA. Risk of allergy to food protein in topical medicinal agents and cosmetics. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38:126–130
- 6 Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:168–174.
- 7 Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of allergy and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62: 857– 871.
- 8 Sampson HA, Muñoz—Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr., Bock SA, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391–397.
- 9 Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, Zappala' D, Panetta V. Efficiency of the new diagnostic criteria for food anaphylaxis in Italy. Submitted.
- 10 Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescent enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:536 –542.
- 11 Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child.* 2006;91:159–163.
- 12 Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics.* 2000;106:762–766
- 13 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:584–591.
- 14 Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. *Pediatrics.* 1998;101:e8.
- 15 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near—fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med.* 1992;327:380 –384.
- 16 Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:371–376.
- 17 Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:76 – 83
- 18 Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:217–226.
- 19 Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:455–463
- 20 Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:64–66
- 21 Garcia Ara C, Sanchez AV, Boyano Martinez MT, Diaz Pena JM. Cow's milk-dependent, exercise-induced anaphylaxis: case report of a patient with previous allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:647– 648.

- 22 Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergy*. 2007;62:334–335.
- 23 Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak—Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food—induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:133–138.
- 24 Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2000;36: 36–40.
- 25 Mehl A, Wahn U, Niggeman B. Anaphylactic reactions in children: a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. 2005;60:1440–1445.
- 26 Cuesta-Herranz J, Barber D, Blanco C, Cistero-Bahima A, Crespo JF et al. Differences among pollen— allergic patients with and without plant food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153(2): 182-192.)
- 27 Sprikkelman AB, Heymans HS, Van Aalderen WM. Development of allergic disorders in children with cow's milk protein allergy or intolerance in infancy. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1358–1363.
- 28 Feitema-Sperling C, Rammes S, Kewitz G, Versmold H, Niggemann B. A case of cow's milk allergy in the neonatal period: evidence for intrauterine sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*; 8:153–155
- 29 Kalayci O, Akpinarli A, Yigit S, Cetinkaya S. Intrauterine cow's milk sensitization. *Allergy*. 2000;55:408- 409
- 30 Hatzidaki EG, Manoura AE, Korakaki EV, Galanakis E, Gourgiotis D, Giannakopoulou CG. Cow's milk allergy presented with bloody stools from day 1 of life. *Eur J Pediatr*. 2003;162:214–215.
- 31 Kumar D, Repucci A, Wyatt—Ashmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:195–197.
- 32 Mazon A, Solera E, Alentado N, Oliver F, Pamies R, et al. Frequent IgE sensitization to latex, cow's milk, and egg in children with short bowel syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:180 –183.
- 33 Chapman J, Bernstein L, Lee R, Oppenheimer J, Nicklas R et al. Food allergy: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;96:S1-S68.
- 34 Gerrard JW, Lubos MC, Hardy LW, Holmlund BA, Webster D. Milk allergy: clinical picture and familial incidence. *CMAJ* 1967;97:780-785.
- 35 Olmos C, Velandia S, Guerrero V. Alergia a la proteína de leche de vaca en lactantes: diagnóstico y manejo. *CCAP* 2008;7(1):44-51
- 36 Spergel JM, Fiedler J. Food Allergy and additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25:149 –167.
- 37 James J. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics*. 2003; 111:1625–1630.
- 38 Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:414– 420.
- 39 James JM, Bemhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:59–64
- 40 Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1992;3:188–194
- 41 Sicherer SH. Is food allergy causing your patient's asthma symptoms? *J Respir Dis*. 2000;21;127–136.
- 42 James JM, Eigenmann PA, Eggleston PA, Sampson HA. Airway reactivity changes in asthmatic patients undergoing blinded food challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:597–603

- 43 Huang SW. Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:81–85.
- 44 Murray MG, Kanuga J, Yee E, Bahna SL. Milk-induced wheezing in children with asthma. *Allergologia et immunopathologia* 2012; ahead of print
- 45 Bonadonna P, Crivellaro M, Dama A, Guarnieri G, Schiappoli M, Senna G. Occupational asthma induced by casein inhalation. *G Ital Med Lav Ergon.* 2003;25(Suppl 3):192–193.
- 46 Bahna SL. Exquisite food allergy without eating. *Allergy.* 1994;49: 129 –130; Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4–7.
- 47 Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009;7:4–5
- 48 Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:583–587.
- 49 Legrain V, Taieb A, Maleville J. Epidemiology of urticaria in infants. *Allerg Immunol* 1993;25(8):324-26.
- 50 Eda A, Sugai K, Shioya H, Fujitsuka A, Ito S, Iwata T, Funabiki T. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. *Allergol Int.* 2009;58:137–139.
- 51 Pelliccia A, Lucarelli S, Frediani T. Partial cryptogenetic epilepsy and food allergy/intolerance: a causal or a chance relationship? *On three clinical cases. Min Pediatr.* 1999;51:153–158.
- 52 Frediani T, Lucarelli S, Pelliccia A, Vagnucci B, Cerminara C, Barbato M, Cardi E. Allergy and childhood epilepsy: a close relationship? *Acta Neurol Scand.* 2001;104:349–352.
- 53 Lucarelli S, Spalice A, D'Alfonso Y, Lastrucci G, Soano S et al. Cow's milk allergy and rolandic epilepsy: a close relationship?. *Arch Dis Child* 2012;97(5):481
- 54 Bezrodnik L, Raccio AC, Canil LM, Rey MA, Carabajal PC, Fossati CA, Docena GH. Hypogammaglobulinaemia secondary to cow—milk allergy in children under 2 years of age. *Immunology.* 2007;122:140-146.
- 55 Hernandez—Trujillo VP, Nguyen WT, Belleau JT, Jeng M, Conley ME, Lew DB. Cow's milk allergy in a patient with hyper—IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92469–92474
- 56 Estrada-Reyes E, Hernández-Román MP, Gamboa-Marrufo JD, Valencia-Herrera A, Nava-Ocampo AA. Hypereosinophilia, hyper-IgE syndrome, and atopic dermatitis in a toddler with food hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18:131–135.
- 57 Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:421–427
- 58 Benhamou AH, Schäppi MG, Belli DC, Eigenmann PA. An overview of cow's milk allergy in children. *Swiss Med Wkly* 2009;139(21-22):300-307
- 59 Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, Oranje AP, Diepgen TL, Bauchau V; EPAAC Study Group. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:161–168
- 60 Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy.* 2001;56(Suppl 67):105–108
- 61 Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr.* 1988; 113:447– 451.
- 62 Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998;101:e8.
- 63 Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:95–100.

- 64 Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1992;128:187-192
- 65 García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, Félix R. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol*. 2007;35:15-20.
- 66 Celakovská J, Ettlerová K, Ettler K, Vanecková J, Bukac J. Evaluation of cow's milk allergy in a large group of adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Acta Medica* 2012;55:125-29
- 67 Iacono G, Di Prima L, D'Amico D, Scalici C, Geraci G, Carroccio A. The "red umbilicus": a diagnostic sign of cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:531-534.
- 68 Fox AT, Thomson M. Adverse reaction to cow's milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health*. 17:7 2007;288-294.
- 69 Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-984.
- 70 Feigenberg—Inbar M, Simanovsky N, Weiss F, Eisenstein EM. Cricopharyngeal spasm associated with cow milk protein allergy in infancy. *Allergy*. 2007;62:87-88.
- 71 Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman—Wauters G, De Greef E, Devreker T et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatrica* 2012;101:1105-1109.
- 72 Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:383-391
- 73 Farahmand F, Najafi M, Ataei P, Modarresi V, Shahraki T et al. Cow's Milk Allergy among Children with Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and Liver* 2011;5(3):298-301.
- 74 Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:383-391.
- 75 Murch S. Allergy and intestinal dysmotility-evidence of genuine causal linkage?. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:664-668
- 76 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:822-827.
- 77 Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio A. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*. 2001;32:59-64.
- 78 Holland A, Freeman J, Le Quesne G, Khong T. Idiopathic focal foveolar hyperplasia in infants. *Pediatr Surg Int* 1997;12:497-500.
- 79 Morinville V, Bernard C, Forget S. Foveolar Hyperplasia Secondary to Cow's Milk Protein Hypersensitivity Presenting With Clinical Features of Pyloric Stenosis. *J Pediatr Surg* 2004;39(1):29-31.
- 80 Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:560-566
- 81 Liacouras CA. Eosinophilic oesophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:147-152.
- 82 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):3-20
- 83 Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, Almojaned M, Lyons H. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J gastroenterol* 2013;48:81-85
- 84 Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic oesophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2008;18:133-143.

- 85 Aamir M, Lam—Himlim D, Voltaggio L. Eosinophilic esophagitis: a clinical, endoscopic, and histopathological review. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012;76(6):1224-1237.
- 86 Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:220–225.
- 87 Assa'ad A. Gastrointestinal eosinophil—mediated disorders and their treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:26 –29.
- 88 Bischoff S. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:238-245
- 89 Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein—induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998;133:214 –219.
- 90 Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19:553–561.
- 91 Siu LY, Tse K, Lui YS. Severe cow's milk protein allergy in a Chinese neonate. *Hong Kong Med J* 2001;7:442– 444
- 92 Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30(Suppl):S61–S66
- 93 Leonard S, Nowak-Węgrzyn A. Manifestations, Diagnosis, and Management of Food Protein—Induced Enterocolitis Syndrome. *Pediatric Annals* 2013;42(7):135-140.
- 94 Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003;111(Pt 3):1609–1616.
- 95 Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein— induced enterocolitis. *J Korean Med Sci*. 2007;22:993–997
- 96 Sicherer S. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics* 2003;111(6):1609-1616
- 97 Matson A, Marinelli K. The Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical protocol #24: Allergic proctocolitis in the Exclusively Breastfed Infant. *Breastfeeding Medicine* 2011;6(6):435-4400
- 98 Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Reports*. 2001;1: 76 –79.
- 99 Pedrero I, Cervantes R, Ramirez J, Zapata C, Zárate F, Montijo E et al. Hallazgos histopatológicos en niños con Alergia a las proteínas de la leche (APLV). *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2013; 26(104):292-297.
- 100 Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr*. 1998;132:1004–1009.
- 101 Benninga M, Candy DC, Catto—Smith AG, Clayden G, Loening-Baucke V, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40: 273–275.
- 102 Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr*. 2001;40:399 – 402
- 103 Carroccio A, Scalici C, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, et al. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:33–42.
- 104 Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998;339:1100–1104
- 105 Carroccio A, Iacono G. Chronic constipation and food hypersensitivity—an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1295–1304.
- 106 Crowley E, Williams L, Roberts T, Jones P, Dunstan R. Evidence for a role of cow's milk consumption in chronic functional constipation in children: Systematic review of the literature from 1980 to 2006. *Nutr Dietetics*. 2008;65:29–35.

- 107 Castro M, Diamanti A, Mancini S, Bella S, Papadatou B, De Iacobis IT. Diagnostic value of food specific IgE antibodies in children with immediate digestive symptoms to cow's milk. *J Pediatr*. 2004;145:715–716
- 108 Daher S, Tahan S, Solé D, Naspitz CK, Da Silva Patrício FR, Neto UF et al. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:339–342
- 109 Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(Suppl):582S–591S
- 110 Irastorza I, Ibañez B, Delgado—Sanzonetti L, Maruri N, Vitoria J. Cow's Milk-free Diet as a Therapeutic Option in Childhood Chronic Constipation. *JPGN* 2010;51(2):171-176
- 111 Andiran F, Dayi S, Mete E. Cow's milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:329–331.
- 112 El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21: e407–e412.
- 113 Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, Gorodzinsky F. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156:1183–1188.
- 114 Lucassen PL, Assendefft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84:398–403.
- 115 Lucassen PL, Assendefft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double—blind, randomized, placebo controlled trial. *Pediatrics*. 2000; 106:1349 –1354
- 116 Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr*. 2000;89:18 –21
- 117 Hill DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, Francis DE, Brown J, Speirs B, Sadowsky J, Carlin JB. Effect of a low—allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;116:e709–e715.
- 118 Savino F, Cresi F, Silvestro L, Oggero R. Use of an amino—acid formula in the treatment of colicky breastfed infants. *Acta Paediatr*. 2001;90:359–360.
- 119 Corvo M, Montali MG, Startari R, Zoja A, Fiocchi A. The problem of colics in infants. *Pediatr Med Chir*. 2005;27:55–61.
- 120 Jordan B, Heine RG, Meehan M, Catto—Smith AG, Lubitz L. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomised clinical trial. *J Paediatr Child Health*. 2006;42:49 –58
- 121 Moravei H, Imanieh M, Kashef S, Handjani F, Eghterdan F. Predictive value of the cow's milk skin prick test in infantile colic. *Ann Saudi Med* 2010;30(6):468-470.
- 122 Zwart P, Vellema—Goud MG, Brand PL. Characteristics of infants admitted to hospital for persistent colic, and comparison with healthy Infants. *Acta Paediatr*. 2007;96:401–405.
- 123 Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child*. 1960; 100:500 –502.
- 124 Boat TF, Polmar SH, Whitman V, Kleinerman JI, Stern RC, Doershuk CF. Hyperreactivity to cow milk in young children with pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale secondary to nasopharyngeal obstruction. *J Pediatr* 1975;87(1):23-29
- 125 Kokkonen J, Tikkanen S, Karttunen TJ, Savilahti E. A similar high level of immunoglobulin A and immunoglobulin G class milk antibodies and increment of local lymphoid tissue on the duodenal mucosa in subjects with cow's milk allergy and recurrent abdominal pains. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:129–136.

- 126 Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, Niinimäki A. Status of children with cow's milk allergy in infancy by 10 years of age. *Acta Paediatr.* 2000;89:1174–1180.
- 127 Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA.* 2009;301:724–726
- 128 Suwan P, Akaramethathip D, Noipayak P. Association between Allergic Sensitization and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:57-65

## SECCIÓN 8. METODOS DIAGNÓSTICOS PARA APLV

La metodología utilizada para esta fase de la guía se desarrollo con base en la realización de preguntas.

¿Cuál es el método diagnóstico considerado como el estándar de referencia para el diagnóstico de APLV?

La prueba de reto oral alimentario (OFC por sus siglas en inglés) y particularmente el reto oral doble ciego controlado con placebo se considera a la fecha, de acuerdo a la literatura, como el estándar de oro para el diagnóstico de alergias alimentarias,<sup>1,2,3</sup> por su capacidad de minimizar diagnósticos falsos positivos. Desafortunadamente, no todos los niños pueden aprovechar el OFC en la evaluación de APLV.<sup>4,5</sup>

El diagnóstico de APLV puede realizarse con certeza únicamente después de la observación directa de los eventos clínicos después de la ingesta de leche. De hecho, las pruebas para identificar sensibilización a la leche de vaca (a nivel cutáneo o utilizando determinación de IgE específica) no tienen eficacia absoluta.<sup>6</sup> Pueden resultar falsamente positivas en niños que toleran leche o inversamente pueden resultar negativas en APLV retardada no mediada por IgE.

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

¿Qué requiere un niño previo a la prueba de reto?

**La prueba de reto debe realizarse tras una DIETA DE ELIMINACIÓN. Buscando que el paciente se encuentre asintomático al momento de iniciar el reto.**<sup>7</sup>

En pacientes con historia de síntomas amenazantes para la vida (reacciones inmediatas), particularmente los respiratorios o los que involucran varios órganos y sistemas, la sospecha de contacto con leche de vaca implica su eliminación.

Sin embargo, debido al amplio espectro de manifestaciones de APLV, la mayoría de los pacientes se presentan con síntomas vagos por lo que debe prescribirse una dieta de eliminación en todos los niños en los que se sospeche APLV hasta que se complete el abordaje diagnóstico.<sup>8</sup>

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

No se cuenta con estudios actualmente, que hablen sobre la duración de la dieta de eliminación. Esto debido a la presentación de los síntomas de acuerdo al tipo de reacción de hipersensibilidad de que se trate, es decir, presencia o no de mecanismos IgE.<sup>8</sup>

En el abordaje se sugiere que para los síntomas inmediatos se espere la respuesta en 3-5 días; en los síntomas de aparición tardía se sugiere de 1 a 2 semanas.<sup>9</sup>

En algunos casos, como Esofagitis eosinofílica alérgica y Gastroenteritis eosinofílica alérgica, son necesarias varias semanas de dieta elemental para estabilizar a los pacientes antes de hacer una prueba de reto.<sup>8</sup>

Nivel de evidencia 5, Grado de recomendación D

En general, las reglas de aplicación de una dieta de eliminación diagnóstica en el abordaje de APLV son las mismas que para el tratamiento. Particularmente, a través de la dieta de eliminación el clínico debe encargarse de colocar al paciente en un estado que cumpla las siguientes metas:

- Protección de la ingesta accidental de proteínas de leche de vaca
- Protección de la inhalación o contacto cutáneo con proteínas de leche de vaca
- Evitar proteínas de reacción cruzada (leche de búfalo, cabra, oveja y soya)
- Adecuación nutricional, especialmente en niños o si se prescriben largos periodos de eliminación.
- Educación clara para el paciente para mejorar el apego a tratamiento.



En la mayoría de los grupos etarios, incluyendo a los niños alimentados con leche humana y los mayores de 2 años, puede no ser necesario proveer un sustituto de leche de vaca.<sup>6</sup>

Nivel de evidencia 5, Grado de recomendación D

Las madres que lacten deben seguir una dieta estricta sin leche de vaca, sus derivados y todos los alimentos elaborados o contaminados con dicha proteína, recordando prescribir suplementos de calcio (ver anexos 1-5).<sup>6</sup> Debe considerarse también evitar carne a menos que provenga de una fuente procesada,<sup>10</sup> ya que los productos lácteos y la carne contienen proteínas antigénicas comunes<sup>11</sup> y hasta el 20% puede ser alérgico a la carne.<sup>12</sup>

Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

En los niños que no reciban leche materna y en lactantes mayores debe prescribirse el sustituto menos alérgico (hidrolizado extenso o dieta elemental) para maximizar el poder diagnóstico de la dieta de eliminación. Si el paciente se encuentra con alimentación complementaria, debe retirarse la carne de res, derivados de la leche y alimentos preparados con leche (ver anexo 1)<sup>6</sup>

Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

Si la dieta de exclusión no mejora los síntomas, la madre lactante y/o el niño debe reiniciar la dieta normal y considerar referirse a un especialista (dermatólogo, gastroenterólogo, alergólogo etc.) dependiendo del tipo y severidad de los síntomas,<sup>8</sup> para valorar el cambio a otra fórmula más especializada; o bien realizar diagnóstico diferencial.

Nivel de evidencia 5, Grado de recomendación D

Si el panorama clínico mejora substancialmente durante la dieta de eliminación, se dejará la fórmula usada como tratamiento y se valorará la necesidad de realizar otras pruebas.<sup>8</sup>

Nivel de evidencia 5, Grado de recomendación D

**¿Qué es y cómo se realiza la prueba de reto?**

**La prueba de reto oral con leche de vaca es una prueba diagnóstica in vivo para confirmar definitivamente la sospecha de APLV, consiste en ofrecer cantidades estandarizadas de proteína de leche de vaca con el paciente asintomático posterior a la dieta de eliminación.**

Los OFC pueden realizarse de 3 maneras diferentes:

- Abierto, donde todos están al tanto que ese día se brinda leche al niño
- A un ciego, donde el especialista está al tanto del contenido, pero no el niño ni los padres.
- Doble ciego controlado con placebo, donde ni el especialista ni el niño ni los padres conocen cuándo se administrará la leche. **Este se considera el estándar de referencia.**<sup>3,7,8,13</sup>

Se considera prueba de reto positiva o "reto fallido", cuando se presenta una reacción clínica, mientras que un OFC sin reacción clínica se denomina como un reto "negativo" o "aprobado".<sup>6</sup> El reto oral es un procedimiento complejo con riesgos para el paciente. **Aunque se considera el estándar de oro desde hace varios años para el diagnóstico de APLV, existen aún varios puntos de controversia sobre qué niños deben ser sometidos a un OFC y cuál es el mejor modo de realizarlo.**<sup>6</sup>

Nivel de evidencia 2b, Grado de recomendación B

#### **Reto abierto**

Este es el procedimiento más sencillo, requiere menos compromiso para el especialista, paciente y familia, disminuyendo los costos. Después de un cuidadoso

examen físico, la leche de vaca se administra de manera abierta en dosis crecientes hasta encontrar la cantidad de leche que desencadena los síntomas. La observación clínica se llevará a cabo por 2 horas después de la última dosis de leche para reacciones inmediatas y después del alta, debe programarse una cita en la clínica para la observación de reacciones retardadas. Dada su simplicidad, el reto abierto debe considerarse razonablemente como la primera opción para evaluar una reacción adversa a la leche. Sin embargo, se ha mostrado en niños que hasta la mitad de los retos abiertos no se reproducen en un reto doble ciego controlado con placebo.<sup>6,8,14</sup>  
Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

#### **Reto a un ciego**

Es un procedimiento en el que solo el especialista sabe qué comida se ofrece al niño en ese momento. Se usa menos que el reto abierto o doble ciego controlado con placebo, debido a que ocasiona en principio las mismas dificultades que un reto doble ciego controlado con placebo, pero es un poco menos confiable ya que introduce una posible inclinación de la interpretación subjetiva por el observador. El reto oral a un ciego puede ser conducido con o sin placebo, dependiendo del juicio del médico sobre los síntomas subjetivos potenciales y la ansiedad del paciente.<sup>6,13</sup>

Reto alimentario doble ciego controlado con placebo (Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge, DBPCFC por sus siglas en inglés) Un DBPCFC es la administración oral, generalmente en días diferentes, de placebo y cantidades de leche en aumento. Fue utilizado en 1973 por May<sup>15</sup> en reacciones alérgicas a alimentos en niños con asma bronquial y actualmente es la prueba de elección en el diagnóstico de APLV. En este procedimiento, solo el personal que preparó la prueba conoce el alimento que se ofrece, leche de vaca (verum) o placebo.<sup>7,8,13</sup>  
Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

#### **¿Cuáles son las indicaciones para realizar una prueba de reto?**

- Diagnóstico inicial de APLV después de reacciones agudas.
- Evaluación del umbral de tolerancia a las proteínas de leche posterior a la desensibilización.
- Seguimiento periódico de la patología y monitorización de la resolución de APLV.
- Asesoramiento de la tolerancia en niños alimentados al seno materno con SPT positivo que aún no toman proteínas de leche de vaca directamente.
- Exclusión de posibles reacciones inmediatas a la leche en afecciones crónicas como dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica alérgica.
- Evaluación de la reactividad a la leche de vaca en personas con múltiples restricciones dietéticas, normalmente debido a quejas subjetivas.
- Asesoramiento de tolerancia a alimentos con reactividad cruzada (carne, leches equinas, soya, etc).
- Asesoramiento de la tolerancia a alimentos procesados (por ejemplo, tolerancia de carne cocinada).<sup>8,13</sup>

Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

#### **¿Cuáles son las contraindicaciones para realizar una prueba de reto?**

Una reacción anafiláctica previa con la ingesta de leche de vaca **contraindica el OFC** excepto en las siguientes situaciones:

- Si la reacción severa ocurrió inmediatamente después de la introducción simultánea de varios alimentos al mismo tiempo: el ejemplo típico es la introducción del primer alimento sólido incluyendo PLV en un niño alimentado al seno materno.
- Para la evaluación de tolerancia de leche de vaca después de un tiempo razonable de la reacción anafiláctica.

En estos casos, el escenario hospitalario con UTI es necesario.<sup>8,13</sup>

Nivel de evidencia 2b, Grado de recomendación B

## ¿Cuáles son los beneficios y limitaciones de una prueba de reto?

### **Beneficios del OFC**

Los beneficios de un OFC positivo incluyen un diagnóstico concluyente de APLV demostrando la necesidad de evitar estrictamente la leche de vaca, reducir los riesgos a exposiciones inadvertidas y validar los esfuerzos del paciente y las familias para evitar el alimento. Permite la prescripción precisa de la dieta de restricción. Los beneficios de un OFC negativo incluyen expansión de la dieta y mejoría de la nutrición y calidad de vida del paciente. Esto puede evitar gastos de salud innecesarios y reducir el uso de fórmulas especiales.<sup>8</sup>

### **Limitaciones del OFC**

Las pruebas de reto son riesgosas, consumen tiempo y trabajo y son costosas. Antes de realizar una prueba de reto, se deben discutir los riesgos y beneficios con el paciente y la familia.<sup>2,13</sup> Las reacciones sistémicas inmediatas pueden ser severas. Son impredecibles pero puede encontrarse una asociación entre la historia clínica de los síntomas severos y síntomas después del OFC.<sup>16,17</sup> De manera similar, se ha sugerido un número de factores de riesgo para reacciones más severa: asma inestable o severa, reacciones progresivamente más severas, reacciones a pequeñas cantidades de leche de vaca o tratamiento con antagonistas beta-adrenérgicos.<sup>13</sup> Para minimizar estos riesgos, debe mantenerse un acceso venoso durante las pruebas de reto, particularmente cuando parece posible una reacción sistémica severa. En Europa se ha recomendado que los accesos venosos deben aplicarse solo en casos seleccionados.<sup>18</sup> Estas recomendaciones toman en cuenta el hecho de que las muertes por anafilaxia se describen más frecuentemente después de los 5 años de edad. Dadas estas consideraciones, es esencial que se realice bajo la observación de un equipo experto en alergia y con equipo y medicamentos para cualquier tratamiento de emergencia.<sup>19</sup> Los OFC están más estandarizados para reacciones mediadas por IgE que para no mediadas por IgE; en éste último caso la observación debe prolongarse por un periodo extendido de tiempo.<sup>8</sup>

Entre las limitaciones de la prueba de reto, se deben considerar los falsos positivos y negativos. En el caso de OFC con falsos negativos, éstos se observan cuando el paciente se encuentra bajo tratamiento con antihistamínicos, ante periodos de observación cortos en relación al tipo de síntomas clínicos esperados. Los falsos positivos se presentan debido a lo subjetivo de los síntomas; cuando no hay un adecuado apego a la dieta de eliminación y ante la dificultad para reproducir la clínica en condiciones controladas.

## ¿Quién y dónde debe realizarse la prueba de reto?

La persona que realice la prueba de reto en niños y adultos con sospecha de APLV debe tener la formación y el equipo para reconocer síntomas de alergia y para tratar reacciones anafilácticas.<sup>20</sup> El primer paso es considerar si la prueba puede realizarse en casa o necesita ser bajo supervisión médica directa. Existen múltiples situaciones que deben considerarse en esta decisión particular. En general, cuando existe un potencial remoto para una reacción aguda o severa, se requiere supervisión médica. El escenario ideal es hospitalario.<sup>21</sup> Cuando existe un alto riesgo de una reacción severa pero se requiere el OFC, los retos deben de hacerse en la UTI de preferencia. Los retos

de bajo riesgo con pacientes cooperadores pueden hacerse en el consultorio.<sup>8,13</sup>

Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

### *Procedimiento del reto*

En ausencia de estudios comparativos entre diferentes protocolos, no existe un consenso universal en el tiempo y dosis para la administración de leche en el reto.<sup>8</sup>

### ¿Cuándo referir al especialista?

1. Paciente que presenta detención de crecimiento y desarrollo, más síntomas gastrointestinales
2. Cuando no se presenta mejoría con la eliminación adecuada del alimento.
3. Cuando el paciente ha presentado anafilaxia con la ingesta del alimento.
4. Cuando además de la alergia a alimentos presenta asma.
5. Cuando el paciente presenta dermatitis atópica grave.
6. Cuando persiste la sospecha de alergia alimentaria por parte de los padres, con resultados negativos en la atención primaria.

Nivel de evidencia 5, Grado de recomendación D

Cuadro 1. Con base en lo descrito para diagnóstico de APLV, el grupo de trabajo considera puntualizar las siguientes preguntas:

1. ¿A quiénes se debe hacer el reto?
  - a. Pacientes con respuesta positiva a la dieta de eliminación y que no tengan una manifestación grave que ponga en riesgo su vida
  - b. Pacientes que se encuentran en protocolos de investigación bien controlados
2. ¿A quiénes no se debe hacer el reto?
  - a. Pacientes con respuesta negativa a la dieta de eliminación
  - b. Pacientes con respuesta positiva a la dieta de eliminación pero que tengan una manifestación grave que ponga en riesgo su vida
3. ¿Cómo realizar el reto?

Consiste en administrar cantidades progresivas del alimento sospechoso bajo supervisión estricta del especialista en Alergia o en Gastroenterología.<sup>22</sup>

### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas de alergia se recomiendan para diagnóstico cuando:

1. Se requiere determinar un alérgeno específico, para tratamiento y vigilancia.
2. Se recomienda inmunoterapia específica<sup>23</sup>

### SKIN PRICK TEST (SPT) o PRUEBA CUTÁNEA DE HIPERSENSIBILIDAD

- Determina alergia mediada por IgE
- El panel de alérgenos dependerá de la edad y la historia de los síntomas. Este panel debe variar dependiendo de la prevalencia de cada región.
- No se ha encontrado una edad mínima como límite. (Sin embargo la interpretación de la prueba debe ser muy cuidadosa en niños menores de 2 años)
- Se considera que el diámetro de la roncha debe ser mayor o igual a 3mm.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

### MEDICIÓN DE IGE TOTAL EN SUERO

- No está indicada en pacientes con APLV.
- Las indicaciones para esta prueba son:
  - En pacientes en los que se va a iniciar omalizumab.
  - En el diagnóstico y vigilancia de la aspergilosis pulmonar.
  - En algoritmos para predecir la reactividad en cambios de alimentación.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

### ESTUDIOS DE IGE ESPECÍFICA

- Puede ser medido a cualquier edad
- El número y la lista de alérgenos debe definirse de acuerdo a los síntomas, edad y patrones de sensibilización locales.
- La mayor parte de las pruebas validadas utilizan un método tipo ELISA y proveen resultados cuantitativos.

- De manera general, el SPT y las IgE específicas tienen una adecuada sensibilidad pero una especificidad baja, esto depende del antígeno evaluado.
  - Los extractos de alérgenos crudos pueden no estar estandarizados. Por lo tanto, pueden ocurrir los resultados falsos positivos.<sup>23</sup>
- Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

Para superar estas limitaciones se han desarrollado nuevas pruebas diagnósticas (CRD por sus siglas en inglés- component-resolved diagnosis). El CRD utiliza componentes alérgenos altamente purificados o recombinados en vez de extractos crudos.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

#### **OTRAS PRUEBAS IN VITRO E IN VIVO**

Varios estudios han indicado un papel para las pruebas de activación de basófilos. Las pruebas de activación de linfocitos también pueden utilizarse en casos seleccionados de reacciones relacionadas a alimentos o fármacos. La prueba de triptasa sérica es una prueba útil para ayudar en el diagnóstico clínico de anafilaxia que se presenta con síntomas atípicos. La prueba tiene alta especificidad, pero la sensibilidad es limitada, particularmente para reacciones inducidas por alimentos. La prueba de parche puede estar indicada

en un número limitado de pacientes con eczema atópico y con síntomas gastrointestinales de alergia alimentaria, requiriendo frecuentemente pruebas de reto confirmatorias.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

El diagnóstico de alergia puede requerir también el uso de procedimientos endoscópicos, la mayoría en el tracto GI, así como evaluación menos específica de inflamación (por ejemplo, medición de óxido nítrico para diagnóstico o seguimiento de asma).<sup>23</sup>

#### **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO APROBADAS Y NO VALIDADAS**

Las pruebas no aprobadas incluyen medición de IgG. La medición de IgG4 no se recomienda para el diagnóstico pero el papel que juega en la evaluación de tolerancia se encuentra bajo investigación. Las pruebas no validadas incluyen la prueba Vega (conductividad electromagnética), kinesiología aplicada, análisis de cabello, iridología, termografía facial, análisis de jugo gástrico y no se recomiendan.<sup>23</sup>

A continuación se exponen las recomendaciones de diferentes pruebas de alergia dependiendo de la presentación clínica:

#### **NIÑO CON ECZEMA ATÓPICO**

El eccema es la afección cutánea crónica más común en la infancia y puede estar relacionado a alergia a la proteína de la leche de vaca, responsable de las exacerbaciones de esta enfermedad, sobre todo en niños con eczema moderado y severo. Los niños con inicio temprano de eccema severo tienen un alto riesgo de desarrollar alergias alimentarias.

- Los retos alimentarios pueden ser necesarios para evaluar la relevancia clínica de una prueba de IgE positiva, particularmente antes de iniciar dietas de exclusión.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 3a Grado de recomendación B

#### **NIÑO CON URTICARIA AGUDA/ANGIOEDEMA**

Es factible una causa alérgica cuando la urticaria aguda o angioedema se presenta dentro de las primeras dos horas tras exposición a un desencadenante alérgico y los síntomas duran menos de 24 horas.

- Cuando se sospecha alergia, los alérgenos evaluados mediante prueba de prick o IgE específica deben ser dirigidos por la historia.<sup>23</sup>
- Nivel de evidencia 3a Grado de recomendación B

#### **NIÑO CON URTICARIA CRÓNICA/ANGIOEDEMA**

- La urticaria crónica es una enfermedad cutánea primaria causada por sensibilidad excesiva de la piel llevando a una degranulación espontánea de mastocitos.
  - Las pruebas de alergia rara vez son diagnósticas y el alto riesgo de resultados falsos positivos deben refrenar a evaluar en urticaria crónica.<sup>23</sup>
- Nivel de evidencia 3a Grado de recomendación B

#### **NIÑO CON RINITIS CRÓNICA O RECURRENTE Y/O CONJUNTIVITIS**

La rinitis/conjuntivitis estacional debe ser evaluada en casos resistentes a tratamiento, la rinitis/conjuntivitis perenne debe evaluarse en todos los casos. • La evaluación debe incluir los alérgenos más relevantes de acuerdo a los datos locales.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 3a, Grado de recomendación B

#### **NIÑO CON TOS**

La tos es un síntoma común en la infancia y deben considerarse otras causas antes de valorar pruebas de alergia

- Las pruebas de alergia se dirigirán a aquellos niños con historia de enfermedades asociadas a alergia.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 3a, Grado de recomendación B

#### **NIÑO CON SIBILANCIAS CRÓNICAS O RECURRENTES/ASMA**

Las pruebas de alergia dirigirán a aquellos niños con síntomas recurrentes, pero también a aquellos con historia de enfermedades alérgicas concomitantes.

- Las pruebas deberán incluir un panel pequeño con los alérgenos más relevantes de acuerdo a la exposición local a alérgenos y características

Nivel de evidencia 3a, Grado de recomendación B

#### **SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES**

Las entidades que involucran alimentos en la patogenia de la enfermedad, como la enfermedad celíaca o las enfermedades eosinofílicas del tracto gastrointestinal deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

- Los niños con llanto excesivo e inconsolable (cólico), vómito, reflujo, deben de ser evaluados para alergia a las proteínas de la leche de vaca/otras alergias alimentarias en caso de llanto excesivo combinado con signos atópicos/síntomas cutáneos, del tracto gastrointestinal o de las vías aéreas.
- La evaluación debe incluir principalmente la exclusión de alimentos/retos, endoscopia y si es necesario pruebas para alergia no mediada por IgE.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 3a, Grado de recomendación B

#### **DETECCIÓN DE PESO Y TALLA**

- El diagnóstico de alergia debe considerarse en niños atópicos con falla para crecer y otros síntomas gastrointestinales después de excluir causas no orgánicas y optimizar el aporte nutricional.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

- El diagnóstico será basado principalmente en exclusión/reintroducción de los alimentos sospechosos.
- Así mismo deberá sospecharse acidosis tubular renal.<sup>23,24</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

## **ALGORITMO DIAGNÓSTICO**

Considerando las condiciones generales de nuestro país y Latinoamérica, el grupo de trabajo propone el siguiente algoritmo como una guía sencilla para realizar el diagnóstico de APLV (ver figura 4).

La sospecha diagnóstica siempre debe iniciar tras un buen interrogatorio de antecedentes y sintomatología (ver tabla 4), así como una completa exploración física. Posteriormente debe indicarse una dieta de eliminación como primer método diagnóstico. La eliminación dependerá del tipo de alimento que el niño este recibiendo, es decir:

-Paciente alimentado con leche humana: La madre deberá realizar una dieta de exclusión total de la proteína de leche y suplementación de calcio (ver anexo 1 y 5)

-Paciente alimentado con fórmula ó leche de vaca entera. En los niños menores de dos años de edad, se recomienda sustituir la leche por una fórmula extensamente hidrolizada o de aminoácidos. En los mayores de 2 años no es necesario sustituir la leche.

-En el caso de que el paciente se encuentre con alimentación complementaria o integrado a la dieta familiar, deberá vigilarse la eliminación de derivados de leche, alimentos preparados con leche y leche oculta en alimentos (ver anexo 1).

El tiempo de duración de la dieta de eliminación, dependerá del tipo de sintomatología, es decir, reacciones alérgicas inmediatas (aparecen minutos hasta 2 horas después de la ingesta) y reacciones alérgicas tardías (aparecen horas o días después de la ingesta). Por lo tanto se recomienda por lo menos 15 días de observación en la dieta de eliminación.

Una vez transcurrido el tiempo de observación tras la eliminación de la proteína de leche de vaca, debe evaluarse la presencia de síntomas:

En caso de no cursar con manifestaciones clínicas, puede valorarse interconsultar al gastroenterólogo o alergólogo para confirmar el diagnóstico con pruebas específicas; o bien, con el paciente asintomático se puede continuar con la dieta de eliminación como tratamiento. Cabe aclarar que en esta situación el diagnóstico de APLV es presuntivo y se puede hacer sobre- diagnóstico de la misma.

Cuando sí existan síntomas debe referirse al especialista para continuar el abordaje.

En este caso, el médico especialista deberá verificar si la dieta de eliminación es correcta y tiene buen apego.

Si la dieta de eliminación fue correcta, persisten los síntomas y el paciente se encuentra alimentado con leche humana, se debe valorar iniciar hidrolizado extenso de proteína de leche de vaca.

En caso de que el paciente se encuentre alimentado con hidrolizado extenso valorar el cambio a fórmula elemental (aminoácidos). Una vez realizado los cambios valorar nuevamente la presencia o no de síntomas tras esta nueva dieta de eliminación.

En caso de que la dieta no haya sido correcta o no se tenga un apego adecuado, se corregirá la dieta y se reforzará la importancia del buen apego a la misma vigilando la presencia o no de síntomas del paciente por un lapso de 15 días más, al final de los cuales en caso de persistir los síntomas podrá valorarse el uso de una fórmula más especializada como se describió en el párrafo anterior.

Si a pesar de lo anterior el paciente continúa con síntomas, debe referirse al especialista correspondiente de acuerdo a las manifestaciones principales, por ejemplo, si el paciente continúa con tos valorar el envío al neumólogo ó alergólogo; si continua con reflujo valorar envío al gastroenterólogo, si mantiene lesiones en piel referir al dermatólogo, para valorar diagnósticos diferenciales.

En caso de que el paciente ya no tenga síntomas con la dieta de eliminación, deben realizarse pruebas específicas para confirmar el diagnóstico. El grupo de trabajo

recomienda de manera inicial realizar una prueba cutánea in vivo, de preferencia PRICK test, considerando que esta prueba sólo será positiva en reacciones dependientes de IgE; la prueba de parche, podría ser útil en reacciones no mediadas por IgE, sin embargo, dado que no se encuentra estandarizada, su utilidad es limitada.

Si la prueba cutánea es positiva el diagnóstico de APLV se confirma y puede continuar el tratamiento. En caso de ser negativa, se recomienda realizar IgE sérica específica para proteína de leche de vaca; cuando esta es positiva (mayor de 0.35UI/l) se confirma el diagnóstico. En caso de ser negativa, realizar prueba de reto oral, al ser positiva se confirma el diagnóstico, en caso contrario debe realizarse diagnóstico diferencial.

**Si bien la prueba de reto es el estándar de referencia para el diagnóstico de APLV, el doble ciego placebo controlado es difícil y poco práctico; por lo que los autores no la consideran como primer método diagnóstico para su confirmación.**

El método clásico para el diagnóstico de APLV es mediante eliminación, provocación y re-eliminación, utilizando para la fase de provocación una prueba de reto doble ciego controlada con placebo.<sup>13</sup>

Esta forma de reto se considera el estándar de referencia ya que hasta 70% de los test positivos cuando se hace una prueba de provocación abierta dan un falso positivo no confirmado en la DBPCFC.<sup>25</sup>

Sin embargo en niños más pequeños, un reto abierto generalmente se considera suficiente evidencia de APLV, siempre y cuando se demuestren síntomas objetivos durante la prueba. Los síntomas subjetivos (picazón en la garganta, rechazo al alimento, náusea, cefalea, etc) son más difíciles de interpretar y pueden requerir DBPCFC para esclarecer el diagnóstico.<sup>8</sup>

Este procedimiento es tan complejo que se realiza únicamente en algunos lugares, por esta razón, en los últimos años se han realizado una serie de estudios y revisiones para simplificar y estandarizar el procedimiento diagnóstico sin llegar a una conclusión hasta este momento.<sup>8</sup>



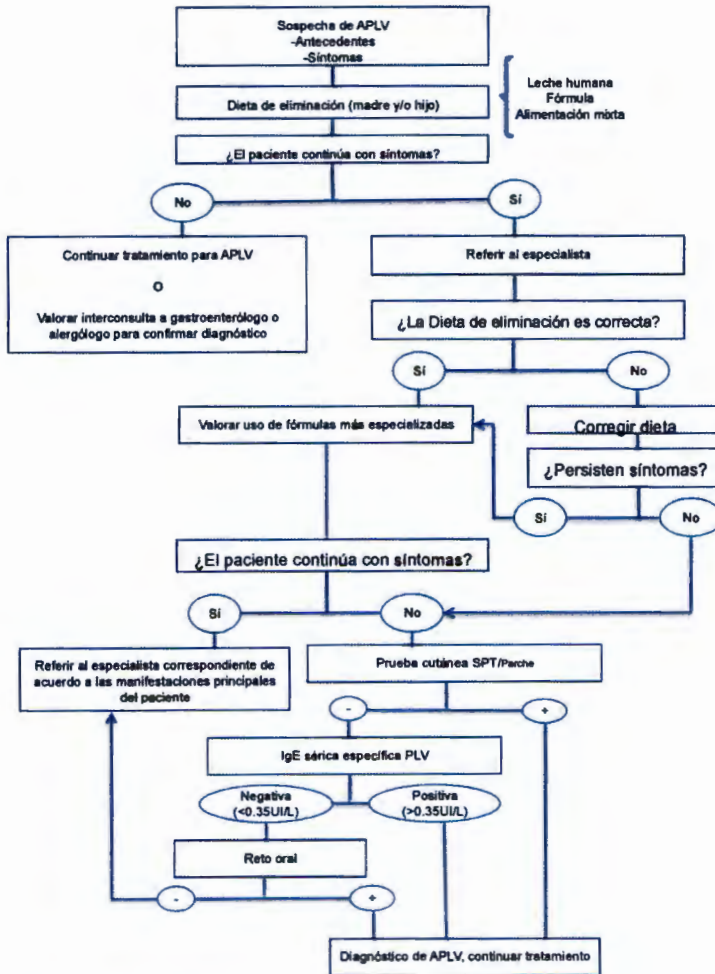


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de APLV.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:85–97.
- 2 Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10:226–234.
- 3 Järvinen K, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: Procedures and biomarkers. *Journal of Immunological Methods* 2012;383:30-38
- 4 Kaila M, Vanto T, Valovirta E, Koivikko A, Juntunen-Backman K. Diagnosis of food allergy in Finland: survey of pediatric practices. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:246–249.
- 5 Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P, Marelli O, Sarratud T, Fiocchi A. Oral food challenges in children in Italy. *Allergy*. 2005;60:907–911.
- 6 Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, Startari R, Terracciano L. Accuracy of skin prick tests in bovine protein allergy (BPA). *Ann Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89:26–32.
- 7 Sampson H, van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber S, Burks W et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(6):1260-1274
- 8 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy J* 2010;3(4):57-161
- 9 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias J, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012;55(2):221–229.
- 10 Nowak-Węgrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:234–237.
- 11 Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition*. 2000;16:454–457.
- 12 Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:293–300.
- 13 Nowak-Węgrzyn A, Assa'as A, Bahna S, Bock A, Sicherer S, Teuber S on behalf of the Adverse Reactions to Food Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(6):S365-S383).
- 14 Bicudo R, Motta J, Rodrigues R, Suano FI, Lopes LC, Saccardo RO et al. Open oral food challenge in the confirmation of cow's milk allergy mediated by immunoglobulin E. *Allergol Immunopathol* 2012;40(1):25-30)
- 15 May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;58:500–515.
- 16 Spergel JM, Beausoleil JL, Fiedler JM, Ginsberg J, Wagner K, Pawlowski NA. Relation of initial food reactions to observed reactions on challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:217–224
- 17 Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:582–586.
- 18 Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods— position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004;59:690–697.
- 19 Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risks of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1164–1168.
- 20 Bock SA. Diagnostic evaluation. *Pediatrics*. 2003;111:1638–1644.

- 21 Wuthrich B. Ambulatory oral provocation testing. *Hautarzt*. 1995;46:352–353.
- 22 Barry P, Beattie P, Brown T, Clarke S, East M, Fox A et al. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. National Institute for Health and Clinical Excellence 2011
- 23 Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, Lau S, Matricardi PM et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:195-209
- 24 Cervantes-Bustamante R, Ramírez-Mayans Ja, Cadena-León J, Zapata Castilleja C, Zárate Mondragón F, Hernandez Bautista V et al. Is there a link between Cow's milk protein allergy and renal tubular acidosis? *Journal of Food Allergy* 2012;01:153.159.
- 25 Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:356–363.

## SECCIÓN 9. TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO DE APLV

La clave del tratamiento de la alergia a proteína de leche de vaca es la eliminación de la proteína agresora.<sup>1</sup>

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

**¿Cuáles son las recomendaciones para realizar una dieta de eliminación?**

La dieta de eliminación que debe emplearse es la misma que permitió el diagnóstico de APLV (ver algoritmo diagnóstico, figura 4).

1. Para evitar los síntomas persistentes, la dieta de eliminación debe ser efectiva y completa.<sup>2</sup> Por lo tanto, debe informarse a los padres la lista de alimentos aceptados y posibles sustitutos con ayuda de un dietista. (Ver anexo 1).
2. El contacto con piel y la inhalación debe ser evitado.
3. Los productos deben mostrar en las etiquetas de forma adecuada avisos de contenido de leche.
4. La alergia a la carne de res implica APLV,<sup>3</sup> pero no necesariamente ocurre de forma contraria.<sup>4</sup>
5. Todas las dietas de eliminación deben ser seguras nutricionalmente sobretodo en el primer año de vida.
6. El apego nutricional debe ser adecuado.
7. Se deben hacer revisiones periódicas y retos al paciente para evitar dietas de eliminación de forma prolongada.
8. Si los niños reciben cualquier medicamento, estos no contendrán proteína de leche.<sup>1</sup>

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

**¿Cómo debe realizarse la dieta de eliminación tomando en cuenta la alimentación que recibe el paciente?**

**Niños alimentados con leche materna.**

En este caso se debe de indicar a la madre que continúe lactando, mientras que realiza una dieta de eliminación de proteína de leche de vaca<sup>5</sup> (ver anexo 1). La madre que esté lactando debe consumir alimentos con alto contenido de calcio (ver anexo 3) y/o recibir suplementos de calcio (1000mg/día)<sup>1</sup> y vitamina D para cumplir con los requerimientos necesarios (ver anexos 2, 4 y 5).

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

**Niños alimentados con fórmula.**

En estos pacientes el tratamiento consiste en sustituir la fórmula que toman por una hipoalérgica, para evitar la presencia de proteína de leche de vaca.<sup>1</sup> Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

**Una fórmula terapéutica se considera aquella que es tolerada por al menos 90% de los pacientes con APLV (con 95% de IC). Estos criterios los cumplen algunas fórmulas extensamente hidrolizadas de proteínas de suero y/o caseína, de arroz o a base de aminoácidos.<sup>6</sup>**

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

Una fórmula extensamente hidrolizada se define como una fórmula que contiene más del 85% de los péptidos que la conforman con peso molecular menor de 1500 D.<sup>7</sup>

Existen diferentes tipos de fórmulas en el mercado que se han utilizado en el tratamiento de APLV (Ver tabla 5), con diferentes indicaciones (ver tabla 6).

	Manejo de la APLV IMSS	Guía Argentina para el manejo de niños con APLV 2009	ESPGHAN 2012	Australian Consensus panel opinion	NIAID 2010	NICE 2011	DRACMA 2010
Leche humana	Eliminación estricta de la proteína de la leche en la dieta materna	Eliminación estricta de la proteína de la leche en la dieta materna	Eliminación estricta de la proteína de la leche en la dieta materna	Eliminación estricta de la proteína de la leche en la dieta materna	Eliminación estricta de la proteína de la leche en la dieta materna	Eliminación estricta de la proteína de la leche en la dieta materna	Eliminación estricta de la proteína de la leche en la dieta materna
Fórmula parcialmente hidrolizada	No se recomienda su uso en APLV	No se recomienda su uso en APLV	No se recomienda	No se recomienda	No se menciona	No se menciona	No se menciona
Fórmula extensamente hidrolizada	Recomendada para el tratamiento de APLV	Recomendada para el tratamiento de APLV	Recomendada para el tratamiento de APLV	Recomendada para el tratamiento de APLV	No se menciona	No se menciona	Recomendada para el tratamiento de APLV
Fórmula de aminoácidos	Recomendada en APLV cuando no ha funcionado el hidrolizado extenso	Recomendada en casos graves de APLV, ó cuando no ha funcionado el hidrolizado extenso	Recomendada en casos graves de APLV, ó cuando no ha funcionado el hidrolizado extenso	Recomendada en casos graves de APLV, ó cuando no ha funcionado el hidrolizado extenso	No se menciona	No se menciona	Recomendada en casos graves de APLV, ó cuando no ha funcionado el hidrolizado extenso
Fórmula de soya	No recomendada en el tratamiento de APLV	No usar en menores de 6 meses Mayores de 6 meses valorar tolerancia	Puede ser una opción en niños mayores de 6 meses	Puede ser una opción en niños mayores de 6 meses	No se recomienda	No se menciona	No se recomienda en menores de 6 meses
Hidrolizado de arroz	Puede ser utilizado en el tratamiento de APLV	No se menciona	Puede ser utilizado en el tratamiento de APLV en pacientes seleccionados	No se menciona	No se menciona	No se menciona	Puede ser utilizado en pacientes seleccionados

Hidrolizado de soya	No se menciona	No se menciona	No se menciona	No se menciona	No se menciona	No se menciona	No se menciona
Leche de otros mamíferos	No se recomienda	No se recomienda	No se menciona	No se recomienda	No se menciona	No se menciona	No se recomienda

Tabla 5. Recomendaciones de las diferentes Guías para el uso de fórmulas especiales en APLV.

Adaptado de: Manejo de la Alergia a la Proteína de la Leche de vaca. México: Secretaría de Salud, 2011; Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisoned S, Saiege G, Busonia V et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. Arch Argent Pediatr 2009;107(5):4S9-470; Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias J, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. JPGN 2012;55(2):221-229; Kemp A, Hill D, Allen K, Anderson K, Davidson G, Day A et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinión. MJA 2008;188(2):109-112; Boyce J, Assa'ad A, Burks W, Jones S, Sampson H, Wood Ret al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. J Allergy Clin Immunol 2010;126(6): S1-S58; Barry P, Beattie P, Brown T, Clarke S, East M, Fox A et al. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. National Institute for Health and Clinical Excellence 2011; Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. WAO Journal 2010;4:57-161.

El grupo de trabajo propone que los niños no alimentados al pecho materno deben ser alimentados con fórmulas extensamente hidrolizadas de proteínas de suero y/o caseína.<sup>6</sup>

La fórmula de aminoácidos puede ser utilizada como primer tratamiento en pacientes con manifestaciones graves, o bien, en caso de que el hidrolizado extenso haya fallado. En niños con APLV mediada por IgE, con alto riesgo de reacciones de anafilaxia (historia previa de reacción anafiláctica y que no estén tomando hidrolizado extenso de proteínas de leche de vaca) se sugiere el uso de fórmula a base de aminoácidos más que de un hidrolizado extenso de leche de vaca.<sup>6</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

Las fórmulas de arroz hidrolizado han mostrado utilidad en el tratamiento de APLV, sin embargo el número de estudios en la actualidad son escasos para aportar una recomendación con nivel de evidencia alto.<sup>6</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

El grupo de trabajo no recomienda fórmula parcialmente hidrolizada ni la leche de otros mamíferos en el tratamiento de APLV. En cuanto a la fórmula de soya el grupo de trabajo no la recomienda, sin embargo debe señalarse que las guías para diagnóstico y tratamiento de APLV de ESPGHAN consideran que puede ser utilizada en niños con APLV mayores de 6 meses en quienes el hidrolizado extenso no fue aceptado o tolerado, cuando no existe la posibilidad económica de comprar la fórmula hipoalérgica o si existen preferencias fuertes de los padres (por ejemplo, dieta vegetariana).

#### **Niños con alimentación mixta**

En estos niños debe retirarse la proteína de leche de vaca tanto de la leche humana como de la fórmula que toman (ver párrafos previos) así como de la dieta (ver anexo 1).<sup>6</sup>

En niños mayores de 2 años no es necesario reemplazar la leche ni sus derivados. Debe asegurarse una dieta que mantenga los requerimientos de calcio o bien suplementarse (Ver anexos 2 y 5)<sup>1</sup>

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

Se necesita más investigación, sobretodo ensayos clínicos aleatorios ejecutados y diseñados rigurosamente que comparen los diferentes tipos de fórmulas a largo plazo, que midan y reporten adecuadamente los resultados de interés.

Presentación clínica	1ª opción	2ª opción	3ª opción	Observaciones
Anafilaxia	FAA	FeH	FS	PC (-) a FeH
Urticaria aguda angiodema	FeH	FAA FS	----	
Dermatitis atópica	FeH	FAA FS	----	
Alergia gastrointestinal inmediata	FeH	FAA FS	----	
Esofagitis eosinofílica alérgica	FAA	---	---	
ERGE	FeH	FAA	----	
Enteropatía inducida por proteína	FeH	FAA	----	
Enterocolitis inducida por proteína (FPIES)	FeH	FAA	----	
Gastroenteritis y proctocolitis por proteínas	FeH	FAA	----	
Colon irritable	FeH	FAA	----	
Estreñimiento	FeH	FAA	----	
Enfermedad pulmonar crónica (S. Heiner)	FAA	FeH	FS	

**Tabla 6.** Recomendaciones de fórmulas: 1a, 2a y 3a opción en diferentes manifestaciones de alergia a proteínas de leche de vaca en el paciente alimentado con fórmula

\*La fórmula de arroz puede ser considerada como parte del tratamiento, sin embargo no se cuenta con evidencia suficiente para sugerir su uso en esta guía.

\*\*FAA = Fórmula de aminoácidos. FeH = Fórmula extensamente hidrolizada. FS = Fórmula de soja (solo para mayores de 6 meses de edad).

Adaptado de: <sup>1</sup>

#### ¿Cuándo iniciar la alimentación complementaria en niños con APLV?

No existen recomendaciones especiales sobre el momento ideal para iniciar la alimentación complementaria en lactantes con APLV y no hay evidencia de que retrasar la introducción de alimentos complementarios después de los 6 meses tenga un efecto protector contra la alergia.<sup>8</sup> Por lo tanto, similar a lo que ocurre con otros niños, debe iniciarse idealmente a los 6 meses de edad y no antes de los 4 meses (17 semanas).<sup>6,8,9,10</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

#### ¿Cómo debe iniciarse la alimentación complementaria en niños con APLV?

Si bien existen guías para lactantes en general y para lactantes con alto riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas, no hay aún guías oficiales para lactantes con APLV.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que, los sólidos deben introducirse en los lactantes sanos a los 6 meses de edad (180 días), previos a los cuales los bebés deben ser idealmente alimentados exclusivamente con leche materna y que puede introducirse cualquier alimento, sin restricciones.<sup>11,12</sup>



La Norma Oficial Mexicana (NOM) del año 2012, sugiere introducir carnes, cereales, frutas y verduras entre los 6 y 7 meses; leguminosas entre los 7 y 8 meses, huevo y pescado entre los 8 y 12 meses y frutas cítricas en mayores de 12 meses con la aclaración de diferir la introducción de huevo y pescado luego de los 12 meses en casos de antecedentes familiares de alergia a dichos alimentos.<sup>13</sup>

Los expertos concuerdan que en los lactantes con APLV alimentados exclusivamente con leche materna o con fórmula hipoalérgica, deberán introducirse alimentos sólidos libres de PLV hasta que un reto oral supervisado por el especialista demuestre desarrollo de tolerancia a las PLV. Dichos alimentos deben ser introducidos uno por uno por varios días, en pequeñas cantidades, de preferencia mientras la madre está aún amamantando, pero no antes de los 4 meses de edad.<sup>13,14</sup>

En el pasado, las guías destinadas a niños con riesgo elevado de desarrollar alergias, recomendaban retrasar la introducción de ciertos alimentos potencialmente alérgicos (huevo, pescado, trigo, soya, nueces y frutos secos) mucho tiempo después de los 6 meses de edad. Recomendaciones más recientes afirman que no hay evidencia convincente de que la introducción retrasada de estos alimentos tenga un efecto protector contra la alergia (ver tabla 7). Por lo tanto, la introducción de alimentos altamente alérgicos debe comenzar, como para los niños sanos, a los 6 meses de edad y no antes de los 4 meses.

La introducción retardada de alimentos sólidos con alto potencial alérgico debe evitarse a menos que haya una alergia probada a cualquiera de ellos.<sup>13</sup> Tal es el caso de algunos lactantes que mientras son alimentados exclusivamente con leche materna, presentan reacciones alérgicas demostradas a otras proteínas que pasan a través de la leche humana. Dichos alimentos, además de ser eliminados de la dieta de la madre, deberán evitarse

a la hora de iniciar la alimentación complementaria y su introducción deberá considerarse más tardíamente por el médico especialista. La medida dietética más efectiva para prevenir las enfermedades alérgicas, aún en pacientes con alto riesgo, es la alimentación exclusiva con leche materna durante 4-6 meses.<sup>15</sup>

Es prudente evitar tanto la introducción temprana (<4 meses) como tardía (≥7 meses) de gluten así como introducir el gluten gradualmente mientras el lactante está recibiendo leche materna en la medida que esto puede reducir el riesgo de enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo 1 y alergia al trigo.<sup>14</sup>

Los lactantes y niños pequeños que reciben una dieta vegetariana deben recibir una cantidad suficiente de leche materna o fórmula (aproximadamente 500 mL).<sup>14</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

GUÍA	POBLACIÓN	CUANDO INICIAR	CUALES ALIMENTOS
OMS <sup>11,12</sup>	Lactantes sanos nacidos a término	6 meses (180 días)	Sin restricciones; puede introducirse cualquier alimento
ESPGHAN <sup>14</sup>	Lactantes sanos con riesgo de desarrollar alergias	Idealmente 6 meses pero no antes de las 17 semanas (4 meses)	Sin restricciones. No hay evidencia de que retrasar alimentos potencialmente alergénicos prevenga alergias
Sección de Pediatría, EAACI <sup>16,17</sup>	Lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia (lactantes atópicos)	Idealmente 6 meses; pero no antes de los 4 meses	Sin restricciones. No hay evidencia de que retrasar alimentos potencialmente alergénicos prevenga alergias
AAP <sup>18</sup>	Lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia (lactantes atópicos)	4-6 meses de edad	Sin restricciones. No hay evidencia de que retrasar alimentos potencialmente alergénicos prevenga alergias
NOM <sup>13</sup>	Lactantes sanos nacidos a término y con antecedentes familiares de alergias	6 meses de edad	Sin restricciones. Retrasar huevo y pescado con antecedentes familiares.

**Tabla 7.** Guías actuales de alimentación complementaria. OMS, Organización Mundial de la Salud; ESPGHAN, Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; EAACI, Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica; AAP, Academia Americana de Pediatría; NOM, Norma Oficial Mexicana.

**¿Qué consejos podemos dar a los padres para ayudarlos a evitar la leche de los productos industrializados que se incluyen en la dieta?**

Muchos alimentos elaborados entre cuyos ingredientes no figura la leche, especifican en sus envases que pueden contener leche debido al proceso de elaboración. Durante la consulta deben discutirse los términos que indican que el alimento contiene leche (ej: caseína, suero, lactosa, crema, sólidos no grasos de la leche, etc.) y administrarse una lista escrita de los alimentos que deben evitarse (ver anexo 1).

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

**¿Cómo leer una etiqueta para una dieta libre de proteínas de la leche de vaca?**

Es importante enfatizar la importancia de la lectura cuidadosa de las etiquetas de los productos para lograr una dieta de eliminación eficiente. Desafortunadamente el Codex Alimentarius, determina que el contenido menor al 5% de algún ingrediente NO tiene que ser declarado, razón por la cual la etiqueta no declara el contenido de algunos aditivos derivados de las proteínas de leche de vaca.<sup>19</sup> Las etiquetas que informan "pueden contener" causan confusión al paciente y legalmente las empresas utilizan esta frase como una defensa legal de posible contenido, por lo que las

etiquetas que contengan esta leyenda tendrán que ser eliminadas de la dieta del paciente.<sup>20</sup> En algunas etiquetas se proporciona mayor información a los consumidores en un esfuerzo para ayudar a la toma de decisiones ya que refieren por ejemplo: Este producto es realizado en maquinaria donde se procesa: leche, nueces, etc, orientando a una probable contaminación cruzada.<sup>20</sup>

En las dietas hipoalérgicas, deben omitirse los alimentos que en su contenido nutricional refieran "trazas" ya que pueden contener miligramos o gramos capaces de provocar reacciones alérgicas.<sup>21</sup>

Se deberán evitar los alimentos cuyas etiquetas especifican que contienen ingredientes con proteína de leche de vaca y los alimentos en los que la leche puede estar oculta (ver anexo 1).<sup>22</sup>

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

**¿Cuáles son las preocupaciones nutricionales específicas con respecto a los lactantes con APLV alimentados con leche materna y cómo deben abordarse?**

Las madres que amamantan a sus hijos y eliminan el consumo de leche de sus dietas, deben consumir un suplemento de calcio de 1000 mg/día así como alimentos con alto contenido de calcio (ver anexo 3-5). Actualmente existe preocupación sobre la ingesta de vitamina D en particular en referencia a las alergias; el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) recomienda que las mujeres ingieran 10 µg de vitamina D/día durante la lactancia.<sup>23</sup> También es importante que los lactantes alimentados al pecho comiencen suplementación con vitamina D desde los seis meses de edad o desde un mes de edad si la madre no tomó vitamina D durante el embarazo.<sup>23</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

**¿Cuáles son las preocupaciones nutricionales específicas con respecto a los lactantes con APLV alimentados con fórmula y cómo deben abordarse?**

Los niños y lactantes con APLV deben ser alimentados con fórmulas hipoalérgicas. La utilización de una fórmula hipoalérgica adecuada minimiza cualquier efecto en la ingesta total de nutrientes. No obstante, esto depende de que el lactante consuma la cantidad suficiente, un problema particular en niños con APLV debido a que ciertas fórmulas pueden tener un sabor desagradable.<sup>24</sup> El NICE<sup>23</sup> recomienda que los lactantes mayores de 6 meses que consuman menos de 500 ml de fórmula por día, tomen vitaminas A y D. También deben ser cuantificados el calcio y el hierro de la dieta tomando en cuenta el consumo tanto de los alimentos sólidos como de la fórmula.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

**¿Cuál es la duración de la dieta de eliminación como tratamiento?**

La duración de la dieta de eliminación depende de las manifestaciones clínicas, y debe ser suficiente para lograr tolerancia oral en el paciente. Se considera que la dieta de eliminación debe mantenerse 12 meses para APLV no mediada por IgE y hasta 18 meses para APLV mediada por IgE, sin embargo la sintomatología del paciente marcará esta duración.<sup>6</sup> Es importante señalar que debido a la falta de evidencia el grupo de trabajo decidió dar esta recomendación utilizando las técnicas de consenso convenientes.

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

**¿El calentamiento de la leche de vaca evita la alergenidad?**

**Las temperaturas a las que se somete la leche de vaca para su comercialización no logran disminuir el grado de alergenidad de sus proteínas.** La leche de vaca solo se comercializa después de que ha sido sometida a procesos tecnológicos, generalmente pasteurización, que reduce la carga de patógenos potenciales (70–80°C

por 15-20 segundos). El procesamiento a temperatura muy alta (UHT por sus siglas en inglés) con calentamiento flash (por arriba de 100°C por unos segundos), evaporación para la producción de fórmulas infantiles en polvo tienen un efecto mínimo o ningún efecto en el potencial antigénico/alérgico de las proteínas de la leche de vaca. Estudios comparativos no han demostrado diferencia en la antigenicidad entre la leche cruda y caliente,<sup>4</sup> sin embargo, se han demostrado en algunos casos la agregación de nuevos polímeros proteicos capaces de unirse a IgE específica.

La persistencia de alergenidad en la leche caliente se confirma clínicamente por el hecho de que algunos niños desarrollan APLV después de la ingesta de leche tratada con calentamiento.<sup>1</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

**¿Cuál es el tratamiento tecnológico para evitar la alergenidad de la proteína de leche de vaca?**

Las fórmulas hipoalérgicas pueden prepararse por hidrólisis y procesos posteriores como tratamiento térmico, ultrafiltración y aplicación de altas presiones. Se han hecho varios intentos para clasificar a las fórmulas en parcial o extensamente hidrolizadas de acuerdo al grado de fragmentación proteica, pero no existe un consenso en los criterios en los cuales se deba basar esta clasificación.

De cualquier forma, las fórmulas hidrolizadas han probado hasta ahora ser una fuente de proteína útil y ampliamente utilizada para niños con APLV. Debido a que pueden existir proteínas sin digerir al final de la proteólisis,<sup>25</sup> se requieren procesos posteriores combinados con tratamiento enzimático.

No existe una clara relación entre digestibilidad y alergenidad proteica. Los alérgenos de la leche se conocen por preservar su actividad biológica incluso después de la ebullición, pasteurización, procesamiento a altas temperaturas o evaporación para la producción de fórmulas infantiles en polvo. Para obtener fórmulas hipoalérgicas, son necesarios hidrólisis extensa y más procesos, como tratamiento térmico, ultrafiltración, aplicación de altas presiones e intercambio iónico.<sup>1</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

## TRATAMIENTO DE SITUACIONES ESPECÍFICAS EN LA APLV

### I. Tratamiento ANAFILAXIA

El tiempo aproximado para presentarse un paro cardiorespiratorio con anafilaxia inducida por alimentos es de 30 minutos. Desafortunadamente sólo se aplica la adrenalina en el 25-44% de los casos de anafilaxia inducida por alimentos y en 12 al 19% llegan a necesitar una segunda dosis. Sólo un tercio de las reacciones alérgicas a alimentos con síntomas de anafilaxia son reconocidas y tratadas con adrenalina y menos de la mitad son referidos con un especialista en alergia. De ahí la importancia en realizar énfasis en la educación médica continua sobre la anafilaxia y alergia a alimentos.<sup>26</sup> La dosis y forma de aplicación de la adrenalina, dependiendo del inicio de los síntomas se menciona en la tabla 8. La aplicación es intramuscular, ya que por esta vía, existe mayor absorción y concentración que por vía subcutánea.<sup>27,28</sup>

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

	Inicio de síntomas	Inicio de síntomas	
	< de 5 minutos	> de 20 minutos	Vía de administración
ADULTOS	0.5ml	0.2 ml	IM
NIÑOS	0.3ml	0.1 ml	IM
Sitio aplicación	Muslo	brazo	

Tabla 8. Uso de la epinefrina en la reacción anafiláctica<sup>a27</sup>

\*Si los síntomas inician antes de 5 minutos, en adultos debe aplicarse 0.5 mL y en niños 0.3 mL, en ambos siempre por vía intramuscular en el muslo. Si el inicio de los síntomas es después de 20 minutos debe aplicarse 0.2 mL en adultos y 0.1 mL en niños, por vía intramuscular en el brazo.

## **II. Tratamiento de manifestaciones gastrointestinales.**

Los pacientes con APLV pueden presentarse con manifestaciones de RGE, esto ha quedado demostrado por diversos autores,<sup>29,30,31</sup> por lo que además de la dieta de eliminación, estos niños deben recibir tratamiento específico para ERGE, en el cual se incluyen los inhibidores de bomba de protones. En caso de esofagitis por reflujo gastroesfágico asociado a la gastroparesia que presentan los niños con APLV está indicado el uso de IBP a razón de 1 a 3 mg/kg/día y en caso de disritmias gastrointestinales<sup>32,33</sup> puede ser útil el uso de procinéticos, por ejemplo, cisaprida a dosis de 0.2 a 0.3 mg/kg/día dividido en 3 dosis administrado 15- 20 minutos antes de las tomas, la cual puede utilizarse de forma segura en niños sin cardiopatía<sup>34,35,36</sup> y evitando la administración junto con medicamentos inhibidores de la CYP3A4.

En relación al uso de estos fármacos y la APLV, es importante señalar que solo están indicados en casos de patología gastrointestinal secundaria. Su uso de forma rutinaria en APLV no está justificado.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

## **NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO**

### **I. Desensibilización e inducción a la tolerancia a la leche de vaca**

En las últimas décadas se han publicado muchos artículos sobre la inducción a la tolerancia a la leche de vaca y huevo que incluyen pacientes con alta sensibilización.<sup>37</sup>

La leche es un alimento muy difícil de evitar pues se encuentra en muchas comidas. El miedo constante de tomarla o comerla accidentalmente y la ansiedad relacionada con tener que llevar un autoinyector de adrenalina tienen efectos negativos en la calidad de vida. La ingesta accidental puede causar reacciones que comprometan la vida, además la eliminación de la leche también produce consecuencias nutricionales, alternativas como son fórmulas hidrolizadas o aminoácidos pueden ser costosas, con sabor desagradable y son poco accesibles en algunos países.<sup>38</sup>

El tratamiento de inmunoterapia oral consiste en la administración por boca del alérgeno alimentario que causa los síntomas, comenzando por cantidades mínimas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la ración esperada para la edad.

El objetivo es establecer una tolerancia inmunológica, reeducando el complejo mecanismo celular y serológico para corregir una reacción inadecuada a través de un proceso de aumento progresivo de la cantidad umbral tolerada.<sup>37,38,39</sup>

En modelos animales, la inducción a la tolerancia oral parece resultar de la supresión de ambos respuestas Th1 y Th2,<sup>40</sup> la inducción de anergia de células responsables y la activación de células T reguladoras,<sup>41</sup> además de una disminución del número de células cebadas y basófilos y anergia de células específicas de antígeno. En estudios en humanos ha sido observado que la IgE específica disminuye y la IgG4 específica se incrementa con la inmunoterapia.<sup>42</sup>

La desensibilización se refiere a la ausencia de síntomas al consumir el alimento cuando éste se consume regularmente. La tolerancia es alcanzada si el paciente puede continuar consumiendo de manera segura el alimento, aun con la supresión de la inmunoterapia y tras un periodo sin la ingestión por semanas a meses.<sup>43,44,45</sup>

La experiencia de inmunoterapia oral más amplia es con leche de vaca, demostrando una eficacia con porcentajes que oscilan entre el 71% y 91% respecto a tolerancia total. Estas cifras se han reportado en 40%<sup>46</sup> pero se amplían si se considera tolerancia parcial a cantidades que permitan una dieta no restrictiva respecto a alimentos que contienen leche sin presentar síntomas clínicos.<sup>37</sup>

En pacientes con alta sensibilización los resultados son muy alentadores pues las cifras oscilan entre el 36% y el 50% del total de pacientes sin restricción y entre el 54% y el 70% más alcanzando cantidades limitadas que permiten una dieta amplia sin reacciones adversas.<sup>37</sup>

En una revisión de Cochrane 2012 para el uso de inmunoterapia, 5 estudios llenaron los criterios de inclusión. En general, la calidad de los estudios fue baja por lo que se concluye que se requieren más investigaciones de mejor calidad metodológica para llegar a una conclusión certera sobre el tema. La reciente evidencia muestra que la inmunoterapia oral puede ayudar a la mayoría de los niños alérgicos a tolerar un vaso con leche. Los efectos secundarios durante la inmunoterapia oral son frecuentes y muchos de los pacientes tendrán algunos síntomas leves. Los estudios sobre efectos adversos de inmunoterapia refieren que por cada 11 pacientes que reciben este tratamiento, uno necesita ser tratado con epinefrina, por lo que este procedimiento tiene que hacerse por médicos especialistas con conocimiento y bien entrenados.<sup>38</sup>

Esta descrito la pérdida de tolerancia tras suspender el alimento ya tolerado tras inmunoterapia oral. Este fenómeno puede ocurrir tanto por tolerancia natural como inducida. No se sabe cuanto tiempo es preciso continuar tomando leche diario para que se mantenga tolerancia tras IT oral. En el caso de niños que toman leche es fácil pues continúan tomándola diario por su edad por lo que el riesgo de perder tolerancia es pequeño. Se recomienda con algunas experiencias no dejar el alimento por un año como mínimo.<sup>37,38,39</sup>

#### ***Procedimientos y pautas empleadas***

La mayoría de los autores emplean pautas lentas con incrementos en el consultorio o incluso muy lentos en el domicilio, combinando con alguna visita control para cambios de dilución o incrementos más significativos. En pacientes con anafilaxia, la tendencia es realizar las primeras cantidades en consultorio o incluso en hospital.<sup>37</sup>

En la practica todos los autores parten de un esquema prefijado, ajustan los incrementos como "un traje a la medida" según la evolución del paciente de la misma manera que en la inmunoterapia con alérgenos inhalados.<sup>37</sup>

La inmunoterapia oral ha mostrado ser prometedora como probable tratamiento en alergia a alimentos, sin embargo se requieren de estudios más grandes longitudinales para optimizar tanto su seguridad como su eficacia y evaluar los efectos a largo plazo antes de que pueda ser considerada en la practica clínica.<sup>47</sup>

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

Tabla 9. Tipos de pautas/protocolos<sup>37</sup>

- Vía: oral, sublingual.
- Tiempos/duración: lenta, lentísima, corta, cúster. Desde días a años.
- Incrementos:
  - Con incrementos controlados en el hospital.
  - Con incrementos en el domicilio.
  - Frecuencia: incrementos semanales, dos a la semana, diarios, varias dosis/día.
- Pre medicación:
  - Con premedicación antihistamínica o sin ella.
  - Siempre asma bien controlada. Incluso broncodilatadores antes de la dosis si broncoespasmo previo.
- Lugar: ingresado, con ingreso parcial, en la consulta, en el domicilio.
- Mantenimiento: la cantidad alcanzada una vez al día, dos veces al día, varias veces a la semana.
- Supresión de la ingesta:
  - Programada al terminar, con provocación posterior para valorar tolerancia persistente o transitoria.
  - Dieta libre sin ingesta obligada a partir de 12-18 meses de tolerancia.

**Como regla general, se diseña una pauta y se adapta a las circunstancias.**



**Es un traje a medida**

Tabla 10. Pauta de inducción oral de tolerancia a la leche. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón<sup>37</sup>

Días		Cantidad en consulta	Domicilio (todos los incrementos en el hospital)
<b>1.er día; 1.a semana</b>	1 cc al 1/10 y dividido en 4 dosis	0,5 cc, 1 cc, 3 cc, 6 cc, de la dilución de 1 cc de leche + 9 cc de jugo	No
<b>2.o día</b>	No se programo dilución, pero en la practica se añadió la cantidad programada de leche a jugo o formula	1 cc	2 cc diarios
<b>Día 9; 2.a semana</b>		2 cc	
		5 cc	5 cc diarios
<b>Día 16; 3.a semana</b>		10 cc	10 cc diarios
<b>Día 23; 4.a semana</b>		20 cc	20 cc diarios
<b>Día 30; 5.a semana</b>		40 cc	40 cc diarios
<b>Día 37; 6.a semana</b>		60 cc	60 cc diarios
<b>Día 44; 7.a semana</b>	Si la aceptación de sabor no era buena, se utilizaron fermentados o saborizados	100 cc	100 cc diarios
<b>Día 51; 8.a semana</b>		150 cc	150 cc diarios
<b>Día 58; 9.a semana</b>		200 cc	200 cc diarios

## II. Uso de probióticos y prebióticos

### a. Probióticos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Agricultura y Alimentos de la Naciones Unidas (FAO) definen a los probióticos como microorganismos vivos que cuando son consumidos en cantidades adecuadas como parte de los alimentos o suplementos promueven un estado benéfico de salud al huésped.<sup>48</sup>

La APLV se presenta como un modelo que permite estudiar la función que tienen las bacterias (probióticos) y los nutrimentos (prebióticos) en el tracto gastrointestinal, que modulan el desarrollo del sistema inmunológico local y sistémico desde edades tempranas del ser humano con efectos a largo plazo.

La integración de todos éstos factores de manera regulada y armoniosa da lugar a un fenómeno de tolerancia oral, se ha sugerido que una alteración en la composición de la microflora intestinal puede resultar en un desbalance en la respuesta inmune local y sistémica a los alimentos.<sup>49</sup>

Durante el período prenatal el tubo digestivo es estéril y la colonización bacteriana inicia tempranamente posterior al nacimiento, completándose en la primera semana de vida y varía de manera importante en los primeros meses, reflejando el patrón del adulto hasta los dos años, lo cual hace más manipulable la microbiota en edades tempranas con suplementación. La microflora adquirida en la etapa perinatal depende de la vía de nacimiento, con el parto vaginal se obtienen principalmente lactobacilos y bifidobacterias (benéficas), mientras que la composición bacteriana de lactantes nacidos por cesárea puede ser diferente con una menor colonización de dichas bacterias.<sup>50</sup> Estas diferencias en la colonización bacteriana temprana, pueden "programar" desde el primer contacto la respuesta inmunológica del lactante hacia un ambiente antiinflamatorio o proinflamatorio, la función de la barrera epitelial e intervenir en la absorción y metabolismo de nutrimentos.<sup>51</sup> Lo anterior se ha asociado con patologías alérgicas en edades tempranas.<sup>52</sup>

Se han establecido diferencias en la composición de la flora bacteriana de pacientes con APLV y lactantes sanos, con una disminución en especies de *Firmicutes* y un aumento de *Bacteroidetes*.<sup>53</sup>

Por lo tanto, la colonización del recién nacido es necesaria para el desarrollo del sistema inmunológico y el mantenimiento de la microflora, con lo que se puede lograr la regulación de la respuesta inflamatoria y la tolerancia oral, permitiendo disminuir el riesgo de desarrollar patologías alérgicas.<sup>54</sup>

### FLORA BACTERIANA Y RECEPTORES TIPO TOLL (RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATÓGENOS)

Los probióticos y la flora comensal interactúan con el tejido linfóide asociado a intestino (GALT) por medio de receptores de reconocimiento de patógenos (RRP) expresados en el epitelio gastrointestinal y las células dendríticas (CDs). La interacción de componentes bacterianos con los RRP estimula la producción de moléculas co-estimuladoras CD80, CD86, con la migración de las células dendríticas hacia los nódulos linfoides donde se activa y modula la diferenciación de células T nativas hacia una respuesta Th reguladora o Th cooperadora. Las CDs que producen IL-12 promueven una respuesta Th1, la producción de IL-4 promueve una respuesta Th2, y la IL-10 y TGF-beta promueven la inducción de células T reguladoras, por lo tanto las células dendríticas juegan un papel fundamental en "guiar" la respuesta inmunológica a diversos antígenos hacia la tolerancia oral.

Algunos probióticos ayudan a mantener la homeostasis del sistema inmune intestinal promoviendo la permeabilidad de la barrera intestinal, inhibiendo el crecimiento de



patógenos y directamente modulando la respuesta inmunológica. Ciertas especies de probióticos modulan predominantemente a las CD4 y la actividad de linfocitos T reguladores (tolerancia oral), sin embargo sus efectos varían dependiendo de la especie y más aún entre cepas de la misma especie.<sup>54</sup>

Los RRP tipo Toll son proteínas transmembrana expresadas en varias células inmunitarias y no inmunitarias: células epiteliales, endoteliales, células dendríticas, macrófagos; forman parte del mecanismo de "discriminación" de antígenos por parte del epitelio intestinal en la inmunidad innata. Los receptores tipo Toll se identificaron por primera vez en la mosca *Drosophila*, son miembros de una familia preservada durante la evolución, reconocen una amplia gama de componentes microbianos, inducen la producción de citocinas que estimulan la respuesta Th1 además de participar en el desarrollo de células T reguladoras e inmunotolerancia.<sup>55</sup>

## **MICROBIOTA Y MODULACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO**

La microbiota (probióticos) son capaces de modular el desarrollo y maduración del sistema inmunológico local e intestinal como ya se ha comentado, los mecanismos propuestos se exponen a continuación:

### **1.- Interacción con el epitelio intestinal, células dendríticas y receptores tipo Toll.**

La microbiota interactúa con los receptores tipo Toll localizados en los enterocitos y principalmente con las CD4, iniciando una cascada inflamatoria "protectora" con producción de citocinas TGF- $\beta$ , IL-10, IgA secretora por linfocitos B, que lleva de un inmunofenotipo Th0 a Th3/Treg. *Diferentes bacterias estimulan diferentes "toll like receptors" (TLRs).*<sup>56</sup>

Los polimorfismos en los TLRs o su deficiencia se han asociado a presencia de alergia alimentaria (proteína de leche de vaca)

### **2.- Mecanismos genéticos. (Metagenómica)**

Existen estudios que han sugerido que los efectos protectores de los probióticos son mediados por su propio ADN y no solamente por sus metabolitos o su capacidad de colonizar el colon. La señalización de TLRs es esencial para mediar el efecto antiinflamatorio de los probióticos, considerando un efecto inmunomodulador cepa específico.<sup>57</sup>

### **3.- Disminución de los TLRs.**

Otro posible mecanismo que puede inducir tolerancia es a través de la disminución de receptores de reconocimiento de patrones o supresión de la señalización de los mismos. Se han identificado 6 inhibidores de TLRs en el tracto gastrointestinal. Estas moléculas regulan la homeostasis intestinal y ejercen sus efectos a través de TLRs específicos. Las repetidas estimulaciones de TLR4 en humanos pueden ser un mecanismo de protección para limitar la inflamación excesiva y prevenir el choque séptico.<sup>58</sup>

## FUNCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

En la tabla 11 se comentan los mecanismos de acción de la microbiota en el tracto gastrointestinal.

Localización	Mecanismos
Intraluminal	Modulación flora bacteriana
	Aumento de secreción de IgA
	Hidrólisis de péptidos antigénicos
Mucosa	Promueven la función de barrera epitelial y de las uniones apretadas. (Permeabilidad intestinal)
	Crecimiento y desarrollo de epitelio intestinal
Sistémico	Modula sistema inmune innato/adaptativo
	Induce tolerancia oral: Estimulo de células dendríticas y T reg. Epigenética
	Impacto sistema nervioso entérico

Tabla 11. Mecanismos de acción de los probióticos. Adaptada de:<sup>49</sup>

### PROBIÓTICOS E INMUNOTOLERANCIA.

La gran mayoría de las bacterias probióticas son gram positivas y pertenecen a especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Aunque *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, algunas cepas de *E. coli* y ciertas cepas de levaduras también son consideradas probióticos.

Las bifidobacterias inducen la producción de citocinas reguladoras IL-10 por medio de CD80, CD40 en las CD8 y pueden inducir reacciones dependientes de IL-10 en la producción de IFN gamma.

Las especies de lactobacilos inducen la producción de células T reguladoras por medio de CD80, CD40 en las CD8 y pueden inducir reacciones dependientes de IL-10 en la producción de IFN gamma.

En otro estudio se encontró que el *Lactobacillus paracasei* NCC2461 inhibe fuertemente la proliferación de linfocitos T CD4 y producción de citocinas Th1 (INF gama) y Th2 (IL-4 y 5) e induce la producción de citocinas reguladoras IL- 10 y TGF-beta de manera dosis dependiente.<sup>60</sup>

Pessi T y cols encontraron en un grupo de niños con DA a los que se les administró la cepa de *Lactobacillus GG (LGG) rhamnosus*, un aumento en la producción de IL-10 sérica por células mononucleares periféricas ex vivo.<sup>61</sup>

Se ha descrito que el *Lactobacillus rhamnosus* indujo una respuesta disminuida de células T tras la estimulación por CD3/CD28 y disminución en la producción de citocinas IL-2, IL-4 e IL-10 tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>62</sup>

El tratamiento de mujeres embarazadas y durante la lactancia con LGG promovió un aumento en TGF-B2 en la leche humana que correspondió con una reducción en el riesgo de eccema en los lactantes.<sup>63</sup>

Se ha postulado además el efecto de ciertas bacterias probióticas en la producción de linfocitos Th1 y Th2. El LGG promueve una respuesta Th1 con aumento de IFN gama

e IL-12, sin cambios en la producción de IL-4 y discreto aumento en IL-10 por células mononucleares periféricas *in vivo*.<sup>64</sup>

Se encontraron efectos similares en el aumento del IFN gamma en lactantes con APLV y eccema tratados con LGG, sin embargo en el mismo estudio una mezcla de 4 probióticos que incluyó LGG no demostró tales efectos señalando la importancia de un efecto antagonista de especies/cepas bacterianas en la respuesta inmune.<sup>65</sup>

Las bacterias probióticas favorecen la respuesta por IgA a los antígenos orales y parenterales, esto se ha observado al administrar LGG en conjunto con la vacuna de rotavirus observando el aumento en la seroconversión de IgA para rotavirus.<sup>66</sup>

Los lactantes a los que se les administró una fórmula suplementada con LGG y B lactis Bb-12 produjeron una gran cantidad de células productoras de IgA secretora en comparación con el grupo control.<sup>65</sup>

## TRATAMIENTO DE APLV Y PROBIÓTICOS

Existen diversos estudios acerca de la mejoría de síntomas gastrointestinales y dermatológicos (eccema) en pacientes con APLV al agregar LGG rhamnosus a una fórmula extensamente hidrolizada de proteínas:

- 1.- Se ha postulado que LGG rhamnosus mejora la barrera epitelial y estimula la maduración del GALT en lactantes con dermatitis atópica.
- 2.- Induce secreción de IFN gamma en lactantes con APLV y dermatitis atópica mediada por anticuerpo IgE pero no en pacientes sin APLV, probablemente secundario a una disbiosis colónica en pacientes con atopía, en este grupo los efectos benéficos de los probióticos son más evidentes.
- 3.- LGG rhamnosus estimula la recuperación mucosa del tracto gastrointestinal inflamado en pacientes con colitis asociada a APLV.
- 4.- En un estudio se valoró el efecto de LGG rhamnosus en la adquisición de tolerancia a 12 meses de tratamiento, comparado con un grupo sin el probiótico, encontrando una tolerancia en 81,5% vs 53,6% a 12 meses respectivamente.<sup>49</sup>
- 5.- Muraro y cols demostraron en un estudio con 34 pacientes que una fórmula extensamente hidrolizada con LGG rhamnosus se mantiene hipoalérgica de acuerdo a los criterios de ESPGHAN y la AAP.<sup>67</sup>
- 6.- Baldassarre y cols realizaron un estudio en niños de 0 a 12 meses de edad con diagnóstico de APLV alimentados con hidrolizado extenso de caseína a los cuales se les midió calprotectina y sangre oculta en heces. La muestra final fue de 30 niños divididos en dos grupos. Un grupo recibió hidrolizado con LGG y otro hidrolizado con placebo. Los resultados mostraron que los niños con sangrado de tubo digestivo bajo presentaban niveles de calprotectina fecal mayores que aquellos que no sangraban y que tras cuatro semanas de tratamiento, la calprotectina fecal disminuyó significativamente en el grupo tratado con LGG.<sup>68</sup>

### b. Prebióticos

En la actualidad el estudio de los prebióticos ha sido motivo de gran interés científico. Un prebiótico es un carbohidrato no digerible presente en la dieta que resiste la digestión y absorción gastrointestinal y que estimula selectivamente el crecimiento y/o la actividad de un grupo de bacterias en el colon y que le brindan un efecto benéfico para la salud del huésped.<sup>69</sup> Múltiples investigaciones se han llevado a cabo en relación a su importancia en la composición de la flora bacteriana y el desarrollo y maduración del sistema inmunológico. La evidencia sugiere que la interacción entre los nutrientes, la microbiota y el epitelio intestinal son esenciales para lograr tolerancia oral, de tal suerte que si esta relación se altera puede resultar una respuesta inmune alterada y causar inflamación tisular.<sup>70,71</sup>

Los prebióticos, es decir, los oligosacáridos, tienen efectos directos e indirectos en el sistema inmune gastrointestinal y en el desarrollo y maduración del mismo, lo cual puede prevenir infecciones y el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales a largo plazo. Los efectos directos se ejercen a través de mecanismos asociados a la

inmunidad innata, con el reconocimiento de glicoproteínas (lectinas tipo-c) asociado a los receptores tipo Toll induciendo la producción de citocinas (IL-10). Además estimulan la producción de IgA secretora y permiten al sistema inmune montar una defensa contra patógenos y discriminar entre patógenos y la microbiota normal logrando un ambiente antiinflamatorio. Los efectos indirectos se logran a través de estimular el crecimiento selectivo de flora bacteriana benéfica que inhibe la adhesión y colonización de patógenos por competencia de nutrientes, síntesis de bacteriocinas, defensas y producción de moco. También fortalecen la acción de la barrera epitelial, el crecimiento de microvellosidades y producción de ácidos grasos de cadena corta, entre otros.

Los principales prebióticos son: Inulina y oligofruktosa, Galacto-oligosacáridos (GOS), Lactulosa, Isomalto-oligosacáridos, Lactosacarosa, Xylo- oligosacáridos, Soya-oligosacáridos y Gluco-oligosacáridos.<sup>72</sup>

La composición peculiar de la microflora de niños recién nacidos alimentados al pecho, es debida sin lugar a duda a la presencia de diferentes nutrientes de la leche humana, tales como los prebióticos.<sup>70</sup> El efecto bifidogénico de la leche humana está relacionado a una compleja interacción de sustancias, particularmente de lactoferrina, lactosa, nucleótidos y oligosacáridos (OGS).<sup>73</sup> Los OGS que se han añadido a las fórmulas infantiles tienen una composición diferente a los de la leche humana pero estimulan el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en el colon, reproduciendo el efecto prebiótico.<sup>74</sup>

Los estudios realizados hasta el momento con pre y probióticos muestran una tendencia a favorecer la respuesta inmunológica y tolerancia del paciente con APLV, sin embargo los resultados de estos efectos están asociados entre otras cosas al tipo específico de especie, género, dosis y tiempo de administración de los mismos, por lo que se requieren estudios de alta calidad metodológica para demostrarlo.

## **PREVENCIÓN DE APLV**

Las múltiples estrategias para prevenir las alergias alimentarias a través de "evitar el alérgeno", no solo han fallado, sino en su lugar se han asociado con el incremento en el riesgo de enfermedades. Esto ha llevado a considerar dos situaciones 1) el rol de introducir tempranamente alimentos alérgicos, y 2) realizar otras estrategias en el medio ambiente para promover más condiciones tolerogénicas en los contactos iniciales con los alérgenos.

### **MEDIDAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA**

Se aplica a niños sanos con el objetivo de prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas.

En la actualidad la prevención primaria se aplica generalmente a niños con alto riesgo de desarrollo de alergia, que son aquellos que tienen predisposición atópica. El riesgo de alergia alimentaria es mayor en niños nacidos de padres con fuerte antecedente familiar de atopía: en caso de un sólo padre corresponde de 30 a 50% y en el caso de ambos de 70% a 80 %. El riesgo para hermanos de una persona afectada es 10 veces mayor que el de la población general.<sup>75</sup>

Sin embargo, se ha cuestionado si este criterio de selección es suficientemente específico y sensible. Los cálculos muestran que un número de niños llamados sin riesgo eventualmente desarrollan alergia también. De estos niños (70% de todos los recién nacidos), existe un 15% de riesgo de alergia. Por lo tanto se ha cuestionado si los programas de prevención de alergia deben enfocarse a toda la población de recién nacidos, en lugar de enfocarse sólo en los recién nacidos en riesgo por sus antecedentes.<sup>76</sup>

Lo anterior refuerza el origen multifactorial de la alergia alimentaria y que existen otras situaciones que se han descrito como factores de riesgo asociados para desarrollar alergia a la proteína de la leche de vaca por la relación que guardan con alteración en el estado inmunoalérgico y/o alteración de la microbiota intestinal, como son: ser producto pretérmino, ser producto de bajo peso al nacer, nacimiento por vía abdominal; ausencia de lactancia materna y lactancia mixta; exceso de higiene familiar; uso abusivo de antibióticos, antiácidos e inhibidores de la secreción gástrica, además de las patologías que condicionen inflamación intestinal.<sup>77</sup>

Al día de hoy se carece de evidencia rigurosa para sustentar recomendaciones acerca de cómo prevenir el desarrollo de alergia alimentaria en niños de alto riesgo.

#### ***Manipulación de la dieta materna***

Pese que a principios de la década del 2000 se reportaron estudios que afirmaban la disminución del riesgo de alergia en el niño al darle a la madre una dieta de exclusión durante el embarazo, en los reportes y consensos más recientes en donde examinan el efecto profiláctico de eliminar en la madre los alimentos altamente alergénicos como leche y huevo durante el embarazo en grupos de alto riesgo, éstos no mostraron efectos benéficos en el desarrollo de APLV en el lactante. De tal manera que existe poca evidencia que soporte cambios en las recomendaciones de las dietas de las madres embarazadas o que están amamantando como medida protectora contra alergia alimentaria. La

recomendación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) fue basada en una revisión de Cochrane 2006 la cual reportó que eliminar un antígeno de la dieta en madres de riesgo alto es improbable que reduzca sustancialmente las enfermedades atópicas de sus niños y por el contrario, podría provocarse efectos adversos en la nutrición materna y/o fetal.<sup>18,75,78</sup>

#### ***Alimentación exclusiva con leche humana***

Es indudable que la leche humana es el mejor alimento para los lactantes. Recientes meta-análisis de estudios prospectivos sobre la leche humana y su efecto en el desarrollo de Dermatitis Atópica revelaron un significativo efecto protector contra el desarrollo de atopia.

Basado en datos previos, la Academia Americana de Pediatría (AAP, por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Alergólogos Pediatras e Inmunólogos Clínicos (ESPACI, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Gastroenterólogos y Hepatólogos Pediatras y Nutrición (ESPGHAN, por sus siglas en inglés) recomiendan fuertemente el pecho materno exclusivo cuando menos cuatro meses y referen debería ser continuado hasta el sexto mes de vida como clave para la prevención de alergia.<sup>8,18,75,78</sup>

#### ***Alimentación con fórmulas parcialmente o extensamente hidrolizadas***

Aunque en la literatura se ha reportado que la APLV es prevenible por intervención en la dieta a edades tempranas, esto nunca ha sido demostrado con pruebas de reto doble ciego placebo controlado. Más aún no hay estudios a la fecha que muestren efectos de fórmulas hipoalérgicas con marcadores objetivos de sensibilización atópica como la determinación de niveles específicos de IgE sin embargo, los estudios de seguimiento a largo plazo sugieren que los síntomas de atopia son retrasados más que ciertamente prevenibles.

En niños con riesgo alto para el desarrollo de enfermedades atópicas quienes no están siendo alimentados exclusivamente al seno materno o quienes están siendo alimentados sólo con fórmula hay evidencia que sugiere que la Dermatitis Atópica puede ser retrasada en los primeros años de vida con el uso de fórmulas extensamente o parcialmente hidrolizadas comparadas con la leche de vaca.<sup>8,18,75,78, 79</sup>

### **Alimentación con fórmulas de soya**

Hasta el momento no hay suficiente evidencia convincente del uso de las fórmulas de soya para prevenir alergias.

### **Alimentación complementaria**

En varios estudios parece ser aprobatoria la impresión de que esperar mucho tiempo para introducir la dieta "alergénica" puede ser contraproducente a favor del desarrollo de atopía. Nuevas guías en Estados Unidos sugieren evitar por tiempos prolongados alimentos potencialmente alergénicos en lactantes con riesgo.<sup>78</sup>

De igual manera los Comités Europeos (ESPACI, ESPGHAN 2008) sugieren introducir la dieta complementaria después de la semana 17 pero no más tarde de la semana 26, y consideran que no hay suficiente evidencia para evitar o retrasar la introducción de alimentos potencialmente alergénicos como pescado y huevo para reducir las alergias en niños con o sin riesgo.<sup>8,18,75</sup>

### **Uso de probióticos y prebióticos**

No obstante que existen muchos estudios en la literatura acerca de los efectos de los probióticos y prebióticos, hasta el momento no tienen un rol establecido en la prevención de la alergia. Además, son necesarios estudios epidemiológicos, inmunológicos, microbiológicos, genéticos y clínicos para determinar si los suplementos con probióticos serían de utilidad en la prevención de alergia.<sup>54,78</sup>

Las medidas que se deben de aplicar en la prevención primaria son:

Niño con antecedentes heredofamiliares en primer grado de alergia:

1. La eliminación de alimentos alergénicos durante la gestación, no ha mostrado ningún efecto sobre la prevención.
2. Alimentación exclusiva al pecho materno durante los primeros 6 meses,
3. Alimentación complementaria después de los 6 meses de vida
4. No existe suficiente evidencia para que en caso de no poder alimentar al pecho materno se utilice fórmula parcialmente hidrolizada o hidrolizado extenso sin embargo los estudios actuales tienden a recomendar más el hidrolizado extenso de PLV.

Para todos los niños (sin factores de riesgo):

1. Evitar la exposición al humo del tabaco desde el embarazo
2. Reservar el nacimiento por vía abdominal (cesárea) sólo para aquellos casos en los que exista una indicación absoluta o relativa
3. No administrar fórmulas a los recién nacidos (biberón fatal)
4. Fomentar el apego al pecho materno, favoreciendo el aporte de calostro en el recién nacido
5. Favorecer la lactancia materna exclusiva
6. Si necesita un suplemento se recomienda una fórmula adaptada de leche de vaca
7. No introducir alimentos diferentes a la leche no antes de las 17 semanas ni después de las 24 semanas.

## **MEDIDAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA**

Se aplica a niños que ya presentan la enfermedad en los que se busca prevenir síntomas y progresión posterior.

Pueden enfocarse de dos maneras:

- Prevención pasiva: evitar los epitopos sensibilizantes
- Prevención activa: inducción de tolerancia oral.<sup>80</sup>

### ***Prevención pasiva***

Evitar la ingestión de los alimentos más alergénicos, como el huevo, la leche y el pescado, durante el embarazo no se ha demostrado útil para prevenir la aparición de alergia alimentaria.<sup>81</sup> Por otra parte, los estudios publicados indican que la exclusión de estos alimentos en la dieta de la madre durante el período de lactancia materna y en el lactante durante el primer año de vida sólo evita la aparición de alergia alimentaria mientras se lleva a cabo la dieta de exclusión, pero no impide que aparezca posteriormente y no previene el desarrollo de otras enfermedades alérgicas en los años siguientes.<sup>82</sup>

### ***Prevención activa***

Lo ideal para la prevención de la alergia alimentaria en el lactante es la prevención activa, es decir, conseguir la inducción de la tolerancia oral. Actualmente el tratamiento para pacientes con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche es el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas de primera instancia debido a que existen estudios que mencionan, que debido a la presencia de péptidos éstas actuarían como inductores de respuesta de tolerancia oral.<sup>83,84,85</sup>

## **MEDIDAS DE PREVENCIÓN TERCIARIA**

Se aplica a pacientes crónicos con el fin de prevenir el progreso y deterioro de su enfermedad. Además de evitar que aparezca la sintomatología clínica propia de la APLV, hay que mantener un desarrollo pondoestatural adecuado, así como evitar las deficiencias específicas de determinados nutrientes derivadas de dietas restrictivas. Esto es especialmente importante en lactantes dado que en este período la alergia alimentaria más frecuente es al alimento que consumen mayoritariamente, es decir, las fórmulas lácteas derivadas de leche de vaca; además, es el período de máximo crecimiento en peso y talla, y de mayor vulnerabilidad nutricional. Por ello, a los pacientes diagnosticados de APLV hay que administrarles fórmulas con hidrólisis extensa o en base a aminoácidos, para evitar las deficiencias específicas de determinados nutrientes derivadas de dietas restrictivas.

Educar a los familiares para evitar la exposición accidental o incidental a alérgenos de los pacientes Enseñar la posibilidad de sensibilización cutánea y por aeroalérgenos Al margen de los posibles problemas nutricionales es conveniente recordar que los pacientes con alergia alimentaria no deben recibir leche procedente de otros mamíferos, ya que existe reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca y la de otros mamíferos,<sup>86,87</sup> y además, pueden incluso producir cuadros clínicos graves semejantes a la tirosinemia tipo 1.<sup>88</sup>

## **PRONÓSTICO**

Si bien la APLV no es una enfermedad de por vida, el conocimiento actual sobre la historia natural de la APLV se ve truncado por la epidemiología fragmentaria de los factores de riesgo y factores pronósticos.

Las enfermedades de hipersensibilidad ligada a alimentos generalmente siguen el camino de las enfermedades alérgicas.<sup>89</sup> De manera común, los síntomas de APLV se observan durante los dos primeros meses de vida.<sup>90,91,92</sup> La prevalencia de APLV se incrementa durante los primeros 12 meses de vida y tiende a disminuir con la

edad.<sup>93,94,95,96,97</sup> Los estudios transversales indican que la infancia es el periodo en que la mayoría de las alergias a la leche se desarrollan y sugieren que la mayoría de los pacientes pediátricos superarán la APLV.<sup>98</sup>

Los síntomas clínicos de APLV siguen un patrón relacionado a la edad y los niños alérgicos a la leche de vaca frecuentemente desarrollan un patrón evolutivo de síntomas alérgicos, llamada "marcha atópica". Esta secuencia típica inicia con la sensibilización temprana a alérgenos alimentarios y progresa a dermatitis atópica y puede continuar a sensibilización a alérgenos inhalados y asma. Hasta hace poco, parecía proveer un modelo clínico útil para describir la secuencia de manifestaciones del fenotipo atópico. Sin embargo existen dudas sobre la transición de manifestaciones de un órgano a otro ya que varios estudios han mostrado que diferentes poblaciones no siempre muestran la misma sucesión de síntomas alérgicos. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que pueda existir un fenotipo diferente, en el que la marcha atópica no se desarrolle, con un fenotipo aún por describir.<sup>1</sup>

En ciertos estudios de cohortes, la APLV se estimó que tenía un curso de un año.<sup>99</sup> Otros estudios reportan desarrollo de tolerancia en 44% de los casos a los 18 meses después del diagnóstico y en 51% de los casos dentro de los 2 primeros años.

En la mayoría de los casos (80%), se alcanza la tolerancia dentro de los 3 a 4 años,<sup>100,101,102</sup> pero los resultados varían de acuerdo al método de seguimiento. Varios estudios reportan que entre los pacientes alérgicos, los niños con reacciones retardadas desarrollaron tolerancia de manera más temprana que aquellos con reacciones inmediatas.<sup>103,104,105</sup>

Otros factores que pudieran influenciar en el desenlace de la APLV son la exposición a diferentes cantidades de antígeno,<sup>106,107,108,109,110</sup> historia familiar de progresión de una enfermedad atópica a asma, rinitis y eccema<sup>111</sup> y síntomas respiratorios con síntomas cutáneos y/o gastrointestinales<sup>102,112</sup>, síntomas graves al momento del diagnóstico,<sup>102,113,114,115</sup> el diámetro de la pápula en el SPT,<sup>102</sup> la cosensibilización con otros alimentos, así como la cosensibilización a alérgenos inhalados comunes,<sup>1</sup> la presencia de anticuerpos IgE elevados para leche de vaca identificados al momento del diagnóstico y durante el curso de la enfermedad<sup>103,116,117</sup> y la dosis desencadenante en el reto alimentario,<sup>102</sup> sin embargo aún se requieren más estudios para predecir tolerancia en la población alérgica a la leche.

## Conclusiones

Es una realidad que la alergia a alimentos se ha incrementado en forma importante. Sin lugar a dudas, de ésta, la alergia a las proteínas de la leche de vaca representa la causa principal durante los dos primeros años de vida. Este fenómeno podría explicarse por la disminución de la alimentación con leche humana, el incremento de nacimientos por cesárea, el uso temprano de antibióticos, la teoría de la higiene y un mejor conocimiento de la enfermedad que permite su identificación.

Las principales manifestaciones clínicas de APLV inicialmente son las de expresión gastrointestinal en donde se alberga el 65% del sistema inmune, sin olvidar que las dermatológicas y respiratorias también pueden estar presentes. En casos severos de APLV puede presentarse incluso una reacción anafiláctica. El diagnóstico representa un verdadero desafío, por lo que el algoritmo propuesto en esta guía pretende orientar y guiar en este proceso. El tratamiento de elección es la alimentación con leche humana, evitando en la madre la ingesta de todo tipo de alimento que contenga proteína de leche de vaca. Cuando esto no es posible, la fórmula indicada es una con proteínas extensamente hidrolizadas aunque en algunos casos puede ser necesario el uso de una fórmula de aminoácidos. Aún cuando el tiempo de tratamiento es variable se recomienda que no sea por menos de 12 meses.

Los estudios realizados hasta el momento con pre y probióticos son motivo de controversia, algunos de ellos muestran una tendencia a favorecer la respuesta



inmune y la tolerancia del paciente con APLV, sin embargo se requieren estudios de alta calidad metodológica para demostrarlo.

En el anexo 6 se resumen los aspectos más relevantes de esta guía que puedan ser de fácil acceso durante el primer contacto con el paciente.

Aún existe discusión en cuanto al diagnóstico y manejo de la alergia a las proteínas de la leche de vaca, por lo que las recomendaciones otorgadas deben individualizarse a cada paciente y adaptarse de acuerdo a las necesidades de cada lugar.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy J* 2010;3(4):57-161.
- 2 Fiocchi A, Bouygue GR, Martelli A, Terracciano L, Sarratud T. Dietary treatment of childhood atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy*. 2004;59(Suppl 78):78-85.
- 3 Fiocchi A, Travaini M, Sala M, Silano M, Fontana P, Riva E. Allergy to cow's milk in beef- allergic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:64.
- 4 Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:293- 300.
- 5 Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92:902-908.
- 6 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias J, Heuschkel R, Husby S et al. Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines. *JPGN* 2012;55(2):221-229.
- 7 Baker S, Cochran W, Greer F, Heyman M, Jacobson M, Jaksic T et al. Hypoallergenic Infant Formulas. *Pediatrics* 2000;106:346
- 8 Thygarajan A, Burks W. American Academy of Pediatrics recommendations on the Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease. *Curr Opin Pediatr* 2008;20(6):698- 702
- 9 Nwaru BI, Takkinen HM, Niemelä O, Kalia M, Erkkola M, Ahonen S et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(1):78-86
- 10 James JM, Burks Wesley, Eigenmann P. *Food Allergy*. EUA: Ed. Elsevier Saunders; 2012. p 68.)
- 11 World Health Organization. Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child. 2003
- 12 World Health Organization. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. 2005
- 13 Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2005, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación; para quedar como Proyecto de Norma Oficial Mexicana, PROY-NOM-043- SSA2-2011, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. *DIARIO OFICIAL*. México 28 de mayo de 2012
- 14 Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(1):99-110.
- 15 Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases 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.
- 16 Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of

- methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):196–205
- 17 Høst A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggeman B, Aalberse R. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(1):1–4
- 18 Greer F, Sicherer S, Burks W. Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas. *Pediatrics* 2008;121(1):183-191
- 19 Proyecto de enmienda a la norma general para el etiquetado de los alimentos preenvasados ALINORM 99/22 Apéndice VI.
- 20 Grimshaw K. Symposium on 'Nutrition and health in children and adolescents' Session 5: Risk and management of food allergy in children. Dietary management of food allergy in children. *Proceedings of the Nutrition Society* 2006; 65:412–417
- 21 Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Bannon G, Cockburn A, Crevel R et al. Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: International workshop report. *Food and Chemical Toxicology* 2007;45(7): 1116–1122
- 22 Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisoned S, Saiege G, Busonia V et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):459-470
- 23 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) public health guidance 11. Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers and children in low income households. 2008
- 24 Mennella JA, Forestell CA, Morgan LK, Beauchamp GK. Early milk feeding influences taste acceptance and liking during infancy. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):780S-788S
- 25 Restani P, Velona` T, Plebani A, Ugazio AG, Poiesi C, Muraro A, Galli CL. Evaluation by SDS-PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:651– 658
- 26 Jacobs TS, Greenhawt MJ, Hauswirth D, Mitchell L, Green TD. A survey study of index food-related allergic reactions and anaphylaxis management. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23(6): 582-580.
- 27 Boyce J, Assa'ad A, Burks W, Jones S, Sampson H, Wood R et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID- Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6): S1-S58
- 28 Simons F, Arduso L, Bilò MB, El-Gamal Y, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011; 4: 13-37
- 29 Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110(5):972-84
- 30 Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(3):822-7
- 31 Farahmand F, Nafaji M, Atee P, Modarresi V, Shahraki T. Cow's Milk Allergy among Children with Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver* 2011; 5(3):298-301
- 32 Murch S. Allergy and intestinal dysmotility- evidence of genuine causal linkage? *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:664-668
- 33 Vandenplas Y, Gottrand F, Veereman-Wauters G, De Greef E, Devreker T, Hauser B et al. Gastrointestinal manifestations of cow's milk protein allergy and gastrointestinal motility. *Acta Paediatrica* 2012;101:1105-1109
- 34 Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Prokinetic Agents and Other Stimulants of GI Contractility. En: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10a ed. EUA: Editorial McGraw-Hill; 2010

- 35 Ramírez-Mayans J, Garrido-García LM, Huerta-Tecanhuey A, Gutierrez-Castrellón P, Cervantes-Bustamante R, Mata-Rivera N et al. Cisapride and QTc interval in children. *Pediatrics* 2000;106(5):1028-30.
- 36 Vandenplas Y, Benatar A, Cools F, Arana A, Hegar B, Hauser B. Efficacy and tolerability of cisapride in children. *Paediatr Drugs* 2001;3(8):559-73
- 37 Alonso E, Fuentes V, Zapatero L, Infante S. Inducción de tolerancia específica en alergia a alimentos. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones;2011. p 39-51.
- 38 Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfard R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11: CD009542.
- 39 Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. *J of Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3):558-73.
- 40 Mizumachi D, Kurisaki J. Induction of oral tolerance in mice by continuous feeding with beta-lactoglobulin and milk. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002;66(6):1287-94.
- 41 Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, Garside P. Oral tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 2):S175-8.
- 42 Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Pollastrini E, Milani A et al. Oral desensitisation in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15(1):53-58.
- 43 Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(5):412-9
- 44 Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization in children with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clinical Immunol* 2008;18(5):389-96
- 45 Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61(7):808-11.
- 46 González D, Larrea E, Días J, Molinos C, Pérez D, Menéndez C et al. Eficacia y seguridad de una pauta rush de inducción de tolerancia oral en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca: evolución clínica e inmunológica. *An Pediatr. En prensa* 2013
- 47 Metcalfe J, Prescott SL, Palmer DJ. Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013. [Epub ahead of print]
- 48 Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in food, London Ontario, Canada; 2002.
- 49 Canani BR, Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cows milk allergy. *Nutrients* 2013;5(3):651-662.
- 50 Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahmé S, Orfei L, Aberg N et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):343-50
- 51 Vanderhoof JA. Probiotics in allergy management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(Suppl 2):S38-40.
- 52 Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):516-20.
- 53 Nayakama J, Kobayashi T, Tanaka S, Korenori Y, Tateyama A, Sakamoto N et al. Aberrant structures of fecal bacteria community in allergic infants profiled by 16S rRNA gene pyrosequencing. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63(3): 397-406
- 54 Tang ML. Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2009;64:219-238.
- 55 Manicassamy S, Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. *Semin Immunol* 2009;21(4):185-93
- 56 Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004;303(5664):1662-1665

- 57 Rachmilewitz D, Katakura F, Karmeli F, Reinus C, Rudensky B, Akira S et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004;126(2):520-528.
- 58 Shibolet O, Podolsky DK. TLRs in the Gut. IV. Negative regulation of Toll-like receptors and intestinal homeostasis: addition by subtraction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(6):G1469-G1473.
- 59 Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004;53(11):1602-1609
- 60 Von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:695-701
- 61 Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy* 2000;30(12):1804-1808.
- 62 Braat H, van den Brande J, van Tol E, Hommes D, Peppelenbosch M, van Deventer S. *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *AM J Clin Nutr* 2004;80(6):1618-1625.
- 63 Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):119-121
- 64 Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M et al. *Lactobacilli* and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1998;66(12):6058-6062.
- 65 Pohjavouri E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O et al. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cows milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):131-136.
- 66 Isolauri E, Joensuu J, Soumalainen H, Luomala M, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995;13(3):310-312.
- 67 Muraro A, Hoekstra M, Meijer Y, Lifschitz C, Wampler J, Harris C et al. Extensively hydrolysed casein formula supplemented with *Lactobacillus rhamnosus* GG maintains hypoallergenic status: randomised double-blind, placebo-controlled crossover trial. *BMJ Open* 2012;2(2):e000637. doi: 10.1136
- 68 Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. *Lactobacillus* GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr* 2010;156(3):397-401.
- 69 Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):701-714.
- 70 Tannock GW. The Microecology of *Lactobacilli* and *Bifidobacteria* Inhabiting the Digestive Tract: Essential Knowledge for Successful Probiotic Research. En: Hanson LA, Yolken RH. Probiotics, Other Nutritional Factors, Intestinal Microflora, Nestle Nutrition Workshop Series (Book 42). EUA: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 1-3
- 71 O'Flaherty S, Saulnier DM, Pot B, Versalovic J. How can probiotics and prebiotics impact mucosal immunity?. *Gut Microbes* 2010;1(5): 293-300.
- 72 Robertfroid M. Prebiotics: the concept revisited. *J Nutr* 2007;137(3 Suppl 2):830S-837S
- 73 Coppa GV, Zampini L, Galeazzi T, Gabrielli O. Prebiotics in human milk: a review. *Dig Liver Dis* 2006;38(Suppl 2): S291-S294
- 74 Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):238-250.

- 75 Chapman J, Bernstein L, Lee R, Oppenheimer J, Nicklas R et al. Food allergy: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;96:S1-S68.
- 76 Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an unselected infant population following an allergen reduced dietary intervention programme. The ZUFF-study-programme. Part II: infant growth and health status to age 6 months. *Zug-FrauenFeld. Eur J Nutr* 2000;39(4):145-56.
- 77 Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D, Fernandez B, Aznal E 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(6):884-9
- 78 Szajewska H. Early Nutritional Strategies for Preventing Allergic Disease. *IMAJ* 2012;14:57- 61
- 79 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(6):1565-73
- 80 Dalmau J, A. Martorell A, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr* 2008;68(3):295-300
- 81 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
- 82 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 allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(6):1179-90.
- 83 Matthews JB, Fivaz BH, Sewell HF. Serum and salivary responses and the development of oral tolerance after oral and intragastric antigen administration. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981;65(1):107-13
- 84 Fritsché R, Pahud J, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(2):266-73
- 85 Hanson L, Telemo E, Wiedermann U, Dahlman-Hoglund A, Lundin S et al. Immunological mechanisms of the gut. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6 Suppl 8:7-12
- 86 Restani P. Goat milk allergenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(4):323-4
- 87 Martorell A, Boné J, García MC, Nevot S, Plaza M, y Comité de Alergia Alimentaria de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica. La leche de cabra no es una alternativa válida en pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca. *An Pediatr* 2004;60(4):385-386.
- 88 Hendriksz CJ, Walter JH. Feeding infants with undiluted goat's milk can mimic tyrosinaemia type 1. *Acta Paediatr* 2004;93(4): 552-3.
- 89 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225-1232.
- 90 de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 1997;86: 1042-1046
- 91 Järvinen K-M, Mäkinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge via human milk evokes immune responses in suckling infants with cow's milk allergy. *J Pediatr*. 1999;135:506 – 512
- 92 Järvinen K-M, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clinical and Experimental Allergy*. 2001;31:978– 987.
- 93 Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paed Resp Rev*. 2002;3:265-272
- 94 Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:925-931

- 95 Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661–675
- 96 Wickman M. Experience with quantitative IgE antibody analysis in relation to allergic disease within the BAMSE birth cohort towards an improved diagnostic process. *Allergy.* 2004;59:S78:30–31
- 97 Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:567–573.
- 98 Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, et al. Food allergy in children and potential allergy medicine users in Europe. A randomised telephone survey of children in 10 European nations. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;143:290–295
- 99 Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994;5:1–136.
- 100 Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cows' milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:124–131
- 101 García-Ara MC, Boyano-Martínez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:866–870
- 102 Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, Veglia F, Sarratud T, Martelli A, Restani P. Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:166–173.
- 103 Vanto T, Helpilä S, Juntunen-Backman K, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow milk hypersensitivity. *J Pediatr.* 2004;144:218–222
- 104 Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:869–875
- 105 Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002;3:23–28
- 106 Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in the intestinal immune system. *Crit Rev Immunol.* 2000;20:103–120
- 107 Mayer L, Sperber K, Chan L. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy.* 2001;56:12–15
- 108 Chen Y, Inobe J, Marks R. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature.* 1995;376:177–180
- 109 Weiner HL, Friedman F, Miller A. Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:809–837
- 110 Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev.* 2005;206:232–259.
- 111 Notarbartolo A, Carroccio A. Persistent cow's milk protein intolerance in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:817–823
- 112 Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120: 1172–1177
- 113 Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69:173–177
- 114 James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr.* 1992;121:371–377
- 115 Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 1989;115:23–27

- 116 Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:387–391
- 117 Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, Reibel S, Sommerfeld C, Wahn U. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14:98–103.

## SECCIÓN 10. ANEXOS.

### Anexo 1. Alimentos e ingredientes prohibidos para pacientes con APLV.

<b>Lista de ingredientes que pueden contener proteína de leche de vaca</b>
<b>INGREDIENTES</b>
Aceite de mantequilla "Aromatizante" (puede ser de queso, de mantequilla o leche) Caseína (hidrolizado de) Caseinato (todas sus formas) Fosfato de lactoalbúmina "Grasas animales" sin especificar (puede tratarse de nata o mantequilla) Harina con alto contenido proteico Lactoalbúmina Lactoferrina Lactoglobulina Lactosa Lactulosa "Proteínas" (pueden utilizar proteínas de leche sin especificar el contenido) Proteína de leche Suero de leche/lácteo Sabores artificiales o naturales (sabor a mantequilla) Saborizante de azúcar Sólidos de leche Simplese
<b>Medicamentos con vehículo de lactosa:</b> Dependerá de la pureza de la lactosa utilizada para el medicamento, la oportunidad de reacción a esta es baja.
<b>Información importante que verificar:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pareve: son palabras que indican que el producto NO contiene leche o cármicos (bajo la ley judía). Sin embargo, contiene trazas de leche suficientes para causar manifestaciones.</li><li>• Las etiquetas que contienen KD o UD indican la presencia de leche. Pueden estar contaminados con leche los productos.</li><li>• Las cames frías (embutidos) contienen suero o caseína como aglutinante o puede haber contaminación cruzada al utilizar la misma rebanadora donde se llegan a rebanar quesos.</li><li>• Algunas marcas de atún pueden contener caseína.</li><li>• Revisar etiquetas de todos los productos como bebidas, medicamentos, suplementos y aplicaciones tópicas (lociones y cremas corporales, bronceadores, champú)</li></ul>



Grupos	Alimentos permitidos	Alimentos no permitidos
Leche	<p>Hidrolizados extensos de proteína</p> <p>Fórmula de aminoácidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crema</li> <li>• Cuajo</li> <li>• Cultivos de ácido láctico</li> <li>• Leche de vaca</li> <li>• Leche de cabra</li> <li>• Leche de burra</li> <li>• Leche de oveja</li> <li>• Leche evaporada</li> <li>• Leche condensada</li> <li>• Leche entera endulzada</li> <li>• Licuados con leche</li> <li>• Malteadas</li> <li>• Nata y natillas</li> <li>• Postres preparados con leche (flan, budín o pudín, gelatinas, helados, etc.)</li> <li>• Quesos</li> <li>• Requesón</li> <li>• Sustitutos de crema</li> <li>• Yogurt, yogurt de soya</li> </ul>
Came, pescado y embutidos	<p>Pollo</p> <p>Res</p> <p>Cerdo</p> <p>Pescado</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carnes enlatadas que contengan leche</li> <li>• Carne lista para cocinar</li> <li>• Carnes preparadas con leche</li> <li>• Dedos de pescado (leer etiqueta)</li> <li>• Embutidos: jamón, salchicha, etc. (leer etiquetas)</li> <li>• Nuggets de pollo (leer etiqueta)</li> <li>• Patés</li> </ul>
Huevos	Todos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revueltos con leche o derivados</li> <li>• Preparados con mantequilla</li> </ul>
Grasas	<p>Aceite vegetal</p> <p>Aguacate</p> <p>Manteca vegetal</p> <p><b>Mayores de 3 años:</b></p> <p>Oleaginosas (nuez, almendra, avellana, cacahuete, piñón, pistache, pepita, semilla de girasol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Margarinas con leche</li> <li>• Mantequilla</li> <li>• Crema</li> <li>• Mayonesa</li> <li>• Frituras elaborados fuera de casa</li> </ul>
Verduras Y leguminosas	Todos los naturales y jugos de verdura naturales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquiera preparado con leche o productos industrializados, incluyendo jugos (leer etiquetas)</li> <li>• Papillas para bebé industrializadas contaminadas con PLV</li> </ul>
Frutas	Todas las frutas y jugos de fruta naturales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frutas procesadas con leche o con lactosa</li> <li>• Papillas para bebé industrializadas contaminadas</li> </ul>

		<p>con PLV</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pan que contenga leche, mantequilla o derivados lácteos, o que se contamine donde se elaboran otros productos con leche</li> <li>• Galletas</li> <li>• Pan de caja</li> <li>• Pan dulce</li> <li>• Pan para hamburguesa</li> <li>• Pan media noche</li> <li>• Pasteles y tartas (bizcocho, tortas o ponqué)</li> <li>• Cereales de caja que contengan leche</li> <li>• Pastas con productos lácteos añadidos</li> <li>• Maicena (leer etiquetas)</li> <li>• Tortillas de harina elaboradas con leche y sus derivados</li> </ul>
Cereales	<p>Cereales naturales sin contaminación con PLV (arroz, avena, maíz, trigo, centeno, amaranto, quinoa, etc.)          Harinas o pan de cualquier cereal que no contenga leche          Tortilla de maíz (arepa de maíz sin relleno)</p>	
Azúcares, mermelada, dulces, frutos secos	<p>Mermelada (jalea de frutas), miel, azúcar de mesa, frutos secos, cocoa (Leer etiquetas)</p>	<p>Caramelos          Chiclosos          Chocolate en polvo          Chocolates          Dulces de leche o de mantequilla          Edulcorantes con lactosa          Gomitas          Saborizantes de chocolate, vainilla, fresa          Turrón</p>
Sopas	<p>Sopas y caldos de carne y vegetales</p>	<p>Todas las sopas que contengan leche y que estén procesadas, incluyendo cremas</p>
Bebidas	<p>Agua e infusiones de té</p>	<p>Bebidas preparados con leche o lácteos, (Leer etiquetas)          Bebidas con probióticos</p>
Condimentos	<p>Sal, pimienta, mostaza, curry, hierbas aromáticas, especias, vinagre</p>	<p>Aderezos          Cátup (leer etiqueta)          Consomé de pollo en cubos o polvo          Mayonesa          Salsas con crema</p>
Purés	<p>Preparados en casa con frutas y verduras frescas y agua sin leche ni derivados.</p>	<p>Procesados, enriquecidos con leche y derivados.</p>
Misceláneos		<p>Kosher symbol D</p>

Adaptado de:

Milk allergy. 2012; [5 páginas]. Disponible en: URL: <http://www.allergyuk.org/milk-allergy/milk-allergy#cow-s-milk-free-diet>. Consultado Junio 2013.

Cows milk allergy- The Royal Children's Hospital Melbourne. 2013; [6 páginas].  
Disponible en: URL:  
<http://www.rch.org.au/uploadedFiles/Main/Content/allergy/Cows%20milk%20allergy.pdf>  
. Consultado Junio 2013.

Cow's milk and soya free diet- Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.  
2010; [6 páginas]. Disponible en: URL:  
[http://www.cuh.org.uk/resources/pdf/patient\\_information\\_leaflets/PIN2243\\_cow's\\_milk\\_and\\_soya\\_free\\_diet.pdf](http://www.cuh.org.uk/resources/pdf/patient_information_leaflets/PIN2243_cow's_milk_and_soya_free_diet.pdf). Consultado Junio 2013.

Dietary avoidance- cow's milk protein (dairy) allergy- Australasian Society of clinical immunology and allergy inc. 2013; [3 páginas]. Disponible en: URL:  
[http://www.allergy.org.au/images/stories/aer/infobulletins/diet/ASCI\\_A diet sheet Cows\\_milk\\_protein\\_dairy\\_2013.pdf](http://www.allergy.org.au/images/stories/aer/infobulletins/diet/ASCI_A diet sheet Cows_milk_protein_dairy_2013.pdf). Consultado Junio 2013.

Diet for Milk-Protein Allergy. Children's Healthcare of Atlanta. [3 páginas]. Disponible en: URL:  
<http://www.choa.org/menus/documents/wellness/teachingsheets/milkprofree.pdf>. Consultado Junio 2013.

Cow's Milk and Soy Free Diet- Women's & Children's Hospital. 2011; [16 páginas].  
Disponible en: URL:  
[http://www.wch.sa.gov.au/services/az/other/nutrition/documents/Cows\\_Milk\\_Soy\\_free.pdf](http://www.wch.sa.gov.au/services/az/other/nutrition/documents/Cows_Milk_Soy_free.pdf). Consultado Junio 2013.

Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. Arch Argent Pediatr 2009;107(5):459-470.

#### **Anexo 2. Ingestión Diaria Sugerida de calcio y vitamina D.**

<b>Ingestión Diaria Sugerida (IDS) promedio para la población mexicana</b>		
<b>Grupo de edad</b>	<b>Calcio (mg/día)</b>	<b>Vitamina D (UI/día)</b>
0 – 6 meses	200	400
6 – 12 meses	260	400
1 – 3 años	700	600
4 – 8 años	1000	600
9 – 13 años	1300	600
14 – 18 años	1300	600
>19 años	1000	600

Adaptado de: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.

Anexo 3. Alimentos ricos en calcio.

ALIMENTOS RICOS EN CALCIO	
Contenido en 100g de alimento	
Nombre del Alimento	Ca(mg)
<b>CEREALES</b>	
Alegría natural	247
Alegría tostada	292
Arroz precocido	858
Hojuelas de avena precocida	757
Tortilla de maíz amarillo	196
<b>LEGUMINOSAS</b>	
Frijol amarillo	347
Frijol azufrado	254
Frijol bayo gordo	200
Frijol blanco	185
Frijol garbancillo	300
Frijol negro	183
Frijol ojo de liebre	307
Frijol (promedio)	228
Frijol rosita	262
Soya	226
Soya (harina de) baja en grasa	263
Soya (harina de) desgrasada	241
<b>VERDURAS</b>	
Acelgas	105
Bledos	215
Cilantro	709
Chepil (chipilín)	368
Chile chipotle	255
Diente de león (hojas)	187
Epazote (paico)	284
Espinaca	210
Hojas de chaya (árbol espinaca)	324
Hojas de rábano	238
Malva	247
Papaloquelite (cilantro boliviano)	361
Tomiles (tomatitos)	386
Yerbamora	276
Yerbabuena	209
<b>FRUTAS</b>	
Cocoyol (nuez del Paraguay)	199
<b>ORIGEN ANIMAL</b>	
Acodles (langostas de río)	3250
Boquerón crudo	566
Charales frescos (pez pequeño seco)	2360
Charales secos	4005
Camarón seco salado	684
Huevo de Iguana	429
Huevo deshidratado	212

Pescado seco tipo charal	1840
Sardinas en aceite	303
Sardinas en tomate	449
<b>AZÚCARES Y MIELES</b>	
Chocolate en polvo con menos del 10% de proteínas	275
Chocolate en polvo con más del 10% de proteínas	576
Grenetina en polvo	453
Melaza (miel de caña)	380
<b>GRASAS</b>	
Ajonjolí	727
Almendras	497
Avellanas	254
Se consideraron alimentos como "Buena fuente..." si tienen cantidad mínima de Ca de 180mg/Eq. MCS Ana Bertha Pérez Lizaur NC, MC Berenice Palados González, Nut Ana Laura Castro Becerra	

**Anexo 4. Alimentos ricos en vitamina D.**

<b>PRINCIPALES FUENTES DE VITAMINA D</b>	
Nombre del Alimento	Vit D (UI)
<b>CEREALES</b>	
Arroz fortificado	88
<b>ORIGEN ANIMAL</b>	
Yema de huevo	21
Arenque cocido	162
Trucha cocida	210
Caballa cocida	81
Salmón del Atlántico cocido	246
Salmón chum enlatado	168
Salmón rosa enlatado	435
Salmón rojo enlatado	585
Sardinas del Atlántico enlatadas	70
Sardinas del Pacífico enlatadas	360
Atún enlatado light o blanco	44
Atún aleta amarilla	105
Atún Skipjack cocido	381
Atún aleta azul cocido	690
HealthLink BC	

**Anexo 5. Suplementos de Calcio y Vitamina D.**

<b>NOMBRE</b>	<b>INGREDIENTES</b>
<b>OSTEOMIN D®</b> (Carbonato de calcio/Vit. D3)	Por comprimido Carbonato de Ca..... 1389000 mg (500mg Ca elemental) Vit. D3 ..... 2000 mg (200UI)
<b>CALCIO/Vit.D3</b> Doshion Tabletas®	Por tableta Carbonato de calcio.... 1000mg (400mg Ca) Colecalciferol.....0.003 mg (120 UI)
<b>CITRACAL + D®</b>	Por tableta Citrato de calcio tetrahidratado.....1495mg (315mg Ca) Colecalciferol.....2 mg (200 UI)
<b>CALTRATE 600+M®</b>	Por tableta Carbonato de calcio..... 1667.67mg (600 mg Ca) Colecalciferol.....6.2mg (400 UI) Oxido de Mg.....85.71mg (48mg Mg) Oxido de Zn.....9.91 mg (7.5 mg Zn) Sulfato de Cu.....4.05mg (1mg Cu) Sulfato de Mg.....5.48mg (1.8 mg Mg)
<b>CALTRATE 600 + D®</b>	Por tableta Carbonato de calcio.....1666.7 (600 mg Ca) Colecalciferol.....6.2mg (400 UI Vit. D3)
<b>CALTRATE 600®</b>	Por tableta Carbonato de calcio.....1666.7 (600 mg Ca)
<b>POSTURE®</b> Calcio/Vitamina D	Por tableta Fosfato de calcio.....1610.811 (600 mg Ca) Colecalciferol .....1.250 mg (125 UI)
<b>CALCIO 600®</b>	Por tableta Carbonato de Calcio.....1500 mg (600 mg Ca)

## **Anexo 6. GL-APLV: GUÍA RÁPIDA**

### **Introducción**

En los últimos 20 años la alergia a los alimentos se ha incrementado por lo que representa un problema de salud pública en los países industrializados y con estilo de vida occidentalizado. La alergia alimentaria es la causa más común de anafilaxia en los servicios de urgencias en todas las edades y el número de hospitalizaciones se ha incrementado al triple en la década pasada.

La proteína de leche de vaca es el principal alérgeno y causa de alergia a alimentos en lactantes y preescolares. El diagnóstico y manejo oportuno son básicos para un buen pronóstico.

Los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la APLV pueden dividirse en mediados por IgE y no mediados por IgE.

La sospecha clínica de APLV es básica, sin embargo, muchas veces es subdiagnosticada y cuando se diagnostica se comenten errores en la toma de decisiones que impactan en la salud, economía y pronóstico.

### **Objetivo**

- Elaborar un documento capaz de apoyar de forma eficiente a médicos de primer contacto, especialistas, subespecialistas y nutriólogos en el diagnóstico y tratamiento de alergia a la proteína de la leche de vaca, así como establecer definiciones y términos que puedan ser aplicadas en toda Latinoamérica.
- Elaborar un algoritmo diagnóstico de APLV.

### **Justificación para el desarrollo de la GL-APLV**

La alergia a la proteína de la leche de vaca ha sido de gran controversia, por la dificultad que existe en el diagnóstico y la gran variedad de opciones de tratamiento.

El diagnóstico diferencial es amplio y la finalidad de esta guía radica en ofrecer al médico de primer contacto así como al especialista una herramienta diagnóstica práctica auxiliada con algoritmos que permita la toma de decisiones de forma eficaz y objetiva e implementar un tratamiento con el mayor grado de evidencia.

La GL-APLV se ha elaborado partiendo de las guías publicadas hasta este momento, realizando un análisis de la evidencia científica.

### **Desarrollo de la guía de APVL**

Este documento consta de las siguientes partes:

- I. Definiciones
- II. Epidemiología.
- III. Fisiopatología.
- IV. Manifestaciones clínicas
- V. Diagnóstico.
- VI. Tratamiento, prevención y pronóstico.

Todas las secciones se fundamentaron, tras un análisis detallado, riguroso y sistematizado de la evidencia científica publicada hasta julio de 2013. Para su desarrollo se contó con expertos en las áreas de pediatría general, gastroenterología, alergia, inmunología, neonatología, neumología, nutrición, metodología de la investigación, análisis de la evidencia.

## DEFINICIONES

### ALERGIA ALIMENTARIA

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa en la salud que resulta de una respuesta inmunológica específica y reproducible desencadenada por la exposición al alimento. La respuesta inmune puede ser mediada por inmunoglobulina (Ig) E, no mediada por IgE o mixta.

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

La alergia a las proteínas de la leche de vaca se define como una reacción adversa a la proteína de la leche de vaca mediada por una respuesta inmunológica específica.

### INTOLERANCIA ALIMENTARIA

La reacción adversa no inmunológica provocada por un alimento se denomina intolerancia alimentaria.

En algunos casos, las reacciones pueden imitar respuestas típicas de una respuesta inmunológica por lo que es importante mantener en mente estos componentes alimentarios o mecanismos cuando se evalúen reacciones adversas a alimentos. En muchas reacciones adversas a aditivos de alimentos, como los colorantes artificiales [por ejemplo amarillo 5 (tartrazina)] y varios conservadores (sulfitos), no existen mecanismos inmunológicos definidos.

### TOLERANCIA

El término tolerancia oral puede emplearse para describir el proceso desarrollado por las células T a través del cual todos los seres humanos alcanzan homeostasis inmunológica ante antígenos alimentarios. Cuando este proceso se altera, se presenta una respuesta inflamatoria contra el antígeno.

### OTRAS DEFINICIONES

Los **alimentos alergénicos** se definen como aquellos componentes específicos o alimentos, o bien ingredientes de alimentos (como proteínas o haptenos químicos) que son reconocidos por células inmunológicas y provocan reacciones inmunológicas específicas, resultando en síntomas característicos.

Se habla de **reacción cruzada** cuando un anticuerpo reacciona no solo al alérgeno original, sino también con un alérgeno similar.

**Anafilaxia inducida por alimentos:** es una reacción alérgica de inicio rápido que puede ocasionar la muerte. Es una reacción sistémica que se presenta en un lapso no mayor de 2 horas.

**Atopia:** Predisposición genética (tendencia familiar o personal) para sensibilizarse y producir IgE hacia un alérgeno.

**Sensibilización:** Inducción de una respuesta inmunológica específica hacia un antígeno.

**Sensibilización alérgica:** Producción de anticuerpos IgE específicos hacia un alérgeno o linfocitos con receptores específicos hacia un alérgeno.

Estas definiciones tienen un nivel de evidencia IV y V.



## **EPIDEMIOLOGÍA**

Durante el primer año de vida, la proteína de la leche de vaca (PLV) suele ser la primera proteína a la cual se enfrentan los niños alimentados con leche materna o con fórmula; constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de la vida y su prevalencia oscila en 2-7,5%. Esta prevalencia cae a <1% en niños de 6 años o más. La verdadera prevalencia de la alergia alimentaria ha sido difícil de establecer.

La información sobre la prevalencia de hipersensibilidad alimentaria en los países latinoamericanos es escasa. La frecuencia de alergia alimentaria reportada en Monterrey, México, fue de 2.7%, y el 51% de los pacientes menores de 5 años. Los alimentos alergénicos más frecuentes fueron lácteos, huevo, pescado, camarones, frijoles, soya, chile, mango, cacao y fresa. Los síntomas principales fueron cutáneos en 58%, seguidos de síntomas gastrointestinales y respiratorios. En un estudio más amplio de la prevalencia de enfermedades alérgicas en la Ciudad de México, la rinitis alérgica fue la más reportada (42.6%). Los factores de riesgo más importantes para enfermedad alérgica fueron historia familiar de atopia en parientes de primer y segundo grado, consumo temprano de leche de vaca, introducción temprana de cereal, huevo, carne, pescado y leguminosas.

En la tabla 2 se presentan diferentes prevalencias determinadas en dos estudios en México y en distintos países latinoamericanos para algunos alimentos.

### **Tendencias geográficas de la APLV**

Existe una escasez de estudios epidemiológicos, por lo que no se tiene información suficiente para argumentar la importancia relativa de la APLV en diferentes partes del mundo. La leche de vaca corresponde a menos de un tercio de los alimentos que pueden provocar alergia alimentaria entre los estudios significativos ( $p < 0.001$ ). Esto puede no ser cierto para otras partes del mundo, donde la prevalencia reflejará factores locales como exposición a alimentos, modo de preparación y actitudes culturales.

## **FISIOPATOLOGÍA ALERGIA A LAS PROTEÍNAS DE LA LECHE DE VACA**

Es cada vez más evidente que el tracto gastrointestinal no sólo cumple una función nutritiva, también es un órgano inmunológico que actúa por medio del tejido linfoide asociado al intestino (GALT), que consiste en una amplia red de células y productos celulares que interactúan con el ambiente externo y que nos protegen de la entrada de sustancias extrañas. Durante la vida de un individuo, interactúa con innumerables componentes, la mayoría de los cuales son proteínas de los alimentos, péptidos, y microorganismos. El sistema inmunológico gastrointestinal, por lo tanto, tiene la importante doble función de la selección de nutrientes esenciales para el crecimiento celular y de manera simultánea evitar reacciones inmunológicas indiscriminadas contra proteínas de los alimentos, lo que conduce a las manifestaciones de la alergia a los alimentos.

Esto requiere que el sistema inmune desarrolle tolerancia oral, un mecanismo por el cual "aprende" a no responder contra antígenos propios es decir, "reconoce" lo propio de lo extraño, monta una respuesta inflamatoria dirigida a agentes patógenos y así mismo regula dicha reacción para no causar daño al organismo. Para lograr este objetivo se han involucrado un proceso activo a lo largo de toda la vida del individuo, mediante mecanismos no inmunológicos como la barrera mucosa intestinal, motilidad gastrointestinal, secreción de moco, acidez gástrica y enzimas, así como mecanismos inmunológicos.

Para mantener la tolerancia oral, el tejido linfoide intestinal debe de montar una respuesta inmunológica equilibrada y ordenada, Las células son clave en el tipo de respuesta que se va a producir ya que en la tolerancia oral existe una inmunorregulación activa, mediante la conversión de linfocitos TH0 a Treg, los cuales permiten la expresión de citocinas como el TGF $\beta$  e IL-10, citocinas de gran importancia para el mantenimiento de la tolerancia oral.

Cuando se rompe esta homeostasis pueden presentarse patologías inflamatorias que afectan toda la economía del organismo como alergia a las proteínas de la leche de vaca. En el caso de la APLV existe una respuesta inflamatoria aumentada contra antígenos proteicos de la leche de vaca. La leche de vaca contiene más de 40 proteínas, de estas, aproximadamente 20 son potencialmente alergénicas y se distribuyen entre las fracciones del suero (alfa lactoalbumina y betalactoglobulina) y de caseína.

En la alergia a las proteínas de la leche de vaca se reconocen 2 grandes grupos de reacciones inmunológicas, las mediadas por IgE y las no mediadas por IgE. Además existen algunos autores que agregan un tercer grupo en el que se combinan ambos mecanismos.

En la Figura 2 se muestran los mecanismos reguladores de alergia.

Las reacciones mediadas por IgE se caracterizan por un inicio agudo, esto es, 1 a 2 horas posteriores al contacto con el alérgeno, y corresponden a reacciones de hipersensibilidad tipo 1 de acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs. Este tipo de reacción se debe al cambio del fenotipo de linfocitos T CD4+ TH0 (vírgenes) hacia linfocitos CD4+ TH2.

El mecanismo inmunológico preciso de la APLV no mediada por IgE permanece poco claro. Se han sugerido algunos mecanismos, incluyendo reacciones Th1, la formación de complejos inmunes que activan el complemento o la interacción célula T/mastocito/neurona que induce cambios funcionales en el músculo liso y la motilidad intestinal. Este mecanismo resulta en inflamación crónica celular (a nivel GI, cutáneo y respiratorio) y los síntomas de la APLV.

#### ***Papel de la microbiota en el desarrollo de la APLV***

Existe evidencia sobre la microbiota se encuentra alterada en pacientes con alergias en general. Se reconoce en la actualidad que la microbiota influye directamente sobre el GALT, propiciando respuestas relacionadas con la tolerancia intestinal.

Los probióticos, pueden inducir esta respuesta T reguladora, esto demostrado a través de estudios *in vitro* e *in vivo*. Algunas cepas de *Lactobacillus* permiten a las células presentadoras de antígenos la expresión de IL-10 y TGF  $\beta$ , lo que induce a las células Treg.

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE APLV**

Los signos y síntomas de la APLV pueden afectar diferentes órganos y sistemas, además de tener una presentación inmediata o tardía, dependiendo del mecanismo inmunológico involucrado.

#### **REACCIONES ALÉRGICAS INMEDIATAS**

Los pacientes con APLV pueden presentar eritema, angioedema, urticaria o vómito después de minutos de la ingesta de incluso cantidades mínimas de leche. Algunos niños pueden desarrollar urticaria después del contacto o asma después de inhalar el

vapor de leche en ebullición. De manera típica, habrá evidencia de sensibilización mediada por IgE (un prick test positivo o anticuerpo IgE específico para la leche).

### **I: Anafilaxia**

La manifestación más grave de APLV inmediata es la anafilaxia. Actualmente se define como "una reacción alérgica grave sistémica o generalizada". Los criterios diagnósticos incluyen inicio súbito, involucro de piel, mucosas o ambas, con al menos un síntoma respiratorio como disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, caída de la presión arterial, síntomas de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, etc), síntomas gastrointestinales (cólicos, vómitos) y choque. Esto aparece casi inmediatamente (dentro de minutos a 2 horas)

### **II: Reacciones gastrointestinales inmediatas**

#### **a. Síndrome de Alergia Oral**

En el síndrome de alergia oral los síntomas se presentan con mayor frecuencia después de la polinización y generalmente se asocia a la ingestión de frutas y verduras crudas. Las manifestaciones se localizan en boca y faringe con la presencia de prurito, enrojecimiento y edema a este nivel.

#### **b. Alergia Gastrointestinal Inmediata**

Se han descrito vómitos en niños después de tomar leche, de manera aislada o como parte de una reacción alérgica/anafiláctica. La diarrea se observa como uno de los síntomas retardados, pero también puede ser inmediata. Los síntomas gastrointestinales aislados mediados por IgE son raros en el primer mes de vida y después de 12 meses.

#### **c. APLV en síndrome de Intestino corto**

Se ha demostrado APLV en más de 50% de casos de niños con síndrome de intestino corto.

### **III: Reacciones respiratorias inmediatas**

Actualmente se ha observado un incremento en las manifestaciones respiratorias asociadas a alergia a la proteína de la leche de vaca en niños. Las manifestaciones respiratorias asociadas a la alergia a la proteína de la leche de vaca se pueden dividir en leve a moderadas (tos, sibilancias, rinoresaca, otitis) y graves (laringoedema agudo u obstrucción bronquial grave con dificultad respiratoria), o bien, de acuerdo al momento de presentación en inmediatas y tardías.

#### **a. Asma y Rinitis secundarias a la Ingesta de leche de vaca**

Aunque rara vez ocurren de manera aislada, los síntomas respiratorios son particularmente importantes para pacientes con APLV ya que se asocian con manifestaciones clínicas graves. Los niños con APLV que presentan dichos síntomas pueden desarrollar posteriormente alergia respiratoria.

#### **b. Asma y Rinitis secundarias a Inhalación de proteínas de leche**

En niños, la inhalación de vapor de leche hirviendo ha sido asociada con reacciones respiratorias graves.

### **IV: Reacciones cutáneas mediadas por IgE**

#### **a. Urticaria aguda o angioedema**

La mayoría de las reacciones anafilácticas a la leche de vaca incluyen urticaria. Un estudio epidemiológico de urticaria en niños reveló que la APLV es la principal etiología de la urticaria aguda en niños menores de 6 meses.

### **b. Urticaria por contacto**

Los patrones de reacción que pueden ocurrir tras el contacto con la leche van desde dermatitis por contacto irritativa a dermatitis por contacto alérgica.

### **V: Misceláneos**

Algunas alergias alimentarias, y particularmente APLV, han sido implicadas hipotéticamente en epilepsia, hipogammaglobulinemia transitoria en la infancia.

## **REACCIONES ALÉRGICAS DE APARICIÓN TARDÍA**

Los síntomas se desarrollan desde una hora hasta semanas después de la ingesta. Los síntomas más frecuentes son gastrointestinales o dermatológicos.

### **I: Dermatitis atópica (DA)**

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica y recurrente, caracterizada por una piel seca y un bajo umbral al prurito, que con frecuencia se asocia con sensibilización alérgica, incremento de IgE sérica e historia familiar de enfermedades atópicas. Se ha establecido que aproximadamente un tercio de los niños menores de 12 meses con dermatitis atópica de moderada a grave pueden tener una alergia alimentaria que empeore el eccema, el alimento más frecuentemente relacionado es la leche de vaca.

### **II: Síndromes Gastrointestinales**

Los niños con APLV pueden presentarse con vómito, diarrea crónica, malabsorción y falla para crecer. Además de las alergias mediadas por IgE bien reconocidas, existe una gran variedad de presentaciones más retardadas, las cuales se presentan con reflujo gastroesofágico, cólico, enteropatía, estreñimiento y disquezia, la mayoría de estos síndromes no son mediados por IgE y derivan de otras reacciones de hipersensibilidad.

#### **a. Espasmo cricofaríngeo**

Esta afección de la motilidad cricofaríngea resulta de la constricción asincrónica de los músculos faríngeos y/o del esfínter esofágico superior y se ha asociado a pacientes con APLV.

#### **b. Enfermedad por reflujo Gastroesofágico (ERGE)**

Se ha demostrado que casi 40% de los pacientes referidos para manejo especializado de ERGE tienen alergia a proteínas de leche de vaca.

#### **c. Hiperplasia foveolar idiopática focal**

Entidad caracterizada histológicamente por alargamiento de los pliegues gástricos o foveolares del antro distal y del píloro, que ocluyen de forma parcial o total el píloro, entre otras causas se ha relacionado a APLV.

#### **d. Esofagitis eosinofílica alérgica (EEo)**

La EEo es una condición inflamatoria crónica del esófago mediada inmunológicamente y acompañada de síntomas clínicos de disfunción esofágica que la pueden hacer indistinguible clínicamente de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se caracteriza clínicamente por disfagia, vómito, impactación de la comida, rechazo al alimento, dolor abdominal y pobre ganancia de peso. Característicamente tienen infiltración de eosinófilos en esófago (>15 por campo de alto poder), pobre respuesta a los IBPs y responden a la dieta de exclusión. Se ha descrito la asociación con otras enfermedades alérgicas hasta en 50% de los casos (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria) e historia familiar de alergia hasta en 60%.

#### **e. Enteropatías inducidas por proteínas alimentarias**

Dentro de este grupo se encuentran la gastroenteritis, enteropatía, enterocolitis y proctitis, todas inducidas por proteínas alimentarias. Dentro de las proteínas más alergénicas se encuentran la leche, el huevo, el trigo y la soya. Los signos y síntomas consisten en vómitos, diarrea, retraso del crecimiento, malabsorción, hipoalbuminemia, sangrado de tubo digestivo, anemia y signos clínicos de intolerancia a la lactosa secundaria, incluyendo excoriaciones perianales ocasionadas por evacuaciones ácidas. Los niños con proctocolitis alérgica debido a la proteína de leche de vaca son generalmente lactantes menores que se presentan con heces normales o diarrea leve y sangrado rectal de bajo grado, con un buen aspecto y con adecuado crecimiento. El sangrado se observa generalmente como heces que contienen moco y estrías de sangre. La mayoría de los niños con enteropatía inducida por leche responden al uso de fórmulas extensamente hidrolizadas, aunque un número significativo de niños requiere fórmula de aminoácidos.

#### **f. Estreñimiento**

Se ha reportado APLV en 70% de los niños con estreñimiento crónico. En los estudios de casos reportados, el mecanismo mediado por IgE predomina en la infancia, mientras que las reacciones no mediadas por IgE son comunes en adultos.

#### **g. Cólico del lactante**

Los paroxismos inexplicables de irritabilidad o llanto que persisten por más de 3 horas al día o más de 3 días por semana y por al menos 3 semanas se ha definido como cólico infantil. Algunos estudios han demostrado una alta prevalencia de cólico en niños con APLV y algunos niños con cólico, se han visto beneficiados mediante el tratamiento con fórmulas hipoalergénicas y de la eliminación de la leche de vaca en la dieta de la madre. Por lo tanto, en pacientes con cólico, puede ser útil una prueba de exclusión de proteína de leche de vaca.

#### **III: Enfermedad pulmonar crónica inducida por leche (Síndrome de Heiner)**

Síndrome poco frecuente, caracterizado por: infiltrado pulmonar recurrente asociado a tos crónica, fiebre recurrente, taquipnea, sibilancias, estertores, anemia por deficiencia de hierro, falla para crecer e historia familiar de alergia por ingesta de leche de vaca, en ocasiones puede ocurrir hemoptisis. Aunque es muy raro en la población pediátrica en general, este síndrome debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes pediátricos con patología pulmonar.

#### **IV: Misceláneos**

Se ha reportado una asociación entre APLV y dolor abdominal crónico más allá de la infancia. Los síndromes neurológicos, como TDAH se han reportado con alergia alimentaria, respiratoria y particularmente con eccema. Sin embargo estas asociaciones deben tomarse con reserva y requieren mayor evaluación.

En la Tabla 4 se resumen las manifestaciones inmediatas y tardías de la alergia alimentaria.

### **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA APLV**

#### **¿Cuál es el método diagnóstico considerado como el estándar de referencia para el diagnóstico de APLV?**

La prueba de reto oral alimentario (OFC por sus siglas en inglés) y el reto oral doble ciego controlado con placebo se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de alergias alimentarias capaz de minimizar diagnósticos falsos positivos. Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

### **¿Qué requiere un niño previo a la prueba de reto?**

La prueba de reto debe realizarse tras una DIETA DE ELIMINACIÓN. Buscando que el paciente se encuentre asintomático al momento de iniciar el reto debe prescribirse una dieta de eliminación en todos los niños en los que se sospeche APLV hasta que se complete el abordaje diagnóstico

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

Las madres que lacten deben seguir una dieta sin leche de vaca con suplementos de calcio (Ver anexos 1-5)

Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

En los niños que no reciban leche materna y en lactantes mayores debe prescribirse fórmula hidrolizado extenso o fórmula elemental. Si el paciente se encuentra con alimentación complementaria, debe retirarse la carne de res, derivados de la leche y alimentos preparados con leche (Ver anexo 1)

Nivel de evidencia 4, Grado de recomendación C

### **¿Qué es y cómo se realiza la prueba de reto?**

La prueba de reto oral con leche de vaca es una prueba diagnóstica in vivo para confirmar la sospecha de APLV, consiste en ofrecer cantidades estandarizadas de PLV con el paciente asintomático posterior a la dieta de eliminación.

Los OFC pueden realizarse de 3 maneras diferentes:

- Abierto, donde todos están al tanto que ese día se brinda leche al niño
- A un ciego, donde solo el especialista está al tanto del contenido.
- Doble ciego controlado con placebo, donde ni el especialista ni el niño ni los padres conocen cuándo se administrará la leche. Esta se considera el estándar de referencia.

### **¿Cuándo referir al especialista?**

- Paciente que presenta detención de crecimiento y desarrollo más síntomas gastrointestinales,
- Cuando no se presenta mejoría con la eliminación adecuada del alimento.
- Cuando el paciente ha presentado anafilaxia con la ingesta del alimento.
- Cuando además de la alergia a alimentos presenta asma.
- Cuando el paciente presenta dermatitis atópica grave.
- Cuando persiste la sospecha de alergia alimentaria por parte de los padres, con resultados negativos en la atención primaria.

Nivel de evidencia 5, Grado de recomendación D

## **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

Las pruebas de alergia se recomiendan para diagnóstico cuando:

- Se requiere determinar un alérgeno específico, para tratamiento y vigilancia.
- Se recomienda inmunoterapia específica

### **SKIN PRICK TEST (SPT)**

- Es una prueba cutánea mediada por IgE
- Se considera que el diámetro de la roncha debe ser mayor o igual a 3mm. 9
- La interpretación de la prueba debe ser muy cuidadosa en niños menores de 2 años.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

## **ESTUDIOS DE IGE ESPECÍFICA**

- Puede ser medido a cualquier edad
- Es la medida más útil in vitro y se utiliza un método tipo ELISA y proveen resultados cuantitativos.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

El diagnóstico de alergia puede requerir también el uso de procedimientos endoscópicos, la mayoría en el tracto GI, así como evaluación menos específica de inflamación.

### **ALGORITMO DIAGNÓSTICO**

**Considerando las condiciones generales de nuestro país y Latinoamérica, el grupo de trabajo propone el siguiente algoritmo como una guía sencilla para realizar el diagnóstico de APLV (ver figura 4).**

La sospecha diagnóstica siempre debe iniciar tras un buen interrogatorio de antecedentes y sintomatología (ver tabla 4), así como una completa exploración física. Posteriormente debe indicarse una **dieta de eliminación** como primer método diagnóstico. La eliminación dependerá del tipo de alimento que el niño este recibiendo, es decir:

-Paciente alimentado con leche humana: La madre deberá realizar una dieta de exclusión total de la proteína de leche y suplementación de calcio (ver anexo 1 y 5)

-Paciente alimentado con fórmula ó leche de vaca entera. En los niños menores de dos años de edad, se recomienda sustituir la leche por una fórmula extensamente hidrolizada o de aminoácidos. En los mayores de 2 años no es necesario sustituir la leche.

-En el caso de que el paciente se encuentre con alimentación complementaria o integrado a la dieta familiar, deberá vigilarse la eliminación de derivados de leche, alimentos preparados con leche y leche oculta en alimentos (ver anexo 1).

El tiempo de duración de la dieta de eliminación, dependerá del tipo de sintomatología, es decir, reacciones alérgicas inmediatas (aparecen minutos hasta 2 horas después de la ingesta) y reacciones alérgicas tardías (aparecen horas o días después de la ingesta). Por lo tanto se recomienda por lo menos 15 días de observación en la dieta de eliminación.

Una vez transcurrido el tiempo de observación tras la eliminación de la proteína de leche de vaca, debe evaluarse la presencia de síntomas:

En caso de no cursar con manifestaciones clínicas, puede valorarse interconsultar al gastroenterólogo o alergólogo para confirmar el diagnóstico con pruebas específicas; o bien, con el paciente asintomático se puede continuar con la dieta de eliminación como tratamiento. Cabe aclarar que en esta situación el diagnóstico de APLV es presuntivo y se puede hacer sobre- diagnóstico de la misma.

Cuando sí existan síntomas debe referirse al especialista para continuar el abordaje.

En este caso, el médico especialista deberá verificar si la dieta de eliminación es correcta y tiene buen apego.

Si la dieta de eliminación fue correcta, persisten los síntomas y el paciente se encuentra alimentado con leche humana, se debe valorar iniciar hidrolizado extenso de proteína de leche de vaca.

En caso de que el paciente se encuentre alimentado con hidrolizado extenso valorar el cambio a fórmula elemental (aminoácidos). Una vez realizado los cambios valorar nuevamente la presencia o no de síntomas tras esta nueva dieta de eliminación.

En caso de que la dieta no haya sido correcta o no se tenga un apego adecuado, se corregirá la dieta y se reforzará la importancia del buen apego a la misma vigilando la presencia o no de síntomas del paciente por un lapso de 15 días más, al final de los

cuales en caso de persistir los síntomas podrá valorarse el uso de una fórmula más especializada como se describió en el párrafo anterior.

Si a pesar de lo anterior el paciente continúa con síntomas, debe referirse al especialista correspondiente de acuerdo a las manifestaciones principales, por ejemplo, si el paciente continúa con tos valorar el envío al neumólogo ó alergólogo; si continua con reflujo valorar envío al gastroenterólogo, si mantiene lesiones en piel referir al dermatólogo, para valorar diagnósticos diferenciales.

En caso de que el paciente ya no tenga síntomas con la dieta de eliminación, deben realizarse pruebas específicas para confirmar el diagnóstico. El grupo de trabajo recomienda de manera inicial realizar una prueba cutánea *in vivo*, de preferencia PRICK test, considerando que esta prueba sólo será positiva en reacciones dependientes de IgE; la prueba de parche, podría ser útil en reacciones no mediadas por IgE, sin embargo, dado que no se encuentra estandarizada, su utilidad es limitada.

Si la prueba cutánea es positiva el diagnóstico de APLV se confirma y puede continuar el tratamiento. En caso de ser negativa, se recomienda realizar IgE sérica específica para proteína de leche de vaca; cuando esta es positiva (mayor de 0.35UI/l) se confirma el diagnóstico. En caso de ser negativa, realizar prueba de reto oral, al ser positiva se confirma el diagnóstico, en caso contrario debe realizarse diagnóstico diferencial.

Si bien la prueba de reto es el estándar de referencia para el diagnóstico de APLV, el doble ciego placebo controlado es difícil y poco práctico; por lo que los autores no la consideran como primer método diagnóstico para su confirmación.

## **EL TRATAMIENTO DE APLV**

El tratamiento de la alergia a proteína de leche de vaca es la eliminación de la proteína agresora.

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

**¿Cómo debe realizarse la dieta de eliminación tomando en cuenta la alimentación que recibe el paciente?**

**Niños alimentados con leche materna.**

La madre continuara lactando pero con una dieta de eliminación de proteína de leche de vaca (ver anexo 1) y consumir alimentos con alto contenido de calcio (ver anexo 3) y/o recibir suplementos de calcio (1000mg/día) y vitamina D para cumplir con los requerimientos necesarios (ver anexos 2,4 y 5).

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

**Niños alimentados con fórmula.**

El tratamiento es sustituir la fórmula que toman por una hipoalergénica. Las fórmulas hipoalergénicas recomendadas son las extensamente hidrolizadas de proteínas de suero y/o caseína, de arroz o a base de aminoácidos. Una fórmula extensamente hidrolizada se define como una fórmula que contiene más del 85% de los péptidos que la conforman con peso molecular menor de 1500 D. Las fórmulas de arroz hidrolizado han mostrado utilidad en el tratamiento de APLV, sin embargo el número de estudios en la actualidad son escasos para aportar una recomendación con nivel de evidencia alto.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

El grupo de trabajo no recomienda fórmula parcialmente hidrolizada ni la leche de otros mamíferos en el tratamiento de APLV. En cuanto a la fórmula de soya el grupo



de trabajo no la recomienda, sin embargo debe señalarse que las guías para diagnóstico y tratamiento de APLV de ESPGHAN consideran que puede ser utilizada en niños con APLV mayores de 6 meses en quienes el hidrolizado extenso no fue aceptado o tolerado, cuando no existe la posibilidad económica de comprar la fórmula hipoalérgica o si existen preferencias fuertes de los padres (por ejemplo, dieta vegetariana).

#### **Niños con alimentación mixta**

En estos niños debe retirarse la proteína de leche de vaca tanto de la leche humana como de la fórmula que toman, así como de la dieta (ver anexo 1). En niños mayores de 2 años no es necesario reemplazar la leche ni sus derivados. Debe asegurarse una dieta que mantenga los requerimientos de calcio o bien suplementarse (Ver anexos 2 y 5).

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

#### **¿Cuándo iniciar la alimentación complementaria en niños con APLV?**

Se debe iniciar la alimentación complementaria idealmente a los 6 meses de edad y no antes de los 4 meses (17 semanas).

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

#### **¿Cómo debe iniciarse la alimentación complementaria en niños con APLV?**

En los lactantes con APLV alimentados exclusivamente con leche materna o con fórmula hipoalérgica, deberán introducirse alimentos sólidos libres de PLV, uno por uno por varios días, en pequeñas cantidades, de preferencia mientras la madre está aún amamantando, idealmente a los 6 meses de edad, pero no antes de los 4 meses de edad hasta que un reto oral supervisado por el especialista demuestre desarrollo de tolerancia a las PLV.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

#### **¿Cómo leer una etiqueta para una dieta libre de proteínas de la leche de vaca?**

Las etiquetas que informan y contienen la leyenda "pueden contener", así como los alimentos que en su contenido nutricional refieran "trazas" o ingredientes con proteína de leche tales como caseína, suero, lactosa, crema, sólidos no grasos de la leche, entre otros se tendrán que ser eliminadas de la dieta del paciente

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

#### **¿Cuáles son las preocupaciones nutricionales específicas con respecto a los lactantes con APLV alimentados con leche materna y cómo deben abordarse?**

Las madres que amamantan a sus hijos y eliminan el consumo de leche de sus dietas, deben consumir un suplemento de calcio de 1000 mg/día y alimentos con alto contenido de calcio (ver anexos 3-5). Los lactantes alimentados al seno materno comiencen suplementación con vitamina D desde los seis meses de edad o desde un mes de edad si la madre no tomó vitamina D durante el embarazo.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

#### **¿Cuál es la duración de la dieta de eliminación como tratamiento?**

El grupo de trabajo consideró que la dieta de eliminación debe mantenerse 12 meses para APLV no mediada por IgE y hasta 18 meses para APLV mediada por IgE.

Nivel de evidencia 5 Grado de recomendación D

### **TRATAMIENTO DE SITUACIONES ESPECÍFICAS EN LA APLV**

#### **Tratamiento de Patologías Gastrointestinales.**

Los pacientes con APLV pueden presentarse con manifestaciones de RGE por lo que esta indicado el uso de IBP a razón de 1 a 3 mg/kg/día y en caso de disritmias gastrointestinales puede ser útil el uso de procinéticos como cisaprida a dosis de 0.2 a

0.3 mg/kg/día dividido en 3 dosis administrado 15- 20 minutos antes de las tomas, la cual puede utilizarse de forma segura en niños sin cardiopatía.

Nivel de evidencia 4 Grado de recomendación C

### **NUEVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO**

Dentro de las nuevas tendencias para el tratamiento de APLV se encuentra la desensibilización e inducción a la tolerancia con inmunoterapia oral, sin embargo los estudios aún no son concluyentes. Así mismo, los estudios realizados hasta el momento con pre y probióticos muestran una tendencia a favorecer la respuesta inmunológica y tolerancia del paciente con APLV, sin embargo los resultados de estos efectos están asociados entre otras cosas al tipo específico de especie, género, dosis y tiempo de administración de los mismos, por lo que se requieren estudios de alta calidad metodológica para demostrarlo.

### **PREVENCIÓN DE APLV**

#### **PREVENCIÓN PRIMARIA**

Se aplica a niños sanos con el objetivo de prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas en niños con alto riesgo de desarrollo de alergia, que son aquellos que tienen predisposición atópica. Las medidas que se deben de aplicar en la prevención primaria son:

Niño con antecedentes heredofamiliares en primer grado de alergia:

1. La eliminación de alimentos alergénicos durante la gestación, no ha mostrado ningún efecto sobre la prevención.
2. Alimentación exclusiva al pecho materno exclusivo cuando menos cuatro meses y ser continuado hasta el sexto mes de vida como clave para la prevención de alergia.
3. Alimentación complementaria después de los 6 meses de vida
4. No existe suficiente evidencia para que en caso de no poder alimentar al pecho materno se utilice fórmula parcialmente hidrolizada o hidrolizado extenso sin embargo los estudios actuales tienden a recomendar más el hidrolizado extenso de PLV.
5. Los efectos de los probióticos y prebióticos, hasta el momento no tienen un rol establecido en la prevención de la alergia.
6. Hasta el momento no hay suficiente evidencia convincente del uso de las fórmulas de soya para prevenir alergias.

#### **PREVENCIÓN SECUNDARIA**

Se aplica a niños que ya presentan la enfermedad en los que se busca prevenir síntomas y progresión posterior. El tratamiento para pacientes con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche es el uso de fórmulas hipoalérgicas. Los pacientes con alergia alimentaria no deben recibir leche procedente de otros mamíferos, ya que existe reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca y la de otros mamíferos.

#### **PREVENCIÓN TERCIARIA**

Se aplica a pacientes crónicos con el fin de prevenir el progreso y deterioro de su enfermedad

#### **PRONÓSTICO**

Los síntomas de APLV se observan durante los dos primeros meses de vida, sin embargo la prevalencia de APLV se incrementa durante los primeros 12 meses de vida y tiende a disminuir con la edad.

Los síntomas clínicos de APLV siguen un patrón relacionado a la edad y los niños alérgicos a la leche de vaca frecuentemente desarrollan un patrón evolutivo de

síntomas alérgicos, llamada "marcha atópica". Esta secuencia típica inicia con la sensibilización temprana a alérgenos alimentarios y progresa a dermatitis atópica y puede continuar a sensibilización a alérgenos inhalados y asma. En la mayoría de los casos (80%), se alcanza la tolerancia dentro de los 3 a 4 años, pero los resultados varían de acuerdo a el método de seguimiento.