

Pautas de la Organización Mundial sobre Alergia [World Allergy Organization] (WAO) “Organización Mundial sobre Alergia” para el [Diagnostic and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy] (DRACMA) “Diagnóstico y Fundamento de la Acción Contra la Alergia a la Leche de Vaca”

Alessandro Fiocchi, (Chair), Jan Brozek, Holger Schünemann, (Chair), Sami L. Bahna, Andrea von Berg, Kirsten Beyer, Martin Bozzola, Julia Bradsher, Enrico Compalati, Motohiro Ebisawa, Maria Antonieta Guzmán, Haiqi Li, Ralf G. Heine, Paul Keith, Gideon Lack, Massimo Landi, Alberto Martelli, Fabienne Rancé, Hugh Sampson, Airton Stein, Luigi Terracciano y Stefan Vieths.

Palabras clave: alergia por leche de vaca; provocación alimentaria oral; epidemiología; “DADCPC” [Desafío con Alimentos Doble Ciego Placebo Controlado]; fórmula de aminoácidos; fórmula de la leche hidrolizada; fórmula del arroz hidrolizado; fórmula de la soja hidrolizada; testificación cutánea; IgE específica; OIT; Inmunoterapia Oral y Sublingual; GRADE.

Correspondencia a: Alessandro Fiocchi, MD, Paediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

E-mail: allerg@tin.it.

El presente suplemento está conjuntamente publicado como un artículo en la edición de abril de 2010 de la Revista de la Organización Mundial de la Alergia. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna S, von Berg A et. al. Pautas de la Organización Mundial sobre Alergia (WAO) para el “Diagnóstico y Fundamento de la Acción contra la Alergia a la Leche de Vaca (DRACMA). *World Allergy Organization Journal* 2010; 3 (4): 57–161.

Autoría:

Alessandro Fiocchi, MD, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy. Holger J. Schünemann, MD,^a Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics,

Master University Health Sciences Centre, 1200 Main Street West, Hamilton, ON L8N 3Z5, Canada.

Sami L. Bahna, MD, Pediatrics & Medicine, Allergy & Immunology, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, LA 71130.

Andrea Von Berg, MD, Research Institute, Children's department, Marien-Hospital, Wesel, Germany.

Kirsten Beyer, MD, Charité Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Germany.

Martin Bozzola, MD, Department of Pediatrics, British Hospital-Perdriel 74-CABA-Buenos Aires, Argentina.

Julia Bradsher, PhD, Food Allergy & Anaphylaxis Network, 11781 Lee Jackson Highway, Suite 160, Fairfax, VA 22033.

Jan Brozek, MD,^a Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, Master University Health Sciences Centre, 1200 Main Street West, Hamilton, ON L8N3Z5, Canada.

Enrico Compalati, MD,^a Allergy & Respiratory Diseases Clinic, Department of Internal Medicine, University of Genoa, 16132, Genoa, Italy.

Motohiro Ebisawa, MD, Department of Allergy, Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagamihara National Hospital, Kanagawa 228-8522, Japan.

Maria Antonieta Guzmán, MD, Immunology and Allergy Division, Clinical Hospital University of Chile, Santiago, Chile. Santos Dumont 999.

Haiqi Li, MD, Professor of Pediatric Division, Department of Primary Child Care, Children's Hospital, Chongqing Medical University, China, 400014.

Ralf G. Heine, MD, FRACP, Department of Allergy & Immunology, Royal Children's Hospital, University of Melbourne, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australia.

Paul Keith, MD, Allergy and Clinical Immunology Division, Department of Medicine, Master University, Hamilton, Ontario, Canada.

Gideon Lack, MD, King's College London, Asthma-UK Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, Department of Pediatric Allergy, St Thomas' Hospital, London SE1 7EH, United Kingdom.

Massimo Landi, MD, National Pediatric Healthcare System, Italian Federation of Pediatric Medicine, Territorial Pediatric Primary Care Group, Turin, Italy.

Alberto Martelli, MD, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Fabienne Rancé, MD, Allergologie, Hôpital des Enfants, Pôle Médicochirurgical de Pédiatrie, 330 av. de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse CEDEX, France.

Hugh Sampson, MD, Jaffe Food Allergy Institute, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, NY 10029-6574.

Airton Stein, MD, Conceicao Hospital, Porto Alegre, Brazil.

Luigi Terracciano, MD,^a Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Stefan Vieths, MD, Division of Allergology, Paul-Ehrlich-Institut, Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, d-63225 Langen, Germany.

^aMiembro del Grupo de Trabajo (GRADE) de los Grados de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación.

Panel de Revisión

Amal Assa'ad, MD, Division of Allergy and Immunology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA.

Carlos Baena-Cagnani, MD, LIBRA foundation Argentina, Division of Immunology and Respiratory Medicine, Department of Pediatric, Infantile Hospital Cordoba, Santa Rosa 381, 5000 Cordoba, Argentina.

GR Bouygue, MSc, Pediatric Division, Department of Child and Maternal Medicine, University of Milan Medical School at the Melloni Hospital, Milan 20129, Italy.

Walter Canonica, MD, Allergy & Respiratory Diseases Clinic, Department of Internal Medicine. University of Genoa, 16132, Genoa, Italy.

Christophe Dupont, MD, Service de gastroentérologie et nutrition, Hôpital Saint Vincent de Paul, 82, avenue Denfert-Rochereau, 75674, Paris CEDEX 14, France.

Yehia El-Gamal, MD, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt.

Matthew Fenton, MD, Asthma, Allergy and Inflammation Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, 6610 Rockledge Dr., Bethesda, MD 20892.

Rosa Elena Huerta Hernández, MD, Pediatric Allergy Clinic, Mexico City, Mexico.

Manuel Martin-Esteban, MD, Allergy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

Anna Nowak-Wegrzyn, MD, Jaffe Food Allergy Institute, Mount Sinai School of Medicine, One Gustave L. Levy Place, NY 10029-6574.

Ruby Pawankar, MD, Department of Otolaryngology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Tokyo, 113 Japan.

Susan Prescott, MD, School of Pediatrics and Child Health, University of Western Australia, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Australia.

Patrizia Restani, PhD, Department of Pharmacological Sciences, Università degli Studi di Milano.

Teresita Sarratud, MD, Department of Pediatrics, University of Carabobo Medical School at the Carabobo Hospital, Valencia, Venezuela.

Aline Sprickelmann, MD, Department of Pediatric Respiratory Medicine and Allergy, Emma Children's Hospital Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands.

Secciones

1: Introducción	4
2: Metodología	5
3: Epidemiología de la "APLV" [Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca]	10
4: Alergenos de la leche de vaca	23
5: Mecanismos inmunológicos de la alergia a la leche de vaca	37
6: Historia clínica y síntomas de la APLV	50
7: El diagnóstico de la APLV de acuerdo con las pautas anteriores	73
8: La dieta de eliminación en la mejoría de la APLV	81
9: Pautas para el diagnóstico de la APLV	83
10: Procedimientos de provocación oral alimentaria para el diagnóstico de la APLV	113
11. Historia natural de la APLV	133
12: Tratamiento de la APLV de acuerdo con los lineamientos precedentes	142
13: ¿Cuándo se pueden eliminar las proteínas de la leche de la dieta sin sustituir la leche de vaca?	151
14: Lineamientos para la elección de una fórmula de reemplazo	158
15: Leches de diferentes animales para la sustitución de la leche de vaca	170
16: Consideraciones nutricionales en el tratamiento de la APLV	180
17: Elección de la fórmula de sustitución adecuada en diferentes presentaciones	188
19: Necesidades insatisfechas, recomendaciones para la investigación, implementación del DRACMA	193
Agradecimientos	¡Error! Marcador no definido.
Apéndice 1. Alergia a la leche vacuna: Algoritmos de búsqueda en la literatura	199
Apéndice 2: Perfiles de evidencia: Diagnóstico de la APLV	218
Apéndice 3: Perfiles de evidencia: Tratamiento de la APLV	228
Apéndice 4: Perfiles de evidencia: OIT para el tratamiento de la APLV	246

Sección 1: Introducción

Las sociedades sobre alergia e inmunología clínica han editado pautas para el manejo de la alergia alimentaria.^{1,2} En la actualidad, las pautas se consideran como instrumentos de investigación que pueden traducirse, diseñados para proveer parámetros nuevos para una buena práctica y la obtención de evidencia de cabecera para que los médicos clínicos utilicen en un contexto de aprendizaje interactivo con sus comunidades científicas nacionales o internacionales. En el manejo de la alergia a la leche de vaca (APLV), tanto el diagnóstico como el tratamiento se beneficiaron de una reevaluación de la literatura más reciente, dado que las pautas “actuales” resumen los logros de la década anterior, abordan principalmente la prevención (3–6), no siempre están de acuerdo con la recomendaciones y se remontan al comienzo de siglo (7,8). En 2008, el Comité Especial sobre Alergia Alimentaria de la Organización Mundial sobre Alergia (WAO) identificó a la APLV como un área en la que se requiere un abordaje racional, informado mediante el consenso logrado a través de una revisión de expertos sobre la evidencia clínica disponible, para lograr avances contra un oneroso problema de salud pública mundial. Es en este contexto que las Pautas de Acción para el Diagnóstico y Fundamento Racional Contra la Alergia a la Leche de Vaca (DRACMA) de la WAO se planificaron para proveer a los médicos dondequiera que se encuentren de una herramienta de manejo para enfrentar a la APLV desde el momento en que se sospecha hasta el tratamiento a Administrar. Se convocó (y se designó en función de su especialidad), tanto en el panel de DRACMA o como revisores que no forman parte de la comisión, a alergistas, pediatras (alergistas y clínicos), gastroenterólogos, dermatólogos, epidemiólogos, expertos en metodología, nutricionistas, bromatólogos y representantes de las organizaciones de pacientes alérgicos. En última instancia, DRACMA está dedicada a nuestros pacientes, en especial los más jóvenes, cuya carga de dificultades esperamos poder aliviar a través de un esfuerzo continuo y colectivo de debate más interactivo y aprendizaje integrado.

Definiciones

Las reacciones Adversas luego de la ingestión de leche de vaca pueden ocurrir a cualquier edad desde el nacimiento y aun entre neonatos alimentados exclusivamente con leche materna, pero no todas esas reacciones son de naturaleza alérgica. En Europa se editó una revisión de la nomenclatura sobre alergia en el año 2001 (9) que luego fue aprobada por la WAO (10) en virtud de la excesivamente utilizada definición de “hipersensibilidad a la leche,” a fin de abarcar a la hipersensibilidad de tipo no alérgica (tradicionalmente llamada “intolerancia a la leche de vaca”) e

hipersensibilidad alérgica a la leche (o “alergia a la leche de vaca”). Esta última definición requiere de la activación de un mecanismo inmunitario subyacente para ser correcta. En DRACMA, el término “alergia” cumple con la definición de la WAO (“*la alergia es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunitarios específicos*”). En la mayoría de los niños con APLV, la afección puede estar mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y se cree que se manifiesta como una expresión fenotípica de atopia, junto con (o en ausencia de) dermatitis atópica, rinitis alérgica y/o asma. Sin embargo, un subconjunto de pacientes padecen de alergia no mediada por IgE (probablemente mediada por células) y que se presenta en mayor medida con síntomas gastrointestinales como reacción a la ingestión de leche de vaca.

Referencias de la Sección 1

1. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *An Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(Suppl 2):S1–S68.
2. Mukoyama T, Nishima S, Arita M, Ito S, Urisu A, et al. Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan. *Allergol Int.* 2007; 56: 349–361.
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. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, 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: 291–307.
5. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 103–11.
6. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst 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: 196–205.
7. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 80–84.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulae. *Pediatrics.* 2000; 106: 346–349.
9. Johansson SG, Hourihane Jo, Bousquet J. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001; 56: 813–824.
10. Johansson SG, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832–836.

Sección 2: Metodología

El resumen de las pautas de consenso fue el resultado de la opinión considerada de todo el panel. Las partes narrativas, es decir, las secciones 1-8, 9-13, 15-17 y 19 incluyeron la literatura relevante sobre la APLV buscada utilizando los algoritmos

informados en el Apéndice 1. Para esas secciones, el peso relativo de las sugerencias que se conservaron a los efectos de DRACMA refleja la opinión del panel de expertos. Estas secciones pueden contener indicaciones generales, pero no recomendaciones basadas en la evidencia. El consenso sobre dichas indicaciones fue expresado por los panelistas utilizando un listado de control con ítems sobre las preguntas clínicas consideradas como relevantes luego de analizar la literatura. Los integrantes del panel decidieron utilizar una metodología de GRADE para definir algunos interrogantes sobre tratamientos y diagnóstico. DRACMA trabajó con los miembros de GRADE de este panel acerca de los interrogantes clínicos y su alcance luego de varias etapas de ajuste. Los panelistas de GRADE realizaron una búsqueda independiente de la literatura relevante para las secciones 9, 14, 18. Los análisis fueron independientes de los de otros listados del panel. Para la formulación de preguntas, los miembros del panel de pautas calificaron explícitamente la importancia de todos los resultados en una escala de 1-9, en la cual el extremo superior de la escala (7-9) identifica los resultados de importancia crítica para tomar decisiones, las clasificaciones de 4-6 representan resultados que son importantes pero no críticos y las clasificaciones de 1-3 son ítem de importancia limitada. Se prepararon resúmenes de evidencia siguiendo el abordaje del Grupo de Trabajo de GRADE (1-6) sobre la base de revisiones sistemáticas realizadas por un equipo independiente de los miembros del Grupo de Trabajo de GRADE (JLB y HJS avalados por 5 investigadores asociados). El abordaje de GRADE sugiere que antes de calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de cada recomendación, quienes desarrollan las pautas deben primero identificar una buena revisión sistemática reciente de la evidencia apropiada que responda a los interrogantes clínicos relevantes o realizar una cuando no se dispone de ninguna revisión. Esto debe realizarse preparando un resumen transparente de la evidencia, tal como la creación de perfiles de evidencia GRADE, en los cuales el panel de elaboración de pautas basarán sus juicios (7). Hemos preparados 3 revisiones sistemáticas que hacen referencia a los interrogantes clínicos que abarcan las pautas (sobre el diagnóstico, el uso de fórmula y la inmunoterapia de la APLV). Hemos buscado en MEDLINE, EMBASE, y la Biblioteca Cochrane (incluyendo al Registro Central de Cochrane de Ensayos Controlados, DARE, NHS EED) para estudios relevantes. Incluimos estudios publicados hasta septiembre de 2009. Desarrollamos perfiles de evidencia GRADE (resumen de tablas de hallazgos) para los interrogantes clínicos sobre la base de revisiones sistemáticas. Los resúmenes de evidencia fueron revisados por los miembros del panel y se incorporaron correcciones y comentarios. Hemos evaluado la calidad de la evidencia según la metodología descrita por el sistema GRADE (1-3, 8). En este sistema, la calidad de la evidencia de apoyo se

evalúa sobre la base de criterios metodológicos explícitos y se clasifica como “elevada”, “moderada,” “baja” o “muy baja.” El panel de elaboración de pautas de DRACMA revisó los resúmenes de evidencia y las pautas preliminares y recomendaciones efectuadas. Llegamos a un consenso sobre todas las recomendaciones. La formulación de las recomendaciones incluyó una consideración explícita de la calidad de la evidencia, beneficios, daños, carga, costo y valores y preferencias descritos como los “Valores y preferencias subyacentes” o en las secciones de “Comentarios” de cada recomendación tal como se esbozó antes (9).

Las declaraciones sobre los valores y preferencias subyacentes son partes integrales de las recomendaciones y sirven para facilitar una interpretación exacta de las mismas. Estas no se pueden omitir cuando citan o traducen las pautas DRACMA. En el presente documento, la expresión “valores y preferencias” se refiere al peso relativo que uno le atribuye a beneficios, daños, cargas y costos particulares para determinar su equilibrio. Hemos utilizado la base de decisión descrita antes para determinar la fuerza de las recomendaciones (1,10).

El panel contó con escasa información sobre los costos de diagnóstico y tratamiento de la alergia a la leche de vaca mediada por IgE por lo cual es muy probable que dicha información varíe de manera considerable en las distintas áreas geográficas y jurisdicciones. Por lo tanto, el costo desempeña un papel limitado en estas recomendaciones. Sin embargo, cuando consideramos el costo y gasto de recursos, utilizamos la perspectiva del sistema sanitario (11). Para pacientes individuales, los costos pueden no representar un problema si el servicio o la estrategia de tratamiento se proveen a un precio reducido o en forma gratuita. Los médicos clínicos y sus pacientes deben considerar las implicancias del uso de sus recursos a nivel local cuando interpreten esas recomendaciones. Luego del abordaje GRADE, clasificamos las recomendaciones en estas pautas como “fuertes” o “condicionales” (también conocidas como débiles) /débiles. La fuerza de las recomendaciones depende de un equilibrio entre todos los efectos deseables e indeseables de una intervención (es decir, beneficio clínico), calidad de la evidencia disponible, valores y preferencias y costo (utilización de recursos) (1). En general, a mayor calidad de la evidencia de respaldo, mayor es la probabilidad de que la recomendación sea fuerte. Las recomendaciones fuertes basadas en una calidad baja o muy baja de la evidencia son infrecuentes, pero posibles (12).

Para las recomendaciones fuertes utilizamos palabras como “recomendamos” y para las recomendaciones condicionales, decimos “sugerimos.” Ofrecemos la interpretación sugerida de recomendaciones “fuertes” y “débiles” en la Tabla 2-1. Es

esencial comprender la interpretación de estas 2 calificaciones (fuerte o condicional) de la fuerza de las recomendaciones para poder tomar una decisión clínica.

Tabla 2-1. Interpretación de las Recomendaciones "Fuerte" y "Débil"

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación Débil
Para pacientes	La mayoría de los individuos en esta situación aceptarían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción lo rechazaría. No es probable que se necesite de asistencias formales para la toma de decisiones a fin de colaborar con los individuos a que tomen decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	La mayoría de los individuos en esta situación aceptaría el curso de acción sugerido, pero muchos lo rechazarían.
Para clínicos	La mayoría de los individuos recibirían la intervención. La Adhesión a esta recomendación según la pauta podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño.	Reconocer que distintas elecciones serán apropiadas para pacientes individuales y de que usted debe ayudar a cada paciente a alcanzar una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias. Las asistencias en la toma de decisiones pueden ser útiles para ayudar a los individuos a que tomen decisiones coherentes con sus valores y preferencias.
Para los que elaboran políticas	La recomendación puede Adaptarse como una política en la mayoría de las situaciones.	La elaboración de políticas requerirá de importantes debates y de la participación de varios accionistas.

Cómo utilizar estas recomendaciones

Las pautas de DRACMA no están destinadas a imponer un estándar de cuidados para países y jurisdicciones individuales. Dichas pautas deben, como en cualquier caso similar, aportar una base para la toma racional de decisiones para los médicos clínicos y sus pacientes sobre el manejo de la alergia a la leche de vaca. Los médicos clínicos, los pacientes, terceros responsables de los pagos, comités de revisión institucionales, otros accionistas o los comités de los tribunales nunca deben ver estas recomendaciones como mandatos. Las recomendaciones fuertes basadas en evidencia de alta calidad se aplicarán a la mayoría de los pacientes para quienes

están hechas estas recomendaciones, pero puede que las mismas no se apliquen a todos los pacientes en todas las circunstancias. Ninguna recomendación puede tener en cuenta todas las características exclusivas y, a menudo imperiosas, de las circunstancias clínicas individuales. Por consiguiente, nadie a quien se le encomienda evaluar las acciones de los médicos clínicos debería tratar de aplicar las recomendaciones de las pautas de DRACMA de memoria o en forma generalizada.

Referencias de la Sección 2

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schunemann HJ. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 1049–1051.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008; 336: 995–998.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924–926.
4. Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst*. 2006; 4: 21.
5. Schünemann HJ, Oxman AD, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 6. Determining which outcomes are important. *Health Res Policy Syst*. 2006; 4: 18.
6. World Health Organization. Global Programme on Evidence for Health Policy. Guidelines for WHO Guidelines. EIP/GPE/EQC/2003.1. Geneva, 2003.
7. Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, Vist GE, Bellamy R, et al. Transparent development of the WHO rapid Advice guidelines. *PLoS Med*. 2007; 4: e119.
8. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 336: 1106–1110.
9. Schünemann HJ, Munger H, Brower S, O'Donnell M, Crowther M, Cook D, Guyatt G. Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 174S–178S.
10. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 605–614.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 1170–1173.
12. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Rasi G, et al. Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy*. 2008; 63: 38–46.

Sección 3: Epidemiología de la APLV

Reseña General

No se dispone de sondeos de población ni de tendencias geográficas en alergia a alimentos en Adultos o niños (aunque la situación difiere en el asma y la rinitis pediátrica) y esta necesidad insatisfecha se percibe de modo particular para la APLV.

La *percepción* de la alergia a la leche es mucho más frecuente que la APLV *confirmada*. Los informes de pacientes con APLV varían entre 1 y 17,5%, 1 y 13,5%, y 1 a 4% en niños en edad preescolar, niños de 5 a 16 años y Adultos respectivamente. La prevalencia puntual de “priming” de la IgE específica contra la leche de vaca disminuyó progresivamente desde casi un 4% a los 2 años a menos del 1% a los 10 años de edad en el Estudio Multicéntrico Alemán. Los datos más confiables en epidemiología son los provenientes de las cohortes de nacimiento que están libres de los desvíos por selección. Hay 5 de tales estudios de provocación confirmados. La prevalencia de APLV durante la infancia varió de 1,9% en un estudio Finlandés, 2,16% En la Isla de Wight, 2,22% en un estudio de Dinamarca, 2,24% en los Países Bajos y hasta 4,9% en Noruega. Los pacientes con APLV desarrollaron síntomas gastrointestinales en 32 a 60% de los casos, síntomas en la piel en 5 a 90% y anafilaxia en 0,8 a 9% de los casos. Esta frecuencia de la anafilaxia es la principal inquietud señalada en muchos estudios de APLV. En una revisión, a casi un tercio de los niños con dermatitis atópica (DA) se les diagnosticó APLV luego de Administrar una dieta de eliminación y de una provocación alimentaria oral, y casi el 40 a 50% de los niños menores de un año con APLV también tuvieron DA. Por último, desconociéndose la población real y las tendencias geográficas, los alergistas necesitan en primer término sondeos epidemiológicos más detallados realizados a escala global. Uno de dichos estudios epidemiológicos a gran escala financiado por la Comisión Europea está en curso y apunta proporcionar los primeros datos de prevalencia respecto de la sospecha de APLV, “priming” a la leche de vaca y diagnóstico confirmado mediante provocación oral alimentaria en 10 cohortes de nacimiento en Europa.

Introducción

Se calcula que alrededor de 11–26 millones de personas de la población europea sufren de alergia alimentaria (1). Si esta prevalencia fuera constante en todo el mundo y se proyectara a los 6.659.040.000 de personas que conforman la población mundial (2), se traduce en 220–520 millones de personas y representa un problema sanitario global de gran importancia. Aunque hay sondeos en la historia natural y tendencias de prevalencia para los síntomas del asma, rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en la niñez (3), no contamos con un estudio que evalúe la prevalencia de la alergia alimentaria y sus tendencias con el paso del tiempo. El problema es complicado por el hecho de que la alergia alimentaria que se percibe (es decir, la sensación que uno mismo informa de que un alimento en particular influye en forma negativa sobre el estado de salud) no es una verdadera alergia alimentaria. La prevalencia de la alergia es mucho mayor en la creencia del público que lo que jamás fue informado a través de

los estudios de doble ciego. En la década del 80, se informó que la evidencia percibida de alergia a los alimentos o a los Aditivos utilizados en los alimentos que tenían las madres con niños pequeños era de 17 (4) a 27,5% (5). El 30% de las mujeres informaron que ellas o algún miembro de sus familias eran alérgicos a algún producto alimentario (6). En la década siguiente, un estudio británico que utilizó un cuestionario sobre alergia alimentaria informó una incidencia del 19,9% de alergia los alimentos (7). A partir de mediados de los años 90, comenzó a compararse los informes personales con los diagnósticos confirmados mediante provocación; los datos de incidencia informados del 12,4 y 25% pudieron confirmarse a través de provocación alimentaria oral en solo el 1,5 a 3,5% de los casos, lo cual ilustra como los informes de reacciones Adversas sobreestiman a la verdadera alergia alimentaria (8,9). Estos resultados luego se confirmaron cuando las cifras de prevalencia de 2,3 a 3,6% fueron ratificadas mediante procedimientos de provocación efectuados en poblaciones de pacientes no seleccionadas (10, 11). En los años 90, también se confirmó que solo una minoría de los sujetos que informaron una enfermedad relacionada con los alimentos también tuvieron resultados positivos a la testificación cutánea utilizando el mismo alimento (12).

Por ende, se pueden distinguir 2 “epidemiologías de alergia a los alimentos distintas. a- La alergia a alimentos informada de manera personal; aunque esta no representa una real epidemiología de la alergia alimentaria, es útil como una medición indirecta de la posible demanda de servicios médicos para la alergia y puede guiar a los usuarios de servicios de alergia de la salud pública entre la medicina practicada por un médico clínico de un médico especialista (13), y de manera más general para la planificación en la salud pública.

b. La alergia alimentaria real (es decir, confirmada a través del resultado positivo a la provocación alimentaria oral) representa el verdadero alcance de este problema clínico.

En general, la alergia alimentaria es más frecuente en la población pediátrica que en la Adulta. Según un reciente ensayo multicéntrico japonés, la prevalencia de la APLV es de 0,21% en los neonatos y de 0,35% entre los bebés muy prematuros (<1000 g) (14). Las alergias alimentarias son causa de particular inquietud en los niños. Se calcula que la incidencia es mayor en los niños más pequeños (5-8%) que en lo Adultos (1-2%) (15–17). Estudios prospectivos anteriores basados en la prueba de provocación han mostrado que en una población de 480 neonatos a los que se efectuó el seguimiento hasta los tres años en el marco la práctica de la medicina pediátrica general en EE.UU, un informe realizado por los padres sobre un 28% de alergia

alimentaria se traduce en una tasa de APLV confirmada por la prueba de provocación del 8% (18, 19), con un 2,27 a 2,5% que ocurre en los 2 primeros años de vida.

Alergia percibida a la leche de vaca

Se pueden aplicar similares consideraciones a la percepción de la alergia a la leche de vaca. El informe personal es frecuente. En un sondeo europeo realizado a través de más de 44.000 llamados telefónicos, 5 millones de encuestados europeos declararon ser alérgicos a la leche, siendo el grupo de las mujeres Adultas el que prevaleció en dichas declaraciones. También se registraron diferencias importantes a nivel nacional que variaron de un 13,8% de los informes provenientes de Grecia a un 52,3% de Finlandia. En este sondeo, la leche fue el dañino alimento más informado entre los niños (38,5% de los informes) y el segundo alimento implicado con más frecuencia entre los Adultos (26%) (20). En un grupo de 600 niños menores de 4 años, los padres de 18 niños informaron APLV (3%) (21). Las reacciones a la leche fueron informadas por los padres del 2% de los niños sin sibilancia y por el 16% de los que padecían sibilancia (22).

La enorme cantidad de estudios que se encuentran en la literatura basados solo en informes personales sobre la APLV es asombrosa, en comparación con los informes que incluyen una medida objetiva para evaluar la afección (23). En la actualidad, al menos una veintena de estudios han evaluado la autopercepción de la APLV en los últimos 20 años en niños en edad preescolar (24–33), niños en edad escolar (5-16 años), (20, 34–38) y Adultos jóvenes (20, 39–45). A partir de esos estudios, revisados en el único meta-análisis realizado en el área, (35) la prevalencia de los informes personales varía entre 1 a 17,5% en los niños preescolares, 1 y 13,5% en los de 5 a 16 años y entre 1 y 4% en Adultos.

Los niños que participaron de esos estudios no fueron sometidos ni a pruebas de “priming” ni a pruebas de provocación oral alimentaria. En una población de niños de 6 años, 1 de cada 7 casos se basaron en informes personales, mientras que el “DADCPC” [Desafío con Alimentos Doble Ciego Placebo Controlado] confirmó como alérgico a menos de 1 de cada 2 niños con una prueba específica positiva de testificación cutánea a la leche de vaca, lo cual ratifica que la mayoría de los informes de APLV efectuados por los padres no son confiables (46). No solo los padres sino profesionales del cuidado de la salud tales como alergistas, y no alergistas también, citan a las reacciones inducidas por la leche de vaca como la alergia alimentaria más frecuente que afecta a los niños (47). Por ende, la incidencia de los informes personales de la APLV siguen siendo de interés para las autoridades encargadas de la salud pública, las organizaciones para el mantenimiento de la salud y la industria de alimentos procesados como métrica de la planificación de políticas, planificación de servicios de diagnóstico; (48) formulación de la legislación sobre los rótulos que

figuran en los alimentos y hasta para cumplir con la demanda para los productos que no contienen leche. Sin embargo, como tal, este documento no puede representar el alcance completo de los temas clínicos que son objeto de debate.

“Priming” a las Proteínas de la Leche de Vaca

El número de estudios sobre el “priming” a “LV” [Leche de Vaca] en poblaciones no seleccionadas es limitado. El meta-análisis efectuado por Rona y sus colegas (23) identificó 7 estudios que informan una tasa de “priming” de 0,5 a 2% de los niños en edad preescolar, 0,5% entre los 5 a 16 años y menos del 0,5% de los Adultos (23, 25–33).

En una cohorte posterior de 543 niños de la Isla de Wight a los que se efectuó el seguimiento desde el nacimiento y sometidos a prueba a los 1, 2 y 3 años de edad, se encontró una prueba positiva al “priming” por la leche en 2 neonatos a los 12 meses (0,37%), en 5 a los 2 años (0,92%) y en 3 a los 3 años (0,55%) (49). En el Estudio Multicéntrico Alemán, se realizó el seguimiento desde el nacimiento hasta los 13 años a 1314 inicialmente reclutados. Se analizaron los datos longitudinales para 273 niños con resultados positivos para la determinación sérica de anticuerpos específicos IgE contra la leche de vaca que se obtuvieron a los 2, 5, 7 y 10 años. La prevalencia puntual de “priming” a la leche de vaca disminuyó progresivamente de alrededor del 4% a los 2 años a menos del 1% a los 10 años (50).

Epidemiología de la APLV Confirmada por la Prueba de Provocación

La epidemiología de la APLV confirmada por la prueba de provocación alimentaria oral de los últimos 10 años comprende a los siguientes 5 estudios:

- a. Un Estudio danés de 1.749 neonatos a los que se efectuó el seguimiento durante 12 meses, de los cuales 39 niños (o 2,22%) fueron confirmados alérgicos (51).
- b. Un estudio de Finlandia realizado en 6.209 neonatos a los cuales se efectuó el seguimiento durante 15 meses, de los cuales 118 (1,9%) tuvieron un resultado positivo según DADCPC (52).
- c. Un estudio noruego de 193 niños prematuros y 416 neonatos de término, de los cuales a 27 de 555 (o 4,9%) se les diagnosticó con una reacción a la leche de vaca sobre la base de un estudio abierto de provocación, pero no todos los niños fueron estudiados; es interesante destacar que, todos los niños tuvieron síntomas antes de los 6 meses de edad (53).
- d. En una cohorte de la Isla de Wight de 969 neonatos a los que se efectuó el seguimiento durante 12 meses, en 21 (2,16%) se informó APLV pero solo en 2 (0,21%) casos se constató la APLV mediada por IgE (54).
- e. En una cohorte de neonatos de los Países Bajos se efectuó el seguimiento en un estudio prospectivo a 1.158 neonatos hasta los 12 meses de vida informando

“intolerancia a la proteína de leche de vaca” (definida como dos pruebas de provocación/eliminación de la leche de vaca con resultado positivo) se informó 26 niños alérgicos (o 2,24%) de 211 (o 18,2%) casos sospechoso (33).

En esta serie de estudios basados en provocación, el estudio danés Además sugirió que las reacciones clínicas reproducibles a las “PLV” [Proteínas de la Leche de Vaca] en la leche humana se informaron en ~ 0,5% de los neonatos amamantados (55). Datos provenientes de estudios transversales (analizados por Rona y colaboradores (2)) demostraron una tasa de prevalencia de 0,6 a 2,5% en niños de edad preescolar, 0,3% en niños de 5 a 16 años y de menos de 0,5% en Adultos (23, 56–58). Aunque la mayoría de la información sobre la prevalencia de la alergia a la leche de vaca proviene de estudios efectuados en el norte de Europa y España, existen diferencias metodológicas y geográficas en la evaluación clínica, que deben considerarse cuando se evalúan las características epidemiológicas que debatimos aquí. Algunos estudios pueden considerar solo las reacciones inmediatas, mientras que otros incluyen las tardías; no todos los estudios incluyeron evaluaciones de “priming” mediante la IgE; algunos estudios se basan provocaciones alimentarias orales abiertas, algunos otros realizaron pruebas ciegas de provocación alimentaria oral. Los métodos utilizados en los estudios en la presente literatura de provocaciones alimentarias orales con (59) leche de vaca no están estandarizados (véase la sección de Diagnóstico). Por ende, entre las necesidades insatisfechas de investigación epidemiológica en este campo están los estudios de la comunidad de alta calidad basados en datos de pacientes confirmados objetivamente por DADCPC para cerrar la brecha actual de conocimiento sobre la prevalencia de la APLV en la población. Para abordar esto, la Comisión Europea lanzó el Proyecto EuroPrevall (<http://www.euoprevall.org>) en 2005 junto con más de 60 asociados incluyendo organizaciones de pacientes, la industria alimentaria e instituciones de investigación de Europa, Rusia, Gana, India y China. Este esfuerzo traslacional abarca componentes de investigación básica y clínica, y grandes estudios epidemiológicos efectuados tanto en niños como en Adultos (60). Los primeros resultados, incluirán datos sobre la sospecha de APLV, “priming” a la leche de vaca y diagnósticos confirmados mediante provocaciones orales alimentarias provenientes de 10 cohortes de nacimientos (61).

Diferentes presentaciones clínicas de la APLV

En una cohorte de nacimientos en Dinamarca, el 60% de los niños con APLV presentaron síntomas GI (gastrointestinales), 50 a 60% tuvieron problemas de piel y los síntomas respiratorios se manifestaron en el 20 a 30%, mientras que el 9% desarrolló anafilaxia (62, 63). En la cohorte noruega citada más arriba, niños pequeños

padecieron dolor (48%), síntomas gastrointestinales (32%), problemas respiratorios (27%) dermatitis atópica (4,5%) (53). En la cohorte de Finlandia, los síntomas de presentación incluyeron urticaria (45,76%), dermatitis atópica (89,83%), vómitos y/o diarrea (51,69%), síntomas respiratorios (30,50%) y anafilaxia (2,54%). Los mismos niños reaccionaron a una provocación oral alimentaria con síntomas de urticaria (51,69%), dermatitis atópica (44,06%), vómitos y/o diarrea (20,33%), síntomas respiratorios (15,25%) y anafilaxia (0,84%) (52). En el estudio británico citado anteriormente, los neonatos reaccionaron a la provocación oral alimentaria con dermatitis (33%), diarrea (33%), vómitos (23,8%) y urticaria en 2 niños que de inmediato reaccionaron a la provocación alimentaria (uno con sibilancia y el otros con llanto excesivo) (54). Neonatos holandeses con APLV provenientes del estudio antes mencionado desarrollaron síntomas gastrointestinales (50%), dérmicos (31%) y respiratorios (19%) (33).

Varios otros estudios han evaluado la incidencia de la APLV en poblaciones seleccionadas por derivaciones de otros prestadores de cuidados médicos a una institución terciaria para efectuar una evaluación especializada de sus síntomas y, por consiguiente, hay que ser cuidadoso cuando se efectúan generalizaciones a partir de dichos estudios. Un buen ejemplo, en un estudio a largo plazo de 97 niños con APLV confirmada mediante prueba de provocación, el 21% tuvo dermatitis atópica en la evaluación del seguimiento final (a los 8 años) (62). En otro estudio de seguimiento de 42 neonatos con APLV mediada por IgE, el 57% de los niños desarrollaron dermatitis atópica a una mediana de la edad de 3,7 años (63). Por ende, la APLV se manifiesta con síntomas GI en el 32 al 60% de los casos, síntomas cutáneos en el 5 al 90%, anafilaxia en el 0,8 al 9% de los casos. Las dolencias respiratorias, incluyendo el asma, no son infrecuentes. Resulta claro, en la mayoría de las poblaciones estudiadas, que hay una superposición de los síntomas presentes y que múltiples síntomas son a menudo confirmados durante la prueba de provocación.

APLV en Diferentes Afecciones Clínicas

Invirtiéndolo el punto de vista, el “priming” a la leche y la APLV son informadas con diferentes frecuencias en distintas presentaciones clínicas. En 2184 niños pequeños de 13-24 meses de vida con dermatitis atópica, la frecuencia de respuestas positivas para la concentración de IgE sérica contra la proteína de la leche de vaca fue del 3% (64). Entre 59 niños amamantados con DA (dermatitis atópica) de moderada a grave, 5 (8,5%) tuvieron resultados positivos para la prueba de SPT (Skin Prick Test o test epicutáneos) realizada con extractos de leche (65). En una serie consecutiva con dermatitis atópica moderado derivado a un departamento de dermatología

dependiente de la Universidad, la prueba de SPT mostró un 16% de los neonatos con IgE contra PLV (66). En un grupo de neonatos y de niños (media de la edad 17,6 meses) con DA y otras manifestaciones no alérgicas, 20/54 niños (37%) tuvo un diagnóstico de APLV (67). Entre 90 niños con alergia alimentaria mediada por IgE, el 17% fue alérgico a la leche de vaca (68). Por ende, tal como se revisara hace algunos años, casi un tercio de los niños con DA tienen un diagnóstico de APLV según las pruebas de la dieta de eliminación y de provocación, y casi el 40-50% de los niños <1 año con APLV tienen DA (67). Una excepción a la falta de certeza de la información sobre epidemiología de la APLV es la anafilaxia. En un sondeo prospectivo de ingresos hospitalarios por reacciones alérgicas a los alimentos, realizado en la Unidad de Vigilancia Pediátrica Inglesa que abarcó a los 13 millones de niños en el Reino Unido e Irlanda, 176 médicos informaron 229 casos en 133 departamentos, lo cual da como resultado una tasa de internaciones hospitalarias de 0,89 cada 100.000 niños por año. Con una tasa del 10%, la leche fue el tercer desencadenante alérgico más frecuente, luego del maní (21%) y las nueces (16%) (69). En el Reino Unido, hay 13 millones de personas de menos de 16 años y, en los últimos 10 años, 8 niños murieron de anafilaxia (incidencia de 0,006 muertes por 100.000 niños de 0-15 años por año). La leche causó el mayor número de reacciones fatales (cuatro de ocho) (70), que coinciden con los informes de la frecuencia y gravedad (71) de las reacciones a la leche.

Tendencias Seculares de la APLV

En tal contexto epidemiológico indiferenciado, no es de sorprender que no haya una secuencia que se pueda identificar entre los estudios respecto de las variaciones de tiempo en la frecuencia de la APLV (72). ¿Está aumentando la prevalencia de la APLV? Utilizando indicadores sustitutos, solo podemos inferir cambios en la prevalencia de la APLV sobre la base de estudios de alergia a los alimentos en general. Entre dichos estudios, uno inglés halló que las tasas de internación por millón de habitantes entre 1990 y 2004 aumentaron de 5 a 26 por causa de la anafilaxia, de 5 a 26 por alergia alimentaria y de 16 a 107 específicamente por alergia alimentaria pediátrica (73). Para reafirmar este panorama, el dermatitis atópica aumentó de 13% en 1991 a 16% en 2003 (3).

Tendencias Geográficas de la APLV

¿Es la leche el elemento dañino más importante de la alergia alimentaria en los niños? A partir de informes personales, parecería que este es el caso. Sin embargo, dada la escasez de estudios epidemiológicos, no poseemos suficiente información para

argumentar la importancia relativa de la APLV en diferentes partes del mundo. La mayor cantidad de información proviene de España, los países escandinavos, el Reino Unido y Alemania. Se dispone de información inadecuada proveniente de diferentes áreas del mundo, incluyendo Italia, Australia y América del Norte de donde surgen muchos estudios transversales y de derivaciones. La Tabla 3-1 muestra la comparación de los 3 principales alérgenos alimentarios de estudios efectuados en niños. El sondeo pan-Europeo RedAll calculó a la leche como el elemento dañino en los niños informado con mayor frecuencia (38,5% de los informes) y el segundo en los Adultos (26,2%) (20). En Francia, 29/182 niños en edad escolar con informe de alergia alimentaria son alérgicos a la leche en el 11,9% de los casos (24). En consecuencia, el meta-análisis efectuado por Rona (23) indica que la leche como el elemento alimentario más dañino en estudios basados en la prueba de provocación seguida por el huevo y el pescado. Sin embargo, la leche de vaca da cuenta de menos de un tercio de cualquier alimento al que se le pueda imputar alergia entre los estudios significativamente combinados ($P < 0,001$) (74). De manera similar, una revisión de estudios de varios diseños (sondeos, revisiones, estudios clínico-epidemiológicos) indicador al huevo como el alérgeno encontrado con mayor frecuencia en los niños (75). El patrón se repite en Japón, donde la LV da cuenta del 22,6% de los niños con alergia alimentaria (76). Tal vez esto mismo no sea cierto en otras partes del mundo, donde la prevalencia reflejará en gran medida factores locales tales como la exposición a los alimentos, el modo de preparación y las actitudes culturales. A modo de ejemplo, en Israel el sésamo es el tercer elemento dañino alimentario implicado con mayor frecuencia tal vez debido al consumo tan habitual. Entre los Adultos jóvenes en Australia, el elemento alimentario dañino más importante fue el maní seguido por el langostino, trigo, huevo y leche (44). En los niños iraníes, la LV es el elemento alimentario dañino más frecuente identificado durante el diagnóstico efectuado por la prueba de provocación (77). Por ende, se puede decir que el alérgeno más representativo es accesorio a las costumbres locales.

Tabla 3-1. Comparación de los Tres Principales Alérgenos Alimentarios en Estudios con Niños 75

País	1 ^{ro}	2 ^{do}	3 ^{ro}
Estados Unidos	Huevo	Leche de vaca	Maní
Alemania	Huevo	Leche de vaca	Trigo
España	Huevo	Leche de vaca	Pescado
Suiza	Huevo	Leche de vaca	Maní
Israel	Huevo	Leche de vaca	Sésamo
Japón	Huevo	Leche de vaca	Trigo

Referencias de la Sección 3

1. Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. *Allergy*. 2003; 58: 1217–1223.
2. WHO, World Health Statistics 2009. Available at <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/print.html>, accessed June 30, 2009.
3. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368: 733–743.
4. Good Housekeeping Institute, Consumer Research Department. *Childcare findings V, Children and Food*. New York: A Good Housekeeping Report. 1989.
5. Good Housekeeping Institute, Consumer Research Department. *Women's opinions of food allergens*. New York: A Good Housekeeping Institute Publication. 1984.
6. Sloan AE, Powers ME, Sloan AE, Powers MD. A perspective on popular perceptions on adverse reaction to food. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 78: 128–133.
7. Young E, Stoneham MD, Petrucci A, et al. A population study of food intolerance. *Lancet*. 1994; 343: 1127–31.
8. Jansen JJ, Kardinal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the Adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 446–456.
9. Björnsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjöberg O. Prevalence of sensitization to food allergens in Adult Swedes. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 1996; 77: 327–332.
10. Osterballe M. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy*. 2005; 60: 218–225.
11. Zuberbier T. Prevalence of adverse reactions to food in Germany. *Allergy*. 2004; 59: 338–345.
12. Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56: 31–36.
13. Fiocchi A, Bouygue GR, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A. The march of allergic children -excluding allergy in paediatric practice. *Allergy Asthma Proc*. 2006; 27: 306–311.
14. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int*. 2009; 51: 544–547.
15. Brugman E, Meulmeester JF, Spee-van der WA, Beuker RJ, Rader JJ, Verloove-Vanhorick SP. Prevalence of self-reported food hypersensitivity among school children in The Netherlands. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52: 577–581.
16. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy*. 2001; 56: 403–411.
17. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arsha H, Dean T, et al. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13 (s15): 47–54.
18. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 69: 173–177.
19. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of Adverse reactions to foods in children during the first three years of life. *Pediatrics*. 1987; 79: 683–688.
20. Steinke M, Fiocchi A, the REDALL group. Perceived Food allergy in children. A report on a representative telephone survey in 10 European countries. *Int Arch Allergy Asthma Immunol*. 2007; 143: 290–295.
21. Kilgallen I, Gibney MJ. Parental perception of food allergy or intolerance in children under 4 years of age. *J Hum Nutr Diet*. 1996; 9: 473–478.

22. Sandin A, Annus T, Björkstén B, Nilsson L, Rii Kjårv MA, van Hage-Hamsten M, Bråbäck L. Prevalence of self-reported food allergy and IgE antibodies to food allergens in Swedish and Estonian schoolchildren. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 399–403.
23. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, et al. The prevalence of food allergy: a metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 638–646.
24. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 167–172.
25. Dalal I, Binson I. Food allergy is a matter of geography after all: sesame as a major cause of severe IgE mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy.* 2002; 57: 362–365.
26. Tariq SM, Matthews SM. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; 11: 162–167.
27. Garcia Ara MC, Boyano Martinez MT. Incidence of allergy to cow's milk protein in the first year of life and its effect on consumption of hydrolyzed formulae. *Ann Pediatr (Barc).* 2003; 58: 100–105.
28. Kristjansson I, Ardal B, Jonsson JS, Sigurdsson JA, Foldevi M, Bjorksten B. Adverse reactions to food and food allergy in young children in Iceland and Sweden. *Scand J Prim Health Care.* 1999; 17: 30–34.
29. Eggesbø M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived Adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999; 10: 122–132.
30. Høst A, Halken SA. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first year of life. *Allergy.* 1990; 45: 587–596.
31. Bival'kevich VG. Allergic diathesis in infants in the first year of life. *Vestn Dermatol Venerol.* 1990; 4: 49–52.
32. Frongia O, Bellomo AR. Food allergies and intolerance in infants and children. *Medico Bambino.* 2005;24: 533–538.
33. Schrandt JJ, Van Den Bogart JP. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr.* 1993;152: 640–644.
34. Penard-Morand C, Raherison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, et al. Prevalence of food allergy and its relationship to asthma and allergic rhinitis in schoolchildren. *Allergy.* 2005; 60: 1165–1171.
35. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 1534–1541.
36. Santadusit S, Atthapaisalsarudee S, Vichyanond P. Prevalence of Adverse food reactions and food allergy among Thai children. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88 (Suppl 8): S27–S32.
37. Isolauri E, Huurre A. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy.* 2004;34: 1007–1010.
38. van Bockel-Geelkerken M, Meulmeester JF. Prevalence of putative hypersensitivity in young children. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1992; 136: 1351–1356.
39. Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 884–892.
40. Gislason D, Bjornsson E, Gislason S. Allergy and intolerance to food in an Icelandic urban population 20–44 years of age. *Icelandic Med J.* 2000; 86: 851–857.
41. Woods RK, Abramson M, Bailey M, Walters EH, on behalf of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). International prevalence of reported food allergies and intolerances: comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991–1994. *Eur Respir J.* 2001; 55: 298–304.
42. Falcao H, Lunet N, Lopes C, Barros H. Food hypersensitivity in Portuguese Adults. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58: 1621–1625.

43. Altman DR, Chiaramonte LT. Public perception of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 1247–1251.
44. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters H, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *An Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 183–189.
45. Marklund B, Ahlstedt S, Nordstrom G. Healthrelated quality of life among Adolescents with allergy like conditions: with emphasis on food hypersensitivity. *Health Qual Life Outcomes.* 2004; 2: 65.
46. Venter C. 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.
47. Wilson BG, Cruz NV, Fiocchi A, Bahna SL; American College of Allergy, Asthma & Immunology adverse Reactions to Food Committee. Survey of physicians' approach to food allergy, Part 2: Allergens, diagnosis, treatment, and prevention. *An Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:250–255.
48. Hourihane JO_B. Prevalence and severity of food allergy: need for control. *Allergy.* 1998; 53 (Suppl 48):84–88.
49. Dean T, Venter C, Pereira B, Arshad SH, Grundy J, Clayton CB, Higgins B. Patterns of sensitization to food and aeroallergens in the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 1166–1171.
50. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Lau S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 493–500.
51. 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; 13 (Suppl 15): 23–28.
52. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 457–461.
53. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr.* 2008; 97:196–200.
54. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, Dean T. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 1118–1124.
55. Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89 (Suppl 1): 33–37.
56. 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.
57. Madrigal BI, Alfaro AN. Adverse reactions to food in daycare children. *Rev Alerg Mex.* 1996; 43: 41–44.
58. Altintas D. A prospective study of cow's milk allergy in Turkish infants. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 1320–1321.
59. Martelli A, Bouygue GR, Fiocchi A, Restani P, Sarratud T, Terracciano L. Oral food challenges in children in Italy. *Allergy* 2005; 60: 907–911.
60. Clare Mills EN, Mackie AR, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Allergy.* 2007; 62:717–722.
61. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy,* 2010; 65: 482–490.
62. Bishop JM, Hill DG, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy. *Clinical outcome.* *J Pediatr.* 1990; 116: 862–867.
63. Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy.* 1994; 24: 1137–1143.

64. Wahn U, Warner J, Simons FE, de Benedictis FM, Diepgen TL, et al. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 332–336.
65. Rennick GJ, Moore E, Orchard DC. Skin prick testing to food allergens in breast-fed young infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2006; 47: 41–45.
66. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS, Brown J, Thiele L, et al. IgE food sensitization in infants with eczema attending a dermatology department. *J Pediatr*. 2007;151: 359–363.
67. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*. 2001; 56 (Suppl 67): 105–108.
68. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 421–427.
69. Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998–2000. *Acta Paediatr*. 2005; 94:689–695.
70. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland *Arch Dis Child*. 2002; 86: 236–239.
71. Stewart AG, Ewan PW. The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *QJM*. 1996; 89: 859–864.
72. Madsen CH. Prevalence of food allergy: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2005; 64: 413–417.
73. Gupta R. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007; 62: 91–96.
74. Thong BY, Hourihane JO. Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. *Acta Paediatr*. 2004;93: 759–764.
75. Ebisawa M, Ikematsu K, Takanori I, Tachimoto H. Food allergy in Japan. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org*. 2003; 15: 214–217.
76. Iikura Y, Imai Y, Imai T, Akasawa A, Fujita K, et al. Frequency of immediate-type food allergy in children in Japan. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 118:251–252.
77. Pourpak Z, Farhoudi A, Arshi S, Movahedi M, Gharegozlou M, Yazdani F, Mesdaghi M. Common Food Allergens in Iranian Children. *IJMS*. 2003;28: 17–22.

Sección 4: Alérgenos de la Leche de Vaca

Generalidades

Los principales alérgenos de la leche de vaca están distribuidos entre las fracciones del suero y de la caseína. Los alérgenos del suero incluyen:

- a. Alfa lactoalbúmina (*Bos d 4*): su papel en la alergia causada por la leche es controversial y los datos de prevalencia entre estudios varían entre 0 y 80% de los pacientes que reaccionan a esta proteína.
- b. Beta lactoglobulina (*Bos d 5*), la proteína del suero de la leche de vaca más abundante; se presenta en la leche de muchas otras especies, pero no está en la leche humana. Se encontró que del 13 al 76% de los pacientes reaccionan a esta proteína.
- c. Albúmina de suero bovino (*Bos d 6*): implicada en otras alergias tales como las que provoca la carne vacuna; da cuenta de entre el 0 y el 88% de los hechos de “priming”, mientras que los síntomas clínicos se presentan en hasta el 20% de los pacientes.

d. Inmunoglobulinas bovinas (*Bos d 7*): rara vez son responsables de síntomas clínicos en la APLV.

Los alérgenos de la caseína (conocidos en conjunto como *Bos d 8*) constan de 4 proteínas diferentes (caseínas alfa_{s1}, alfa_{s2}, beta y kappa) que comparten escasa homología secuencial. A pesar de esto, el “priming” simultáneo a estas caseínas se observa con frecuencia. Los pacientes a menudo son más sensibles a las caseínas alfa (100%) y kappa (91,7%).

De importancia clínica son los alérgenos de la leche de varias especies de mamíferos que reaccionan en forma cruzada. La mayor homología se encuentra entre la proteína de la leche de vaca, oveja y cabra dado que *Bos* (bueyes), *Ovis* (ovejas) y *Capra* (cabra) son géneros que pertenecen a la familia de rumiantes Bovidae. Las proteínas presentes en sus leches poseen menor similitud estructural que las provenientes de las familias de Suidae (cerdo), Equidae (caballo y burro) y Camelidae (camello y dromedario) y de las de los seres humanos. Es notable que las leches de camellos y dromedarios (y la leche humana) no contienen *Bos d 5*. Todo esto tiene importancia para consideraciones posteriores sobre la fórmula (sección 13).

No hay una relación clara entre la digestibilidad y la alergenidad a la proteína. Se sabe que los alérgenos de la leche preservan su actividad biológica aun después de la ebullición, pasteurización, proceso de ultra alta temperatura (UAT) o evaporación para la producción de fórmulas infantiles en polvo. Para obtener fórmulas hipoalérgicas, se necesita de gran hidrólisis y de más procesamiento tal como tratamiento térmico, ultrafiltración y aplicación de alta presión. Se ha intentado clasificar las fórmulas en productos parcialmente y muy hidrolizados según su grado de fragmentación proteica, pero no hay un acuerdo establecido sobre el criterio sobre el cual fundamentar esta clasificación. Sin embargo, las fórmulas hidrolizadas han demostrado ser hasta la actualidad una fuente útil y ampliamente utilizada de proteínas para los neonatos que sufren de APLV (sección 12).

Introducción

La leche puede dar lugar a varias hipersensibilidades alimentarias usualmente clasificadas como alergia a la leche o intolerancia a la leche (1). El mecanismo de la intolerancia a la leche de vaca no está mediado por el anticuerpo IgE y dicho mecanismo se lo ha imputado a la funcionalidad de la deficiencia de una enzima específica, con frecuencia denominada intolerancia a la lactosa, atribuible a la deficiencia de la beta-galactosidasa (lactasa). DRACMA no abordará la deficiencia de la lactasa u otra hipersensibilidad inducida por la leche de vaca que no esté mediada por mecanismos inmunitarios, que han sido descritos en detalle en otra parte (2–5). La

alergia a la leche de vaca es una reacción clínica Adversa asociada con la unión de la inmunoglobulina (IgE) a antígenos capaces de provocar una respuesta inmunitaria (6). Cuando la alergia no está mediada por la IgE, se han propuesto otras clases de inmunoglobulina, complejos inmunitarios o una reacción mediada por células como mecanismo involucrado. En la alergia mediada por IgE, los anticuerpos circulantes reconocen regiones moleculares específicas en la superficie del antígeno (epítopes), que se clasifican según la secuencia específica de aminoácidos (epítopes secuenciales) o el plegamiento y la configuración de las cadenas proteicas (epítopes conformacionales). En esta sección, describimos las características químicas de los alérgenos de la leche de vaca, cómo están involucrados en una reactividad cruzada entre las especies de mamíferos, su resistencia a la digestión y proteólisis y su respuesta a los procesos tecnológicos.

Caracterización Química de los Alérgenos de la Leche de Vaca

La leche de vaca contiene varias proteínas que en principio podrían provocar una reacción alérgica en un individuo sensibilizado. Algunas de dichas proteínas son consideradas como alérgenos mayores, otros como menores mientras que otros casi nunca o nunca se han asociado con informes de reacciones clínicas. La caseína y las proteínas del suero de la leche de vaca están enumeradas en la Tabla 4-1. Cada una de estas 2 fracciones contienen 5 componentes principales (7–9). La fracción de caseína contiene el 80% de la proteína total de la leche de vaca mientras que la caseína alfa_{s1} y beta componen el 70% de esta fracción. Las proteínas del suero son menos abundantes, y la beta-lactoglobulina (BLG) da cuenta del 50% de esta fracción. Dado que la BLG no está presente en la leche humana, esta proteína fue previamente considerada el alérgeno más importante de la leche de vaca, pero se ha mostrado que otras proteínas, como las caseínas, tienen una participación crítica en la etiología de la enfermedad.

Por convención, los alérgenos en la literatura internacional son designados mediante una abreviatura formada por los nombres del género (en mayúscula; abreviado a las tres primeras letras) y las especies (reducida a una letra) del sistema taxonómico de Linneo en letra cursiva, seguido por un número arábigo que refleja el orden cronológico en el cual el alérgeno fue identificado y caracterizado (e.g., *Bos d[omesticus]* 4) (10).

Tabla 4-1. Las Proteínas de la Leche de Vaca

Fracción	Proteína	Alergeno 10	g/l	% Proteína total	MW (kDa)	# AA	pI
Caseínas		<i>Bos d8</i>	~30	80			
	Caseína α_{s1}		12-15	29	23,6	199	4,9-5,0
	Caseína α_{s2}		3-4	8	25,2	207	5,2-5,4
	Caseína β		9-11	27	24,0	209	5,1-5,4
	Caseína γ_1				20,6	180	5,5
	Caseína γ_2		1-2	6	11,8	104	6,4
	Caseína γ_3				11,6	102	5,8
	Caseína κ		3-4	10	19,0	169	5,4-5,6
Suero proteínas			~5,0	20			
	Alfa-lactoalbúmina	<i>Bos d4</i>	1-15	5	14,2	123	4,8
	Beta-lactoglobulina	<i>Bos d5</i>	3-4	10	18,3	162	5,3
	Inmunoglobulina SAB*	<i>Bos d7</i>	0,6-1,0	3	160,0	-	-
	Lactoferrina	<i>Bos d5</i>	0,1-0,4	1	67,0	583	4,9-5,1
		-	0,09	Trazas	800,0	703	8,7

*Albúmina Sérica Bovina.

Alfa-Lactoalbúmina (Bos d 4)

Alfa-lactoalbúmina (A-LA) es una proteína del suero que pertenece a la superfamilia de las lisozimas. Es una subunidad regulatoria de la lactosa sintasa y es capaz de la especificidad del sustrato de la galactosil-transferasa en la glándula mamaria transformando a la glucosa en un buen sustrato para esta enzima y permitiendo que la lactosa sintasa sintetice lactosa (11, 12). A-LA es producida por la glándula mamaria y se la ha encontrado en todas las leches analizadas hasta ahora. La Tabla 4-2 muestra sus principales características químicas.

A-LA contiene 8 grupos de cisteína, que todos forman enlaces disulfuro internos y 4 residuos de triptofano. Tiene sitios de gran afinidad a la unión con calcio que estabilizan su estructura secundaria altamente ordenada. El papel de A-LA en la alergia a la leche es muy controversial y los datos de prevalencia de distintos estudios varían entre 0 y 80% de los pacientes que reaccionan a esta proteína (revisada en (13)). Esta heterogeneidad está probablemente unida al uso de la prueba de testificación cutánea, determinaciones específicas de la IgE, inmunotransferencia u otro método para detectar el "priming".

Tabla 4-2. Características de la Alfa-Lactoalbúmina (*Bos d 4*)

Parámetro	Descripción
Nomenclatura del alergeno	<i>Bos d4</i>
Nombre de entrada	LALBA_BOVIN
Sinónimos	Latosa Sintasa Proteína B
Bases de datos de la secuencia	Genbank: M18780 PIR:A27360 LABO Swiss-Prot: P00711
Número de aminoácidos	123 residuos
Peso molecular	14,2 kDa
Punto isoeléctrico	4,8
Participación en el “priming” alérgico a la leche de vaca	0-80% de sujetos alérgicos a LV 75% niños alérgicos a LV según SPT

Beta-Lactoglobulina (Bos d 5)

La beta-lactoglobulina (BLG) es la proteína más abundante del suero de leche de vaca; se presenta en la leche de muchas otras especies de mamíferos pero no está presente en la leche humana. *Bos d 5* pertenece a la familia de alérgenos de la lipocalina y es sintetizada por la glándula mamaria. Se desconoce su función, aunque puede estar relacionada con el transporte del retinol, con el cual se une rápidamente (14). La Tabla 4-3 muestra sus principales características físicas y químicas. Contiene dos enlaces disulfuro internos y un grupo SH libre. Contiene 2 enlaces disulfuro internos y un grupo SH libre. En condiciones fisiológicas, BLG existe como una mezcla en equilibrio compuesta del monómero y el dímero, pero en su punto isoeléctrico, los dímeros se pueden asociar a octámeros. Hay 2 isoformas principales de esta proteína en la leche de vaca, las variantes genéticas A y B, las cuales difieren solo por 2 mutaciones puntuales en los aminoácidos 64 y 118. Debido a que no está presente en la leche humana, durante mucho tiempo se ha creído que la BLG es el alérgeno más importante de la leche de vaca. La literatura indica que la prevalencia de sujetos alérgicos que reaccionan a esta proteína es entre 13 y 76% (15).

Tabla 4-3. Características de la Beta-Lactoglobulina (*Bos d 5*)

Parámetro	Descripción
Nomenclatura del alérgeno	<i>Bos d5</i>
Nombre de entrada	LACB_BOVIN
Sinónimos	-
Bases de datos de la secuencia	Genbank: X14712 PIR: S10179, LGBO Swiss-Prot: P02754
Número de aminoácidos	162 residuos
Peso molecular	18,3 kDa
Punto isoeléctrico	5,13-5,23 (variantes)
Participación en el "priming" alérgico a la leche de vaca	13-76% sujetos alérgicos a LV 73,7% niños alérgicos a LV según SPT

Albúmina de suero bovino (Bos d 6)

La albúmina sérica bovina (SAB) es la proteína principal del suero. Puede unir agua, ácidos grasos, hormonas, bilirrubina, fármacos y Ca^{2+} , K^+ y Na^+ . Su función principal es la regulación de la presión osmótica coloidal en sangre (15). La estructura terciaria de la SAB (Sero Albúmina Bovina) es estable, y su conformación tridimensional está bien documentada. La proteína está organizada en 3 dominios homólogos (I a III) y consta de 9 loops conectados por 17 puentes disulfuro covalentes. La mayoría de los puentes disulfuro están bien protegidos en la zona central de la proteína y el acceso de los solventes no es sencillo. La Tabla 4-4 muestra algunas de sus características.

Tabla 4-4. Características de la Albúmina de Suero Bovino (*Bos d 6*)

Parámetro	Descripción
Nomenclatura del alérgeno	<i>Bos d6</i>
Nombre de entrada	ALBU_BOVIN
Sinónimos	SAB
Bases de datos de la secuencia	Genbank: M73993 PIR: A38885, ABBOS Swiss-Prot: P02769
Número de aminoácidos	583 residuos
Peso molecular	67,0 kDa
Punto isoeléctrico	4,9-5,1
Participación en el "priming" alérgico a la leche de vaca	0-88% de sujetos alérgicos a LV 62,5% de niños alérgicos según inmunotransferencia

Bos d 6 participa no solo de la alergia a la leche, sino también en reacciones alérgicas a la carne de vaca (15). Indujo síntomas alérgicos inmediatos (edema de los labios, urticaria, tos y rinitis) en niños alérgicos a la carne de vaca cuando recibieron la

proteína en un estudio doble ciego, controlado por placebo de provocación alimentaria (DADCPC) (16). La prevalencia de los pacientes con leche de vaca que reaccionan a esta proteína varía de 0 a 88%, mientras que los síntomas clínicos pueden encontrarse en hasta el 20% de los pacientes (17).

Inmunoglobulinas (Bos d 7)

Las inmunoglobulinas bovinas están presentes en sangre, tejidos, líquidos y secreciones tales como la leche. Algunas características de la IgG bovina se muestran en la Tabla 4-5. La IgG bovina rara vez causa síntomas clínicos en la APLV (18).

Tabla 4-5. Características de la Inmunoglobulina G de la Leche de Vaca

Parámetro	Descripción
Nomenclatura del alérgeno	<i>Bos d7</i>
Nombre de entrada	-
Sinónimos	IgG
Bases de datos de la secuencia	-
Número de aminoácidos	-
Peso molecular	160,0 kDa
Punto isoeléctrico	-
Participación en el “priming” alérgico a la leche de vaca	Frecuencia desconocida

Caseínas (Bos d 8)

La mayor parte de la caseína forma agregados como partículas coloidales (la micela de caseína) y su función biológica es transportar fosfato de calcio al recién nacido mamífero. Más del 90% del contenido de calcio de la leche descremada está unida o incluida en micelas de caseína. Las proteínas de la caseína constan de 4 proteínas diferentes (caseína alfa_{s1}, alfa_{s2}, beta y kappa) con escasa homología secuencial. Otro grupo, de las caseínas gamma están presentes en muy pequeñas cantidades en la leche y son subproductos de la proteólisis de la beta caseína. Una característica distintiva de todas las caseínas es su baja solubilidad a pH 4,6; otra característica frecuente es que las caseínas son proteínas conjugadas, la mayoría con grupos fosfato esterificados con el aminoácido serina. Las caseínas no contienen enlaces disulfuro, mientras que el número elevado de residuos de prolina produce una torsión pronunciada a la cadena de proteína, lo cual inhibe la formación de estructuras secundarias ordenadas y apretadas. En la Tabla 4-6 se muestran características informadas de *Bos d 8*.

Tabla 4-6. Características Alergénicas de las Caseínas

Parámetro	Caseína- α_{s1}	Caseína- α_{s2}	Caseína- β	Caseína- κ
Nomenclatura del alérgeno	<i>Bos d8</i>	<i>Bos d8</i>	<i>Bos d8</i>	<i>Bos d8</i>
Nombre de entrada	CAS1_BOVIN	CAS2_BOVIN	CASB_BOVIN	CASK_BOVIN
Sinónimos	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Bases de datos de la secuencia	G X00564/ M33123 P S22575/ KABOSB S P02662	G M16644 P JO2008/ KABOS2 S P02666	G M16645/ X06359 P I45873/ KBBOA2 S P02666	G X14908/ M36641 P S02076/ KKBOB S P02668
Número de aminoácidos	199	207	209	169
Peso molecular	23,6 kDa	25,2 kDa	24,0 kDa	19,0 kDa
Punto isoeléctrico	4,9-5,0	5,2-5,4	5,1-5,4	5,4-5,8
Participación en el “priming” alérgico a la leche de vaca-1	85-100%	65-100%	65-100%	65-100%
Participación en el “priming” alérgico a la leche de vaca-2. Solo caseína	54% 100%	54% 100%	39% 66,7%	NT 91,7%

A pesar de la escasa homología de secuencia entre proteínas de la fracción de caseína, con frecuencia se observa una polisensibilización a muchas caseínas; esto puede deberse a un “priming” cruzado a través de epítopes compartidos o muy relacionados (8). Los pacientes casi siempre son sensibles a las caseínas alfa (100%) y kappa (91,7%) (19).

Reactividad cruzada Entre Proteínas de la Leche de Diferentes Especies Animales

La reactividad cruzada tiene lugar cuando 2 proteínas comparten parte de su secuencia de aminoácidos (al menos la secuencia que contiene el dominio epitópico) o cuando la conformación tridimensional produce 2 moléculas similares en la capacidad de unión a anticuerpos específicos. En general, la reactividad cruzada entre proteínas de mamíferos refleja las relaciones filogenéticas entre especies animales y proteínas conservadas a través de la evolución que con frecuencia tienen reactividad cruzada (20). La Tabla 4-7 muestra la similitud de secuencia (expresada en porcentajes) entre proteínas de la leche provenientes de diferentes especies de mamíferos (22).

Tabla 4-7. Homología de la Secuencia entre Proteínas de la Leche de Vaca (en Porcentaje)

Proteína	Cabra	Oveja	Búfala	Cerda	Yegua	Burra	Dromedario	Humana
ALA	95,1	97,2	99,3	74,6	72,4	71,5	69,7	73,9
BLG	94,4	93,9	96,7	63,9	59,4	56,9	Ausente	Ausente
Alb sér.	-	92,4	-	79,9	74,5	74,1	-	76,6
CAS _{α1}	87,9	88,3	-	47,2	-	-	42,9	32,4
CAS _{α2}	88,3	89,2	-	62,8	-	-	58,3	-
CAS _β	91,1	92,0	97,8	67,0	60,5	-	69,2	56,5
CAS _κ	84,9	84,9	92,6	54,3	57,4	-	58,4	53,2

La mayor homología es entre las proteínas de la leche de vaca, oveja y cabra como *Bos* (buey), *Ovis* (oveja) y *Capra* (cabra) que son géneros que pertenecen a la familia Bovidae de rumiantes. Las proteínas en las leches tienen en consecuencia una similitud estructural menor con las provenientes de las familias de Suidae (cerdo), Equidae (caballo y burro) y Camelidae (camello y dromedario) y también con las presentes en la leche humana. Cabe destacar, que las leches de camellos y dromedarios (como así también las de la leche humana) no contienen BLG.

Sin embargo, la filogenia no explica todo. En 1996, un ensayo clínico en Francia mostró que 51/55 niños con alergia a la leche de vaca toleraron la leche de cabra durante períodos que variaron de 8 días a 1 año (22), pero una investigación posterior mostró que otros sujetos alérgicos a la leche de vaca no toleraron las leches de cabra y oveja (23). Este hallazgo es coherente con el patrón de reactividad cruzada de la IgE mostrado por varios estudios independientes efectuados in vitro, por ejemplo la reactividad cruzada entre las proteínas de la leche proveniente de diferentes especies de mamíferos (incluyendo leche de cabra) (24). Además, se ha informado de alergia selectiva a la leche de cabra y oveja pero no a la de vaca en 28 niños más grandes con reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia. En un estudio, los anticuerpos IgE reconocieron caseínas provenientes de leche de cabra, pero las caseínas de la leche de vaca no fueron reconocidas o lo fueron apenas (25). Sin embargo, este no es un hallazgo aislado (26, 27) y un informe de caso de un Adulto con alergia a la leche de cabra sin APLV encontró IgE específica contra ALA de cabra (28). Por último, la alergia a la leche de oveja también puede evolucionar a alergia a la leche de vaca (29). Las leches de yegua y burra han demostrado ser útiles algunas veces para ciertos pacientes (30–32), pero aún quedan algunas dudas respecto de la composición química y el control higiénico. Las mismas consideraciones se aplican a las leches de los Camelidae (camello y dromedario), las cuales podrían representar una alternativa a la leche de vaca para los sujetos alérgicos debido a su escasa homología en la

secuencia con la leche de vaca y a la ausencia de BLG, si problemas relacionados con la disponibilidad y el procesamiento tecnológico para evitar nuevo "priming" (33).

La Figura 4-1 muestra los patrones electroforéticos de la leche proveniente de varias especies de mamíferos. La pronunciada similitud es evidente para la leche de vacas, cabras y ovejas, mientras que los perfiles de proteínas de las leches de yegua, burra y camello presentan algunas especificidades. La baja inmunorreactividad cruzada de la leche de caballo/burro y la ausencia BLG en la leche de camello y seres humanos se aprecia fácilmente en ensayos de inmunotransferencia que utilizan anticuerpos contra BLG bovina.

Modificaciones Estructurales y Alergenicidad a las Proteínas de la Leche de Vaca

Se desconoce la estructura tridimensional de la mayoría de las proteínas antigénicas, aun donde la secuencia de aminoácidos se ha identificado con precisión porque la conformación no es inmutable sino que es influida por el medio ambiente circundante. Este problema es aún más significativo para las proteínas de la leche dado que su organización es compleja y la presencia de micelas en las caseínas hace que la investigación sea difícil. En el presente documento debatimos sobre las modificaciones estructurales producidas por la digestión GI o los tratamientos tecnológicos y su papel en el potencial alérgico cuando el mismo se conoce o se puede inferir.

Digestibilidad y Alergenicidad de las Proteínas de la Leche de Vaca

Las proteínas de los alimentos son digeridas por acción de enzimas gastrointestinales; en general se cree que las proteínas resistentes a la proteólisis son los alérgenos más potentes. Sin embargo, se ha mostrado que no hay una relación clara entre la digestibilidad in vitro y la alergenicidad de las proteínas (34). Se cree que las caseínas son de fácil digestión, pero estas coagulan en un medio ácido (a pH gástrico). La acidificación aumenta la solubilidad de los minerales, de manera que el calcio y el fósforo presente en las micelas se tornan gradualmente solubles en la fase acuosa. Como resultado de ello, las micelas de caseína se desintegran y la caseína precipita. Las proteínas del suero son más solubles en solución salina que las caseínas y, en teoría, deberían ser digeridas con mayor facilidad por acción de las proteasas que actúan en medio acuoso. Sin embargo, la correlación entre la solubilidad acuosa y la digestibilidad no es lineal. Las caseínas son digeridas más rápido que las proteínas del suero por acción de las enzimas más comunes que actúan sobre los alimentos (por ej., pepsina, tripsina y termolisina) (35).

Aunque la SAB es muy hidrosoluble y rica en aminoácidos clivados por la acción de las enzimas gastrointestinales, también es relativamente resistente a la digestión. Los

epítopes secuenciales no se vieron afectados durante al menos 60 minutos cuando la SAB fue digerida por acción de la pepsina (36). Sus 9 loops se mantienen mediante enlaces disulfuro, que son fácilmente reducidos en condiciones fisiológicas, y hacen más lenta la fragmentación de la SAB en péptidos cortos que tienen menor actividad antigénica.

Calentamiento y Alergenicidad de las Proteínas de la Leche de Vaca

La leche de vaca se comercializa solo después de que ha sido sometida a procesos tecnológicos, usualmente pasteurización, que reduce la potencial carga patógena (70-80 °C durante 15-20 segundos). El procesamiento de ultra alta temperatura (UAT) con calentamiento rápido (por encima de los 100 °C durante unos segundos), evaporación para la producción de fórmulas infantiles en polvo (proceso de mezclado en seco o secado por atomización de la mezcla en medio húmedo) tienen un efecto mínimo o nulo sobre el potencial antigénico/alérgico de las proteínas de la leche de vaca. La ebullición de la leche durante 10 minutos reduce la respuesta de la prueba SPT en pacientes que reaccionan a la SAB y la beta-lactoglobulina, mientras que el diámetro de la roncha permanece igual en las personas sensibilizadas a las caseínas (37). Sin embargo, estudios comparativos no han mostrado diferencia en la antigenicidad entre las leches crudas y calentadas (38) y en algunos casos se ha demostrado la agregación de nuevos polímeros de proteína capaces de unir IgE específica. Luego de la ebullición de SAB a 100 °C durante 10 minutos, aumentaron las formas poliméricas de dímeros, trímeros y polímeros mayores y todas esas formas mantuvieron sus propiedades de unión a IgE (39). La persistencia de alergenidad en la leche tratada con calor está clínicamente confirmada por el hecho de que en algunos niños la APLV se desarrolla luego de la ingestión de leche termotratada.

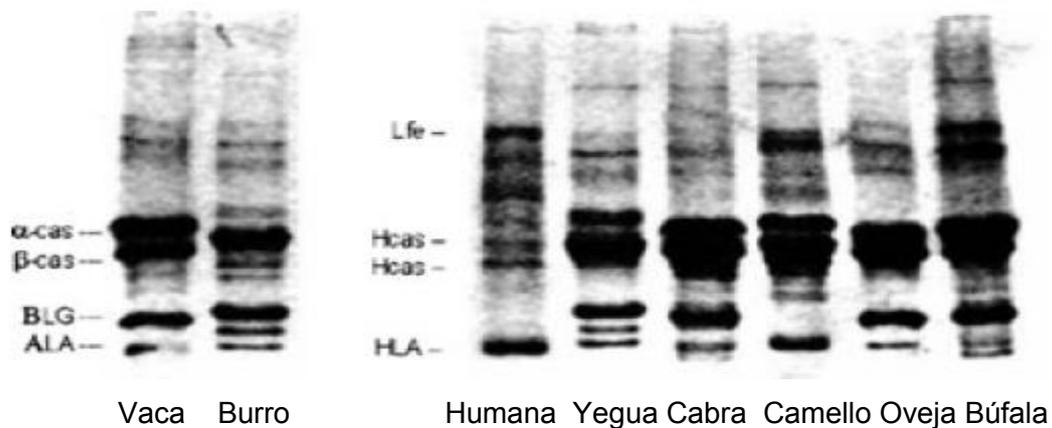


Fig. 4-1 SDS-PAGE de muestras de leche de mamíferos. Hcas = caseína humana; HLA = lactoalbúmina humana; Lfe = lactoferrina humana; α -cas = caseína alfa bovina; β -cas = caseína beta bovina; BLG = β -lactoglobulina bovina; ALA = α -lactoalbúmina bovina.

Además, los procesos de calentamiento solo pueden modificar los epítopes conformacionales, que podrían perder sus capacidades de unión a anticuerpos IgE específicos, mientras que los epítopes secuenciales mantienen su potencial alergénico aun después del calentamiento (40). Las proteínas de la leche contienen ambos tipos de epítopes y, aunque puede observarse una ligera reducción de la antigenicidad con las proteínas del suero, se informaron alteraciones insignificantes en las propiedades de unión con las caseínas. Para complicar aún más la situación, el calentamiento vigoroso (como el utilizado para ciertos procesos de esterilización [121 °C durante 20 minutos]) y también el proceso de pasteurización, menos drástico, han demostrado, incrementar algunas características alergénicas (41). Además, las proteínas de la leche pueden oxidarse durante el tratamiento industrial, lo cual da como resultado la formación de residuos de aminoácidos modificados/oxidados, en particular en BLG, que puede ser la responsable de desarrollar nuevas estructuras inmunológicamente reactivas (42).

Tratamientos Tecnológicos y Alergenicidad de las Proteínas de la Leche de Vaca

Las fórmulas hipoalergénicas pueden prepararse mediante hidrólisis y otro procesamiento, tal como el tratamiento térmico, la ultrafiltración y la aplicación de alta presión. Se han realizado intentos para clasificar las fórmulas en productos parcial y muy hidrolizados según el grado de fragmentación proteica, pero no hay acuerdo en los criterios sobre los cuales basar la clasificación (véase la sección “fórmula

hidrolizada de LV”). Sin embargo, hasta ahora las fórmulas hidrolizadas han demostrado ser una fuente útil y muy utilizada de proteínas para los neonatos que sufren de APLV. Debido a que puede aún haber proteínas no digeridas como residuo al finalizar la proteólisis (43), se necesita de más procesamiento en combinación con tratamiento enzimático. Otro intento para eliminar la antigenicidad implica el uso de proteólisis combinada con alta presión. Distintos autores han mostrado una mayor fragmentación de la BLG si la proteólisis ocurre después o durante la aplicación de alta presión (44). La inefectividad parcial de la proteólisis en condiciones atmosféricas ordinarias puede deberse a la incapacidad de las enzimas para llegar a los epítopes que están menos expuestos. El tratamiento con calor con frecuencia también se combina con proteólisis para desplegar la proteína y modificar las estructuras tridimensionales de los epítopes conformacionales. Sin embargo, la desnaturalización térmica también puede causar la formación de agregados con mayor resistencia al ataque hidrolítico, como en el caso de la BLG (45).

Referencias de la Sección 4

1. Bahna SL. Cow's milk allergy versus cow milk intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89 (Suppl 1): 56–60.
2. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19: 165S–175S.
3. Shukla H. Lactose Intolerance in health and disease. *Nutr Food Sci.* 1997; 2: 66–70.
4. Swallow DM, Hollox EJ *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2001.
5. Cox TM *Food Allergy and Intolerance* (chapt 25). London: Saunders; 2002.
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832–836.
7. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Nomenclature. Retrieved from <http://www.allergen.org/Allergen.aspx>. Accessed 2009.
8. Wal J-M. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Clin Immunol.* 2002; 89 (Suppl 9): 3–10.
9. 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 Jul 5. [Epub ahead of print]
10. Chapman MD, Pome's A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 414–420.
11. McKenzie HA. Alpha-lactalbumins and lysozymes. *EXS.* 1996; 75: 365–409.
12. UniProt Knowledgebase, Available online from <http://www.uniprot.org/uniprot/P00711&format=html>.
13. Besler M, Eigenmann P, Schwartz RH. Internet Symposium on Food Allergens. 2002; 4: 19.
14. UniProt Knowledgebase, Available online from <http://www.uniprot.org/uniprot/P02754&format=html>
15. Restani P, Ballabio C, Tripodi S, Fiocchi A. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 265–269.

16. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Qualizza R, Bruni P, Restelli AR, Galli CL. Meat allergy: I - Specific IgE to BSA and OSA in atopic, beef-sensitive children. *J Am Coll Nutr.* 1995; 14: 239–244.
17. Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. Beef allergy in children with cow's milk allergy. Cow's milk allergy in children with beef allergy. *Ann Allergy, Asthma & Immunology.* 2002; 89: S38–S43.
18. Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA. Allergenicity of orally Administered immunoglobulin preparations in food-allergic children. *Pediatrics.* 1991; 87: 208–214.
19. 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.
20. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 120: 259–269.
21. Swiss Institute of Bioinformatics. ExPASy Proteomics Server, binary alignment (SIM + LANVIEW). Retrieved from <http://www.expasy.org/>. Accessed July 20, 2009.
22. Freund G. Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et dietetique dulait de chevre Niort, France. 7 November 1996, INRA Paris France p. 119.
23. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 1191–1194.
24. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, et al. Cross reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 997–1004.
25. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rance F, Scheinmann P. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy.* 2006; 61: 1358–1365.
26. Bidat E, Rance` F, Barane`s T, Goulamhousen S. Goat's milk and sheep's milk allergies in children in the absence of cow's milk allergy. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2003; 43: 273–277.
27. Alvarez MJ, Lombardero M. IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk. *Allergy.* 2002; 57: 1091–1092.
28. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, Loureiro G, Chieira C. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol. (Madr)* 2007; 35: 113–116.
29. Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, Travaini M, Riva E. Allergy to ewe's milk can evolve into allergy to cow's milk. *Allergy.* 1999; 54: 401–402.
30. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I. Ass_s milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 594–598.
31. Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 258–264.
32. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D'Amico D, Alabrese L, Iacono G. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1597–1603.
33. Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89 (6 Suppl 1): 11–15.
34. Fu TJ, Abbott UR, Hatzos C. Digestibility of food allergens and nonallergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid-a comparative study. *J Agric Food Chem.* 2002; 50: 7154–7160.
35. Bonomi F, Fiocchi A, Frokiaer H, et al. Reduction of immunoreactivity of bovine beta-lactoglobulin upon combined physical and proteolytic treatment. *J Dairy Res.* 2003; 70: 51–59.
36. Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, et al. Antigenic determinants of bovine serum albumin. *Intern Arch Allergy Immunol.* 2001; 126: 188–195.

37. Norgaard A, Bernard H, Wal JM, Peltre G, Skov PS, Poulsen LK, Bindslev-Jensen C. Allergenicity of individual cow milk proteins in DADGPC -positive milk allergic adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(Pt 3):237.
38. 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.
39. Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A. Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions. *Allergy*. 2004; 59 (Suppl 78): 21–24.
40. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 805–819.
41. Roth-Walter F, Berin MC, Arnaboldi P, Escalante CR, Dahan S, Rauch J, Jensen-Jarolim E, Mayer L. Pasteurization of milk proteins promotes allergic sensitization by enhancing uptake through Peyer's patches. *Allergy*. 63: 882–890.
42. Fenaille F, Parisod V, Tabet J-C, Guy PA. Carbonylation of milk powder proteins as a consequence of processing conditions. *Proteomics*. 2005; 5: 3097–3104.
43. 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.
44. Penas E, Restani P, Ballabio C, Prestamo G, Fiocchi A, Gomez R. Evaluation of the residual antigenicity of dairy whey hydrolysates obtained by combination of enzymatic hydrolysis and high-pressure treatment. *J Food Prot*. 2006; 69: 1707–1712.
45. Restani P, Ballabio C, Fiocchi A. Milk allergens: chemical characterization, structure modifications and associated clinical aspects. In: Pizzano R ed. *Immunochemistry in dairy research. Research Signpost, Kerala*. 2006;61–76.

Sección 5: Mecanismos inmunológicos de la alergia a la leche de vaca

Generalidades

La APLV designa en forma objetiva los signos o síntomas reproducibles iniciados por la exposición a la proteína de la leche de vaca en dosis toleradas por personas normales. La APLV puede estar mediada ya sea por anticuerpos o por células; en ocasiones, ambos mecanismos pueden estar implicados. La APLV puede estar mediada por cualesquiera de los 4 tipos básicos de reacciones inmunológicas, tal como lo destacan Gell y Coombs: 1) Tipo I o hipersensibilidad mediada por IgE, 2) Tipo II (reacciones citotóxicas), 3) Tipo III (reacciones de tipo Arthus), y 4) Tipo IV (reacciones retardadas mediadas por células T). Las reacciones de Tipo I son las caracterizadas de mejor modo y representan las clásicas reacciones alérgicas inmediatas. Los otros 3 tipos, que en conjunto se denominan “alergia no mediada por IgE”, son comprendidos en menor grado.

La supresión de las respuestas inmunitarias Adversas a los antígenos de los alimentos ingeridos que no son perjudiciales se denomina “tolerancia oral”. Las proteínas de la leche ingerida normalmente son degradadas por el ácido gástrico y las enzimas digestivas del lumen. Los mecanismos exactos implicados en el desarrollo de la tolerancia permanecen inciertos. Los mecanismos inmunológicos primarios incluyen delección, anergia, supresión, “ignorancia” y apoptosis de las células T. El balance entre la tolerancia (supresión) y el “priming” (imprimación) depende de varios factores, que incluyen: 1) antecedentes genéticos, 2) naturaleza y dosis del antígeno, 3)

frecuencia de Administración, 4) edad al momento de la primera exposición al antígeno, 5) estado inmunológico del huésped y 6) transmisión de antígenos a través de la leche materna.

La Adquisición de la tolerancia a la leche se observa como una respuesta inmunitaria inducida por T_H1 (células T auxiliares de tipo 1). Después de la exposición de la mucosa intestinal a los antígenos de la leche de vaca, las células presentadoras de antígenos (CPAs) interactúan con los linfocitos subepiteliales T y B. El reconocimiento de los antígenos por los receptores de células T (TCR) implica las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células T y B activadas de los folículos linfoides migran a través del sistema linfático, y luego mediante la circulación a varios órganos blanco, con inclusión del tracto gastrointestinal, el sistema respiratorio o la piel. De no alcanzarse la tolerancia, las células T y B se activan y generan una reacción inflamatoria en el órgano blanco, lo que provoca manifestaciones clínicas de APLV.

El sistema inmunitario innato tiene la capacidad de modular respuestas inmunitarias que se adaptan a las proteínas de los alimentos. En este proceso, las células dendríticas (DC) y los receptores tipo Toll (TLR) juegan un rol central. Se ha demostrado que la microbiota intestinal ejerce diferentes efectos sobre los TLRs y las respuestas de las células T reguladoras. El TLR puede reconocer patrones moleculares asociados a patógenos específicos (PAMP). Los mecanismos mediante los cuales los TLRs influyen las respuestas *Treg* son completamente desconocidos. La *Treg* promueve tolerancia a los antígenos de la leche a través de la producción de citoquinas tolerogénicas, que incluyen interleuquina (IL)-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).

Se cree que la APLV se genera por la incapacidad de desarrollar procesos tolerogénicos normales, o bien por su falla posterior. En el caso de la APLV mediada por IgE, la activación de las células T auxiliares tipo-2 (T_H2) específicas contra la leche genera la producción de IgE específica contra la leche. Las reacciones no mediadas por IgE pueden ocurrir a causa de la inflamación mediada por T_H1 . La disminución de la actividad de *Treg* ha sido identificada como un factor en ambos mecanismos de la alergia. El desarrollo de la tolerancia en niños con una historia de APLV se asoció con la regulación ascendente de las respuestas *Treg*.

Los eventos posteriores a la exposición a alérgenos en el intestino son complejos, ya que la digestión y la cocción pueden modificar la alergenidad de las proteínas bovinas. Los epítopes alérgicos intactos en las proteínas de los alimentos interactúan con el sistema inmunitario de las mucosas. Las proteínas dietarias que escapan a la proteólisis pueden ser absorbidas por las células epiteliales del intestino.

Se cree que la exposición temprana a dosis relativamente altas de proteína soluble promueve la tolerancia. Los factores que modulan el riesgo de “priming” incluyen: 1) naturaleza y dosis del antígeno, 2) eficiencia de la digestión de la proteína, 3) inmadurez del huésped, 4) velocidad de absorción de las proteínas de la leche, 5) procesamiento del antígeno en el intestino y 6) el entorno inmunosupresor de las placas de Peyer. El tipo de microbiota intestinal también puede modular el riesgo de “priming” en neonatos jóvenes.

Introducción

La tolerancia inmunológica Adquirida de los agentes ambientales es un mecanismo activo de inmunidad de Adaptación que es mediada por células polarizadas del subconjunto de linfocitos T auxiliares tipo I pero cuando, en un individuo atópico, la predisposición a secretar anticuerpo IgE contra el antígeno de la leche de vaca llega a su máximo, la homeostasis se altera y los mastocitos pueden resultar sensibilizados en cualquier parte del cuerpo y, en consecuencia, expresar una variedad de síntomas con frecuencia desconcertantes en uno o más órganos, que los médicos clínicos denominan APLV (1). Por ende, es necesario un entendimiento básico de los mecanismos celulares y mediadores subyacentes de la APLV para alcanzar opciones de diagnóstico y tratamiento.

Barrera intestinal

El sistema inmunitario de las mucosas debe Adaptarse y ser capaz de discriminar entre los patógenos y los antígenos inofensivos, y responder en consecuencia; es decir, proteger a los neonatos de los patógenos entéricos y al mismo tiempo establecer un estado de tolerancia a las proteínas dietarias y las bacterias comensales. Este riesgo importante es asumido por las células del tejido linfoide asociado a los intestinos, el mayor órgano inmunológico del cuerpo (2). Muchos estudios han informado el aumento del transporte macromolecular a través de la barrera intestinal en niños con atopia (3, 4) lo cual se cree que sucede a raíz del daño a la mucosa inducido por reacción de hipersensibilidad local a los alimentos (5). Los estudios de permeabilidad intestinal con azúcar dual (lactulosa/manitol) mostraron que, en los neonatos amamantados que sufrían de atopia, la función de la barrera intestinal mejoró cuando se detuvo la lactancia y comenzó la ingesta de fórmula hipoalérgica (6).

Tolerancia oral

La mucosa permite que los nutrientes se transfieran desde el lumen intestinal hasta la circulación sistémica, al tiempo que brinda protección contra los patógenos mediante la inducción de respuestas inmunitarias. Cualquier regulación descendente de las respuestas inmunitarias a los antígenos ingeridos inofensivos se denomina “tolerancia

oral” (7). Normalmente, los linfocitos maduros de los ganglios linfáticos tienden a responder en menor grado después de la Administración oral de estos antígenos (8).

Los proteínas de la leche ingerida son degradadas –y sus epítopes de conformación son destruidos– por las enzimas digestivas del lumen y del ácido gástrico, lo que a menudo genera la destrucción de los epítopes inmunogénicos. En modelos animales, la interrupción del proceso de digestión puede inhibir la tolerancia a la leche y provocar hipersensibilidad. La albúmina de suero bovino (SAB) no tratada es inmunogénica cuando se Administra a ratones por medio de inyección ileal, pero la Administración de un digesto péptico de la proteína de la misma manera genera tolerancia inmunitaria (9).

Los eventos reguladores después de la exposición de la mucosa al antígeno no han sido caracterizados de manera óptima, y siguen siendo controversiales. En general, la Adquisición de tolerancia a la leche se observa como una respuesta inducida por T_H1 que, por un lado, puede evitar reacciones inmunitarias perjudiciales para la mucosa pero, por otro lado, puede contribuir a respuestas Adversas en un individuo susceptible. El proceso comienza con el contacto de los alérgenos de la leche con la mucosa intestinal, donde interactúan con las células T y B de la mucosa ya sea en forma directa o bien a través de células presentadoras de antígenos (CPAs): macrófagos, células dendríticas, o células de los micropliegues (células M). El reconocimiento de células T del antígeno por los receptores de células T (TCR) abarca las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (clase I y II) de las CPAs. Las células T y B activadas de los folículos linfoides migran primero a través del sistema linfático, y luego a través de la circulación, a cualesquiera de los varios órganos blanco, con inclusión del tracto gastrointestinal, el sistema respiratorio, la piel y el sistema nervioso central, un proceso que se conoce como “homing” (direccionamiento específico). Si no se alcanza la tolerancia, las células T y B se activan en un sitio de direccionamiento específico ante el contacto con su antígeno alimentario específico y liberan sus citoquinas, péptidos vasoactivos y anticuerpos, provocando una reacción inflamatoria en el órgano afectado y generando manifestaciones clínicas de hipersensibilidad alimentaria (10).

En este contexto, las células dendríticas juegan un rol central al tomar las proteínas de la leche y migrar hacia los ganglios linfáticos mesentéricos drenantes, donde inducen la diferenciación de las células T CD4 reguladoras. Los mecanismos primarios mediante los cuales se puede mediar la tolerancia incluyen delección, anergia, supresión, “ignorancia” y apoptosis de células T (11).

El equilibrio entre la tolerancia (supresión) y la “priming” (imprimación) depende de varios factores, tales como: 1) antecedentes genéticos, 2) naturaleza y dosis del

antígeno, 3) frecuencia de Administración, 4) edad al momento de la primera exposición al antígeno, 5) estado inmunológico del huésped, 6) transmisión de antígenos a través de la leche materna, y otros.

En general, existe evidencia en roedores de la posibilidad de que múltiples alimentaciones a dosis bajas induzcan citoquinas reguladoras (por ejemplo, TGF- β , IL-10, IL-4) en parte segregadas por las células reguladoras CD4⁺ CD25T⁺. A pesar de los potentes efectos supresores de la exposición oral a autoantígenos observada en modelos experimentales de enfermedades autoinmunitarias (que incluyen un “efecto inmunosupresor no específico”), su traducción en ensayos clínicos de enfermedades autoinmunitarias todavía no ha brindado los resultados beneficiosos esperados. Lo mismo puede decirse para la APLV (12).

En individuos normales con tolerancia, los anticuerpos IgA sistémicos y secretores específicos contra los alimentos por lo general están ausentes, lo que indica que la producción de IgA en la mucosa es regulada en forma similar a la de la inmunidad sistémica (13). No obstante, la respuesta de IgA en la mucosa a antígenos foráneos permanece activa (14). En investigaciones realizadas en poblaciones, se observó una mayor “priming” alérgico en sujetos con un nivel de IgA en el extremo inferior del rango normal (15-17). La importancia de los anticuerpos IgM, IgG, y subclase IgG (por ejemplo, el rol de la IgG4) en la alergia alimentaria es comprendida en menor medida y sigue siendo controversial. Durante mucho tiempo se ha sabido que los anticuerpos IgM e IgG específicos contra la leche son producidos después de la ingesta única o repetida de dosis relativamente altas de proteínas de la leche tanto en personas sanas como en personas alérgicas (18).

Por ende, se cree que la falta de respuesta del sistema inmunitario a los antígenos de la leche (“tolerancia oral”) implica la delección o desactivación (anergia) de las células T reactivas específicas contra antígenos y la producción de células T (Treg) reguladoras que suprimen las respuestas inflamatorias a antígenos benignos (19, 20).

Inmunidad innata y desarrollo de tolerancia

El sistema inmunitario innato tiene la habilidad de modular respuestas inmunitarias que se adaptan a las proteínas de los alimentos. En este proceso, las células dendríticas (DC) juegan un papel central (21). Asimismo, los TLRs interactúan directamente con las células inmunitarias innatas. Los TLRs reconocen los antígenos alimentarios y los marcadores de superficie bacterianos específicos, denominados PAMP (21). Sin embargo, los mecanismos exactos mediante los cuales los TLRs influyen las respuestas Treg son completamente desconocidos. Las células T reguladoras participan en el control de las respuestas inmunitarias a los antígenos alimentarios mediante la producción de citoquinas tolerogénicas, que incluyen IL-10 y TGF- β (22,

23). La microbiota intestinal puede tener un efecto diverso sobre los TLRs y las respuestas inmunitarias. Se ha observado que varios tipos de bifidobacterias intestinales promueven respuestas inmunitarias tolerogénicas. El tipo de microbiota GI del neonato es crucial en este contexto. Los efectos prebióticos de los oligosacáridos complejos en la leche humana promueven el establecimiento de una microbiota bifidogénica que, a su vez, induce un marco de respuestas inmunitarias tolerogénicas a los alimentos. Se ha demostrado que varias cepas bacterianas prebióticas presentan propiedades similares. Por ejemplo, *Lactobacillus paracasei* inhibe la producción de citoquinas T_H1 y T_H2 , e induce a las células T $CD4^{+}$ a producir TGF- β e IL-10; es decir, induce una respuesta tolerogénica (24). Parece posible que el descenso reciente en la exposición a las infecciones durante la infancia temprana y a los microorganismos ambientales inofensivos en el ambiente occidentalizado haya contribuido a un incremento en los trastornos desreguladores de las células T y la autoinmunidad (25, 26).

Tolerancia disfuncional

Se cree que la APLV se desencadena por la incapacidad de desarrollar procesos tolerogénicos normales, o su posterior falla. En el caso de la APLV mediada por IgE, tanto la deficiencia en la regulación como la polarización de las células T efectoras específicas contra la leche hacia las células T auxiliares tipo 2 (T_H2) generan la señalización de las células B para producir IgE específica contra la proteína de la leche (27, 28). Las reacciones no mediadas por IgE pueden deberse a la inflamación mediada por T_H1 (29). La actividad disfuncional de las células *Treg* ha sido identificada como un factor en ambos mecanismos de la alergia (30). Asimismo, se ha demostrado que la inducción de la tolerancia en los niños que han superado su APLV está asociada con el desarrollo de las células *Treg* (31, 32). Gran parte de las investigaciones se concentran hoy en día en manipular la actividad de las células dendríticas (células presentadoras de antígenos especializadas importantes en la programación de respuestas inmunitarias) para inducir células *Treg* y/o compensar los desequilibrios T_H1/T_H2 para promover la tolerancia a los alimentos alergénicos.

Exposición a alergenios y “priming”

Los eventos después de la exposición a alergenios en los intestinos son complejos. La digestión (33) y la preparación por cocción (34, 35) modifican ligeramente la alergeniosidad de las proteínas bovinas. Las proteínas que no son digeridas y procesadas en el lumen intestinal entran en contacto con el sistema inmunitario de la mucosa y el epitelio de varias maneras. En el intestino, las células dendríticas pueden mostrar antígenos al extender los procesos a través del epitelio y hasta el lumen. Las células M que recubren las placas de Peyer pueden captar antígenos particulados y

llevarlos a las células dendríticas subepiteliales. Los antígenos solubles posiblemente cruzan el epitelio a través de rutas transcelulares o paracelulares para encontrarse con células T o macrófagos en la lámina propia. Las proteínas dietarias que escapan a la proteólisis en el intestino pueden ser captadas por las células epiteliales intestinales. Las células epiteliales pueden actuar como CPAs no profesionales y pueden presentar el antígeno a las células T primadas. Por ende, los alérgenos alimentarios (y microorganismos y antígenos particulados no viables) alcanzan las células T CD4+ y CD8+ en la placa de Peyer, generando respuestas inmunitarias activas (36). Los contactos gastrointestinales tempranos con dosis relativamente altas de proteína soluble casi siempre inducen tolerancia (37). Los datos en modelos roedores sugieren que el efecto de la exposición a los alérgenos de la leche en el huésped depende de muchos factores, entre ellos:

- a. Naturaleza y dosis del antígeno,
- b. Eficiencia de digestión,
- c. Inmadurez del huésped,
- d. Velocidad de absorción de las proteínas de la leche,
- e. Procesamiento del antígeno en el intestino,
- f. El entorno inmunosupresor de la placa de Peyer (38).

Todos estos factores pueden favorecer la inducción de tolerancia periférica a las proteínas dietarias en lugar de hipersensibilidad sistémica. En este contexto, la presencia de flora comensal en el intestino puede disminuir la producción de IgE específica contra la leche en suero durante la respuesta inmunitaria primaria; Además, la producción de IgE persiste por más tiempo en los ratones libres de gérmenes. Por el contrario, la ausencia de microbiota intestinal incrementa de manera significativa la respuesta inmunitaria específica contra la leche en los ratones (39). Esto aumenta la posibilidad de prevención y tratamiento de la alergia a la leche a través de la manipulación de la flora gastrointestinal.

Alergia a la leche

Como efecto de la tolerancia disfuncional, la “alergia a la leche” designa signos o síntomas objetivamente reproducibles indicados por la exposición a la leche de vaca a una dosis tolerada por personas normales (40). El término “APLV” es apropiado cuando se han demostrado mecanismos inmunológicos específicos (véase “definiciones” en la sección introductoria). La alergia a la leche puede estar mediada por anticuerpos o por células o, en ocasiones, por ambos. Si la IgE participa en la reacción, la expresión “alergia alimentaria atópica” es apropiada. Si participan mecanismos inmunológicos distintos de IgE en forma predominante, debería

emplearse la expresión “alergia alimentaria no mediada por IgE”. Todas las otras reacciones deberían ser consideradas hipersensibilidad alimentaria no alérgica (41).

El incremento de la reactividad mediada por inmunidad puede presentarse a través de cualquiera de los 4 tipos básicos de reacciones inmunológicas destacadas por Gell y Coombs, o una combinación de ellos, a saber:

- a. La hipersensibilidad mediada por IgE o Tipo I provoca síntomas inmediatos, tales como urticaria, angioedema y/u otra reacción anafiláctica.
- b. En las reacciones de Tipo II (citotóxicas), el antígeno se une a la superficie celular y la presencia de anticuerpos (IgG, IgM o IgA) rompe la membrana, ocasionando la muerte celular.
- c. En las reacciones de Tipo III (tipo Arthus), los complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo-complemento (anticuerpos IgG, IgM, IgA e IgE) quedan atrapados en los vasos sanguíneos pequeños o en los glomérulos renales.
- d. Las reacciones de Tipo IV (retardadas) son mediadas por los linfocitos T sensibilizados.

Las reacciones de Tipo I son las entendidas de mejor manera, y con frecuencia se citan como las reacciones alérgicas clásicas y las más comunes. Los otros 3 tipos, que en forma colectiva se describen como “alergia no mediada por IgE”, son más difíciles de investigar y, por ende, entendidos en menor medida. En un individuo, es posible que se activen varios tipos de respuestas inmunitarias, si bien las reacciones mediadas por IgE se miden con mayor frecuencia.

APLV mediada por IgE (HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA)

La alergia mediada por IgE es el mecanismo de alergia mejor comprendido y, en comparación con las reacciones no mediadas por IgE, el diagnosticado en forma relativamente más sencilla. Como la aparición de los síntomas es rápido – ya que ocurre dentro de un lapso que abarca desde minutos hasta una hora después de la exposición a los alérgenos – la alergia mediada por IgE con frecuencia se describe como “hipersensibilidad inmediata”. (42) Ocurre en 2 etapas. La primera “priming” sucede cuando el sistema inmunitario es programado en forma aberrante para producir anticuerpos IgE contra las proteínas de la leche. Estos anticuerpos se unen a la superficie de los mastocitos y basófilos, armándose de un disparador específico contra alérgenos. La exposición posterior a las proteínas de la leche genera la “activación” cuando la IgE asociada a las células une los epítopes alérgicos en las proteínas de la leche y desata la rápida liberación de mediadores inflamatorios poderosos.

Las APLVs de aparición aguda, mediadas por IgE, pueden afectar varios órganos blanco: la piel (urticaria, angioedema), el tracto respiratorio (rinitis/rinorrea,

asma/sibilancia, laringoedema/estridor), el tracto GI (síndrome de alergia oral, náuseas, vómitos, dolores, flatulencia y diarrea) y/o el sistema cardiovascular (choque anafiláctico) (43, 44). Pueden aparecer reacciones anafilácticas a la leche de vaca con riesgo de vida pero, afortunadamente, son muy raras (45). Como las reacciones a las proteínas de la leche de vaca pueden ocurrir ante el contacto con los labios o la boca, las estrategias para reducir la alergenicidad mejorando la digestibilidad de las proteínas en el intestino posiblemente no sean efectivas para todos los individuos alérgicos. Es posible usar procedimientos simples de diagnóstico, tales como (SPT) [Testificación Cutánea] y determinaciones de IgE específica en suero (inmuno-CAP), para identificar los individuos con APLV mediada por IgE, si bien cualquiera de estos análisis puede producir resultados falso-positivo (46). A veces es necesaria la evaluación mediante provocación y eliminación de alimentos a fin de confirmar la alergia a la leche, y la evaluación doble ciego, controlado por placebo, con provocación alimentaria (DADCPC) sigue siendo la regla de oro para el diagnóstico. La APLV mediada por IgE puede aparecer en los neonatos ante la primera exposición al alimento posterior al nacimiento (47). Las reacciones mediadas por IgE representan aproximadamente la mitad de los casos de APLV en niños de corta edad (48), pero son raras en los Adultos (49, 50). A diferencia de los Adultos, la APLV atópica en la infancia (con frecuencia, una parte de la “marca alérgica”) se supera en más del 85% de los casos (51, 52).

APLV no mediada por IgE (HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA)

Una proporción significativa de neonatos y la mayoría de Adultos con APLV no poseen IgE específica contra la proteína de la leche en la circulación y muestran resultados negativos en las testificaciones cutáneas y las determinaciones de IgE en suero (inmuno-CAP) (53, 54). Estas reacciones no mediadas por IgE tienden a retardarse, y la aparición de los síntomas ocurre en un lapso que abarca desde 1 hora hasta varios días después de la ingesta de leche. Por esta razón, con frecuencia se las conoce como “hipersensibilidad retardada”. Tal como sucede con las reacciones mediadas por IgE, es posible que aparezcan una variedad de síntomas, pero más comúnmente son gastrointestinales o cutáneos (55). Los síntomas gastrointestinales, tales como náusea, meteorismo, malestar intestinal y diarrea, imitan muchos síntomas de la intolerancia a la lactosa, y pueden generar un diagnóstico equivocado. La anafilaxia no es una característica de los mecanismos no mediados por IgE. Las reacciones mediadas y no mediadas por IgE no son mutuamente excluyentes, y las reacciones a la leche pueden involucrar una mezcla de mecanismos inmunológicos.

Los mecanismos inmunológicos precisos de la APLV no mediada por IgE siguen siendo inciertos. Se han sugerido numerosos mecanismos, que incluyen reacciones

mediadas por T_H1 (Fig. 5-1) (56–63), la formación de complejos inmunitarios que llevan a la activación del complemento (64, 65), o las interacciones célula T/mastocito/neurona que inducen cambios funcionales en la acción del músculo liso y la movilidad intestinal (1, 66, 67). Una imagen necesariamente incompleta de dichos mecanismos indica que las células T actúan a través de la secreción de citoquinas tales como IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF, activando eosinófilos, mastocitos, basófilos y macrófagos. Los macrófagos, activados por los alérgenos de las proteínas de la leche de vaca por las citoquinas, son capaces de segregar, a su vez, mediadores vasoactivos (PAF, leucotrienos) y citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α) que son capaces de incrementar la flogosis celular. Esto implica células epiteliales, que liberan citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF), quimioquinas (RANTES, MCP-3, MCP-4, eotaxina) y otros mediadores (leucotrienos, PGs, 15-HETE, endotelina-1). Este mecanismo genera inflamación celular crónica (a nivel gastrointestinal, cutáneo y respiratorio) y, en última instancia, síntomas de APLV. Cuando el proceso inflamatorio se localiza a nivel gastrointestinal, la flogosis inmunitaria puede contribuir a mantener la hiperpermeabilidad epitelial y potencialmente incrementar la exposición a las proteínas antigénicas de la leche de vaca. Esto implica TNF- α y IFN- γ , antagonistas de TGF- β y IL-10 que median la tolerancia oral (68). Se ha demostrado que el patrón de secreción de TNF- α es diferente en los niños con APLV manifestada a través de síntomas digestivos o cutáneos, y se ha propuesto el uso de secreción de TNF- α en respuesta a los antígenos de la leche de vaca como una prueba predictiva de recidiva en niños con APLV que se someten a provocación oral (69). Asimismo, la “priming” contra la PLV de los linfocitos T_H1 y T_H2 se ha demostrado a nivel sistémico en condiciones fuera del aspecto de la APLV como enterocolitis necrotizante neonatal (70).

A partir de la discrepancia en los índices informados, que indican una mayor recuperación natural durante la infancia de la APLV no mediada por IgE en comparación con la APLV mediada por IgE (71–73) y el predominio de la APLV no mediada por IgE en poblaciones de Adultos (49), se ha postulado que una población con APLV no mediada por IgE aparece con el avance de la edad. Un estudio informó una creciente incidencia de alergias alimentarias no mediadas por IgE con el incremento de la edad (50). No obstante, la aparición de una nueva población con APLV en Adultos ha de ser demostrada de manera concluyente. Siguen faltando datos epidemiológicos óptimos para la APLV no mediada por IgE tanto en Adultos como en niños porque los ensayos DADPC laboriosos siguen siendo las únicas pruebas de diagnóstico concluyentes para confirmar esta forma de alergia. En muchos casos, la

alergia alimentaria GI permanece sin diagnóstico o es clasificada como síndrome del intestino irritable.

Referencias de la Sección 5

1. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr.* 2005; 24 (Suppl): 582S–591S.
2. van Wijk F, Knippels L. Initiating mechanisms of food allergy: Oral tolerance versus allergic sensitization. *Biomed Pharmacother.* 2007; 61: 8–20.
3. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 985–990.
4. Pike MG, Heddle RJ, Boulton P. Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 1986; 86: 101–104.
5. Strobel S, Brydon WG, Ferguson A. Cellobiose/mannitol sugar permeability test complements biopsy histopathology in clinical investigation of the jejunum. *Gut.* 1984; 25: 1241–1246.
6. Arvola T, Moilanen E, Vuento R, Isolauri E. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 92–96.
7. Shah U, Walker WA. Pathophysiology of intestinal food allergy. *Advances in Pediatrics.* 2002; 49: 299–316.
8. Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:1344–1350.
9. Michael JG. The role of digestive enzymes in orally induced immune tolerance. *Immunol Invest.* 1989; 18: 1049–1054.
10. Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (Suppl 3): 71–76.
11. Cheadade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 3–12.
12. Strobel S. Oral tolerance, systemic immunoregulation, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 958: 47–58.
13. Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 207–213.
14. Mestecky J, McGhee JR. Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv. Immunol.* 1987; 40: 153–245.
15. Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. *J Pediatr.* 1992; 121: 23–27.
16. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (Suppl 3): 81–83.
17. Kokkonen J, Haapalahti M, Laurila K, Karttunen TJ, Maki M. Cow's milk protein sensitive enteropathy at school age. *J Ped.* 2001; 139: 797–803.
18. Rothberg RM, Farr RS. Anti-bovine serum albumin and antialpha lactalbumin in the serum of children and Adults. *Pediatrics.* 1965; 35: 571–578.
19. Schmidt-Weber CB, Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy.* 2002; 57: 762–768.
20. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4 regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opinion Immunol.* 2002; 14: 771–778.
21. Duez C, Gosset P, Tonnel AB. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *Eur J Dermatol.* 2006; 16: 12–16.
22. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: probiotics-a Nutrition, Allergy, Mucosal

- Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 31–37.
23. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004; 199: 1567–1575.
 24. 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.
 25. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*. 2004; 112: 352–363.
 26. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005; 54: 317–320.
 27. Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, Pittman N, Sampson HA. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the GI tract display a Th2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 707–713.
 28. Schade RP, Tiemessen MM, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, van Hoffen E. The cow's milk proteinspecific T cell response in infancy and childhood. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 725–730.
 29. Tiemessen MM, van Hoffen E, Knulst AC, van der Zee JA, Knol EF, Taams LS. CD4₊CD25₊ regulatory T cells are not functionally impaired in Adult patients with IgE-mediated cows milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 934–936.
 30. Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, Murch SH. Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol*. 2003; 33: 2307–2315.
 31. Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergenresponsive CD4₊CD25₊ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med*. 2004; 199: 1679–1688.
 32. Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF, Van Hoffen E. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113:932–939.
 33. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Restelli AR, Biasucci G, Galli CL, Giovannini M. Meat allergy: II: effects of food processing and enzymatic digestion on the allergenicity of bovine and ovine meats. *J Am Coll Nutr*. 1995; 14: 245–250.
 34. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, Galli CL. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy*. 1998; 53: 798–802.
 35. Fiocchi A, Bouygue GR, Sarratud T, Terracciano L, Martelli A, Restani P. Clinical tolerance of processed foods. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93 (Suppl 5): 38–46.
 36. Kelsall BL, Strober W. Host defenses at mucosal surfaces. In: Rich RR ed. *Clinical Immunology*. St Louis, MO: Mosby; 1996.
 37. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today*. 1998; 19:173–181.
 38. Kellermann S-A, McEvoy LM. The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. *J Immunol*. 2001; 167: 682–690.
 39. Hazebrouck S, Przybylski-Nicaise L, Ah-Leung S, Adel-Patient K, Corthier G, Wal JM, Rabot S. Allergic sensitization to bovine beta-lactoglobulin: comparison between germ-free and conventional BALB/c mice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 148: 65–72.
 40. Johansson SG, Bieber T, Dahl R. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 832–836.

41. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindselev-Jensen C, Bjorksten B, et al. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. *Allergy*. 1999; 54: 27–45.
42. Roitt I, Brostoff J, Male D *Immunology*. 6th ed, New York: Mosby; 2001.
43. Sicherer SH. Food allergy. *Lancet*. 2002; 334: 701–710.
44. Hill DJ, Hosking CS, Zhie CY, Leung R, Baratwidjaja K, et al. The frequency of food allergy in Australia and Asia. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997;4: 101–110.
45. Eigenmann PA. Anaphylaxis to cow's milk and beef meat proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89 (Suppl 1): 61–64.
46. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Bonvini G, Startari R, Terracciano L. Accuracy of skin prick tests in IgE-mediated adverse reactions to bovine proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89 (Suppl 1): 26–32.
47. van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Immediate food hypersensitivity reactions on the first known exposure to the food. *Arch Dis Child*. 1983; 58: 253–256.
48. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002; 2: 217–225.
49. Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson MA. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88:183–189.
50. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany: a population study. *Allergy*. 2004; 59: 338–345.
51. Thong BY, Hourihane JO. Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. *Acta Paediatrica*. 2004; 93: 759–764.
52. 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.
53. Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. Current perspectives on milk hypersensitivity. *Trends Food Sci Technol*. 1999; 10: 229–233.
54. Pelto L, Impivaara O, Salminen S, Poussa T, Seppanen R, Lilius EM. Milk hypersensitivity in young Adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53: 620–624.
55. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 981–989.
56. Augustin MT, Karttunen TJ, Kokkonen J. TIA1 and mast cell tryptase in food allergy of children: increase of intraepithelial lymphocytes expressing TIA1 associates with allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 11–18.
57. Veres G, Helin T, Arato A, Farrkila M, Kantele A, Suomalainen H, Savilahti E. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 and mucosal Adhesion molecule alpha4beta7 integrin in small intestinal mucosa of Adult patients with food allergy. *Clin Immunol*. 2001; 99: 353–359.
58. Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47 (Suppl 2): S49–S52.
59. Osterlund P, Smedberg T, Schroder J, Jarvinen KM. Expression of intercellular Adhesion molecules on circulating lymphocytes in relation to different manifestations of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1368–1373.
60. Osterlund P, von Willebrand M, Andersson LC, Suomalainen H. T-cell signal transduction in children with cow's milk allergy: increased MAP kinase activation in patients with acute symptoms of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003; 14: 163–168.
61. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90: 81–83.
62. Yuan Q, Furuta GT. Insights into milk protein allergy: microenvironment matters. *Gastroenterol*. 2003; 124: 259–261.

63. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen R, Karttunen TJ. Serum granzymes and CD30 are increased in children's milk protein sensitive enteropathy and celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 157–162.
64. Matthews TS, Soothill JF. Complement activation after milk feeding in children with cow's milk allergy. *Lancet*. 1970; 2: 893–895.
65. Lee LA, Burks W. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26: 3.
66. Eigenmann PA. Mechanisms of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20: 5–11.
67. Murch S. Allergy and dismotility-causal or coincidental links? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41: S14–S16.
68. Torrente F, Murch S Food allergic enteropathy. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli Vergani G, Sanderson I, Sherman P, Shneider BL eds *Walker's pediatric GI disease*. Hamilton: BC Decker Inc, 2008:329–337.
69. Benlounes N, Candalh C, Matarazzo P, Dupont C, Heyman M. The time-course of milk antigen-induced TNF- α secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 863–869.
70. Chuang SL, Hayes PJ, Ogundipe , Haddad M, MacDonald TT, Fell JM. Cow's milk protein-specific T-helper type I/II cytokine responses in infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20: 45–52.
71. 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.
72. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics*. 2003; 111: 1631-1637.
73. Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, Koskinen P. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr*. 2004; 144:218–222.

Sección 6: Historia clínica y síntomas de la APLV

Generalidades

Los individuos con alergia a la leche de vaca (APLV) pueden presentar una amplia variedad de síntomas. En consecuencia, el conocimiento de los varios trastornos alérgicos a la leche de vaca y una historia médica detallada son esenciales para que el médico formule el diagnóstico correcto. Al Adquirir la historia médica, es importante determinar la cantidad y forma de la proteína de la leche ingerida, los tipos y el lapso de los síntomas en desarrollo, la duración de tiempo hasta la resolución, y si los síntomas han aparecido previamente. Las reacciones Adversas a la leche de vaca pueden deberse a las reacciones mediadas por IgE y/o no mediadas por IgE, o reacciones no inmunológicas, tales como deficiencia de lactasa primaria o secundaria. Otras afecciones, por ejemplo, síndrome del intestino irritable o enterocolitis post-infecciosa, pueden agravarse por la ingesta de leche y, por ende, diferenciarse de las reacciones a la APLV.

Las reacciones alérgicas (inmuno-mediadas) a la leche de vaca se pueden clasificar en reacciones “inmediatas” (típicamente mediadas por IgE) o reacciones “de aparición tardía” (típicamente no mediadas por IgE o mediadas por células). Las reacciones

inmediatas a la leche de vaca pueden presentarse como reacciones sistémicas generalizadas (anafilaxia) o reacciones gastrointestinales, cutáneas y/o respiratorias mediadas por IgE. Los pacientes que presentan trastornos mediados por IgE típicamente tienen pruebas cutáneas y/o mediciones de anticuerpos IgE contra la leche en suero con resultados positivos. La APLV con frecuencia es la primera alergia alimentaria que se desarrolla en un niño pequeño y a menudo precede el desarrollo de otras alergias alimentarias, especialmente al huevo y al maní.

APLV Inmediata

La forma más severa de APLV es la anafilaxia inducida por leche de vaca. La anafilaxia es una reacción alérgica severa, sistémica o generalizada, que presenta un potencial riesgo de vida. Los síntomas típicamente abarcan los clásicos síntomas alérgicos de la piel, y uno o más órganos blanco distintos; es decir, el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio y/o el sistema cardiovascular. La anafilaxia inducida por la leche también puede ser provocada por el ejercicio en los pacientes (anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de alimento) con APLV previamente “superada” o después de la desensibilización oral, y puede ocurrir en formas bifásica o prolongada. En varias series de anafilaxia, la APLV representó entre el 11% y el 28% de las reacciones, incluso hasta el 11% de las reacciones fatales.

Las reacciones gastrointestinales pueden generar síntomas desde la boca hasta el tracto intestinal inferior. Después de la ingesta de la leche, pueden aparecer síntomas inmediatos similares al síndrome de alergia oral, que incluyen hinchazón de los labios, prurito oral, hinchazón de la lengua, y una sensación de opresión en la garganta. Los síntomas inmediatos que implican el estómago y el tracto intestinal superior incluyen náuseas, vómitos y dolor abdominal de tipo cólico, mientras que los síntomas que aparecen en el tracto intestinal inferior incluyen dolor abdominal, diarrea y, en ocasiones, heces con sangre.

Las reacciones cutáneas están entre las más comunes a raíz de la APLV en niños, y con mayor frecuencia ocasionan urticaria. No obstante, los síntomas en la piel también pueden incluir erupciones maculopapulares generalizadas, enrojecimiento y angioedema. Los síntomas pueden deberse a la ingesta o al contacto con las proteínas de la leche sobre la piel.

Los síntomas respiratorios a causa de la APLV raramente aparecen en forma aislada. Sin embargo, los síntomas en las vías respiratorias superiores, por ejemplo, prurito nasal y congestión, rinorrea y estornudos, aparecen en aproximadamente 70% de los niños que se someten a provocaciones orales con leche. Los síntomas de las vías respiratorias inferiores –por ejemplo, sibilancia, disnea y opresión en el pecho– son menos comunes pero más serias, y responsables en gran medida de las respuestas

deficientes en las reacciones fatales y casi fatales. Hasta un 60% de los niños con alergia a la leche y dermatitis atópica desarrollan alergia respiratoria y asma. Los síntomas de asma y rinitis también pueden desarrollarse como efecto secundario a la inhalación de leche en polvo o vapores de la leche hirviendo.

APLV de aparición tardía

Los síntomas de APLV de aparición tardía no están mediados por IgE y típicamente se desarrollan entre una y varias horas o después de varios días de la ingesta de leche de vaca. No existen pruebas de laboratorio confiables para diagnosticar la APLV de aparición tardía y las pruebas para determinar los anticuerpos IgE resultan negativas. La mayoría de los trastornos que implican APLV de aparición tardía se localizan en el tracto gastrointestinal, pero también pueden aparecer trastornos que comprometen la piel y el tracto respiratorio.

Los síntomas cutáneos se presentan con mayor frecuencia como una forma de dermatitis atópica a causa de la ingesta o del contacto con la leche de vaca. La dermatitis atópica puede implicar mecanismos tanto mediados por IgE como no mediados por IgE en la piel. Hasta un tercio de los niños con dermatitis atópica moderada a severa tienen alergia alimentaria, y la APLV es la segunda alergia alimentaria más común en esta población. El diagnóstico apropiado y la eliminación de productos lácteos de las dietas de los niños afectados frecuentemente genera la mejoría de los síntomas eczematosos.

Los síntomas gastrointestinales de la APLV pueden presentarse como una variedad de diferentes trastornos: espasmo cricofaríngeo, síntomas de tipo "ERGE" [Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico] y esofagitis eosinofílica alérgica (EoE), estenosis pilórica, síndrome de enterocolitis inducido por la proteína de la leche, enteropatía o gastroenteritis y proctocolitis, constipación, y síndrome del intestino irritable. Los síntomas gastrointestinales de la APLV con frecuencia engloban náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y, en trastornos más crónicos, malabsorción y retraso en el crecimiento o pérdida de peso. Se ha encontrado que algunos pacientes que presentan espasmo cricofaríngeo y estenosis pilórica tienen APLV y responden a la eliminación de la leche de vaca de sus dietas. La EoE alérgica se ha tornado más preponderante durante la década anterior y está caracterizada por disfagia, dolor en pecho y abdomen, efecto de los alimentos y rechazo de los alimentos y, en casos más severos, retraso en el crecimiento o pérdida de peso, que no responden a medicamentos antirreflujo. Muchos pacientes con EoE tienen anticuerpos IgE contra algunos alimentos y alérgenos del ambiente, pero se cree que la inflamación del esófago es en gran medida secundaria a los mecanismos no mediados por IgE. La APLV es una de las causas más comunes del síndrome de enterocolitis inducido por

las proteínas de los alimentos (FPIES), una forma de alergia no mediada por IgE que se desarrolla entre 1 y 3 horas después de la ingesta de la proteína de la leche y genera cuadros repetitivos de vómitos, hipotonía, palidez, y a veces hipotensión y diarrea. El FPIES frecuentemente ocurre con la primera introducción de la leche de vaca en la dieta, pero no ha sido informado en neonatos bajo exclusiva alimentación con leche materna. La remisión por lo general se desarrolla dentro de los primeros años de vida. El síndrome de enteropatía inducido por leche de vaca es un trastorno raro que típicamente se presenta como diarrea, retraso en el crecimiento, y cuadros de vómitos en varios grados y, en ocasiones, hipoproteinemia y heces con rastros de sangre. Si bien la mayoría de los niños con este trastorno responden a fórmulas a base de leche de vaca extensamente hidrolizadas, algunos requieren fórmulas a base de aminoácidos para superar sus síntomas. Este trastorno también se supera típicamente en los primeros años de vida. El síndrome de proctocolitis inducido por leche de vaca es un trastorno relativamente benigno que genera sangrado rectal de grado bajo (usualmente manchas de sangre) y ocasionalmente diarrea leve en un neonato otrora sano. La mayoría de los neonatos con este trastorno son alimentados con leche materna y los síntomas con frecuencia se superan cuando la leche es eliminada de la dieta de la madre. Al igual que otras alergias gastrointestinales de aparición tardía, este trastorno típicamente se supera en los primeros años de vida. La constipación y los cólicos severos han sido asociados con la APLV no mediada por IgE; responden a la eliminación de la leche de la dieta y típicamente se superan en el primer año o a los 2 años de vida.

El síndrome de Heiner es una forma muy rara de hemosiderosis pulmonar, secundaria a la APLV. Los niños de corta edad típicamente presentan infiltrados pulmonares recurrentes asociados con tos crónica, taquipnea, sibilancia, estertores, fiebre recurrente y retraso en el crecimiento. Los anticuerpos precipitantes contra la leche se encuentran en el suero, y los síntomas generalmente se superan con la eliminación de la leche y otros productos lácteos. En resumen, la APLV puede aparecer como una variedad de diferentes síntomas que reflejan una variedad de diferentes trastornos alérgicos. No obstante, una historia detallada y estudios de laboratorio apropiados usualmente permiten que el médico llegue al diagnóstico correcto.

Introducción

Al ser posible que aparezca un amplio espectro de reacciones Adversas después de la ingesta de leche, la historia clínica es esencial para alcanzar un diagnóstico en un paciente bajo sospecha de APLV. Las reacciones Adversas a la leche de vaca se pueden clasificar sobre la base de los mecanismos inmunológicos y no inmunológicos,

los cuales pueden inducir presentaciones clínicas similares. Las reacciones inmunológicas incluyen reacciones mediadas por IgE y no mediadas por IgE.

También existen afecciones, tales como síndrome del intestino irritable o enfermedad inflamatoria del intestino, en las cuales algunos síntomas pueden inducir la sospecha de reacciones a la leche, si bien puede no existir una conexión sólida. Es importante diferenciar estas afecciones, ya que la historia clínica no siempre puede ser confiable para relacionar los síntomas con la ingesta de alimentos. En particular, los pacientes con trastornos psicológicos pueden alegar reacciones Adversas a la ingesta de leche. Los médicos también deben Advertir a sus pacientes que la alergia a la leche de vaca no aparece con frecuencia en Adultos, que la intolerancia a la leche de vaca es un trastorno generalizado y que, por ende, la alergia a la leche puede no ser la causa de su padecimiento.

Reacciones alérgicas inmediatas

Los pacientes con APLV pueden tener reacciones tales como eritema, angioedema, urticaria, o vómitos a los minutos de la ingesta incluso de cantidades ínfimas de leche (1–3). Algunos neonatos pueden desarrollar urticaria poco después del contacto (4, 5) o asma después de la inhalación del vapor de la leche hirviendo (6). Típicamente, existe evidencia de “priming” por IgE (una testificación cutánea positiva o una prueba de cuantificación de anticuerpos IgE específicos contra los alergenos de la leche de vaca). Los neonatos con alergia a la proteína de la leche de vaca a menudo tienen otras alergias alimentarias, en particular al huevo y/o maní, y a los productos que los contienen (véase la Tabla 6-1).

Tabla 6-1. Diversidad de afecciones asociadas con reacciones mediadas por IgE a la Leche de vaca 7

-
- I. Reacciones sistémicas mediadas por IgE (anafilaxia)
 - A. Reacciones de aparición inmediata
 - B. Reacciones de aparición tardía
 - II. Reacciones gastrointestinales mediadas por IgE
 - A. Síndrome de alergia oral
 - B. Alergia GI inmediata
 - III. Reacciones respiratorias mediadas por IgE
 - A. Asma y rinitis secundarias a la ingesta de leche
 - B. Asma y rinitis secundarias a la inhalación de leche (por ej., asma ocupacional)
 - IV. Reacciones cutáneas mediadas por IgE
 - A. Reacciones de aparición inmediata
 - 1. Urticaria aguda o angioedema
 - 2. Urticaria de contacto

B. Reacciones de aparición tardía

Dermatitis atópica

I: Anafilaxia

La manifestación más severa de APLV inmediata es la anafilaxia. En la actualidad se la define como “una reacción alérgica severa, sistémica o generalizada” (8). Esta afección con potencial amenaza de vida genera una complicación mayor a la carga de vivir con alergia a la leche. Los criterios de diagnóstico incluyen la aparición repentina que involucra la piel, la mucosa, o ambas, con al menos un síntoma respiratorio tal como disnea, broncoespasmo, estridor, reducción de PEF, hipoxemia, descenso de la presión arterial, síntomas de disfunción en los órganos (hipotonia, síncope, etc.), síntomas gastrointestinales (cólicos, vómitos), y shock (9). Esto sucede casi inmediatamente (de minutos a 2 horas) después de la ingesta de leche de vaca o productos lácteos, y es clínicamente similar a la anafilaxia causada por alimentos distintos de la leche de vaca (10). Una reacción anafiláctica puede incluir los siguientes síntomas:

- a. Síntomas cutáneos, desde enrojecimiento localizado hasta urticaria generalizada, inclusive prurito palmoplantar, perioral y periorbital (11–13).
- b. Síntomas respiratorios, que van desde síntomas nasales hasta síntomas asmáticos (14), descritos en hasta el 79% de los casos (15) y asociados con mortalidad (16).
- c. Síntomas gastrointestinales, que incluyen síndrome de alergia oral, náuseas, dolor abdominal, vómitos o diarrea. Se ha observado que estos síntomas pueden predecir el avance hacia anafilaxia severa (17).
- d. Síntomas cardiovasculares, informados en 17 a 21% de las reacciones anafilácticas alérgicas a los alimentos (9, 10, 14). Se ha informado el descenso de la presión arterial que provoca colapso vascular, síncope o incontinencia (8).
- e. Síntomas neurológicos que, según lo informado, incluyen temblores, confusión mental, síncope y convulsiones. La anafilaxia también puede presentar una aparición bifásica y prolongada (18, 19) y se reconoce una forma de anafilaxia inducida por ejercicio, dependiente de los alimentos, (AIEDA) (20, 21). También se ha informado FDEIA en niños con alergia a la leche previa, ya sea después de alcanzar la tolerancia (22) o después de los protocolos de desensibilización oral (23).

La frecuencia informada de la leche como una causa de anafilaxia varía de acuerdo con los estudios publicados, en un porcentaje que abarca desde el 10,9% entre los niños con anafilaxia severa que requieren más de una dosis de epinefrina (24) hasta el 11 (25), el 14 (26), el 22 (14) y el 28% (9) de episodios anafilácticos en poblaciones pediátricas. En el Reino Unido, la ingesta de leche fue la causa registrada de anafilaxia fatal en 4 casos de niños de más de 10 años, y estuvo implicada en el 10,9% de los

episodios anafilácticos fatales o casi fatales (27). La leche es uno de los alimentos principales que requieren el uso de epinefrina (28). Hasta el momento, la leche de vaca ha debido exhibir una etiqueta de Advertencia tanto en Europa como en los Estados Unidos (29), pero se ha informado la posibilidad de anafilaxia después de la ingesta de leche como ingrediente en preparaciones farmacéuticas, tal como en preparaciones con hierro (30) y prebióticas, que pueden contener leche de vaca (31, 32). Es también relevante destacar que la leche de cabra u oveja puede participar en las reacciones anafilácticas (33, 34).

II: Reacciones Gastrointestinales

Síndrome de Alergia Oral. El síndrome de alergia oral está bien descrito en los Adultos, principalmente después de la ingesta de frutas o verduras frescas, pero ha sido menos prominente en los pacientes pediátricos. En este grupo de edad, la hinchazón de los labios es un efecto colateral comúnmente observado en los procedimientos de provocación alimentaria (35).

Alergia GI Inmediata. Se han descrito vómitos en niños con APLV después de beber leche, tanto en forma aislada o como parte de una reacción alérgica/anafiláctica. Por lo general se observa diarrea entre los síntomas retardados, aunque también puede ser inmediata. Los síntomas gastrointestinales mediados por IgE aislados son raros en el primer mes de vida y después de los 12 meses (36). Se han descrito casos de heces con sangre en neonatos alimentados con fórmula y dentro de las primeras 24 horas de vida, atribuidas a una reacción mediada por IgE a la proteína de la leche de vaca (37–39). También se describieron casos de alergia a la leche de vaca no mediada por IgE en neonatos alimentados con fórmula durante el primer día de vida (40). Estos síntomas, que aparecen en la etapa de vida temprana, sugieren “priming” *in útero*.

APLV en síndrome del intestino corto. Dada la resección intestinal masiva en neonatos con afecciones congénitas o Adquiridas, la nutrición parenteral a través de catéteres venosos centrales ha salvado vidas, pero la APLV ha sido comprobada en más del 50% de los pacientes en un estudio de caso (41).

III: Reacciones respiratorias mediadas por IgE

Asma y rinitis secundarias a la ingesta de leche de vaca. Si bien ocurren raramente en forma aislada (42), los síntomas respiratorios son de particular importancia para los pacientes con APLV ya que están asociados con manifestaciones clínicas severas (43). Se ha informado que el asma resulta el peor pronóstico en los niños que padecen anafilaxia, y que el asma en casos de alergia a la leche es de particular severidad (44). Durante las provocaciones alimentarias, la rinitis aparece en alrededor del 70% de las reacciones, y el asma en hasta el 8% (45–48). Los niños con dichos síntomas asociados con APLV pueden desarrollar alergia respiratoria con posterioridad (49).

Asma y rinitis secundarias a la inhalación de las proteínas de la leche. Los casos documentados de asma ocupacional a causa de la inhalación de las proteínas de la leche son raros. Se pueden observar en trabajadores al cuidado de la salud, a raíz de la exposición a la caseína oculta, que está contenida en un polvo dermatológico comercial ampliamente usado en el tratamiento de pacientes geriátricos (50). En los niños, la inhalación del vapor de la leche hirviendo ha sido asociada con reacciones respiratorias severas (51, 52).

La lactosa comúnmente presente en productos farmacéuticos por lo general no causa problemas clínicos, debido a la alta pureza de la lactosa que generalmente se emplea en los medicamentos (53). No obstante, si bien la cantidad de lactosa es ínfima en los inhaladores de polvos secos, y la cantidad residual de la proteína de la leche es extremadamente pequeña, dichas reacciones no pueden quedar excluidas. Un reporte de caso documenta anafilaxia con riesgo de vida causada por las proteínas de la leche que contiene lactosa, respiradas durante el uso de un dispositivo inhalador (54).

IV: Reacciones de la piel mediadas por IgE

Urticaria Aguda o Angioedema. La mayoría de las reacciones anafilácticas a la leche de vaca incluyen urticaria. No obstante, se han informado casos de urticaria en diferentes contextos tales como inhalación (55) o contacto accidental con la piel (56), a veces con severas consecuencias. Se ha descrito que la inyección de drogas contaminadas por leche desata una fuerte respuesta de la piel de los pacientes con alergia severa a la leche de vaca (57).

Urticaria de contacto. Los patrones de reacción que pueden ocurrir ante el contacto con la leche engloban desde dermatitis de contacto irritante hasta dermatitis de contacto alérgica. La ingesta de leche por individuos sensibilizados puede provocar una erupción eczematosa generalizada, que se denomina “dermatitis de contacto sistémica” (véase dermatitis atópica). Otras reacciones a los alimentos provocadas por contacto incluyen urticaria, que a menudo aparece en pacientes con dermatitis atópica (58).

V: Miscelánea

Algunas alergias alimentarias –en particular, la APLV– han sido hipotéticamente implicadas en casos de epilepsia (59), y los reportes de alta incidencia de “priming” a la leche de vaca entre niños epilépticos (60) necesitan confirmarse con provocaciones alimentarias orales. Otro síntoma asociado con la APLV mediada por IgE es la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, que se caracteriza por niveles reducidos de anticuerpos IgG e IgA y respuesta de anticuerpos funcional conservada (61). Los niños con inmunodeficiencias primarias tales como síndromes de hiper IgE también pueden presentar APLV en el contexto de estas afecciones (62, 63).

Reacciones de aparición tardía. En la sección de los Mecanismos de la APLV, informamos que muchos neonatos y la mayoría de los Adultos con APLV de aparición tardía no muestran anticuerpos IgE específicos contra la leche en la circulación y brindan resultados negativos en las testificaciones cutáneas y ensayos de anticuerpos IgE específicos contra la leche en suero (1, 2). Es típico en estos casos que los síntomas se desarrollen en el lapso de una hora a varios días después de la ingesta. Tal como sucede con las reacciones mediadas por IgE, es posible que aparezca un rango de síntomas, que son más frecuentemente gastrointestinales o dermatológicos (Tabla 6-2).

Tabla 6-2. Diversidad de afecciones asociadas con reacciones mixtas y no mediadas por IgE a la leche de vaca

I. Dermatitis atópica

A. Reacciones de aparición inmediata

B. Reacciones de aparición tardía

II. Reacciones gastrointestinales no mediadas por IgE

Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)

Espasmo cricofaríngeo

Estenosis pilórica

Esofagitis eosinofílica alérgica (EoE)

Enteropatía inducida por las proteínas de la leche de vaca

Constipación

Irritabilidad severa (cólicos)

Gastroenteritis y proctocolitis inducida por las proteínas de los alimentos

III. Reacciones respiratorias no mediadas por IgE

Síndrome de Heiner

I: Dermatitis Atópica (DA)

El dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria, prurítica, recidivante, crónica, usualmente asociada con el “priming” alérgico. Al menos un tercio de los niños pequeños con DA moderada a severa padecen de alergia alimentaria, lo que puede influenciar directamente el curso de la DA. La frecuencia de APLV en la DA varía de acuerdo con el establecimiento en la cual se evalúa (66). En el establecimiento terciario de una clínica para alergias, se diagnosticó alergia alimentaria en 33% de los niños con DA leve a moderada después de un resultado positivo de DADCPC (67). La leche de vaca fue el tercer alimento dañino más importante en los Estados Unidos (68) y el segundo en Suiza (69) entre niños diagnosticados con DA en clínicas de dermatología pediátrica. La DA inducida por leche de vaca puede ocurrir incluso en neonatos con un peso extremadamente bajo al nacer (70). Entre los neonatos

eczematosos, cuanto más temprana es la edad de aparición, y mayor es la severidad de la dermatitis atópica, mayor es la frecuencia de altos niveles asociados de IgE específica contra la leche de vaca (71). En 2 estudios, se demostró que la frecuencia de alergia alimentaria se correlaciona con la severidad de las lesiones en la piel (33% de pacientes con DA moderada y 93% de pacientes con DA severa también tuvieron alergia alimentaria) (72, 73). Una revisión de 14 estudios de intervención sugiere que la detección de estos pacientes, y la identificación de los alimentos dañinos, principalmente al usar DADCPCs, generará una mejora pronunciada en la morbilidad por DA. La intervención dietaria, cuando se basa en la evaluación apropiada de la alergia, es especialmente eficaz en niños menores a los 2 años de edad (74). No obstante, contrario a la creencia general, una dieta de restricción apropiada no curará la enfermedad sino que mejorará la afección cutánea existente. En un gran número de casos de pacientes examinados por gastroenterólogos, se encontró que el eritema umbilical y periumbilical (“ombigo rojo”), una forma localizada de DA, está asociado con la intolerancia a la leche (75).

II: Síndromes Gastrointestinales

Los neonatos con alergia a la proteína de la leche de vaca pueden presentar vómitos, diarrea crónica, malabsorción y retraso en el crecimiento. Además de las alergias mediadas por IgE de tipo inmediatas, bien reconocidas, una amplia variedad de presentaciones más retardadas, tales como reflujo gastroesofágico, cólicos, enteropatía y constipación se consideran en gran medida parte del espectro clínico de la alergia a la leche (76). La mayoría de estos síndromes no están mediados por IgE y derivan de otras etiologías inmunitarias. En el intestino, la presentación de la APLV varía, comenzando desde la edad neonatal (77). La respuesta inflamatoria provocada como resultado a la ingesta de leche de vaca puede comprometer a todo el tracto gastrointestinal. En los estudios de reflujo gastroesofágico, la mitad de los pacientes con alergia alimentaria confirmada mostraron evidencia de cambios inflamatorios en su estómago o duodeno (78).

Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE). Aproximadamente 40% de los neonatos derivados para la supervisión de un especialista en ERGE (Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico) tienen alergia a las proteínas de la leche de vaca. Esta cifra se incrementa al 56% en los casos severos (79). Estas reacciones alérgicas típicamente no están mediadas por IgE (80, 81). En estos neonatos, la biopsia intestinal comúnmente muestra atrofia vellositaria parcial (82). Entre los neonatos sensibilizados contra la leche de vaca, es posible demostrar que la leche de vaca induce disritmia gástrica severa y vaciado gástrico retardado, lo que a su vez puede exacerbar ERGE e inducir reflejo de vómito (83).

En una serie de casos de pacientes con ERGE controlados mediante exámenes clínicos e histológicos de un espécimen de biopsia esofágica, se confirmó APLV en la provocación alimentaria oral (78). En este estudio, la APLV no mediada por IgE se asoció con la forma más severa de ERGE, y 50% de los pacientes con ERGE confirmada por provocación mostraron evidencia histológica de esofagitis.

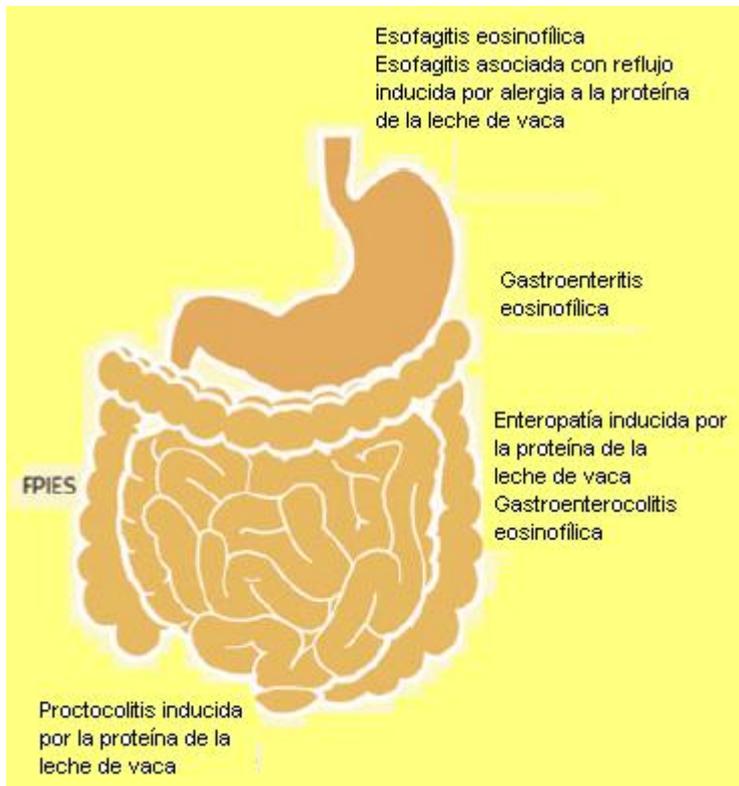


Fig. 6. Sitio de patología en alergia a los alimentos GI inducida por la proteína de la leche. 73.

Espasmo Cricofaríngeo. Este trastorno de motilidad cricofaríngea es provocado por la constricción asíncrona de los músculos faríngeos y/o el esfínter esofágico superior, y ha sido asociado con APLV entre neonatos (84).

Estenosis Pilórica. Si bien reportes anteriores sugirieron una asociación entre dicha afección y la APLV, se encontró que un niño de 7 semanas de vida que presentaba síntomas que sugerían este episodio tenía una masa lobular prepilórica que causaba una obstrucción casi completa de la salida gástrica, y esto estaba asociado con APLV (85).

Esofagitis Eosinofílica Alérgica. La EoE es una afección inflamatoria alérgica del esófago caracterizada por dificultades en la deglución, estasis de los alimentos, rechazo de los alimentos, dificultad en la alimentación de los neonatos, aumento de peso deficiente, y respuesta deficiente al tratamiento antireflujo estándar (86). Las características comunes incluyen vómitos postprandiales, diarrea y, en ocasiones, pérdidas de sangre. En los casos más severos, los neonatos pueden tener anemia por

deficiencia de hierro y edema a causa de hipoproteinemia y enteropatía con pérdida de proteínas (87).

La enfermedad se describió primero en niños pero también se observa frecuentemente en Adultos. La biopsia por endoscopía es necesaria para establecer el diagnóstico, que se basa en eosinofilia, es decir, >15 eosinófilos por campo de alta energía 40x, del esófago superior e inferior. En los neonatos con EoE, se puede observar hipersensibilidad a múltiples alimentos. En niños mayores y Adultos, se ha detectado la participación de aeroalergenos. La APLV también puede jugar un rol significativo (88): aunque la presencia de números incrementados de eosinófilos, linfocitos T o mastocitos en especímenes por biopsia esofágica no predice la APLV en forma confiable (89), la esofagitis eosinofílica puede aparecer en neonatos con APLV (90), y también en Adultos alérgicos a la leche de cabra y oveja (91).

Los mecanismos por los cuales los alérgenos de los alimentos inducen esofagitis eosinofílica son entendidos en forma deficiente. Parece factible que la liberación de mediadores pro-inflamatorios a partir de células T activadas y eosinófilos puedan estimular el sistema nervioso entérico, ya sea directamente o a través de la liberación de las hormonas gastrointestinales activas en la motilidad. Se ha comprobado dismotilidad GI superior durante la provocación con leche de vaca en neonatos con vómitos a causa de la APLV (92). La evaluación de la causalidad de la esofagitis es complicada por la superposición entre la esofagitis ácido-péptica y la esofagitis alérgica (93). La terapia puede incluir dietas hipoalérgicas y esteroides aerosolizados deglutidos (94).

Síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de los alimentos (FPIES). El FPIES representa el final agudo, con una aparición ligeramente retardada del espectro de la alergia a la leche en el intestino, y es un trastorno infrecuente, que usualmente presenta cuadros repetidos de vómitos en proyectil, hipotonía, palidez, y a veces diarrea, 1 a 3 horas después de la ingesta de proteína de la leche de vaca (95). Los síntomas son severos y prolongados, más comúnmente después de la ingesta de fórmula a base de soja o leche de vaca (50% de los neonatos reaccionan a ambas), si bien los alérgenos de alimentos sólidos ocasionalmente están implicados. Puede desencadenar en deshidratación y causar shock en aproximadamente el 20% de los casos. Típicamente, el FPIES ocurre ante la primera introducción conocida de la proteína de la leche de vaca en la dieta. No ha sido informado en neonatos exclusivamente alimentados con leche materna, hasta que se agrega leche de vaca o fórmula a base de leche de vaca en la dieta. También puede ser causado por otras proteínas de los alimentos y puede requerir una historia clínica diferencial cuidadosa.

A pesar de la aparición relativamente rápida después de la ingesta, el trastorno no es mediado por IgE. Las características más prominentes son la incapacidad de aumentar de peso y la hipoalbuminemia (96). La remisión usualmente ocurre dentro de los primeros 3 años de vida.

Enteropatía inducida por proteína de la leche de vaca. El FPIES no siempre tiene una aparición inmediata. Los neonatos con enteropatía alérgica a causa de la proteína de la leche de vaca pueden presentar diarrea, retraso en el crecimiento, varios grados de vómitos y, a veces, hipoproteinemia y anemia. En los niños más pequeños, puede desarrollarse acidosis metabólica (97). Pueden existir signos clínicos de intolerancia a la lactosa secundaria, que incluyen excoriación perianal por heces ácidas (98). Las características clínicas se resumen en la Tabla 6-3 (99). A pesar de la naturaleza aguda de la presentación clínica, se cree que es un trastorno no mediado por IgE. Las proteínas dietarias implicadas incluyen leche de vaca, pero también leche de soja, proteína hidrolizada de caseína, y proteínas de la dieta materna transferidas a través de la leche de la madre (100). Además de las características clínicas mencionadas, las observaciones de laboratorio incluyen heces que contienen no solamente sangre sino también neutrófilos. La anemia leve puede desencadenar en anemia significativa asociada con hipoproteinemia a causa de la enteropatía con pérdida de proteínas; esto se confirma a través del incremento de la Alfa-1-antitripsina fecal. Se demostró un incremento en la permeabilidad intestinal y un aumento de las células inflamatorias en la lámina propia, hiperplasia nodular linfoide, y un incremento característico en la infiltración eosinofílica de las criptas.

Tabla 6-3. Enterocolitis por proteínas dietarias: características clínicas

Síntomas presentados	Diarrea progresiva con sangrado Emesis, distensión abdominal Enteropatía con pérdida de proteínas Retraso en el crecimiento
Hallazgos de laboratorio	Heces con sangre y leucocitos Aumento focal de α 1-antitripsina Anemia, hipoalbuminemia IgE normal Metahemoglobinemia Leucocitosis periférica ante provocación con antígenos
Edad al momento de la aparición	1 día a 1 año

Antígenos implicados	Antígenos frecuentemente múltiples Leche de vaca, soja, ovoalbúmina, caseína Pollo, arroz, pescado (niños más grandes)
Patología	Colitis inflamatoria Hiperplasia nodular linfoide Lesión vellosa focal Infiltración eosinofílica de lámina propia
Tratamiento	80% responden a fórmula con caseína extensamente hidrolizada 15%-20% requieren una fórmula a base de L-aminoácidos, especialmente si no se registró la tasa de crecimiento 2%-5% requieren nutrición parenteral total transitoria o esteroide Alto índice de reacciones severas a la provocación alimentaria

La mayoría de los neonatos con enteropatía inducida por leche responden al uso de fórmula extensamente hidrolizada, si bien un número significativo de neonatos requiere una fórmula basada en aminoácidos (101). Si bien la presentación inicial puede implicar un único antígeno, muchos de estos neonatos tienen intolerancia a múltiples antígenos de los alimentos, donde más de la mitad de los neonatos son alérgicos a la soja, según lo informado. En los neonatos alimentados con leche materna, la presentación clínica con frecuencia es más benigna, exhibiendo diarrea con rastros de sangre, anemia leve e hipoproteïnemia en un niño otrora sano y en etapa de crecimiento. La mayoría se puede controlar mediante la eliminación de la leche de vaca en la dieta materna (102).

Muchos neonatos con enteropatía inducida por alimentos responde a la dieta de eliminación y brindan resultados positivos ante la provocación, pero muestran determinación de IgE específica e testificaciones cutáneas a la leche de vaca con resultados negativos, lo que confirma la naturaleza “no IgE” del síndrome (97).

Constipación. La constipación crónica se define como el pasaje infrecuente de heces duras y compactas durante más de 8 semanas, en asociación con la incontinencia fecal, comportamiento de retención o defecación dolorosa (103). La eliminación de la proteína de la leche de vaca de la dieta puede ser beneficiosa para esta afección, y la APLV ha sido informada en el 70% de los niños con constipación crónica (104–106). Sin embargo, la pregunta sobre si la constipación es una manifestación clínica de la APLV en neonatos y niños pequeños es controversial y, por ende, en la mayoría de los

casos, sigue siendo no más que una relación intrigante (107). Una revisión sistemática sustenta la hipótesis de que una proporción de niños con constipación funcional crónica responden bien a la eliminación de la proteína de la leche de vaca de sus dietas, en particular si el análisis en suero muestra anormalidades de los mecanismos inmunitarios, pero reclama la falta de estudios con evidencia de alto nivel que aclaren las relaciones fisiológicas, inmunológicas y bioquímicas entre la constipación y la APLV (108). La demostración formal convincente del vínculo entre la APLV y la constipación incluye la respuesta a la restricción dietaria de leche y productos lácteos, hallazgos endoscópicos e inmunohistoquímicos (109).

En los estudios de casos informados, el mecanismo mediado por IgE predomina en la infancia, mientras que las reacciones no mediadas por IgE son comunes en los Adultos (110-112). La constipación inducida por la proteína de la leche de vaca frecuentemente se asocia con fisuras anales y eosinofilia rectal. En estos niños, la LV puede provocar defecación dolorosa, eritema o dermatitis atópica perianal y fisuras anales con posible retención fecal dolorosa, lo que agrava la constipación (113). Para este síntoma particular, se ha informado que la tolerancia se alcanza después de un promedio de 12 meses de estricta eliminación de leche de vaca (114).

Irritabilidad severa (cólicos). Los paroxismos sin explicación de irritabilidad, fastidio o llanto que persisten por más de 3 horas al día, o más de 3 días a la semana, y durante al menos 3 semanas, han sido definidos como “cólico infantil” (115). El cólico afecta entre 9 y 19% de los neonatos en los primeros meses de vida, quienes generalmente parecen estar bien, pero muestran un comportamiento angustiado (116). Si bien el cólico no es una característica de la APLV mediada por IgE, algunos estudios han demostrado un alto predominio de cólico en neonatos con APLV (117), y los neonatos con cólico se han beneficiado del tratamiento con fórmula hipoalergénica o de la eliminación de la leche de vaca de la dieta materna (118–120). Los neonatos con cólico severo también se pueden beneficiar de la fórmula a base de soja pero tienen una recaída 24 horas después de la provocación con leche de vaca (121). También se ha descrito que el tratamiento dietario con fórmula a base de aminoácidos es útil en el cólico severo (122). No obstante, la etiología en la mayoría de los casos es multifactorial (123), y muchas modalidades de tratamientos (algunos de los cuales no son parte del arsenal terapéutico del alergista) pueden favorecer a los niños con cólico (124). El cólico puede estar asociado con GER y esofagitis, por lo cual se superpone entre estas afecciones de etiología completa e interrelacionada. La falta de una relación causal identificada entre el reflujo ácido y el cólico infantil puede explicar por qué el tratamiento con medicamentos antireflujo –con frecuencia proclamados a nivel empírico– sigue siendo ineficaz en la mayoría de los casos. Por ende, en el cólico, un

breve ensayo que excluya la proteína de la leche de vaca de la dieta puede resultar de ayuda en algunos casos, pero la indicación/contraindicación de una dieta de exclusión no puede basarse solamente en pruebas de alergia. En forma interesante, la observación de que los neonatos con llanto excesivo severo y persistente en la infancia muestran casi invariablemente un comportamiento normal en cuanto al sueño, la alimentación y el llanto cuando ingresan en el hospital, plantea la cuestión sobre la definición y la interpretación de la irritabilidad severa, lo que sugiere que los padres pueden considerar excesivo un comportamiento donde el llanto en realidad es normal (125).

Gastroenteritis y proctocolitis inducidas por las proteínas de los alimentos. Estas enfermedades de la infancia usualmente aparecen al segundo mes y representan el final benigno del espectro de la alergia a la leche no mediada por IgE (126).

Los neonatos con proctocolitis alérgica a causa de la alergia a la proteína de la leche de vaca pueden presentar heces relativamente normales o leve diarrea y sangrado rectal de grado bajo, pero de lo contrario, se encuentran bien y en etapa de crecimiento. Si el neonato es alimentado exclusivamente con leche materna (colitis por leche materna), los síntomas pueden ser causados por la transferencia de las proteínas a través de la leche de la madre. El sangrado usualmente se observa como heces que contienen mucosidad y rastros de sangre en lugar de un evidente sangrado rectal. Otras características sistémicas (tales como retraso en el crecimiento o anemia) usualmente están ausentes (127). La enterocolitis alérgica puede ocurrir en el período neonatal temprano (en neonatos prematuros incluso después de su primera alimentación (128)) y debería considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier recién nacido que desarrolle sangrado GI (129). A veces la afección puede presentar síntomas agudos que imitan la enfermedad de Hirschsprung (130).

Los resultados de laboratorio incluyen la evaluación para detectar eosinofilia en sangre periférica, anemia microcítica, IgE en suero ligeramente elevada y albúmina sérica baja (131). Las biopsias rectales, que usualmente no son requeridas, pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico en los casos más severos o atípicos. En la colonoscopia, la mucosa rectal de un neonato con proctocolitis alérgica parecerá inflamada. Las características patológicas que sustentan en gran medida un diagnóstico de proctocolitis alérgica infantil incluyen un marcado incremento focal en el número de eosinófilos en la lámina propia (>60/10 HPF) con una predominancia de eosinófilos y abscesos en las criptas.

Después de algún tiempo, la afección se supera, por lo que usualmente es un trastorno temporal de la niñez temprana. El diagnóstico usualmente se realiza sobre la base de una respuesta a la exclusión de la proteína de la leche de vaca, ya sea de la

dieta de la madre en el período de lactancia o al sustituir una fórmula con leche de vaca extensamente hidrolizada. Después de esto, el sangrado debería superarse en unos pocos días, si bien el sangrado persistente puede responder a una fórmula a base de aminoácidos.

El pronóstico es bueno, y la remisión espontánea de la alergia a la leche de vaca ocurre dentro de los primeros 2 años de vida, probablemente a causa de la maduración de los sistemas inmunitario y/o digestivo (132).

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

El primer informe del síndrome de Heiner describió un grupo de 7 niños de 6 semanas a 17 meses de vida. El síndrome de Heiner se caracteriza por infiltrados pulmonares recurrentes asociados con tos crónica, fiebre recurrente, sibilancia, estertores, retraso en el crecimiento y antecedentes familiares de alergia causada por la ingesta de leche de vaca (133).

Las radiografías de tórax mostraron infiltrados difusos, frecuentemente asociados con atelectasis, consolidación, densidades reticulares, engrosamiento pleural o linfadenopatía hilar. En la descripción original, también se encontraron precipitinas contra las proteínas de la leche de vaca. El síndrome de Heiner ha sido descrito en ocasiones (134). Un estudio reciente describió niños que respondieron a la dieta de eliminación de leche, lo que sugiere que los neonatos con un infiltrado pulmonar crónico sin explicación deberían evaluarse en cuanto a los anticuerpos precipitantes contra las proteínas de la leche bovina en su suero (135). Si bien es muy raro en la población pediátrica general, este síndrome debería considerarse en el diagnóstico diferencial de las dolencias pulmonares pediátricas.

IV: Miscelánea

Se ha informado una asociación entre la APLV más allá de la infancia y el dolor abdominal recurrente (136). Asimismo, se ha informado que, después de la resolución clínica, y en ausencia de IgE específica, los niños con APLV pueden desarrollar dolor abdominal persistente (137). Se han informado síndromes neurológicos, tales como ADHD, con alergia alimentaria y, en particular, con dermatitis atópica (138). No obstante, estas asociaciones requieren interpretación cautelosa así como también validación Adicional.

Referencias de la Sección 6

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. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(Suppl 2):S1–S68.
8. 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.
9. 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.
10. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, Zappalà D, Panetta V Efficiency of the new diagnostic criteria for food anaphylaxis in Italy. Submitted.
11. 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.
12. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peaje JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 159–163.
13. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics*. 2000; 106: 762–766.
14. 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.
15. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. *Pediatrics*. 1998; 101: e8.
16. 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.
17. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 371–376.
18. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 78: 76–83.
19. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 95: 217–226.
20. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18: 455–463.
21. Oyefara BI, Bahna SL. Delayed food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*. 2007; 28: 64–66.
22. 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.
23. Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk. *Allergynet*. 2007; 62: 334–335.
24. 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.

25. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36: 36–40.
26. Mehl A, Wahn U, Niggeman B. Anaphylactic reactions in children: a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. 2005; 60: 1440–1445.
27. Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland *Arch Dis Child*. 2002; 86: 236–239.
28. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 589–593.
29. Fiocchi A, Martelli A. Dietary management of food allergy. *Pediatr Ann*. 2006; 35: 755–756.
30. Larramendi CH, Marco FM, Garcí'a-Abujeta JL, Mateo M, de la Vega A, Sempere JM. Acute allergic reaction to an iron compound in a milk-allergic patient. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17: 230–233.
31. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codreanu F, Kanny G. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. *Allergy*. 2006; 61: 507–508.
32. Bruni FM, Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Fasoli E, Boner AL. Cow's milk allergic children can present sensitisation to probiotics. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 321–323.
33. Calvani M Jr, Alessandri C. Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 17–19.
34. Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, Travaini M, Riva E. Allergy to ewe's milk can evolve into allergy to cow's milk. *Allergy*. 1999; 54: 401–402.
35. Sugii K, Tachimoto H, Syukuya A, Suzuki M, Ebisawa M. Association between childhood oral allergy syndrome and sensitization against four major pollens (Japanese cedar, orchard grass, short ragweed, alder). *Arerugi*. 2006; 55: 1400–1408.
36. Sprickelman 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.
37. Feiterna-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.
38. Kalayci O, Akpinarli A, Yigit S, Cetinkaya S. Intrauterine cow's milk sensitization. *Allergy*. 2000; 55: 408–409.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Spergel JM, Fiedler J. Food Allergy and Additives: triggers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005; 25: 149–167.
43. James J. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics*. 2003; 111: 1625–1630.
44. Bahna SL. Unusual presentations of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86: 414–420.
45. James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 59–64.
46. Bock SA. Respiratory reactions induced by food challenges in children with pulmonary disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1992; 3: 188–194.

47. 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.
48. Sicherer SH. Is food allergy causing your patient's asthma symptoms? *J Respir Dis*. 2000; 21: 127–136.
49. Huang SW. Follow-up of children with rhinitis and cough associated with milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 81–85.
50. 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.
51. Bahna SL. Exquisite food allergy without eating. *Allergy*. 1994; 49: 129–130.
52. Ramirez DA Jr, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7: 4–7.
53. Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics*. 2003; 112: 359–356.
54. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 558–560.
55. Ramirez DA, Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7: 4–5.
56. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86: 583–587.
57. 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.
58. Killig C, Werfel T. Contact reactions to food. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008; 8: 209–214.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Pelto L, Laitinen I, Lilius E-M. Current perspectives on milk hypersensitivity. *Trends Food Sci Technol*. 1999; 10: 229–233.
65. Pelto L, Impivaara O, Salminen S, Poussa T, Seppanen R, Lilius EM. Milk hypersensitivity in young adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999; 53: 620–624.
66. Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*. 2001; 56 (Suppl 67): 105–108.
67. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr*. 1988; 113: 447–451.
68. 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.

69. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; 11: 95–100.
70. Nitta A, Suzumura H, Tsuboi M, Yoshihara S, Arisaka O. Cow's milk allergy with severe atopic dermatitis in a 605-g extremely low birth weight infant. *J Pediatr.* 2006; 148: 282.
71. 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.
72. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 187–192.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Fox AT, Thomson M adverse reaction to cow's milk. Symposium: Metabolic Medicine. *Pediatrics and Child Health.* 17:7 2007; 288–294.
77. Kubota A, Kawahara H, Okuyama H, Shimizu Y, Nakacho M, Ida S, Nakayama M, Okada A. Cow's milk protein allergy presenting with Hirschsprung's disease-mimicking symptoms. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 2056–2058.
78. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972–984.
79. 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.
80. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002; 110: 972–984.
81. Heine RG. Allergic GI motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 383–391.
82. 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.
83. 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.
84. Feigenberg-Inbar M, Simanovsky N, Weiss F, Eisenstein EM. Crico-pharyngeal spasm associated with cow milk protein allergy in infancy. *Allergy.* 2007; 62: 87–88.
85. 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: E29–E31.
86. Liacouras CA, Ruchelli E. Eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Pediatr.* 2004; 16: 560–566.
87. Liacouras CA. Eosinophilic oesophagitis: treatment in 2005. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; 22: 147–152.
88. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic oesophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008; 18: 133–143.
89. Nielsen RG, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Husby S. Eosinophilia in the upper GI tract is not a characteristic feature in cow's milk sensitive gastro-oesophageal reflux disease. Measurement by two methodologies. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 89–94.

90. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, Hosking CS. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux oesophagitis. *J Pediatr*. 2000; 136:641–647.
91. Armisen M, Vidal C, López-Rosés L, Rodríguez V, Bartolomé B. Eosinophilic oesophagitis due to allergy to sheep and goat milk proteins. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100: 53–56.
92. Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, Ugazio AG. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32:59–64.
93. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6: 220–225.
94. Assa'ad A. GI eosinophil-mediated disorders and their treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009; 9: 26–29.
95. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 149–156.
96. 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.
97. Siu LY, Tse K, Lui YS. Severe cow's milk protein allergy in a Chinese neonate. *Hong Kong Med J*. 2001; 7: 442–444.
98. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (Suppl): S61–S66.
99. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Curr Allergy Reports*. 2001; 1: 76–79.
100. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998; 133: 214–219.
101. Isolauri E, Su¨tas 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.
102. Lake AM. Dietary protein enterocolitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999; 19: 553–561.
103. 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.
104. Vanderhoof JA, Perry D, Hanner TL, Young RJ. Allergic constipation: association with infantile milk allergy. *Clin Pediatr*. 2001; 40: 399–402.
105. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cows milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1100–1104.
106. 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.
107. Carroccio A, Iacono G. Chronic constipation and food hypersensitivity - an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1295–1304.
108. 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.
109. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr*. 2004; 145: 606–611.
110. 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.
111. Daher S, Tahan S, Sole´ D, Naspitz CK, Da Silva Patricio FR, Neto UF, De Moraes MB. Cow's milk protein intolerance and chronic constipation in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001; 12: 339–342.
112. Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr*. 2005; 24 (Suppl): 582S–591S.

113. 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.
114. El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD Cow's milk allergy related pediatric constipation: appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009, Jun 25[E-pub ahead of print]
115. 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.
116. Lucassen PL, Assendelft 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.
117. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr*. 1986; 109: 270–276.
118. Lucassen PL, Assendelft 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.
119. Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 18–21.
120. 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.
121. Iacono G, Carroccio A, Montalto G. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12: 332–335.
122. 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.
123. Corvo M, Montalti MG, Startari R, Zoja A, Fiocchi A. The problem of colics in infants. *Pediatr Med Chir*. 2005; 27: 55–61.
124. 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.
125. 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.
126. Sicherer SH. Clinical aspects of GI food allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003; 111(Pt 3): 1609–1616.
127. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (Suppl): S58–S60.
128. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JH, Tolboom JJ, Draaisma JM. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. *Acta Paediatr*. 2005; 94: 1514–1515.
129. Hirose R, Yamada T, Hayshed Y. Massive bloody stools in two neonates caused by cow's milk allergy. *Pediatr Surg Int*. 2006; 22: 935–938.
130. Kawai M, Kubota A, Ida S, Yamamura Y, Yoshimura N, et al. Cow's milk allergy presenting Hirschsprung's disease-mimicking symptoms. *Pediatr Surg Int*. 2005; 21: 850–852.
131. Odze RD, Bines J, Leichtner AM. Allergic proctocolitis in infants: a prospective clinical-pathologic biopsy study. *Hum Pathol*. 1993; 24: 668–674.
132. Hills SM, Milla PJ. Colitis caused by food allergy in infants. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 132–140.
133. Heiner DC, Sears JW. Chronic respiratory disease associated with multiple circulating precipitins to cow's milk. *Am J Dis Child*. 1960; 100: 500–502.
134. Fossati G, Perri M, Careddu G. Pulmonary hemosiderosis induced by cow's milk proteins: a discussion of a clinical case. *Pediatr Med Chir*. 1992; 14: 203–207.
135. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 545–552.

136. 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.
137. 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.
138. 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.

Sección 7: El diagnóstico de la APLV de acuerdo con las pautas anteriores

Generalidades

El diagnóstico de la APLV comienza con una sospecha y termina con una provocación alimentaria oral (POA) llevada a cabo bajo la supervisión de un especialista. Si los pacientes informan reacciones a la leche, una historia médica precisa puede facilitar el enfoque del diagnóstico. Al tomar nota, el médico debería Advertir que los pacientes y los padres pueden distorsionar la historia al momento del registro. En particular, los síntomas subjetivos, como una manifestación de alergia a la leche, deberían ser considerados con cautela: los síntomas de APLV son cutáneos, respiratorios y gastrointestinales. Un cuadro de potencial confusión en los niños más grandes y los Adultos es la intolerancia a la lactosa. La posibilidad de diagnóstico en el arsenal terapéutico incluyen:

- a. Un período de abstinencia tentativo, seguido de un programa de reintroducción abierto,
- b. El uso de “registros de los síntomas provocados por la leche”,
- c. Evaluación cutánea, que incluye la testificación cutánea (SPT) y prueba de parche en la atopia (APT)
- d. Evaluación de IgE específica contra alimentos en suero usando uno de los varios métodos disponibles
- e. POAs formales.

El rendimiento, la certeza y el planteo del diagnóstico de estos métodos serán analizados en las secciones de GRADE de estas pautas (sección 7). En las pautas y recomendaciones anteriores para el diagnóstico de la alergia a la leche, estos métodos se sugieren en secuencia o en combinación. Algunas diferencias en el enfoque de diagnóstico reflejan las necesidades y visiones locales. Las estrategias para la toma de decisiones en el tratamiento de la APLV incluyen cuestiones que cambian a nivel local (indicadores del bienestar humano para el país, preponderancia de la afección en esa población, métodos de diagnóstico, disponibilidad local de la fórmula y su precio, disponibilidad de potenciales sustitutos de la leche distintos de los productos mundialmente disponibles, reintegros por parte de los proveedores al servicio de la

salud, disponibilidad de recursos y diferentes situaciones clínicas). Por ende, deberían planificarse documentos regionales y nacionales para la implementación de DRACMA que permitan el enfoque más apropiado, aunque basado en evidencia, para las estrategias de diagnóstico a nivel mundial. La alergia alimentaria en general –y, en particular, la APLV– son ejemplos únicos en los cuales se puede aplicar un enfoque sistemático. Como la enfermedad involucra no solamente al paciente sino también a toda su familia y soportes sociales, éstos pueden ser protagonistas del diagnóstico en sí mismo (1).

Como en cualquier campo de la medicina, el diagnóstico comienza a partir de una sospecha. Si el paciente informa reacciones a la leche, una historia médica precisa puede aclarar muchos aspectos del diagnóstico. Los siguientes aspectos de la historia revisten particular importancia:

- Edad al momento de la aparición,
- Naturaleza de los síntomas,
- Frecuencia de su manifestación,
- Tiempo entre la ingesta y la aparición de los síntomas,
- Cantidad de leche necesaria para provocar los síntomas,
- Método de preparación de la leche,
- Reproducibilidad de la reacción,
- Intervalo de tiempo desde la última reacción,
- Influencia de factores externos sobre la manifestación (por ejemplo, ejercicio, cambios hormonales o estrés emocional),
- Registro de comidas,
- Registros del crecimiento,
- Detalles de la alimentación en fase temprana (duración de la lactancia, tipo de fórmulas infantiles, introducción de sólidos en el destete),
- Efecto de las dietas de eliminación (soja, fórmulas de tratamiento, dieta de la madre durante la lactancia),
- Intervenciones terapéuticas (2).

En el registro de la historia, algunas consideraciones generales pueden ser de ayuda:

1. La historia del paciente es notoriamente imprecisa.
2. La alergia a la leche es más común en los niños pequeños, especialmente con dermatitis atópica.
3. Cuando un niño con alergia a la leche tiene alergias alimentarias “nuevas” o “múltiples”, es más posible que el niño esté ingiriendo fuentes “ocultas” de leche.

4. Salvo en las alergias gastrointestinales, la mayoría de los síntomas alérgicos inducidos por la leche se desarrollan en un lapso que abarca desde minutos hasta unas pocas horas posteriores a la ingesta de la leche.
5. Las alergias a la leche verdaderas por lo general implican signos y síntomas “clásicos” que afectan la piel, el sistema GI y/o el sistema respiratorio.
6. Los síntomas subjetivos o de comportamiento como la única manifestación de alergia a la leche son muy raros (3).
7. La confusión entre la alergia a la leche de vaca y la intolerancia a la lactosa es común.

Si la historia no excluye la posibilidad de APLV –en particular en manifestaciones tardías– en el establecimiento primario, existe la posibilidad de tomar un período tentativo de abstinencia de leche, seguido de una reintroducción abierta. Cuando la abstinencia coincide con períodos libres de síntomas, una reintroducción abierta puede ser útil para identificar el alimento dañino (si se anticipan síntomas severos, el procedimiento debería realizarse bajo supervisión en una instalación médica). En los niños con dermatitis atópica, la reintroducción del alimento eliminado debería realizarse con cuidado ya que pueden ocurrir reacciones inmediatas después de un período de eliminación dietaria. Esta secuencia de eliminación y reintroducción no elimina la necesidad de provocaciones alimentarias formales, pero puede brindar cierto indicio de la posibilidad de APLV (4). Otra herramienta posible en esta fase es el uso de “registros de los síntomas provocados por la leche”; es decir, registros cronológicos certeros de todas las comidas/bebidas ingeridas con los registros de cualesquiera síntomas desarrollados. Los resultados de estos procedimientos arrojan hallazgos a menudo confusos, a causa de la subjetividad de los pacientes y del cumplimiento errático. Por ende, esta fase de diagnóstico, que demanda tiempo y está plagada de dificultades inherentes, frecuentemente no se realiza. En general, al momento de acudir a un especialista, se realiza una evaluación de “priming” poco después de la historia médica.

Tenemos varios métodos para evaluar el “priming” a la leche:

- Evaluación cutánea, que incluye testificación cutánea inmediata (SPT), y prueba de parche en la atopia (APT),
- Evaluación de IgE específica contra alimentos en suero, usando uno de los varios métodos disponibles.

El rendimiento, la certeza y el planteo del diagnóstico de estos métodos serán analizados en la sección GRADE de estas pautas. Las pruebas de “priming” son capaces de confirmar o refutar la presencia de IgE específica contra la leche o una de sus proteínas pero, si se usan en forma aislada, no pueden confirmar un diagnóstico

de APLV. Esto se debe a que el número de pacientes sensibilizados no reaccionará a la ingesta de leche de vaca y a que un número de niños sin “priming” realmente padecerá APLV. El hecho de que una determinación de IgE específica no tenga una certeza del 100% en términos del diagnóstico no es sorprendente, dada la heterogeneidad de los mecanismos subyacentes de la APLV.

El método clásico para diagnosticar APLV es por eliminación, provocación y re-eliminación, usando para la fase de provocación un protocolo de provocación alimentaria doble ciego, controlado por placebo (DADCPC) (5). Esta forma de provocación se considera la regla de oro ya que hasta el 70% de los resultados positivos de la prueba obtenidos con provocación abierta brindan un resultado falso positivo no confirmado en un DADCPC de seguimiento (6). No obstante, en los niños más jóvenes, una provocación alimentaria abierta por lo general se considera suficiente evidencia de APLV, siempre que se demuestren síntomas objetivos durante una provocación. Los síntomas subjetivos (picazón en la garganta, rechazo de alimentos, náusea, dolor de cabeza, etc.) son más difíciles de interpretar y pueden requerir DADCPC para aclarar mejor el diagnóstico.

Como incluso en los países desarrollados este procedimiento complejo se realiza solamente en pocos sitios por país (7), el diagnóstico de APLV puede ser falso en un gran número de niños. Esto puede exponer a las varias poblaciones a una serie de consecuencias:

1. La epidemiología de la APLV no se elucida completamente y es necesario realizar estudios para aclarar la incidencia real de la afección usando DADCPC a gran escala (8).
2. Un gran número de niños son sometidos a tratamiento excesivo con dietas de eliminación innecesarias, lo que acarrea consecuencias clínicas, sociales y financieras (9).
3. El número de diagnósticos por resultados falso-positivo perjudican la evaluación de la historia natural de la enfermedad, provocando una sobreestimación de la afección (10).

Por estas razones, en los últimos años, se han realizado una serie de intentos por simplificar y estandarizar el procedimiento de diagnóstico, que son presentados en la sección de GRADE. Existen numerosas pautas y recomendaciones para la prevención de la alergia a la leche (1-4) y unos pocos documentos sobre la alergia alimentaria en general (5, 6). No obstante, escasean los documentos sobre el diagnóstico de la alergia a los alimentos y, en particular, de la alergia a la leche en niños (7-10) (Tabla 7-1). Se han elaborado publicaciones y pautas a nivel nacional en Alemania (21, 22), Holanda (23), Finlandia (24), Australia (20) y Argentina (25), que reflejan necesidades

y visiones locales y generales. Como las estrategias para la toma de decisiones en el tratamiento de APLV incluyen cuestiones que cambian a nivel local (indicadores del bienestar humano para el país, preponderancia de la afección en esa población, métodos de diagnóstico, disponibilidad local de la fórmula y su precio, disponibilidad de potenciales sustitutos de la leche distintos de los productos mundialmente disponibles, reintegros por parte de los proveedores al servicio de la salud), estos documentos no solamente son posibles, sino necesarios. Este Comité Especial desea que se produzcan documentos locales en la fase de implementación de DRACMA para establecer un enfoque flexible pero basado en evidencias para las estrategias de tratamiento a nivel mundial.

Tabla 7-1. Diagnóstico de alergia a la leche de acuerdo con las recomendaciones actuales en diferentes países

	ESPACI/ESPGHAN 17	EAACI/GA2LE N (solamente dermatitis atópica; alergia alimentaria)18	No. de Sociedad Científica 19†	Panel de Consenso Australiano 20
Cómo diagnosticar APLV: eliminación – re-introducción	El diagnóstico tiene que basarse en procedimientos estrictos y bien definidos de eliminación y provocación que establezcan una relación causal entre la ingesta de un alimento particular (o proteína del alimento) y una reacción clínica obvia posterior	Historia de posible alergia alimentaria + IgE específica	En lactantes exclusivamente: Continuar lactancia - Dieta de eliminación en la madre, sin PLV durante 2 semanas o hasta 4 semanas en caso de AE o colitis alérgica Si hay mejoría: reintroducir PLV Si no hay mejoría: retomar dieta normal en la madre En neonatos alimentados con fórmula: Sospecha clínica → dieta de eliminación Si hay mejoría: provocación abierta bajo supervisión	Investigaciones inmunológicas
		Sólo en caso de AE		

Cómo diagnosticar APLV: cutánea	En neonatos alimentados con fórmula: considerar	persistente, moderado a severo: SPT (APT) Sólo en caso de AE persistente, moderado a severo: IgE específica	Si no hay mejoría: Período de eliminación Adicional con AAF o retomar PLV En lactantes exclusivamente: No En neonatos alimentados con fórmula: considerar	apropiadas Investigaciones inmunológicas apropiadas Diagnóstico a confirmarse por remisión de los síntomas
Cómo diagnosticar APLV: dieta de eliminación		Dieta diagnóstica por eliminación durante algunas semanas (por ejemplo, 4 a 6 semanas)	En lactantes exclusivamente: No	después de la eliminación de la proteína
Cómo diagnosticar APLV: provocation		Primer paso de la POA (Provocación Oral Alimentaria) en fase estable de la enfermedad*	En lactancia: ver arriba En neonatos alimentados con fórmula: ver arriba. En caso de remisión (APLV severa), Adoptar estricta eliminación con AAF En lactantes exclusivamente: No En neonatos alimentados con fórmula: No en la fase de diagnóstico (eliminación/reintroducción se consideran diagnóstico) Realizar provocation a 9-12 meses, después de la eliminación durante al menos 6 meses La decisión sobre las provocationes queda a criterio del especialista	Si el diagnóstico sigue siendo incierto, debería obtenerse confirmación Adicional al observar recidiva después de la provocation con proteína de la leche de vaca.

*Evaluación del puntaje de dermatitis atópica antes de la POA.

- Primera provocación alimentaria oral titulada.
- Evaluación de síntomas no eczematosos durante la titulación y las siguientes 2 horas.
- Evaluación del puntaje de dermatitis atópica durante al menos 16–24 horas después de la POA.
- En los casos de reacción negativa: repetir provocación con la ingesta diaria promedio de alimentos en un período de varios días.
- Evaluación del puntaje de dermatitis atópica todos los días durante la provocación hasta 1 semana.
- Al menos un día libre de provocación.
- Próximo paso de la POA.

†Pautas sustentadas por la compañía, destinadas a los médicos clínicos y/o pediatras. Recomendaciones válidas para APLV leve a moderada. En caso de sospecha de APLV severa, acudir a un especialista. Abreviaturas: AAF, fórmula a base de aminoácidos; AAP, American Academy of Pediatrics; AE, dermatitis atópica; APT, prueba de parche en la atopia; BF, lactancia; LV, leche de vaca; APLV, alergia a la leche de vaca; PLV, proteína de la leche de vaca; EAACI-GA2LEN, Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica; eHF, fórmula extensamente hidrolizada; ESPACI, Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica; ESPGHAN, Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; HA, fórmula hipoalergénica; POA, provocación alimentaria oral; pHF, fórmula parcialmente hidrolizada; FS, fórmula a base de soja; SHE, fórmula hidrolizada a base de soja; SPT, testificación cutánea.

Referencias de la Sección 7

1. Arroll B, Pert H, Guyatt G. Milk allergy and bottles over the back fence: two single patient trials. *Cases J.* 2008; 1: 77–78.
2. Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: S77–S80.
3. Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 981–989.
4. Bock SA. Diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2003; 111:1638–1644.
5. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(Suppl):S365–S383.

6. 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.
7. Martelli A, Bouygue GR, Fiocchi A, Restani P, Sarratud T, Terracciano L. Oral food challenges in children in Italy. *Allergy.* 2005; 60: 907–911.
8. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy.* 2009 Sep 30. [Epub ahead of print]
9. Sinagra JL, Bordignon V, Ferraro C, Cristaudo A, Di Rocco M, Amorosi B, Capitano B. Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2007; 24: 1–6.
10. 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.
11. Muraro A. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 103–11.
12. Muraro A. 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; 15:196–205.
13. Muraro A. 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: 291–307.
14. 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.
15. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, et al. Food allergy: a practice parameter. *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (Suppl 2): S1–S68.
16. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Björkstén B, Moneret-Vautrin D, Wu`thrich B. adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy.* 1995; 50: 623–635.
17. Host A. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) committee on hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 80–84.
18. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007; 62: 723–728.
19. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child.* 2007; 92: 902–908.
20. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust.* 2008;188: 109–112.
21. Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B, et al. Positions papier. Das Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Padiatrische Allergologie.* 2005; 4: 14–18.
22. Kirchlechner V, Dehlink E, Szepfalusi Z. Cow's milk allergy: guidelines for the diagnostic evaluation. *Klin Padiatr.* 2007; 219: 201–205.
23. Kneepkens CMF, Van Drongelen KI, Aarsen C Landelijke standard voedselallergie bij zuigelingen [National standard for food allergy in infants]. 5th ed. Den Haag: Voedingscentrum, 2005:80.
24. Finnish Paediatric Society. Food allergy in children. *Duodecim.* 2004; 120: 1524–1538.

25. Orsia M, Fernández A, Follett FR, Marchisone S, Saiege G, Busonia VB, Tabacco O, Toca C. 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: 459–470.

Sección 8: La dieta de eliminación en la mejoría de la APLV

Generalidades

En la mayoría de los casos, una fase de eliminación de leche es un paso integral hacia el diagnóstico de la APLV. Si genera una mejoría definida en los síntomas sin recurrir a la medicación, sustenta el diagnóstico hasta que se alcanza la confirmación mediante la evaluación por provocación. Corroborar el vínculo alegado entre la leche de vaca y los síntomas, mejorar los mismos cuando son relevantes para la afección y generalmente minimizar los efectos de confusión a fin de realizar provocación para diagnóstico deberían ser los objetivos a alcanzar cuando se planifica una dieta de restricción.

La duración de la eliminación debería ser al menos la misma que el intervalo libre de síntomas que el paciente ha experimentado por más tiempo. Puede durar de pocas a varias semanas en los casos de síntomas gastrointestinales crónicos o severos, o dermatitis atópica. Cuanto más estricto es el grado de eliminación, más utilidad posiblemente tiene en la toma de decisiones. Además de evitar la ingesta, puede ser necesario que los sujetos extremadamente sensibles eviten la exposición mediante el contacto con la piel o por inhalación, particularmente del vapor de la leche. En los niños pequeños con síntomas severos o bajo sospecha de exposición a múltiples alimentos dañinos (de acuerdo con la historia clínica, evaluación de la piel o evaluación por IgE específica), la dieta puede ser muy restrictiva al principio hasta que los síntomas mejoren y se alcance un diagnóstico definitivo. Una fórmula hipoalergénica (fórmula extensamente hidrolizada o fórmula elemental a base de aminoácidos) puede ser la única dieta hasta que se lleve a cabo la evaluación por provocación. En el caso de los neonatos exclusivamente alimentados con leche materna, el ensayo de eliminación se puede aplicar a la dieta de la madre.

En la práctica, se debe tener cuidado con todas las dietas de eliminación a los efectos del tratamiento o diagnóstico, e incluir medidas cuidadosas, bien pensadas, para evitar la ingesta, el contacto o la inhalación por accidente de los alimentos incriminados. El médico también debería advertir a los pacientes sobre posibles reacciones cruzadas (por ejemplo, con leches de búfalo, cabra u oveja) y al mismo tiempo asegurar la suficiencia nutricional y promover el cumplimiento a través del asesoramiento.

Introducción

El tratamiento general para la APLV es dietario y consiste en eliminar todos los productos lácteos de la dieta a fin de evitar la exposición a los alérgenos implicados (1). Por esta razón, un período de abstinencia de los productos lácteos también es parte del ensayo para llegar al diagnóstico en pacientes bajo sospecha de alergia a la leche de vaca.

En pacientes con una historia de síntomas con amenaza de vida –particularmente a nivel respiratorio o donde están comprometidos varios sistemas de órganos– la sospecha del contacto con las proteínas de la leche de vaca por sí sola justifica la restricción. No obstante, como el espectro de las manifestaciones de APLV es tan amplio, la mayoría de los pacientes presentarán dolencias vagas en el ámbito de atención primaria y debería prescribirse una dieta de abstinencia como precaución para la mayoría de los pacientes bajo sospecha de APLV hasta el término de la mejoría de su alergia para:

- a. Corroborar la sospecha de diagnóstico;
- b. Apartar el efecto de confusión de la ingesta continua del alérgeno bajo sospecha;
- c. Mejorar la respuesta a la testificación cutánea (SPT) al reducir la inflamación (especialmente, en dermatitis atópica);
- d. Anticipar la fase de provocación alimentaria al minimizar los efectos de confusión.

Hasta ahora ningún estudio ha abordado la cuestión de la duración óptima de la fase de eliminación para diagnóstico pero parece razonable que esta fase sea más corta para la APLV inmediata y más larga para los síndromes retardados. En algunos casos, tales como esofagitis eosinofílica alérgica y gastroenteritis eosinofílica alérgica, se necesitarán varias semanas de una dieta elemental para estabilizar a los pacientes antes de realizar una provocación alimentaria.

En líneas generales, las reglas de aplicación para una dieta de eliminación para diagnóstico en la mejoría de la APLV son las mismas que para el tratamiento. En particular, el médico debería procurar que el paciente se encuentre en una condición tal que alcance, a través de una dieta de eliminación, los siguientes objetivos clínicos:

- a. Seguridad ante la ingesta accidental de proteínas de la leche de vaca,
- b. Seguridad ante la inhalación o el contacto de la piel con leche de vaca,
- c. Abstinencia de proteínas reactivas cruzadas (leche de búfalo, cabra u oveja),
- d. Suficiencia nutricional, especialmente en niños y si se prescriben períodos prolongados de eliminación,
- e. Claro asesoramiento al paciente para predisponerlo al cumplimiento.

En la mayoría de los grupos etarios, que incluyen los niños lactantes y de más de 2 años de edad, puede no ser necesario brindar un sustituto de la leche de vaca. Las

madres que están amamantando también deberían seguir una dieta libre de leche, con suplementos de calcio Adecuados. Una fórmula sustituta será prescrita a los neonatos y niños pequeños no alimentados con leche materna. Es el consenso de este panel que, considerando los costos, debería proponerse el sustituto menos alergénico para estos niños a fin de maximizar el poder de diagnóstico de la dieta de eliminación. La abstinencia de carne vacuna también debería considerarse en estos niños a menos que proceda de una fuente tecnológicamente procesada (2), ya que los productos lácteos y la carne, contienen proteína antigénica común (3) y hasta el 20% pueden ser alérgicos a la carne de vaca (4).

Una dieta de eliminación debería continuar durante al menos 2 semanas y hasta varias semanas en los casos de las reacciones retardadas (5, 6). Si la dieta de eliminación no logra mejorar los síntomas, la madre que está amamantando y/o el neonato deberían retomar su dieta normal y debería considerarse una consulta con un especialista diferente (dermatólogo, gastroenterólogo, etc.), según el tipo y la severidad de los síntomas. Si el cuadro clínico mejora sustancialmente, o los problemas desaparecen durante la dieta de eliminación, entonces el niño debe recurrir a un especialista en alergias para continuar con el diagnóstico.

Referencias de la Sección 8

1. Nowak-Wegrzyn A. Food allergy to proteins. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2007; 59: 17–31.
2. Nowak-Wegrzyn 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.
3. Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. Nutrition. 2000; 16: 454–457.
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. Bahna SL. Food challenge procedures in research and in clinical practice. Pediatr Allergy Immunol. 1995; 6 (Suppl 8): 49–53.
6. 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.

Sección 9: Pautas para el diagnóstico de la APLV

El diagnóstico de la alergia a la leche de vaca (APLV) comienza con una sospecha y termina con una provocación alimentaria oral (POA) llevada a cabo bajo la supervisión de un especialista. Dadas las limitaciones de la exclusión, las dietas de re-introducción y de los “registros de los síntomas provocados por la leche”, el arsenal de técnicas de diagnóstico del alergista incluyen la testificación cutánea (SPT), evaluación de IgE específica contra la leche en suero usando uno de los varios métodos disponibles, y POAs. En esta sección, informaremos las pautas para el uso de dichas pruebas en la evaluación de los pacientes bajo sospecha de APLV. A partir del análisis de la

literatura, el uso de pruebas de “priming” claramente depende del ámbito clínico y de la probabilidad de enfermedad anterior a la prueba. Por ende, a los efectos del presente documento, definiremos condiciones de alta, media y baja sospecha. El panel identificó seis preguntas relevantes y, para su evaluación, se analizaron 3877 artículos (Fig. 9-1).

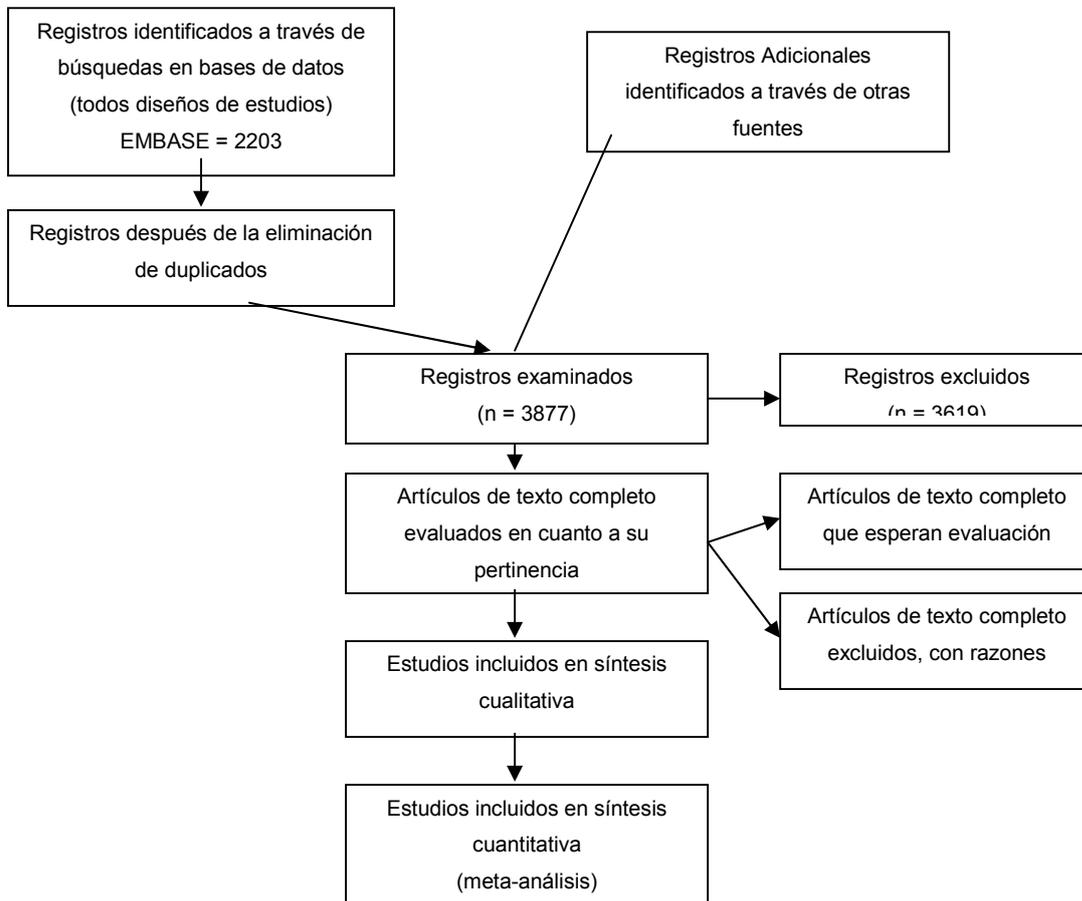


Fig. 9. Diagrama PRISMA, preguntas 1-6. ¿Deberían usarse las testificaciones cutáneas o las pruebas de IgE específica contra la leche de vaca para el diagnóstico de la APLV mediada por IgE?

Los perfiles de evidencia para esta sección se encuentran en los Apéndices 2-1; 2-2; 2-3.

Pregunta 1

¿Deberían usarse las testificaciones cutáneas para el diagnóstico de la APLV mediada por IgE en pacientes bajo sospecha de APLV?

Población: pacientes bajo sospecha de APLV

Intervención: testificación cutánea

Comparación: provocación alimentaria oral

Resultados:

TP: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará positiva con riesgo de anafilaxia, aunque en un ambiente controlado; carga en términos de tiempo y ansiedad para la familia; exclusión de la leche y uso de fórmula especial. Algunos niños con probabilidad alta de enfermedad antes de la prueba y/o con alto riesgo de choque anafiláctico durante la provocación no se someterán a prueba de provocación y serán tratados con las mismas consecuencias del tratamiento que aquéllos que se sometieron a provocación alimentaria.

TN: El niño ingerirá leche de vaca en el hogar sin reacción, sin exclusión de la leche, sin carga sobre el tiempo de la familia y uso reducido de recursos (sin prueba de provocación, sin fórmula); la ansiedad en el niño y la familia puede depender de la familia; se busca otra explicación para los síntomas.

FP: El paciente será sometido a una provocación alimentaria oral que resultará negativa; carga innecesaria en términos de tiempo y ansiedad para la familia; tiempo y recursos innecesarios invertidos en la provocación oral. Algunos niños con probabilidad alta de APLV antes de la prueba no se someterían a prueba de provocación y serían innecesariamente tratados con dieta de eliminación y fórmula, lo que puede provocar déficits nutricionales (por ejemplo, retraso en el crecimiento, raquitismo, deficiencia de vitamina D o calcio); también estrés para la familia y transporte innecesario del inyector automático de epinefrina, que puede ser costoso, y diagnóstico retardado de la verdadera causa de los síntomas.

FN: El niño será dado de alta y sufrirá una reacción alérgica (posiblemente anafiláctica) a la leche de vaca en el hogar; alta ansiedad de los padres y renuencia a introducir futuros alimentos; puede conducir a dieta de exclusión múltiple. La verdadera causa de los síntomas (es decir, APLV) será inadvertida, generando investigaciones y tratamientos innecesarios.

Resultados inconclusos: (ya sea control negativo positivo o positivo negativo): el niño repetiría la SPT, lo que puede ser perturbador para el niño y los padres; el tiempo invertido por un enfermero y una nueva cita con el médico tendrían implicancias en materia de recursos; en forma alternativa, el niño se sometería a medición de IgE específica o a provocación alimentaria.

Complicaciones de una prueba: La SPT puede causar malestar o exacerbación de la dermatitis atópica, lo que puede generar angustia y ansiedad en los padres; la provocación alimentaria puede causar anafilaxia y exacerbación de otros síntomas.

Utilización de recursos (costo): La SPT agrega tiempo extra a la cita con el médico; no obstante, la provocación alimentaria oral tiene implicancias mucho más grandes en materia de recursos.

TP - verdadero positivo (paciente clasificado correctamente como alérgico a la leche de vaca); TN - verdadero negativo (paciente clasificado correctamente como no alérgico a la leche de vaca); FP - falso positivo (paciente clasificado incorrectamente como alérgico a la leche de vaca); FN - falso negativo (paciente clasificado incorrectamente como no alérgico a la leche de vaca); estos resultados se determinan siempre en comparación con un estándar de referencia (es decir, prueba de provocación alimentaria con leche de vaca).

Resultados: Pregunta 1

Resultado	Importancia
TP	8
TN	7
FP	7
FN	8
Resultados inconclusos	5
Complicaciones de una prueba	3
Costo	3

Resumen de los hallazgos

No encontramos ninguna revisión sistemática existente de diagnóstico de APLV con testificación cutánea. No obstante, encontramos 25 estudios que examinaron el rol de las testificaciones cutáneas en comparación con la provocación alimentaria oral en pacientes bajo sospecha de APLV (1–25). Todos a excepción de un estudio usaron un corte de un diámetro medio de roncha de ≥ 3 mm; el otro estudio usó un valor de corte de 4 mm (7). Cuatro estudios incluyeron pacientes bajo sospecha de alergia a la leche de vaca mediada por IgE (1, 6, 10, 16), siete estudios incluyeron explícitamente sólo pacientes con dermatitis atópica (4, 9, 11, 19, 21, 22, 24), y los estudios restantes

incluyeron poblaciones mixtas de pacientes con varias afecciones en los cuales se investigó la APLV.

Usando los criterios de calidad metodológica sugeridos por el cuestionario QUADAS, encontramos que, en muchos estudios, el espectro de pacientes no era representativo de los pacientes que se someten a la prueba en la práctica. En la mayoría de los estudios, los resultados de un estándar de referencia se interpretaron muy posiblemente conociendo los resultados de la testificación cutánea o viceversa. Ninguno de los estudios informó resultados de prueba intermedios o imposibles de interpretar. Un estudio informó un 8% de pruebas de provocación inconclusas pero no informó el número de testificaciones cutáneas inconclusas (23).

La sensibilidad combinada de estos estudios fue de 0,67 (95% de CI: 0,64-0,70) y la especificidad fue de 0,74 (95% de CI: 0,72-0,77). La precisión de las testificaciones cutáneas fue similar cuando se excluyeron los estudios en pacientes con dermatitis atópica (16 estudios; sensibilidad de 0,71, 95% de CI: 0,68-0,75 y especificidad de 0,73, 95% de CI: 0,70-0,76). En 4 estudios que explícitamente enrolaron pacientes bajo sospecha de reacciones inmediatas a la leche, la sensibilidad pareció mejorar levemente (0,77, 95% de CI: 0,68-0,84) a costa de menor especificidad (0,61, 95% de CI: 0,52-0,70). También investigamos la influencia de la edad del niño sobre la precisión de las testificaciones cutáneas en el diagnóstico de la APLV. En los niños bajo sospecha de APLV que en promedio eran menores a los 12 meses de vida, la sensibilidad de testificación cutánea fue inferior (0,55, 95% de CI: 0,49–0,61 [4 estudios]) que en los niños de más de 12 meses de vida (0,81, 95% de CI: 0,77–0,85 [11 estudios]). La edad pareció no influenciar el valor estimado de especificidad (0,75, 95% de CI: 0,69–0,80 vs. 0,72, 95% de CI: 0,68–0,76). La calidad general de la evidencia en los resultados fue muy baja.

Ventajas y desventajas

En los pacientes con probabilidad baja de APLV antes de la prueba (~10%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, un resultado negativo de testificación cutánea (es decir, diámetro <3 mm) puede ayudar a evitar la provocación alimentaria costosa y agobiante con leche de vaca en alrededor del 50% de los pacientes evaluados. No obstante, cuando se usa SPT en lugar de una provocación alimentaria, es posible esperar que aproximadamente el 2% de los niños mayores a los 12 meses de vida y más del 4% de los niños menores a los 12 meses de vida sean clasificados erróneamente como no alérgicos a la leche de vaca cuando en realidad sí lo serían (resultados falso negativo; véase perfil de evidencia para la pregunta 1). Posiblemente estos niños serán dados de alta y sufrirán una reacción alérgica a la leche de vaca en sus hogares. El resultado falso negativo también puede generar investigaciones

innecesarias y posibles tratamientos por otras causas sintomáticas mientras que la verdadera causa (es decir, APLV) permanece sin ser Advertida.

En los pacientes con una probabilidad promedio de APLV antes de la prueba (~40%; un índice promedio de pruebas de provocación alimentaria positivas en los estudios incluidos) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, las testificaciones cutáneas clasificarían incorrectamente como alérgicos a la leche de vaca a 15–28% de los pacientes (que en realidad no lo serían; resultados falso positivo) y una prueba de provocación alimentaria podría realizarse a pesar de todo. En estos pacientes, también podría esperarse un porcentaje de 8–18% de resultados falso negativo, que en algunos niños posiblemente lleven a realizar una prueba de provocación alimentaria, pero algunos niños serían dados de alta y tendrían una reacción alérgica (posiblemente anafiláctica) a la leche de vaca en sus hogares. Esto hace que las testificaciones cutáneas posiblemente no sean útiles como un única prueba que permita evitar la prueba de provocación alimentaria en estos pacientes.

En los pacientes con probabilidad alta de APLV antes de la prueba (~80%) sobre la base de la historia (por ejemplo, una reacción anafiláctica en el pasado) realizar la testificación cutánea puede ayudar a evitar el riesgo y la carga de la prueba de provocación alimentaria en aproximadamente el 50% de los pacientes evaluados. No obstante, si se usa testificación cutánea y no se realiza provocación alimentaria, es posible esperar entre 5 y 6% de resultados falso positivo. Estos niños serían innecesariamente tratados con dieta de eliminación y/o fórmula, lo que podría generar déficits nutricionales; estrés innecesario para la familia, uso de medidas preventivas innecesarias (por ejemplo, llevar el inyector automático de epinefrina) y demora del correcto diagnóstico de la verdadera causa de los síntomas.

Otras consideraciones

En los ámbitos donde las provocaciones alimentarias orales se realizan siempre (a causa de un umbral de evaluación bajo y un umbral de tratamiento alto) el uso de testificaciones cutáneas es redundante dada la sensibilidad y la especificidad limitadas de la testificación cutánea en comparación con la provocación alimentaria oral.

Conclusiones

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral se realiza en forma rutinaria y los umbrales del médico en cuanto a la evaluación y al tratamiento son tales que la exclusión y la confirmación de APLV ha de ser siempre comprobada por provocación alimentaria oral, no es necesario realizar una testificación cutánea.

En los ámbitos donde los médicos siguen un enfoque más prudente, la testificación cutánea puede ayudar a evitar una provocación alimentaria oral en los pacientes seleccionados. En los pacientes con una probabilidad alta de APLV mediada por IgE

anterior a la prueba, un resultado de SPT positivo con un valor de corte de ≥ 3 mm puede ayudar a evitar la provocación alimentaria oral en 49-70% de los pacientes, pero el beneficio es contrarrestado por un riesgo del 5-6% de clasificar falsamente un paciente como alérgico a la leche de vaca. En los pacientes con una probabilidad baja de APLV anterior a la prueba, un resultado de testificación cutánea negativa con un valor de corte de ≥ 3 mm puede permitir evitar la provocación alimentaria oral en un 67-72%, pero con un riesgo de 2-4% de resultados falso negativo. En los pacientes con una probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba, es improbable que una testificación cutánea con un valor de corte de ≥ 3 mm usada como única prueba de diagnóstico reduzca la necesidad de provocación alimentaria oral.

Por ende, en pacientes con probabilidad alta o baja de APLV anterior a la prueba, el beneficio neto de usar testificación cutánea en lugar de provocación alimentaria oral con leche de vaca es incierto. En pacientes con probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba, el beneficio clínico neto es improbable.

Recomendaciones clínicas, Pregunta 1

Recomendación 1.1

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral se considera un requisito para elaborar un diagnóstico de APLV mediada por IgE, recomendamos usar provocación alimentaria oral con leche de vaca como prueba única, sin realizar testificación cutánea como prueba Adicional o prueba complementaria para establecer un diagnóstico (fuerte recomendación/evidencia de muy baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar el consumo de recursos y el riesgo de reacciones anafilácticas en el hogar en pacientes que serían clasificados erróneamente mediante una testificación cutánea como prueba única. Otorga un valor menor a las reacciones anafilácticas en un ámbito controlado que puede ser Administrado por personal experimentado cuando se realiza la provocación alimentaria oral. Esta recomendación también otorga un valor alto al hecho de evitar cualquier tratamiento innecesario en pacientes que serían alérgicos a la leche de vaca según la clasificación incorrecta mediante testificación cutánea.

Comentario. Esta recomendación se aplica a los ámbitos de práctica médica. En los ámbitos de investigación, pueden existir razones de peso para realizar testificaciones cutáneas si bien siempre se realiza una prueba de provocación alimentaria con leche de vaca.

Recomendación 1.2

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral no se considera un requisito en todos los pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE, para los pacientes con

probabilidad alta de APLV antes de la prueba sugerimos usar una testificación cutánea con un valor de corte de ≥ 3 mm como prueba Adicional para evitar la provocación alimentaria oral en aquellos para los cuales el resultado de la testificación cutánea dio positivo (recomendación con reservas/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar la carga, el uso de recursos y muy posiblemente reacciones anafilácticas durante la prueba de provocación alimentaria oral (~50–70% de provocaciones alimentarias evitadas). Otorga un valor menor al tratamiento innecesario de aproximadamente 1 en 20 pacientes clasificados erróneamente como alérgicos a la leche de vaca (5–6% resultados falso positivo).

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad alta de APLV anterior a la prueba (~80%) sobre la base de la historia, y que representaría, por ejemplo, pacientes que experimentaron una reacción anafiláctica en el pasado.

Recomendación 1.3

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral no se considera un requisito en todos los pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE, para los pacientes con una probabilidad promedio de APLV antes de la prueba sugerimos usar una prueba de provocación alimentaria con leche de vaca como la única prueba, sin realizar una testificación cutánea con un valor de corte de ≥ 3 mm como prueba Adicional o prueba complementaria para establecer un diagnóstico (fuerte recomendación/evidencia de muy baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor alto al hecho de evitar el consumo de recursos y el riesgo de reacciones anafilácticas en el hogar en una gran proporción de pacientes que serían clasificados incorrectamente por testificación cutánea como prueba única. Otorga un valor menor a las reacciones anafilácticas en un ámbito controlado que puede ser Administrado por personal experimentado cuando se realiza la provocación alimentaria oral. Esta recomendación también otorga un valor alto al hecho de evitar cualquier tratamiento innecesario en pacientes que serían clasificados incorrectamente como alérgicos a la leche de vaca a través de testificación cutánea.

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba (~40%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, y que representaría la mayoría de las situaciones.

Recomendación 1.4

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral no se considera un requisito en todos los pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE, para los pacientes con probabilidad baja de APLV anterior a la prueba sugerimos usar testificación cutánea

con un valor de corte de ≥ 3 mm como prueba Adicional para evitar la provocación alimentaria oral en aquéllos para los cuales el resultado de una testificación cutánea dio negativo (recomendación con reservas/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar la carga y el uso de recursos con una prueba de provocación alimentaria (~70% de provocaciones evitadas). Otorga un menor valor al hecho de evitar una reacción alérgica (posiblemente, una leve) en aproximadamente 1 en 25-50 pacientes que no tendrían APLV de acuerdo con una clasificación errónea pero que en realidad serían alérgicos a la leche de vaca (2-4% resultados falso negativo).

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad baja de APLV anterior a la prueba (~10%) sobre la base de la historia y representaría, por ejemplo, pacientes con síntomas gastrointestinales sin explicación (por ejemplo, reflujo gastroesofágico).

Pregunta 2

¿Debería usarse determinación de IgE específica *in vitro* para el diagnóstico de APLV mediada por IgE en pacientes bajo sospecha de APLV?

Población: pacientes bajo sospecha de APLV

Intervención: determinación *in vitro* de IgE específica contra la leche de vaca

Comparación: provocación alimentaria oral

Resultados:

TP: Los niños serán sometidos a provocación alimentaria oral que resultará positiva con riesgo de anafilaxia, aunque en un ambiente controlado; carga en términos de tiempo y ansiedad para la familia; exclusión de la leche y uso de fórmula especial. Algunos niños con probabilidad alta de enfermedad antes de la prueba y/o con alto riesgo de choque anafiláctico durante la provocación no se someterán a prueba de provocación y serán tratados con las mismas consecuencias del tratamiento que aquéllos que se sometieron a provocación alimentaria.

TN: Los niños recibirán leche de vaca en el hogar sin reacción, sin exclusión de la leche, sin carga sobre el tiempo de la familia y uso reducido de recursos (sin prueba de provocación, sin fórmula); la ansiedad en el niño y la familia puede depender de la familia; se busca otra explicación para los síntomas.

FP: Los niños serán sometidos a una provocación alimentaria oral que resultará negativa; carga innecesaria en términos de tiempo y ansiedad para una familia; tiempo y recursos innecesarios invertidos en la provocación oral. Algunos niños con probabilidad alta de APLV antes de la prueba no se someterían a prueba de provocación y serían innecesariamente tratados con dieta de eliminación y fórmula, lo que puede provocar déficits nutricionales (por ejemplo, retraso en el crecimiento,

raquitismo, deficiencia de calcio o vitamina D); también estrés para la familia y transporte innecesario del inyector automático de epinefrina, que puede ser costoso, y diagnóstico demorado de la verdadera causa de los síntomas.

FN: Los niños serán dados de alta y sufrirán una reacción alérgica (posiblemente anafiláctica) a la leche de vaca en el hogar; alta ansiedad de los padres y renuencia a introducir futuros alimentos; puede conducir a dieta de exclusión múltiple. La verdadera causa de los síntomas (es decir, APLV) no será Advertida, generando investigaciones y tratamientos innecesarios.

Resultados inconclusos: el niño se sometería nuevamente a medición de IgE en suero, lo que puede ser perturbador para el niño y los padres; costo de evaluación incrementado; en forma alternativa, el niño puede someterse a provocación alimentaria.

Complicaciones de una prueba: puede causar malestar debido al análisis de sangre y sangrado, lo que puede originar angustia y ansiedad a los padres; la provocación alimentaria puede causar anafilaxia y exacerbación de otros síntomas.

Utilización de recursos (costo): La medición de IgE específica es una prueba costosa y requiere tiempo para la flebotomía, pero no agrega tiempo a la consulta médica.

TP - verdadero positivo (paciente clasificado correctamente como alérgico a la leche de vaca); TN - verdadero negativo (paciente clasificado correctamente como no alérgico a la leche de vaca); FP - falso positivo (paciente clasificado incorrectamente como alérgico a la leche de vaca); FN - falso negativo (paciente clasificado incorrectamente como no alérgico a la leche de vaca); estos resultados se determinan siempre en comparación con un estándar de referencia (es decir, prueba de provocación alimentaria con leche de vaca).

Resultados: Pregunta 2

Resultado	Importancia
TP	8
TN	7
FP	6
FN	8
Resultados inconclusos	5
Complicaciones de una prueba	4
Costo	4

Resumen de los hallazgos

No encontramos ninguna revisión sistemática de diagnóstico de APLV mediante la determinación de inmunoglobulina E (IgE) específica contra la leche de vaca en suero.

Encontramos 25 estudios que examinaron el rol de la IgE específica contra la leche de vaca en comparación con la provocación alimentaria oral en pacientes bajo sospecha de APLV (1, 2, 4, 6–8, 10, 12, 17–22, 26–36). Diecisiete estudios usaron técnica CAP-RAST o FEIA, de los cuales trece usaron un umbral de corte de $\geq 0,35$ UI/L (2, 4, 6, 8, 18, 19, 21, 22, 28, 30–32, 35), dos usaron un valor de corte de $\geq 0,7$ UI/L (10, 33), y dos no informaron un umbral de corte (12, 34). Cinco estudios usaron las técnicas Phadebas RAST (7, 21, 26, 27, 29), un estudio usó PRIST RAST (36), uno usó Allercoat EAST (1), y Magic Lite (17).

Usando los criterios de calidad metodológica sugeridos por el cuestionario QUADAS, encontramos que, en muchos estudios, el espectro de pacientes no era representativo de los pacientes que reciben la prueba en la práctica (es decir, bajo sospecha de APLV mediada por IgE). En la mayoría de los estudios, los resultados de un estándar de referencia se interpretaron muy posiblemente conociendo los resultados de la IgE específica contra la leche de vaca o la testificación cutánea, o viceversa. Ninguno de los estudios informó resultados de prueba imposibles de interpretar o intermedios. Un estudio informó un 8% de pruebas de provocación inconclusas pero no informó el número de testificaciones cutáneas inconclusas (23).

Usamos estudios que emplearon UniCAP o CAPSystem FEIA para formular esta recomendación porque estas técnicas se usan comúnmente en la actualidad. Otras técnicas se usaron con menor frecuencia porque evolucionaron en nuevas técnicas o bien los estudios incluyeron solamente varios pacientes, lo que hizo que cualesquiera valores estimados de la precisión de la prueba no fueran confiables. La sensibilidad combinada en los estudios de CAP-RAST y FEIA que usaron un valor de corte de $\geq 0,35$ UI/L fue de 0,72 (95% de CI: 0,69-0,75) y la especificidad fue de 0,57 (95% de CI: 0,54–0,60). La sensibilidad de la medición de IgE específica contra la leche de vaca fue inferior cuando se excluyeron los estudios en pacientes con dermatitis atópica (8 estudios; sensibilidad 0,62, 95% de CI: 0,58-0,67) con poco cambio en la especificidad (0,62, 95% de CI: 0,57–0,66). También examinamos la influencia de la edad del niño sobre la precisión de la medición de IgE específica contra la leche de vaca en el diagnóstico de la APLV. En los niños bajo sospecha de APLV que en promedio eran menores a los 12 meses de vida, la sensibilidad de la IgE específica contra la leche de vaca fue superior (0,77, 95% de CI: 0,71-0,83; 2 estudios) que en los niños mayores a los 12 meses de edad (0,52, 95% de CI: 0,45-0,58; 6 estudios) con una diferencia reversa en la especificidad (0,52, 95% de CI: 0,45–0,59 en los niños <12 meses versus 0,71, 95% de CI: 0,64-0,77 en los niños >12 meses).

La sensibilidad combinada en los estudios de CAP-RAST y FEIA que usaron un valor de corte de $\geq 0,7$ UI/L fue de 0,58 (95% de CI: 0,52-0,65) y la especificidad fue de 0,76

(95% de CI: 0,70–0,81) (véase el perfil de evidencia 4 para la pregunta 2) (6, 10, 20, 33).

Dos estudios también estimaron la precisión de la IgE específica contra la leche de vaca con un umbral de 2,5 UI/L (6), 3,5 UI/L (20) y 5,0 UI/L (6). La sensibilidad en los estudios de CAP-RAST y FEIA donde se usó un valor de corte de $\geq 2,5$ UI/L fue de 0,48 (95% de CI: 0,35-0,60) y la especificidad fue de 0,94 (95% de CI: 0,88-0,98) (véase el perfil de evidencia 5 para la pregunta 2). La sensibilidad en los estudios de CAPRAST y FEIA donde se usó un valor de corte de $\geq 3,5$ UI/L fue de 0,25 (95% de CI: 0,17-0,33) y la especificidad fue de 0,98 (95% de CI: 0,94-1,00) (véase el perfil de evidencia 6 para la pregunta 2) (20). El incremento Adicional del valor de corte a 5,0 UI/L no mejoró la precisión (sensibilidad: 0,30 [95% de CI: 0,19-0,42], especificidad: 0,99 [95% de CI: 0,94-1,00]) (6). La calidad total de la evidencia en los resultados fue muy baja.

Ventajas y desventajas

En pacientes con probabilidad baja de APLV anterior a la prueba (~10%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, un resultado negativo de medición de IgE específica contra la leche de vaca (es decir, $<0,35$ UI/L) puede ayudar a evitar una provocación alimentaria costosa y agobiante con leche de vaca en aproximadamente 49-69% de los pacientes evaluados. No obstante, cuando se usa medición de IgE con un valor de corte de $\geq 0,35$ UI/L en lugar de provocación alimentaria, es posible esperar que el 2% de los niños menores a los 12 meses de vida y casi el 5% de los niños mayores a los 12 meses de vida sean clasificados erróneamente con APLV cuando en realidad no serían alérgicos a la leche de vaca (2-5% resultados falso negativo; véase el perfil de evidencias para la pregunta 2). Estos niños posiblemente serán dados de alta y tendrán una reacción alérgica a la leche de vaca en sus hogares. El resultado falso negativo también puede llevar a investigaciones innecesarias y posibles tratamientos por otras causas sintomáticas mientras que la verdadera causa (es decir, APLV) no ha sido Advertida.

En pacientes con probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba (~40%; un índice promedio de pruebas de provocación alimentaria positivas en los estudios incluidos) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, la medición de IgE específica contra la leche de vaca en suero con un umbral de $\geq 0,35$ UI/L clasificaría incorrectamente al 17-29% de los pacientes como alérgicos a la leche de vaca (cuando en realidad no lo serían; resultados falso positivo) lo que más probablemente conduzca a realizar una prueba de provocación alimentaria a pesar de todo. En estos pacientes, también se podrían esperar 9-19% de resultados falso negativo que, en algunos niños, probablemente lleve a realizar una prueba de provocación alimentaria,

pero algunos niños serían dados de alta y tendrían una reacción alérgica (posiblemente anafiláctica) a la leche de vaca en sus hogares. Esto hace que la medición de IgE específica contra la leche con un valor de corte de $\geq 0,35$ UI/L posiblemente sea inútil como prueba única que nos permita evitar la evaluación mediante provocación alimentaria en estos pacientes. No obstante, la medición de IgE específica contra la leche de vaca con un umbral de 2,5 UI/L en pacientes con probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba puede ayudar a evitar la provocación alimentaria oral en 20% de los pacientes evaluados con un riesgo asociado del 3% de clasificar incorrectamente un paciente como alérgico a la leche de vaca. En estos pacientes con probabilidad inicial promedio de APLV, si se usa un umbral de 3,5 UI/L, es posible evitar la provocación alimentaria oral en el 10% de los pacientes evaluados y esperar 1% de resultados falso positivo. No obstante, los valores estimados anteriores de la precisión de la prueba con valores límites de 2,5 y 3,5 UI/L se basan, cada uno, en un estudio, y se realizaron en niños de menos de 12 meses de vida. El panel de pautas no los consideró suficientemente confiables para formular recomendaciones sobre la base de estos umbrales.

En pacientes con probabilidad alta de APLV antes de la prueba (~80%) sobre la base de la historia (por ejemplo, una reacción anafiláctica en el pasado) la determinación de IgE específica contra la leche de vaca en suero puede ayudar a evitar el riesgo y la carga de la prueba de provocación alimentaria en aproximadamente 47-70% de los pacientes evaluados. No obstante, si se usa IgE específica contra la leche con un valor de corte de $\geq 0,35$ UI/L y no se realiza provocación alimentaria, es posible esperar 6% de resultados falso positivo en los niños mayores a los 12 meses de vida y cerca del 10% de resultados falso positivo en los niños menores a los 12 meses de vida. Estos niños serían tratados innecesariamente con dieta de eliminación y/o fórmula, lo que podría generar déficits nutricionales, estrés innecesario para la familia, uso de medidas preventivas innecesarias (por ejemplo, llevar el inyector automático de epinefrina) y demora del correcto diagnóstico de la verdadera causa de los síntomas.

En pacientes con probabilidad alta de APLV antes de la prueba, la medición de IgE específica contra la leche de vaca en suero, con un umbral de 0,7 UI/L, puede ayudar a evitar la provocación alimentaria oral en 50% de los pacientes evaluados, con un riesgo asociado del 5% de que se clasifique incorrectamente un paciente como alérgico a la leche de vaca. En estos pacientes, si se usa un umbral de 2,5 UI/L, es posible evitar la provocación alimentaria oral en aproximadamente 40% de los pacientes evaluados y esperar 1% de resultados falso positivo. Al establecer el umbral de 3,5 UI/L, se puede evitar la provocación alimentaria oral en 20% de los pacientes evaluados y esperar 0,4% de resultados falso positivo. No obstante, tal como se

mencionó con anterioridad, los valores estimados de la precisión de la prueba con valores límite de 2,5 y 3,5 UI/L se basan, cada uno, en un estudio, y se realizaron en niños menores a los 12 meses de vida. El panel de pautas no los consideró lo suficientemente confiables para formular recomendaciones basadas en estos umbrales.

Otras consideraciones

El uso de mediciones de IgE específica contra la leche de vaca en los ámbitos donde las provocaciones alimentarias orales se realizan siempre es redundante dada la sensibilidad y especificidad limitadas de la medición de IgE en comparación con la provocación alimentaria oral.

Conclusiones

En pacientes bajo sospecha de APLV, el beneficio neto de medir la IgE específica contra la leche de vaca en lugar de realizar provocación alimentaria oral con leche de vaca es incierto. La calidad de la evidencia de sustento es muy baja.

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral se realiza en forma rutinaria, y los umbrales de los médicos para la evaluación y el tratamiento son tales que la exclusión y la confirmación de APLV ha de ser siempre comprobada mediante provocación alimentaria oral, no es necesario realizar mediciones de IgE específica contra la leche de vaca.

En los ámbitos donde los médicos siguen un enfoque más prudente, la determinación de la concentración de IgE específica contra la leche puede ayudar a evitar una provocación alimentaria oral en los pacientes seleccionados.

En pacientes con probabilidad baja de APLV anterior a la prueba, un resultado negativo de IgE específica contra la leche con un umbral de $\geq 0,35$ UI/L puede permitir evitar provocación alimentaria oral en 49-69% de los pacientes evaluados con un riesgo asociado del 2-5% de resultados falso negativo.

En pacientes con probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba, no es probable que la determinación de IgE específica contra la leche con un umbral de $\geq 0,35$ UI/L como única prueba de diagnóstico reduzca la necesidad de provocación alimentaria oral.

En pacientes con una probabilidad alta de APLV anterior a la prueba, un resultado positivo de IgE específica contra la leche con un umbral de $\geq 0,35$ UI/L puede ayudar a evitar la provocación alimentaria oral en 47-70% de los pacientes evaluados (con resultado positivo) con un riesgo asociado de 6-10% de resultados falso positivo.

Recomendaciones clínicas, Pregunta 2

Recomendación 2.1

En los ámbitos de práctica clínica donde la provocación alimentaria oral es un requisito en todos los pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE, recomendamos usar provocación alimentaria oral con leche de vaca como única prueba sin medir el nivel de IgE específica contra leche de vaca como prueba Adicional o prueba complementaria para establecer un diagnóstico (fuerte recomendación/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar el consumo de recursos y el riesgo de reacciones anafilácticas en el hogar en pacientes que serían clasificados erróneamente mediante medición de IgE específica contra la leche como prueba única. Otorga un valor menor a las reacciones anafilácticas en un ámbito controlado que puede ser Administrado por personal experimentado cuando se realiza la provocación alimentaria oral. Esta recomendación también otorga un valor alto al hecho de evitar cualquier tratamiento innecesario en pacientes que serían clasificados incorrectamente como alérgicos a la leche de vaca mediante medición de IgE específica contra la leche.

Comentario. Esta recomendación se aplica a los ámbitos de práctica clínica. En los ámbitos de investigación pueden existir razones de peso para realizar testificaciones cutáneas, si bien una prueba de provocación alimentaria con leche de vaca se realiza siempre.

Recomendación 2.2

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral no es un requisito, en pacientes con una probabilidad alta de APLV mediada por IgE anterior a la prueba, sugerimos usar medición de IgE específica contra la leche de vaca con un umbral de 0,7 UI/L para evitar la provocación alimentaria oral si un resultado de IgE específica contra la leche da positivo (recomendación con reservas/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar la carga, el uso de recursos y muy posiblemente reacciones anafilácticas durante la prueba de provocación alimentaria oral (las provocaciones alimentarias serían evitadas en el 50% de los pacientes con resultados de IgE específica contra la leche de $\geq 0,7$ UI/L). Otorga un valor menor al tratamiento innecesario de aproximadamente 1 en 20 pacientes clasificados erróneamente como alérgicos a la leche de vaca (5% de resultados falso positivo).

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad alta de APLV anterior a la prueba (~80%) sobre la base de la historia, y que representaría, por ejemplo, pacientes que experimentaron una reacción anafiláctica en el pasado.

Recomendación 2.3

En los ámbitos donde la provocación alimentaria oral no es un requisito en todos los pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE, para los pacientes con una probabilidad promedio de APLV mediada por IgE anterior a la prueba sugerimos usar una prueba de provocación alimentaria oral con leche de vaca como única prueba sin medir la IgE específica contra la leche como prueba Adicional o prueba complementaria para establecer un diagnóstico (recomendación con reservas/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor alto al hecho de evitar el consumo de recursos y el riesgo de reacciones anafilácticas en el hogar en una gran proporción de pacientes que serían clasificados incorrectamente a través de una medición de IgE específica contra la leche como prueba única. Otorga un valor menor a las reacciones anafilácticas en un ámbito controlado que puede ser Administrado por personal experimentado cuando se realiza la provocación alimentaria oral. Esta recomendación también otorga un valor alto al hecho de evitar cualquier tratamiento innecesario en pacientes que serían clasificados incorrectamente como alérgicos a la leche de vaca mediante una prueba de medición de IgE específica contra la leche.

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba (~40%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, y que representaría la mayoría de las situaciones clínicas. Usar valores límite superiores (por ejemplo, 2,5 UI/L) podría ser beneficioso; no obstante, creemos que la evidencia disponible no nos permite formular una recomendación con debido sustento.

Recomendación 2.4

En los ámbitos de práctica clínica donde la provocación alimentaria oral no es un requisito en todos los pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE, para los pacientes con probabilidad baja de APLV mediada por IgE anterior a la prueba sugerimos usar medición de IgE específica contra la leche con un valor de corte de $\geq 0,35$ UI/L como prueba Adicional para evitar provocación alimentaria oral en aquéllos para los cuales el resultado de IgE específica contra la leche dio negativo (recomendación con reservas/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar la carga y el uso de recursos con una prueba de provocación alimentaria oral (~50–70% de provocaciones alimentarias evitadas). Otorga un menor valor al hecho de evitar una reacción alérgica (posiblemente, una leve) en aproximadamente 1 en 20-50 pacientes clasificados erróneamente como no alérgicos a la leche de vaca (2-5% resultados falso negativo).

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad baja de APLV anterior a la prueba (~10%) sobre la base de la historia, y que representaría, por ejemplo, pacientes con síntomas gastrointestinales sin explicación (por ejemplo, reflujo gastroesofágico).

Pregunta 3

¿Debería usarse determinación de IgE específica *in vitro* para el diagnóstico de APLV en pacientes bajo sospecha de APLV y *con un resultado positivo de testificación cutánea*?

Población: pacientes bajo sospecha de APLV con testificación cutánea de resultado positivo

Intervención: determinación de IgE específica *in vitro*

Comparación: provocación alimentaria oral

Resultados:

TP: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará positiva con un riesgo de anafilaxia, aunque en un ambiente controlado; carga en términos de tiempo y ansiedad para la familia; exclusión de la leche y uso de fórmula; algunos niños con probabilidad alta anterior a la prueba (basada en la historia, la presentación clínica y el resultado positivo de SPT) pueden recibir tratamiento sin realizar provocación alimentaria con las mismas consecuencias que aquéllos en los cuales se realizó la prueba de provocación.

TN: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará negativa; carga en términos de tiempo y ansiedad para la familia.

FP: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará negativa; carga innecesaria en términos de tiempo y ansiedad para la familia; tiempo y recursos innecesarios invertidos en provocación oral.

FN: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará positiva con riesgo de anafilaxia, aunque en un ambiente controlado; carga en términos de tiempo y ansiedad para la familia; exclusión de la leche y uso de fórmula especial.

Resultados inconclusos: mediciones repetidas de IgE específica que pueden causar malestar debido al análisis de sangre y sangrado, lo que puede generar angustia y ansiedad en los padres.

Complicaciones de una prueba: puede causar malestar debido al análisis de sangre y sangrado, lo que puede generar angustia y ansiedad en los padres; la provocación alimentaria puede causar anafilaxia y exacerbación de otros síntomas.

Utilización de recursos (costo): La medición de IgE específica es una prueba costosa y requiere tiempo para flebotomía, pero no agrega tiempo a la consulta médica.

TP - verdadero positivo (paciente clasificado correctamente como alérgico a la leche de vaca); TN - verdadero negativo (paciente clasificado correctamente como no

alérgico a la leche de vaca); FP - falso positivo (paciente clasificado incorrectamente como alérgico a la leche de vaca); FN - falso negativo (paciente clasificado incorrectamente como no alérgico a la leche de vaca); estos resultados se determinan siempre en comparación con un estándar de referencia (es decir, prueba de provocación alimentaria con leche de vaca).

Resultados: Pregunta 3

Resultado	Importancia
TP	7
TN	6
FP	6
FN	7
Resultados inconclusos	4
Complicaciones de una prueba	4
Costo	4

Resumen de los hallazgos

No encontramos ninguna revisión sistemática de diagnóstico de APLV con IgE específica *in vitro* o SPT.

Encontramos 15 estudios que examinaron el rol de la medición de IgE específica contra la leche y SPT en comparación con la provocación alimentaria oral como única prueba en pacientes bajo sospecha de APLV (1, 2, 4, 6–8, 10, 12, 17–22, 31). Solamente 3 de estos estudios informaron los resultados del uso de testificación cutánea y medición de IgE específica contra la leche de vaca en forma conjunta (8, 17, 21). Todos usaron un umbral para SPT de 3 mm. Todos los 3 estudios usaron diferentes métodos de determinación de IgE específica contra la leche.

Un estudio no informó ningún resultado negativo, todos los pacientes tuvieron resultados ya sea verdaderos o falso positivo de SPT e IgE específica contra la leche en forma combinada, y 4 resultados fueron incongruentes (8). La sensibilidad y la especificidad en forma colectiva a partir de los 2 estudios restantes que incluyeron 36 pacientes fueron de 0,71 (95% de CI: 0,29–0,96) y 0,93 (95% de CI: 0,77–0,99). Se observaron resultados incongruentes de testificación cutánea e IgE específica contra la leche en 28% de los pacientes.

Usando los criterios de calidad metodológica sugeridos por el cuestionario QUADAS, encontramos que un estudio enroló solamente pacientes con dermatitis atópica, y los criterios de selección no se describieron; en todos los estudios, los resultados de estas pruebas posiblemente se interpretaron conociendo las otras pruebas. La calidad total de la evidencia en los resultados fue muy baja.

Ventajas y desventajas

En pacientes con probabilidad baja de APLV anterior a la prueba (~10%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, que tienen un resultado positivo de testificación cutánea, es probable que la medición de IgE específica contra la leche de vaca no sea de beneficio. Puede ayudar a evitar una provocación alimentaria en solamente el 10% de los pacientes evaluados (aquéllos con resultados positivos de ambas pruebas) con un riesgo asociado del 5% de resultados falso positivo (véase el perfil de evidencia para la pregunta 3 en el Apéndice 2: Perfiles de evidencia: diagnóstico de APLV).

En pacientes con probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba (~40%; un índice promedio de pruebas de provocación alimentaria positivas en los estudios incluidos) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, que tienen un resultado positivo de testificación cutánea, la medición de IgE específica contra la leche de vaca en suero puede ayudar a evitar una provocación alimentaria con leche de vaca en aproximadamente 22% de los pacientes evaluados (aquéllos con resultados positivos de ambas pruebas). No obstante, si se confía en un resultado positivo tanto de testificación cutánea como de medición de IgE específica contra la leche en lugar de una provocación alimentaria en estos pacientes, todavía se puede esperar que aproximadamente el 3% de los pacientes sean clasificados erróneamente como alérgicos a la leche de vaca cuando en realidad no lo serían.

En pacientes con probabilidad alta de APLV antes de la prueba (~80%) sobre la base de la historia (por ejemplo, una reacción anafiláctica en el pasado), los resultados positivos de testificación cutánea y medición de IgE específica contra la leche de vaca en forma conjunta pueden ayudar a evitar una provocación alimentaria con leche de vaca costosa y agobiante en aproximadamente 42% de los pacientes evaluados (aquéllos con resultados positivos de ambas pruebas). No obstante, cuando se confía en un resultado positivo de testificación cutánea y de medición de IgE específica contra la leche en lugar de una provocación alimentaria, todavía se puede esperar que aproximadamente el 1% de los pacientes sean clasificados erróneamente como alérgicos a la leche de vaca cuando en realidad no lo serían.

Un resultado negativo de IgE específica contra la leche en pacientes con una testificación cutánea positiva probablemente lleve a realizar una prueba de provocación alimentaria oral a pesar de todo (28% de las pruebas fueron incongruentes).

Conclusiones

En pacientes con probabilidad inicial baja de APLV, que tienen un resultado positivo de testificación cutánea, el beneficio neto de medir la IgE específica contra la leche de

vaca en lugar de realizar una provocación alimentaria oral con leche de vaca es improbable.

En pacientes con probabilidad inicial promedio y alta de APLV, que tienen un resultado positivo de testificación cutánea, el beneficio neto de medir la IgE específica contra la leche de vaca en lugar de realizar provocación alimentaria oral con leche de vaca es incierto. Los resultados positivos tanto de testificación cutánea como de medición de IgE específica contra la leche pueden ayudar a evitar una provocación alimentaria oral en 22% de los pacientes con una probabilidad inicial promedio de APLV y en 42% de aquéllos con una probabilidad inicial alta de APLV. No obstante, este beneficio es contrarrestado por el riesgo de clasificar falsamente un paciente como alérgico a la leche de vaca (3% en pacientes con probabilidad inicial promedio de APLV y 1% en aquéllos con probabilidad inicial alta de APLV).

En pacientes bajo sospecha de APLV, que tienen un resultado positivo de testificación cutánea, un resultado negativo de medición de IgE específica contra la leche probablemente lleve a realizar una prueba de provocación alimentaria.

Recomendaciones clínicas, Pregunta 3

Recomendación 3.1

En pacientes con una probabilidad inicial baja de APLV mediada por IgE, que tienen un resultado positivo de testificación cutánea (≥ 3 mm), sugerimos provocación alimentaria en lugar de medir el nivel de IgE específica contra la leche de vaca con un valor de corte de $\geq 0,35$ UI/L (recomendación con reservas/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar el tratamiento innecesario en pacientes que serían clasificados erróneamente mediante la medición de IgE específica contra la leche como prueba única. Otorga un valor menor a las reacciones anafilácticas en un ámbito controlado que puede ser Administrado por personal experimentado cuando se realiza la provocación alimentaria oral.

Recomendación 3.2

En pacientes con una probabilidad inicial promedio o alta de APLV mediada por IgE, que tienen un resultado positivo de testificación cutánea (≥ 3 mm), sugerimos la medición de IgE específica contra la leche de vaca con un valor de corte de $\geq 0,35$ UI/L para evitar la prueba de provocación alimentaria en aquéllos para los cuales el resultado de la medición de IgE específica contra la leche dio positivo (recomendación con reservas evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar el consumo de recursos y la carga de la prueba de provocación alimentaria (se evitaría ~20% de las provocaciones alimentarias en

pacientes con probabilidad inicial promedio de APLV y ~40% en aquéllos con probabilidad inicial alta). Otorga un valor menor al tratamiento innecesario de una pequeña proporción de pacientes que serían clasificados erróneamente como alérgicos a la leche de vaca (3% de resultados falso positivo en pacientes con probabilidad inicial promedio de APLV y 1% en aquéllos con probabilidad inicial alta).

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba (~40%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, y que representaría la mayoría de las situaciones.

Es posible estimar una probabilidad alta de APLV anterior a la prueba (~80%) sobre la base de la historia, y que representaría, por ejemplo, pacientes que experimentaron una reacción anafiláctica en el pasado.

Pregunta 4

¿Debería usarse determinación de IgE específica *in vitro* para el diagnóstico de APLV en pacientes bajo sospecha de APLV y con *un resultado negativo de testificación cutánea*?

Población: pacientes bajo sospecha de alergia a la leche de vaca (APLV) con testificación cutánea de resultado negativo

Intervención: IgE específica *in vitro*

Comparación: provocación alimentaria oral

Resultados:

TP: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará positiva, con riesgo de anafilaxia, aunque en un ambiente controlado; carga en términos de tiempo y ansiedad para la familia; exclusión de la leche y uso de fórmula.

TN: El niño ingerirá leche de vaca en el hogar sin reacción, sin exclusión de la leche, sin carga sobre el tiempo de la familia y uso reducido de recursos (sin prueba de provocación, sin fórmula); la ansiedad en el niño y la familia puede depender de la familia; se busca otra explicación para los síntomas.

FP: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará negativa; carga innecesaria en términos de tiempo y ansiedad para la familia; tiempo y recursos innecesarios invertidos en provocación oral. Algunos niños con probabilidad alta de APLV anterior a la prueba pueden no someterse a prueba de provocación y serían innecesariamente tratados con dieta de eliminación y fórmula, lo que puede provocar déficits nutricionales (por ejemplo, retraso en el crecimiento, raquitismo, deficiencia de calcio o vitamina D); también estrés para la familia y transporte innecesario del inyector automático de epinefrina, lo que puede ser costoso, y diagnóstico demorado de la verdadera causa de los síntomas.

FN: El niño será dado de alta y sufrirá reacciones alérgicas (posiblemente anafilácticas) a la leche de vaca en su hogar; alta ansiedad de los padres y renuencia a introducir futuros alimentos; puede conducir a dieta de exclusión múltiple. La verdadera causa de los síntomas (es decir, APLV) no será Advertida, lo que conlleva a otras investigaciones y tratamientos innecesarios.

Resultados inconclusos: medición repetida de IgE específica que puede causar malestar debido al análisis de sangre y sangrado, lo que puede generar angustia y ansiedad en los padres.

Complicaciones de una prueba: puede causar malestar debido al análisis de sangre y sangrado, lo que puede generar angustia y ansiedad en los padres; la provocación alimentaria puede causar anafilaxia y exacerbación de otros síntomas.

Utilización de recursos (costo): La medición de IgE específica es una prueba costosa y requiere tiempo para flebotomía, pero no agrega tiempo a la consulta médica.

TP - verdadero positivo (paciente clasificado correctamente como alérgico a la leche de vaca); TN - verdadero negativo (paciente clasificado correctamente como no alérgico a la leche de vaca); FP - falso positivo (paciente clasificado incorrectamente como alérgico a la leche de vaca); FN - falso negativo (paciente clasificado incorrectamente como no alérgico a la leche de vaca); estos resultados se determinan siempre en comparación con un estándar de referencia (es decir, prueba de provocación alimentaria con leche de vaca).

Resultados: Pregunta 4

Resultado	Importancia
TP	7
TN	5
FP	5
FN	7
Resultados inconclusos	4
Complicaciones de una prueba	4
Costo	4

Resumen de los hallazgos (Similar a la Pregunta 3)

No encontramos ninguna revisión sistemática de diagnóstico de APLV con IgE específica *in vitro* o SPT. Encontramos 15 estudios que examinaron el rol de la medición de IgE específica contra la leche y SPT en comparación con la provocación alimentaria oral como prueba única en pacientes bajo sospecha de APLV (1, 2, 4, 6–8, 10, 12, 17–22, 31). Solamente 3 de estos estudios informaron los resultados del uso de testificación cutánea y medición de IgE específica contra la leche de vaca en forma

conjunta (8, 17, 21). Todos usaron un umbral para SPT de 3 mm. Todos los 3 estudios usaron diferentes métodos de determinación de IgE específica contra la leche.

Un estudio no informó ningún resultado negativo, todos los pacientes tuvieron resultados verdaderos o falso positivo de SPT y medición de IgE específica contra la leche en conjunto y 4 resultados fueron incongruentes (8). La sensibilidad y especificidad combinadas de los 2 estudios restantes que incluyeron 36 pacientes fueron de 0,71 (95% de CI: 0,29-0,96) y de 0,93 (95% de CI: 0,77-0,99). Se observaron resultados incongruentes de la testificación cutánea y la medición de IgE específica contra la leche en 28% de los pacientes.

Usando los criterios de calidad metodológica sugeridos por el cuestionario QUADAS, encontramos que un estudio enroló solamente pacientes con dermatitis atópica y los criterios de selección no fueron descritos; en todos los estudios, los resultados de las pruebas posiblemente se interpretaron conociendo las otras pruebas. La calidad total de la evidencia en los resultados fue muy baja.

Ventajas y desventajas

En pacientes con probabilidad inicial baja de APLV (~10%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, que tuvieron un resultado negativo de testificación cutánea (es decir, diámetro de <3 mm), la medición de IgE específica contra la leche de vaca con un valor de corte de 0,35 UI/L puede ayudar a evitar la provocación alimentaria con leche de vaca en aproximadamente 62% de los pacientes. No obstante, a pesar de un resultado negativo de testificación cutánea y medición de IgE específica contra la leche en conjunto, todavía es posible esperar que aproximadamente 2% de los pacientes sean clasificados erróneamente como alérgicos a la leche de vaca cuando en realidad sí lo son (resultados falso negativo; véase el perfil de evidencia para la pregunta 3). Estos niños posiblemente serán dados de alta y sufrirán una reacción alérgica a la leche de vaca en sus hogares. El resultado falso negativo también puede conducir a investigaciones innecesarias y posibles tratamientos por otras causas sintomáticas mientras que la verdadera causa (es decir, APLV) no ha sido Advertida.

En pacientes con probabilidad promedio y alta de APLV anterior a la prueba (>40%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, que tienen un resultado negativo de testificación cutánea (es decir, diámetro de <3 mm), es improbable que la medición de IgE específica contra la leche de vaca en suero con un valor de corte de 0,35 UI/L sea de beneficio. En pacientes con una probabilidad inicial promedio de APLV, sería posible evitar la provocación alimentaria con leche de vaca en aproximadamente 47% de los pacientes con un riesgo de alrededor de 8% de resultados falso negativo. En pacientes con una probabilidad inicial alta de APLV, sería

posible evitar la provocación alimentaria con leche de vaca en aproximadamente 30% de los pacientes, pero el riesgo de que un paciente sea incorrectamente clasificado como no alérgico a la leche de vaca sería alto (alrededor del 17% de resultados falso negativo). Un resultado positivo de IgE específica contra la leche en un paciente con una testificación cutánea negativa probablemente lleve a realizar una prueba de provocación alimentaria oral a pesar de todo.

Conclusiones

En pacientes con probabilidad inicial baja de APLV, que tienen un resultado negativo de testificación cutánea, el beneficio neto de medir la IgE específica contra la leche de vaca en lugar de realizar la provocación alimentaria oral con leche de vaca es incierto. Los resultados negativos de testificación cutánea y medición de IgE específica contra la leche en conjunto pueden ayudar a evitar una provocación alimentaria oral en aproximadamente 60% de los pacientes. No obstante, este beneficio es contrarrestado por un riesgo de alrededor del 2% de que un paciente sea falsamente clasificado como no alérgico a la leche de vaca.

En pacientes con una probabilidad inicial promedio o alta de APLV, que tienen un resultado negativo de testificación cutánea, el beneficio neto de medir la IgE específica contra la leche de vaca en lugar de realizar una provocación alimentaria oral es improbable.

En pacientes bajo sospecha de APLV, que tienen un resultado negativo de testificación cutánea, un resultado positivo de IgE específica contra la leche probablemente lleve a realizar una prueba de provocación alimentaria.

Recomendaciones clínicas, Pregunta 4

Recomendación 4.1

En pacientes con probabilidad inicial baja de APLV mediada por IgE, que tienen un resultado negativo de testificación cutánea, recomendamos medir el nivel de IgE específica contra la leche de vaca como una prueba Adicional para evitar la prueba de provocación alimentaria en aquellos para los cuales el resultado de IgE específica contra la leche dio negativo (fuerte recomendación/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar la carga y el uso de recursos con una prueba de provocación alimentaria oral (aproximadamente 60% de pruebas evitadas). Otorga un menor valor al hecho de evitar una reacción alérgica (posiblemente, una leve) en aproximadamente 1 en 50 pacientes clasificados erróneamente como no alérgicos a la leche de vaca (resultado falso negativo).

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad baja de APLV anterior a la prueba (~10%) sobre la base de la historia, y que representaría, por ejemplo, pacientes con síntomas gastrointestinales sin explicación (por ejemplo, reflujo gastroesofágico).

Recomendación 4.2

En pacientes con una probabilidad inicial promedio de APLV mediada por IgE, que tienen un resultado negativo de testificación cutánea, sugerimos la provocación alimentaria oral en lugar de medir el nivel de IgE específica contra la leche de vaca (recomendación con reservas/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar el consumo de recursos y el riesgo de reacciones anafilácticas en el hogar en pacientes que serían erróneamente clasificados como alérgicos a la leche de vaca a través de pruebas de testificación cutánea y medición de IgE específica contra la leche. Otorga un valor menor a las reacciones anafilácticas en un ámbito controlado que puede ser Administrado por personal experimentado cuando se realiza la provocación alimentaria oral.

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad promedio de APLV anterior a la prueba (~40%) sobre la base de la historia y los síntomas presentados, y que representaría la mayoría de las situaciones.

Recomendación 4.3

En pacientes con una probabilidad inicial alta de APLV mediada por IgE, que tienen un resultado negativo de testificación cutánea, recomendamos la provocación alimentaria oral en lugar de medir el nivel de IgE específica contra la leche de vaca (fuerte recomendación/evidencia de baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación otorga un valor relativamente alto al hecho de evitar el consumo de recursos y el riesgo de reacciones anafilácticas en el hogar en una gran proporción de pacientes que serían clasificados erróneamente como no alérgicos a la leche de vaca mediante pruebas de testificación cutánea y determinación de IgE específica contra la leche. Otorga un valor menor a las reacciones anafilácticas en un ámbito controlado que puede ser Administrado por personal experimentado cuando se realiza la provocación alimentaria oral.

Comentarios. Es posible estimar una probabilidad alta de APLV anterior a la prueba (~80%) sobre la base de la historia, y que representaría, por ejemplo, pacientes que experimentaron una reacción anafiláctica en el pasado.

Pregunta 5

¿Debería usarse *diagnóstico resuelto por componentes* o “*microarray*” de alérgenos para el diagnóstico de APLV medida por IgE en pacientes bajo sospecha de APLV?

Población: pacientes bajo sospecha de APLV

Intervención: diagnóstico resuelto por componentes o “microarray” de alergen

Comparación: provocación alimentaria oral

Resultados:

TP: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará positiva, con riesgo de anafilaxia, aunque en un ambiente controlado; carga en términos de tiempo y ansiedad para la familia; exclusión de la leche y uso de fórmula.

TN: El niño recibirá leche de vaca en el hogar sin reacción, sin exclusión de la leche, sin carga sobre el tiempo de la familia, y uso reducido de recursos (sin prueba de provocación, sin fórmula); la ansiedad en el niño y la familia puede depender de la familia; se busca otra explicación para los síntomas.

FP: El niño será sometido a provocación alimentaria oral que resultará negativa; carga innecesaria en términos de tiempo y ansiedad para la familia; tiempo y recursos innecesarios invertidos en provocación oral.

FN: El niño será dado de alta y sufrirá una reacción alérgica (posiblemente anafiláctica) a la leche de vaca en su hogar; alta ansiedad de los padres y renuencia a introducir futuros alimentos; puede conducir a dieta de exclusión múltiple. La verdadera causa de los síntomas (es decir, APLV) no se advierte, lo que conlleva a investigaciones y tratamientos innecesarios.

Resultados inconclusos: el niño se sometería a SPT, y la posterior evaluación o tratamiento dependería de los resultados (véase la Pregunta 1).

Complicaciones de una prueba: puede causar malestar debido al análisis de sangre y sangrado, lo que puede generar angustia y ansiedad en los padres; la provocación alimentaria puede causar anafilaxia y exacerbación de otros síntomas.

Utilización de recursos (costo): una prueba muy costosa, pero no agrega tiempo a la consulta médica.

TP - verdadero positivo (paciente clasificado correctamente como alérgico a la leche de vaca); TN - verdadero negativo (paciente clasificado correctamente como no alérgico a la leche de vaca); FP – falso positivo (paciente clasificado incorrectamente como alérgico a la leche de vaca); FN - falso negativo (paciente clasificado incorrectamente como no alérgico a la leche de vaca); estos resultados se determinan siempre en comparación con un estándar de referencia (es decir, prueba de provocación alimentaria con leche de vaca).

Resultados: Pregunta 5– ¿Debería usarse diagnóstico resuelto por componentes para el diagnóstico de APLV mediada por IgE?

Resultado	Importancia
TP	6
TN	5
FP	5
FN	6
Resultados inconclusos	4
Complicaciones de una prueba	4
Costo	5

Resumen de los hallazgos

No encontramos ninguna revisión sistemática del diagnóstico resuelto por componentes o “microarray” usada para el diagnóstico de APLV.

Encontramos 4 estudios que examinaron el rol de la medición de IgE específica contra los alérgenos de la leche de vaca con “microarrays” (18, 37–39). Dos de estos estudios no usaron un estándar de referencia (37,38) y uno no brindó ningún dato sobre la precisión de la prueba (39). Estos 3 estudios usaron un chip de alérgenos hecho en el hogar. Un estudio usó una micromatriz de alérgenos comercialmente disponible; no obstante, se modificó en forma personalizada a los efectos de este estudio (18). Este estudio también examinó el rol del diagnóstico resuelto por componentes en comparación con la provocación alimentaria oral en pacientes bajo sospecha de APLV usando una micro matriz de alérgenos. No identificamos ningún estudio de micro matriz de alérgenos sin modificar, comercialmente disponible, comparado con la prueba de provocación alimentaria oral usada para el diagnóstico de APLV.

En el estudio que usó micro matriz de alérgenos personalizada en los niños bajo sospecha de alergia a la leche de vaca mediada por IgE, la sensibilidad estimada fue de 0,60 (95% de CI: 0,43-0,74) con especificidad de 0,84 (95% de CI: 0,69-0,93).

Conclusiones, Pregunta 5

Cualquier beneficio clínico generado a partir del uso de “microarrays” de alérgenos en el diagnóstico de APLV es actualmente desconocido.

Recomendaciones clínicas, Pregunta 5

Recomendación 5.1

Sugerimos que las “microarrays” de alérgenos se usen solamente en el contexto de estudios bien diseñados y ejecutados que investiguen la precisión de las “microarrays” de alérgenos comercialmente disponibles en comparación con la provocación

alimentaria oral con leche de vaca en pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE.

Recomendación 5.2

Sugerimos que se realicen estudios mejor diseñados y ejecutados de diagnósticos resueltos por componentes en comparación con la provocación alimentaria oral con leche de vaca en pacientes bajo sospecha de APLV mediada por IgE.

Referencias de la Sección 9

1. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG. Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 254–261.
2. Berni Canani R, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related GI symptoms. *Allergy*. 2007; 62: 738–743.
3. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli SS, et al. Correlation between skin prick test using commercial extract of cow's milk protein and fresh milk and food challenge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 583–588.
4. Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with atopic eczema dermatitis syndrome. *Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku*. 2005; 50: 261–267.
5. Davidson GP, Hill DJ, Townley RR. GI milk allergy in childhood: a rational approach. *Med J Aust*. 1976; 1: 945–947.
6. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, az-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 185–190.
7. Hill DJ, Duke AM, Hosking CS, Hudson IL. Clinical manifestations of cows' milk allergy in childhood.
II. The diagnostic value of skin tests and RAST. *Clin Allergy*. 1988; 18: 481–490.
8. Kearney S, Israel H, Ververeli K, Kimmel S, Silverman B, Schneider A. The food challenge risk index: Predicting positive open food challenges to milk, egg, and peanuts in children. *Pediatric Asthma, Allergy and Immunol*. 2005; 18: 68–76.
9. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy*. 1997; 52: 755–759.
10. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. Evaluation of the utility of atopy patch testing, skin prick testing, and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy, Asthma, Immunol*. 2005; 94: 553–560.
11. Kim TE, Park SW, Noh G, Lee S. Comparison of skin prick test results between crude allergen extracts from foods and commercial allergen extracts in atopic dermatitis by double-blind placebo-controlled food challenge for milk, egg, and soybean. *Yonsei Med J*. 2002; 43: 613–620.
12. Majamaa H, Moisiu P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999; 54: 346–351.
13. May CD, Remigio L, Bock SA. Usefulness of measurement of antibodies in serum in diagnosis of sensitivity to cow milk and soy proteins in early childhood. *Allergy*. 1980; 35: 301–310.
14. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 923–929.

15. 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 Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2004; 39:383–391.
16. Norgaard A, Bindslev-Jensen C. Egg and milk allergy in adults. Diagnosis and characterization. *Allergy.* 1992; 47: 503–509.
17. Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 556–562.
18. Ott H, Baron JM, Heise R, Ocklenburg C, Stanzel S, Merk HF, Niggemann B, Beyer K. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy [see comment]. *Allergy.* 2008; 63: 1521–1528.
19. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 548–553.
20. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 423–429.
21. Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 74: 26–33.
22. Sampson HA, Ho DG. Relationship between foodspecific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 444–451.
23. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children.[see comment] *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1540–1546.
24. Stromberg L. Diagnostic accuracy of the atopy match test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatrica.* 2002; 91: 1044–1049.
25. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 1220–1226.
26. Björkstén B, Ahlstedt S, Björkstén F, Carlsson B, Fallstrom SP, et al. Immunoglobulin E and immunoglobulin G4 antibodies to cow's milk in children with cow's milk allergy. *Allergy.* 1983; 38:119–124.
27. Bonifazi E, Garofalo L, Monterisi A, Meneghini CL. Food allergy in atopic dermatitis: experimental observations. *Acta Dermato-Venereologica.* 1978; 58:349–352.
28. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 817–824.
29. Cantani A, Arcese G, Serra A, Lucenti P. Results of skin tests, RAST, and food challenges in children with atopic dermatitis associated with food allergy. *Padri e Padologie.* 1995; 30: 113–117.
30. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges [see comment]. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 268–273.
31. Cudowska B, Kaczmarek M. Atopowe testy płatkowe w diagnostyce alergii na mleko krowie i niemowląt i małych dzieci [Atopy patch test for diagnosing cow's milk allergy in infants and young children]. *Alergia Asthma Immunologia.* 2005; 10: 133–138.
32. de Boissieu D, Wagué JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms [see comment]. *J Pediatr.* 2003; 142:

203–205.

33. Krogulska A, Wasowska-Krolikowska K, Dynowski J. Przydatność atopowych testów płatkowych z alergenami pokarmowymi w diagnostyce alergii pokarmowej u dzieci z atopowym zapaleniem skóry [Usefulness of atopy patch tests with food allergens in diagnosis of food allergy in children with dermatitis atopica]. *Przegląd Pediatryczny*. 2007; 37: 245–249.

34. Norgaard A, Bindslev-Jensen C, Skov PS, Poulsen LK. Specific serum IgE in the diagnosis of egg and milk allergy in adults. *Allergy*. 1995; 50: 636–647.

35. Perry TT, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome [see comment]. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114: 144–149.

36. Tainio VM, Savilahti E. Value of immunologic tests in cow milk allergy. *Allergy*. 1990; 45: 189–196.

37. Gaudin JC, Rabesona H, Choiset Y, Yeretssian G, Chobert JM, Sakanyan V, Drouet M, Haertle T. Assessment of the immunoglobulin E-mediated immune response to milk-specific proteins in allergic patients using microarrays. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38: 686–693.

38. Kim TE, Park SW, Cho NY, Choi SY, Yong TS, Nahm BH, Lee S, Noh G. Quantitative measurement of serum allergen-specific IgE on protein chip. *Exp Molec Med*. 2002; 34: 152–158.

39. Noh G, Ahn HS, Cho NY, Lee S, Oh JW. The clinical significance of food specific IgE/IgG4 in food specific atopic dermatitis. *Pediat Allergy Immunol*. 2007;18:63–70.

Sección 10: Procedimientos de provocación oral alimentaria para el diagnóstico de la APLV

Resumen

La provocación oral alimentaria (POA) se considera:

- a. Confirmación de la sospecha de alergia a la leche de vaca (APLV)
- b. Seguimiento periódico de la afección y monitoreo de la resolución de la APLV
- c. Evaluación de la tolerancia en lactantes SPT positivos alimentados a pecho con sospecha de APLV que aún no ingirieron proteínas de leche de vaca (LV)
- d. Evaluación de la tolerancia de alimentos con reactividad cruzada (carne, leche de yegua, leche de burra, etc.)
- e. Evaluación de la reactividad de las LV en personas con restricciones dietéticas múltiples, habitualmente debido a dolencias subjetivas.
- f. Exclusión de posibles reacciones inmediatas a la leche en afecciones crónicas tal como dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica alérgica.
- g. Evaluación del umbral de tolerancia a las proteínas de la LV.

Una provocación alimentaria en doble ciego, controlada con placebo (DADCPC) es el método de elección para un escenario de investigación y de reacción tardía. Se debe efectuar en el caso de una provocación abierta con resultado incierto. En todas las otras situaciones, las provocaciones se pueden efectuar en forma abierta. Excepto cuando se aborda una reacción alérgica tardía (diarrea crónica, colitis, proctocolitis alérgica, reflujo gastroesofágico) sin IgE específica contra la LV, las POA con LV se

debe efectuar en un ambiente hospitalario. Las provocaciones de bajo riesgo en pacientes que cooperan son Adecuadas en un ambiente de consultorio.

Sin embargo, todos los procedimientos de provocación conllevan cierto riesgo y son costosos y necesitan tiempo y trabajo. La POA es esencial para planificar regímenes de exclusión, reducir el riesgo de exposición inadvertida y validar los esfuerzos para evitar la LV. Una POA negativa aumenta las opciones dietéticas y por lo tanto la nutrición y calidad de vida. También ahorra costos y reduce el uso de fórmulas especiales.

Introducción

El diagnóstico de APLV solamente se puede lograr con certeza luego de la observación directa de eventos clínicos después de la ingestión de leche. De hecho, las pruebas habituales para identificar el “priming” a la LV (a nivel cutáneo o usando determinación de IgE específica) no tienen una certeza absoluta (1). Con frecuencia pueden resultar falsamente positivas en niños con tolerancia a la leche o al contrario, ser negativas aún en presencia de APLV tardía, no mediada por IgE. La POA y en particular la DADCPC se consideran actualmente, de acuerdo con la bibliografía, el “estándar de referencia” para el diagnóstico de las alergias alimentarias (2,3), capaz de minimizar los diagnósticos positivos falsos. Tal diagnóstico específico previene restricciones alimentarias potencialmente deletéreas e innecesarias cuando no existe una APLV. Desafortunadamente, en el mundo no todos los niños pueden servirse de una POA para la evaluación de una alergia a la leche (4,5). A través de varias sociedades científicas (6,8) y organizaciones no científicas (9) se dispone de fuentes de planificación y realización práctica de POA.

Definiciones

POA

La POA con leche de vaca son pruebas diagnósticas in vivo efectuadas para confirmar definitivamente una sospecha preliminar de APLV. Las POA se pueden efectuar de 3 formas diferentes:

- a. Abiertas, donde todos son conscientes de que el niño toma leche ese día.
- b. Simple ciego, donde el pediatra conoce el contenido pero el niño y los padres no.
- c. DADCPC cuando ni el pediatra ni el niño ni los padres conocen el día en que el niño recibe leche.

Una POA que resulta en una reacción clínica se define como “positiva” o provocación “fallida”, mientras que una POA sin reacción clínica se denomina provocación “negativa” o “aprobada”. Para el propósito de este documento, los autores decidieron

usar la terminología de positiva y negativa. Una provocación positiva indicará la dosis tolerada, si la hay, permitiendo así la planificación de dietas de exclusión con la exclusión completa o parcial de proteínas de la LV.

Reacciones inmediata y tardía después de la POA

De acuerdo con la mayoría de los autores, las reacciones alérgicas se definen como inmediatas cuando ocurren dentro de las 2 horas después de la Administración de la ingesta láctea y tardía cuando aparecen después de más de 2 horas (10,11) (véase también *Mecanismos*). Algunos autores evaluaron reacciones tardías que ocurrieron hasta 7, (12) 9, (13) o 14 días (14) después. Sin embargo, dentro de esos períodos, el diagnóstico de reacción tardía puede ser difícil debido a que cuando el niño regresa a su casa, los múltiples factores ambientales (infecciones, factores dietéticos, emocionales, contactos casuales, actividad física relacionada con deportes) pueden perjudicar la interpretación diagnóstica. Con frecuencia se encuentran presentes síntomas inmediatos y tardíos en el mismo niño (15).

Indicaciones de POA

El grupo de trabajo AAAAI (6) reevaluó las indicaciones para efectuar una POA en forma reciente, agregando algunos contenidos faltantes en declaraciones previas, incluyendo la declaración Europea. En forma específica para la leche de vaca, este panel concuerda en que las siguientes deben ser indicaciones de una provocación diagnóstica:

- Diagnóstico inicial de APLV después de reacciones agudas.
- Evaluación del umbral de tolerancia a proteínas de la LV.
- Seguimiento periódico de la afección y monitoreo de la resolución de la APLV.
- Evaluación de la tolerancia en lactantes SPT positivos alimentados a pecho que no ingirieron aún proteínas de la LV en forma directa.
- Exclusión de posibles reacciones inmediatas a la leche en afecciones crónicas tal como dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica alérgica.
- Evaluación de reactividad a la LV en personas con múltiples restricciones alimentarias, habitualmente debido a dolencias subjetivas.
- Evaluación de la tolerancia cruzada de alimentos (carne, leche equina, etc.)
- Evaluación del efecto del procesamiento de alimentos sobre la tolerancia a los mismos, por ej. carne tolerada en su forma cocida.

La POA es una prueba compleja que requiere varias horas tanto para el pediatra, su personal y la familia, y no sin riesgos para el paciente. Dada la frecuencia de la sospecha de APLV, las indicaciones para efectuar una prueba de provocación oral con alimentos deben ponderarse cuidadosamente. Además, aunque durante años se

consideró el estándar de referencia para el diagnóstico de la APLV, aún existen varios temas de controversia sobre cuáles son los niños que deben efectuar una POA y cuál es la mejor forma de efectuar el estudio.

Provocación abierta

Este es el procedimiento más simple, que requiere menos compromiso por parte del pediatra, de los pacientes y sus familias y disminuyendo así los costos para los institutos de salud. Luego de un examen físico exhaustivo, eje para una evaluación comparativa previa y posterior a la provocación, se Administra LV en forma abierta con dosis crecientes hasta la dosis que se considera responsable de los síntomas. Se efectuará una observación clínica durante aproximadamente 2 horas después de la última dosis de leche en cuanto a reacciones inmediatas y, luego del alta, se debe programar una cita en la clínica para la observación de reacciones tardías. Dada su simplicidad, la provocación abierta puede considerarse una primera elección razonable para evaluar una reacción Adversa a la leche. Sin embargo, se demostró aún en niños que hasta la mitad de las provocaciones abiertas positivas no se reproducen en la DADCPC (1).

Provocación en forma simple ciego

El simple ciego es un procedimiento en el cual el pediatra está en conocimiento del alimento que recibe en niño en ese momento. Se usa menos que la forma abierta o la DADCPC debido a que en principio presenta las mismas dificultades que se encuentran con una DADCPC pero es un poco menos confiable dado que introduce el posible sesgo de la interpretación subjetiva del observador. La POA simple ciego se puede efectuar con o sin placebo, dependiendo del juicio médico sobre el potencial de síntomas subjetivos y la ansiedad del paciente (6). En el caso de reacciones inmediatas, consistirá en 2 sesiones, una con LV y una con placebo, completadas en el día con al menos una separación de 2 horas entre las 2 sesiones o en días separados. Si se prueban dos alimentos en el mismo día, no se revela al niño la secuencia de los alimentos. Debemos subrayar que esta opción es válida únicamente cuando se pueden excluir por Adelantado los síntomas tardíos. En pacientes que informan un inicio tardío de los síntomas, las sesiones de POA ciegas se deben separar por varios días o semanas (16,17). En pacientes sospechados de presentar una respuesta psicológica, la sustancia verdadera se debería probar primero. En este caso, una provocación negativa ahorrará un segundo día de procedimiento. Si se desarrollan síntomas, se debe probar nuevamente la LV en cuanto a reproducibilidad en una DADCPC (3,7).

Después de una provocación ciega negativa, se debería Administrar LV en forma abierta: esta recomendación se basa en la posibilidad de detectar una reacción a la alimentación en forma abierta en niños con reacciones retardadas a la LV (18).

Provocación alimentaria doble ciega, controlada con placebo (DADCPC)

Una DADCPC es la Administración oral, habitualmente en días diferentes, de placebo y cantidades crecientes de leche. Usada por primera vez en 1973 por May (19) para la evaluación de reacciones alérgicas a alimentos en niños con asma bronquial, la DADCPC es actualmente la prueba de elección para el diagnóstico de APLV. En este procedimiento, solamente el personal que prepara la prueba conoce el alimento ofrecido en ese momento: LV (sustancia verdadera) o placebo. Dicho personal, que no está en contacto con el niño ni con la familia ni con el médico, es el único que prepara los alimentos y, en principio, deciden la randomización. El código de randomización se prepara en sobres cerrados. Un problema mayor en la preparación del placebo es evitar los alimentos posiblemente sensibilizantes. En general, para provocación con leche, el uso de mezclas de aminoácidos hace a la prueba segura de falsas interpretaciones. Si se usa otro placebo, se debe probar la falta de "priming" mediante una SPT. Para aumentar el enmascaramiento del aspecto y del sabor, es necesario que la cantidad de placebo en la sustancia verdadera sea aproximadamente la mitad de la leche de vaca. Al finalizar la provocación, se revela el código y se debaten los resultados con el paciente o sus padres. Las reacciones al placebo son infrecuentes, pero posibles (20).

¿Abierto o ciego? Indicaciones generales

La elección del procedimiento se debe efectuar de acuerdo con las indicaciones listadas en la Tabla 10-1 (indicaciones generales) y en la Tabla 10-2 (indicaciones de acuerdo con los antecedentes clínicos). No se deben efectuar provocaciones en general, cuando un resultado negativo en la prueba cutánea, niveles séricos no detectables de IgE específica contra la leche y la falta de antecedentes de síntomas convincentes hacen que la afección sea poco probable. En estos casos, se puede intentar la introducción gradual de leche en el domicilio. En aquellos pacientes que presentan antecedentes de reacciones alérgicas inmediatas (dentro de las 2 horas) a la leche en forma convincente o que presentan antecedentes de anafilaxia, aún en un escenario de pruebas de laboratorio y cutáneas negativas, es necesaria una POA supervisada por un médico para confirmar o refutar la alergia a este alimento.

Tabla 10-1 ¿Abierta y ciega? Indicaciones generales

	Método de elección para protocolos científicos
DADCPC	Método de elección para reacciones tardías con síntomas de desarrollo crónico Obligatoria en síntomas subjetivos después de una POA incierta
Provocación abierta con leche	Para evaluación de síntomas inmediatos en APLV mediada por IgE. Cuando la probabilidad de una POA negativa es alta (es este caso, considerar primero una DADCPC con placebo) Después de una DADCPC negativa, efectuar una POA abierta

Evaluación preliminar de “priming” a la LV

En DRACMA se efectúan recomendaciones específicas para la evaluación de la alergia usando SPT, APT y/o determinaciones específicas de IgE. Cualquiera sea la prueba a usar, se debe recordar que los niveles séricos de IgE específica contra la LV y el tamaño de las pápulas de la SPT no predicen la severidad de las reacciones clínicas (3,27).

Estos lineamientos para la decisión de cuándo efectuar una POA sobre la base de los resultados de la IgE sérica específica contra la LV y la SPT evolucionan en forma constante y se deben actualizar con frecuencia de acuerdo con nueva evidencia.

Dieta de eliminación diagnóstica

Una prueba de dieta de eliminación puede ser útil para determinar si un desorden con síntomas frecuentes o crónicos responden a la manipulación de la dieta. Los estudios con dietas de eliminación son procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se pueden usar en niños con presunta APLV (véase la sección sobre *Dietas diagnósticas de eliminación*) (28,29).

Evaluación clínica

Para efectuar procedimientos de provocación, el paciente debe estar bien, sin episodios intercurrentes de fiebre, vómitos, diarrea ni rinitis estacional y/o asma (30). Se debe estabilizar la dermatitis atópica en las semanas precedentes a la POA y no estar sujeta a fluctuaciones significativas que podrían hacer dificultosa la interpretación de la prueba. Un aumento de 10 puntos en el SCORAD posterior a la provocación, se considera el umbral mínimo para definir un empeoramiento significativo de la dermatitis atópica (31). El niño debe discontinuar los tratamientos antihistamínicos lo suficiente como para presentar una reactividad cutánea normal a la histamina (32) y al menos durante 72 horas antes de la POA (11).

Beneficios de la POA

Los beneficios de una POA positiva incluyen un diagnóstico concluyente de APLV que demuestra la necesidad de un asesoramiento continuo para evitar la leche de vaca en forma estricta, reducción del riesgo de exposiciones inadvertidas, reducción de la ansiedad sobre la falta de conocimiento y validación de los esfuerzos de los pacientes y sus familias por evitar el alimento. Permite la indicación exacta de una dieta de eliminación. Una POA positiva puede inducir miedo de reacciones, llevando así a un monitoreo más cuidadoso del alimento a evitar. Los beneficios de una POA negativa incluyen la expansión de la dieta y una mejoría de la nutrición y calidad de vida del paciente. Esto puede ahorrar gastos innecesarios en salud y reducir el uso de fórmulas especiales.

Tabla 10-2 ¿Abierto o ciego? Indicaciones de acuerdo con los antecedentes clínicos

Situación clínica	Indicación	Tipo de provocación	Escenario
Anafilaxia por APLV (21)	No indicado al diagnóstico Verificar cada 12 meses para evaluación del inicio de tolerancia	Abierta	Hospital
Reacción alérgica generalizada, importante, en órgano único (tal como urticaria, angioedema, o vómitos o síntomas respiratorios) que ocurren en forma inmediata (dentro de las 2 horas posteriores a la ingestión) con pruebas positivas para IgE contra LV (22)	No indicado al diagnóstico Verificar cada 9-12 meses, dependiendo de la edad, para evaluación del inicio de tolerancia	Abierta	Hospital
Antecedentes clínicos de enterocolitis por proteínas alimentarias de leche de vaca, con al menos un episodio previo, tanto en presencia como ausencia de IgE específica de APLV (6)	No indicada al diagnóstico Verificar después de cada 18-24 meses, para evaluación del inicio de tolerancia	Abierta	Hospital
Dermatitis atópica (DA) moderada a severa resistente al tratamiento tópico Adecuado, durante un período razonable en presencia de anticuerpos IgE contra LV. DA de cualquier entidad, asociada con la ocurrencia de otros posibles síntomas alérgicos (rinitis, asma, diarrea, vómitos, etc.) en presencia o ausencia de IgE específica contra la leche (23)	Indicada	DADCPC	Hospital
Situación clínica no sugestiva y/o respuesta clínica no inmediata (por ej. dermatitis atópica) cuando el paciente o su familia están convencidos de la existencia de APLV y así inclinados a interpretar cualquier signo clínico como relacionado con la ingestión de leche de vaca (24)	Indicada	DADCPC	Hospital
Primera introducción de leche de vaca en niños sensibilizados a la LV.	Indicada	Abierta	Hospital
Reintroducción de leche de vaca excluida de la dieta durante varios meses solo por la detección de IgE específica en ausencia de antecedentes clínicos sugestivos (25)	Indicada	Abierta	Hospital
Síntomas clínicos subjetivos (náuseas, dolor abdominal, prurito, oral, etc.) después de la ingestión de LV (7,26)	Indicada	DADCPC	Hospital
Cuadro clínico de reacción alérgica tardía (diarrea crónica, colitis, proctocolitis alérgica, reflujo gastroesofágico) sin IgE específica contra la LV	Indicada	Abierta	Domicilio

Tabla 10-3 POA con leche: detalles metodológicos

Autores	Dosis	Intervalos	Placebo	Método	Tiempo de reacción
Bock SA50 Sicherer SH3 Sicherer SH51 Rancé F52	Un total de 100 ml de leche fresca. Las formas en polvo con un peso de 8 a 10 g son aproximadamente equivalentes a 100 ml de leche descremada	Dosis a intervalos de 10 a 15 minutos durante ~90 minutos, seguido de una mayor porción alimentaria de leche pocas horas después	Sin especificar		
Chapman, JA8	7 dosis en forma creciente; por ej. 1, 4, 10, 20, 20, 20 y 25% del total	?	Sin especificar		
Niggemann B11	7 dosis: 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30; 100 ml	Cada 20'	Neocate SHS, Liverpool, Reino Unido		
Sporik R53	Día 1: una gota dentro del labio; 0,5; 2,5; 5; 10; 20 y 30 ml Día 2: 30; 60 y 120 ml Día 3: volúmenes normales de leche, es decir más de 450 ml por día	A intervalos de 30'	Abierto	Provocación abierta con LV	I & D (hasta 1 semana)
Saarinen KM54	Hasta 160 ml en gotas de LV colocadas en el lado anterior de la muñeca, la mejilla y labios, seguido de fórmula LV Administrada en forma oral en cantidad de 1, 10, 50 y 100 ml. Al día siguiente, los lactantes sin síntomas continúan recibiendo la fórmula en su domicilio	30 ± 60 minutos	Abierto en clínica ambulatoria	Provocación abierta con CMF	I & D (hasta 5 días)
Majamaa H55	Hasta 186 ml El primer día, aumentar la dosis de placebo o fórmula de prueba (1, 5, 10, 50 y 100 ml), período de prueba 1 semana. Provocación iniciada en el hospital, continuar en domicilio	Las dosis se Administraron a intervalos de 30 minutos aproximadamente hasta alcanzar la ingesta Adecuada de leche	Neocate (SHS Int. Ltd, Liverpool, RU)	DADCPC o provocación abierta con CMF	I & D (hasta 7 días)

Autores	Dosis	Intervalos	Placebo	Método	Tiempo de reacción
Roehr CC46	Hasta 143 ml Se Administraron dosis sucesivas (0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0; 30,0 y 100,0 ml) de LV fresca pasteurizada conteniendo 3,5% de grasa, leche de soja y polvo de trigo (Kröner; cantidad total de 10 g de polvo de trigo)	Intervalo de tiempo entre dosis: 20 minutos	Neocate, SHS Int. Ltd, Liverpool, RU	DADCPC con LV	I= 2 horas D= 48 horas
Eigenman PA56	Hasta 10 g de polvo (fórmula reconstituida 77 ml). El alimento se Administró en porciones graduadas hasta un total correspondiente a 10 g de alimento deshidratado	El intervalo de tiempo entre dosis fue de 60 ± 80 minutos	No informado	Provocación (abierta o DBPC) con LV deshidratada	NR
Klemoa T45	No informada	No informada	Fórmula extensamente hidrolizada Fórmula de soja Fórmula de aminoácidos		I= dentro de las 2 horas D= dentro de los 5 días
Bahna SL14	Si antecedentes de alto riesgo: una gota de LV:agua 1:100, luego una gota de LV sin diluir, luego 10 gotas, 10 ml, 100 ml	Cada hora	No informado		
Roehr CC46	Hasta 143 ml Se Administraron dosis sucesivas (0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10,0; 30,0 y 100,0 ml) de LV fresca pasteurizada conteniendo 3,5% de grasa, leche de soja y polvo de trigo (Kröner; cantidad total de 10 g de polvo de trigo)	Intervalo de tiempo entre dosis: 20 minutos	Neocate, SHS Int. Ltd, Liverpool, RU	DADCPC con LV	I= 2 horas D= 48 horas
Eigenman PA56	Hasta 10 g de polvo (fórmula reconstituida 77 ml). El alimento se Administró en porciones graduadas hasta un total correspondiente a 10 g de alimento deshidratado	El intervalo de tiempo entre dosis fue de 60 ± 80 minutos	No informado	Provocación (abierta o DBPC) con LV deshidratada	NR

Autores	Dosis	Intervalos	Placebo	Método	Tiempo de reacción
Klema T45	No informada	No informada	Fórmula extensamente hidrolizada Fórmula de soja Fórmula de aminoácidos		I= dentro de las 2 horas D= dentro de los 5 días
Bahna SL14	Si antecedentes de alto riesgo: una gota de LV:agua 1:100, luego una gota de LV sin diluir, luego 10 gotas, 10 ml, 100 ml	Cada hora	No informado		

Limitaciones de la POA

Los procedimientos de provocación son riesgosos y requieren de tiempo y trabajo y son costosos. Antes de efectuar una provocación, se deben conversar los detalles del procedimiento, riesgos y beneficios con el paciente y su familia (3). Las reacciones sistémicas inmediatas pueden ser severas. Son impredecibles en base al “priming”, pero se puede encontrar una asociación entre los antecedentes clínicos de síntomas severos y los síntomas después de la POA (33,34). En forma similar, se sugirieron varios factores de riesgo de reacciones más severas: asma inestable o severo, reacciones progresivamente más severas, reacciones a pequeñas cantidades de leche de vaca o tratamiento con antagonistas beta Adrenérgicos (6). Para minimizar estos riesgos, se debe mantener un acceso venoso durante la provocación con LV, en particular cuando se considera posible una reacción sistémica severa. En Europa se recomienda que en niños pequeños se aplique un acceso endovenoso solo en casos seleccionados (7). Estas recomendaciones toman en cuenta el hecho de que las muertes por anafilaxia se describen con mayor frecuencia después de los 5 años de edad. Dadas estas consideraciones, es esencial que se efectúe bajo la observación de un equipo con experiencia específica en alergia pediátrica, y provistos con equipamiento y fármacos para el tratamiento de las emergencias (35).

Las POA están más estandarizadas para reacciones por IgE que para reacciones no mediadas por IgE; en este último caso, la observación se debe prolongar por un extenso período de tiempo. Por ende, generalmente se indica una dieta diagnóstica de eliminación y habitualmente se efectúan pruebas de “priming” antes de una DADCPC. El estudio de excelencia de la APLV usa una indicación informada para la DADCPC y varias pruebas diagnósticas de acuerdo con el contexto clínico. La combinación de pruebas previas a la provocación en DRACMA es objeto de una evaluación GRADE (véase la sección *Evaluación GRADE del diagnóstico de APLV*).

Una reacción anafiláctica reciente a la leche de vaca contraindica la POA excepto en las situaciones siguientes:

- Si la reacción severa ocurre inmediatamente después de la introducción simultánea de múltiples alimentos al mismo tiempo: el ejemplo típico es la introducción del primer alimento sólido incluyendo proteínas de la LV (y varios otros alérgenos putativos de alimentos) en un lactante de pecho.
- Para la evaluación de la tolerancia a la leche de vaca después de un período razonable desde una reacción anafiláctica previa.

En estos casos, el ambiente hospitalario con disponibilidad de cuidados intensivos es obligatorio.

Ambiente de la POA

Las provocaciones necesitan habitualmente de gran trabajo y conllevan algún riesgo para el paciente. Cualquiera que efectúe dichas provocaciones en niños o Adultos con sospecha de alergia a la LV debe tener el entrenamiento y equipamiento necesario para reconocer los síntomas de alergia y tratar reacciones anafilácticas (36). La primera etapa es considerar si la prueba se puede efectuar en el domicilio o necesita estar bajo la supervisión directa de un médico. Existen varios temas específicos que se deben considerar para esta decisión en particular. En general, cuando existe un potencial aún remoto de reacción aguda y/o severa, la supervisión médica es obligatoria. Esta decisión de una provocación supervisada incluye, pero no se limita a, antecedentes de reacciones significativas previas y/o pruebas positivas de IgE contra la leche (3). El ambiente ideal es el hospitalario, tanto a nivel internación como ambulatorio (37). Cuando existe un riesgo muy alto de reacción severa, pero se requiere la POA, las provocaciones se deben efectuar preferiblemente en la unidad de cuidados intensivos. Las provocaciones de bajo riesgo en pacientes que cooperan son Adecuadas para el consultorio.

Los tiempos y dosis pueden variar de acuerdo con la historia clínica. Para una sospecha de FPIES, el procedimiento se debe Administrar con acceso endovenoso con observación prolongada. Para reacciones inmediatas, un tiempo limitado de observación puede asegurar una exactitud diagnóstica Adecuada. En las formas tardías, serán necesarios mayores períodos de observación. Las provocaciones que requieren ejercicio para la precipitación de los síntomas deben efectuarse donde se disponga de equipamiento Adecuado para el ejercicio (38).

Preparación de la provocación: vehículo y enmascaramiento

Las evidencias indican que el procesamiento, incluyendo el calentamiento (y presumiblemente el secado), no tiene efecto sobre la alergia a la leche de vaca (39). Por ende, se usó leche líquida entera, leche deshidratada sin grasas y fórmulas infantiles como materiales de provocación en varias clínicas (40). Para el uso de placebo, es relevante que el eHF, seguro en la mayoría de los lactantes alérgicos a la leche de vaca, en ocasiones puede determinar reacciones alérgicas en lactantes con alergia importante (41-44). En general, en la bibliografía se avala el uso de leche de vaca hidrolizada o fórmula de soja como placebo (45) y se considera la fórmula de aminoácidos como un avance en el contexto clínico y de investigación (46, 47). Cuando se efectúa una provocación con leche de vaca deshidratada en cápsulas, se usa lactosa como placebo. Sin embargo, la “cápsula” no es la presentación ideal dado

que saltea la fase oral y la lactosa se asoció con reactividad en niños alérgicos a la LV (48,49).

Procedimiento de provocación

En ausencia de estudios comparativos entre diferentes protocolos de provocación, no existe un consenso universal sobre el momento y las dosis para Administrar la provocación con leche. Los documentos de consenso publicados sobre esta materia (6,7) informan algunos ejemplos de procedimientos, pero permanece válida la sugerencia de individualizar las dosis y los tiempos en base a los antecedentes clínicos (57,58). Se sugirió que las dosis iniciales debían ser de 0,1 ml (7), pero pueden variar de acuerdo con el riesgo de reacción y tipo de alergia a la leche (mediada por IgE vs. no mediada por IgE) (6). Algunos investigadores sugieren que las provocaciones labiales con LV son un punto de inicio seguro en provocaciones orales. Este procedimiento comienza con la colocación de una gota de leche sobre el labio inferior durante 2 minutos y observando las reacciones locales o sistémicas en los siguientes 30 minutos (59).

Debido a estas observaciones, este panel recomienda lo siguiente para las provocaciones con leche en la APLV mediada por IgE:

1. Se debe calcular la dosis total de acuerdo con lo máximo consumido por porción o en base al peso total del paciente (6);
2. Usar el mismo tipo de leche que consumirá el paciente en forma diaria en caso de provocación negativa;
3. Elegir el placebo menos alergénico posible, con preferencia por el tipo de leche que recibirá el paciente todos los días en caso de provocación positiva;
4. Comenzar con una dosis claramente menor al umbral de dosis prevista, por ejemplo la cantidad a la que el paciente reaccionó previamente;
5. En general, una gota o una dosis de 0,1 ml es Adecuada para comenzar, pero en casos de alto riesgo se puede usar una gota de LV:agua 1:100;
6. Administrar una dosis cada 20-30 minutos; esto minimizará el riesgo de reacción alérgica severa y permitirá una identificación precisa de la menor dosis de provocación;
7. Aumentar la dosis usando una modalidad logarítmica, por ejemplo: 0,1; 0,2; 0,5; 1,5; 4,5; 15; 40; y 150 ml (total 212 ml (60)); o 0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10; 30; y 100 ml (total 145 ml (61)); o 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30; y 100 ml (total 144 ml (11, 46));
8. Para minimizar las posibilidades de identificación, diluir la sustancia verdadera con el placebo 50:50 cuando se Administre LV;
9. Administrar una secuencia de placebo en dosis idénticas en un día diferente;
10. Discontinuar el procedimiento con la primera aparición de síntomas objetivos o si no se desarrollan síntomas después de la provocación;
11. Solamente considerar las reacciones que ocurran dentro de las 2-3 horas después de suspender el procedimiento;

12. Completar un procedimiento negativo con la Administración abierta de LV.

Para reacciones tardías, aplicar las mismas reglas excepto:

Regla 4: comenzar con una dosis de 0,1 ml.

Regla 5: no aplica.

Regla 6: en ese caso el intervalo se debe calcular de acuerdo con los antecedentes clínicos.

Regla 11: considerar las reacciones que ocurran dentro de las 24-48 horas después de la suspensión del procedimiento.

Interpretación de la provocación

La POA con leche se debe suspender al primer inicio de síntomas objetivos (62). Aún síntomas objetivos leves, tal como leve urticaria cutánea en ausencia de síntomas gastrointestinales o respiratorios, pueden no ser diagnóstico de APLV y pueden ser contradichos con una DADCPC subsiguiente (63,64). Por este motivo, se debe evitar cuidadosamente el contacto de la leche con la piel durante la POA. Los síntomas subjetivos incluyen prurito, náusea o disfagia, sensación de obstrucción respiratoria, disnea, cambios del comportamiento, postración, cefaleas o rechazo a la leche.

Los síntomas objetivos incluyen:

Urticaria generalizada

Erupción eritematosa con prurito y rasguños

Vómitos o dolor abdominal

Congestión nasal

Estornudos a repetición

Rinorrea acuosa

Rino-conjuntivitis

Cambios en el tono de voz

Estridor

Laringoespasma

Estridor inspiratorio

Tos y/o sibilancias

Palidez anormal

Cambios en el comportamiento (62)

Aumento de la frecuencia cardíaca en al menos el 20% (esto puede ocurrir por ansiedad)

Disminución de la presión arterial en más del 20%

Colapso

Anafilaxia

Algunas veces, los síntomas subjetivos pueden ser precursores de una reacción alérgica incipiente (6). Si el niño es capaz de ingerir leche sin ninguna reacción, la provocación se puede considerar negativa para reacción inmediata, pero son necesarias 24-48 horas para excluir la posibilidad de reacciones tardías.

Datos de laboratorio para interpretación de la POA

Los intentos de usar estudios de laboratorio para validar los resultados de una POA tienen una larga historia. Se evaluó la triptasa sérica y la l-metilhistamina urinaria como parámetros para monitorear las provocaciones orales con leche en niños, pero carecen de características de precisión (65). Se sugirió que la disminución de los eosinófilos en sangre periférica y el aumento de la proteína catiónica eosinofílica (ECP) en suero 8 a 24 horas después de una provocación positiva, indicarían una provocación alimentaria positiva (66), pero este hallazgo no fue reproducido (67). Los valores de FENO no son pronosticadores y no se relacionan con la ocurrencia de una reacción positiva durante la provocación con leche de vaca en niños, sugiriendo que una reacción positiva puede no ser el resultado de activación de los eosinófilos (68). Los lactantes con dermatitis atópica y APLV presentan un marcado aumento de respuesta sistémica IL-4 pro alérgica, al contacto con antígenos intestinales (69,70). Mientras que una provocación oral fallida con leche de vaca se asocia con un aumento de la ECP y del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, los lactantes alérgicos con manifestaciones intestinales tardías presentan un aumento del TNF- α fecal (71). Sin embargo, estas observaciones son de escasa utilidad para el juicio diagnóstico.

Interpretación de reacciones tardías

Se propuso un protocolo para DADCPC de dos etapas para clarificar la APLV de tipo tardía en pacientes que presentan síntomas gastrointestinales en forma predominante desde 2 horas y hasta 6 días después de la exposición a la leche. Este procedimiento es capaz de diferenciar la APLV de tipo inmediata dependiente de la IgE de la de tipo tardía independiente de la IgE (72). En el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas de alimentos no mediada por IgE, en la que existe un bajo riesgo de reacciones inmediatas en la primer hora, comenzando los síntomas habitualmente dentro de 1 a 4 horas después de la ingestión de la leche, se puede Administrar la porción entera de provocación en forma gradual durante un período de 45 minutos o dividirla en 3 porciones más pequeñas (6,73).

Después de la provocación

Una provocación negativa de “remisión” finaliza con la reintroducción en forma abierta de la leche de vaca y productos lácteos. Para el paciente, esto representa un paso importante hacia una vida personal y social “normal”. Sin embargo, muchos pacientes no ingieren el alimento por su cuenta y siguen una dieta de eliminación “no oficial”. Los motivos incluyen el miedo a la persistencia de la APLV, prurito recurrente o erupción cutánea inespecífica después de la ingestión de leche (74). Sin embargo, después de una provocación negativa, un paciente con APLV no debe ausentarse del monitoreo médico para prevenir tales eliminaciones indeseadas y reevaluar posibles dolencias menores (por ej. gastrointestinales) asociadas con la APLV.

Referencias de la Sección 10

1. 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.
2. 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.
3. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10: 226–234.
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. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(Suppl):S365–S383.
7. 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.
8. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RI, Oppenheimier J eds. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(Suppl 2):S1–S68.
9. Mofidi S, Bock SA, eds. *A Health Professionals Guide to Food Challenges*. Fairfax, VA: Food Allergy and Anaphylaxis Network, 2004.
10. Johansson SGO, Hourriane JO'B, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, et al. A revised nomenclature for allergy. *Allergy*. 2001; 56: 813–824.
11. Niggemann B, Reibel S, Roehr C, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 1053–1058.
12. Bishop JM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *J Pediatr*. 1990; 116: 862–867.
13. 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.
14. Bahna SL. Blind food challenge testing with wideopen eyes. *Ann Allergy*. 1994; 72: 235–238.
15. Bock SA. Evaluation of IgE-mediated food hypersensitivities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30 (Suppl): S20–S27.

16. Werfel T, Ahlers G, Schmidt P, Boeker M, Kapp A, Neumann C Milk-responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in Adolescent and Adult patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(Pt 1):124–133.
17. Helm RM. Food allergy: in-vivo diagnostics including challenge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1: 255–259.
18. Bahna SL. Food challenge procedure: optimal choices for clinical practice. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 640–646.
19. May CD. Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 1976; 58: 500–515.
20. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy.* 2007; 62: 905–912.
21. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:483–523.
22. Lieberman P, Decker W, Camargo CA Jr, O'Connor R, Oppenheimer J, Simons FE. SAFE: a multidisciplinary approach to anaphylaxis education in the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 519–523.
23. Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 91–96.
24. Venter C. 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.
25. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cows milk elimination diets. *Allergy.* 2006; 61: 370–374.
26. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 399–404.
27. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9: 186–191.
28. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 777–782.
29. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62: 723–728.
30. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45:399–404.
31. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT): a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy.* 2000; 55: 281–285.
32. Bock SA. In vivo diagnosis: Skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA eds. *Food allergy: adverse Reactions to Foods and Food Additives.* 2nd ed. Cambridge MA: Blackwell Science, 1997.
33. 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.
34. 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.
35. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risks of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 1164–1168.
36. Bock SA. Diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2003; 111:1638–1644
37. Wuthrich B. Ambulatory oral provocation testing. *Hautarzt.* 1995; 46: 352–353.

38. Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, Ottoboni F, Riva E. Exercise-induced anaphylaxis following food-contaminant ingestion at Double-Blinded, Placebo-Controlled, Food-Exercise Challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 424–425.
39. Høst A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. *Allergy.* 1988; 43: 113–118.
40. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 24–30.
41. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr.* 1991; 118: 71–74.
42. Rosenthal E, Schlesinger Y, Birnbaum , Goldstein R, Benderly A, Freier S. Intolerance to casein hydrolysate formula. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80:958–960.
43. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr.* 1997; 131: 744–747.
44. Nilsson C, Oman H, Hallden G, Lilja G, Lundberg M, Harfast B. A case of allergy to cows milk hydrolysate. *Allergy.* 1999; 54: 1322–1326.
45. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr.* 2002; 140: 219–224.
46. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 548–553.
47. Kaila M, Isolauri E. Diagnosis of cow's milk allergy: open or blinded? *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 714–715.
48. Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics.* 2003; 112: 359–356.
49. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 558–560.
50. Bock SA, Sampson HA, Atkins F. Double-blind, placebo- controlled food challenge (DADCPC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 986–997.
51. 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.
52. Rance F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin D. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999; 10: 33–38.
53. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1540–1546.
54. Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31: 423–429.
55. Majamaa H, Moisio P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy.* 1999; 54: 346–351.
56. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; 11: 95–100.
57. Rance F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, Couderc L, Fauquert JL, De Blic J, Bidat E, Dupont C, Eigenmann P, Lack G, Scheinmann P;

- SFAIC and SP2A Workgroup on POA in Children. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2009;41:35–49.
58. Bahna SL. Diagnosis of food allergy. *An Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90: S77–S80.
59. Rancé F, Dutau G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997; 8: 41–44.
60. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Guénard L, Beaudouin E, Flabbe´e J, Hatahet R. Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single blind placebocontrolled oral challenges. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1046–1051.
61. 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. *An Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101: 166–173.
62. Niggemann B. When is a food challenge positive? *Allergy*. 2010; 65: 2–6.
63. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double blind placebo controlled food challenge. *Allergy*. 2007; 62: 729– 732.
64. Williams LW, Bock SA. Skin testing and food challenges in allergy. *Clin Rev Allergy Clin Immunol*. 1999; 17: 323–338.
65. Beyer K, Niggemann B, Schulze S, Wahn U. Serum tryptase and urinary 1-methylhistamine as parameters for monitoring oral food challenges in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994; 104: 348–351.
66. Niggemann B, Beyer K, Wahn U. The role of eosinophils and eosinophil cationic protein in monitoring oral challenge tests in children with food-sensitive atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 963–971.
67. Beyer K, Lorenz H, Wahn U, Niggemann B. Changes in blood leukocyte distribution during doubleblind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998; 116: 110–115.
68. Gabriele C, de Benedictis FM, de Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements in the first 2 years of life: methodological issues, clinical and epidemiological applications. *Ital J Pediatr*. 2009; 35: 21–23.
69. Sutas Y, Kekki M, Isolauri E. Late onset reactions to oral food challenge are linked to low serum interleukin-10 concentrations in patients with atopic dermatitis and food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 1121–1128.
70. Rautava S, Isolauri E. Cow’s milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cows milk challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 529–535.
71. Kapel N, Matarazzo P, Haouchine D, Abiola N, Guérin S, et al. Fecal tumor necrosis factor alpha, eosinophil cationic protein and IgE levels in infants with cow’ milk allergy and GI manifestations. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37: 29–32.
72. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG. Distinct patterns of cow’s milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 254–261.
73. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Willaims LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994; 5: 40–45.
74. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17: 601–605

Sección 11. Historia natural de la APLV

Resumen

Con frecuencia, la alergia a la leche de vaca (APLV) no persiste en la adultez. Nuestro conocimiento actual de su historia natural sufre de una epidemiología fragmentaria de los factores epidemiológicos y de riesgo. Con frecuencia la APLV es la primera etapa de una marcha alérgica. Se puede desarrollar desde el período neonatal y se observa un pico durante el primer año de vida, tendiendo a remitir en la niñez.

En la década del 1990, un estudio de cohorte danés encontró que más del 50% de los niños superan su APLV al año de edad. Estudios similares subsiguientes informaron una duración mayor de la APLV desarrollándose tolerancia dentro de los 2 años después del diagnóstico en un 51% de los casos.

Estudios de referencia indican que el 80% de los pacientes logran tolerancia dentro de 3 a 4 años. En varios estudios, niños con reacciones tardías se hicieron tolerantes más rápidamente que aquellos con reacciones inmediatas. En estudios retrospectivos, la duración de la APLV difiere en diferentes ambientes. En una población de lactantes de pecho con proctitis alérgica inducida por leche de vaca, se desarrolló tolerancia entre los 6 y 23 meses.

En este momento no se puede describir una historia natural universal de la APLV debido a la falta de uniformidad en las afecciones descritas. El estado de la IgE, la genética, el método de evaluación, los criterios de selección, la frecuencia de nuevas provocaciones y los estándares de informes y diseños de estudios son variables. Los niños con síntomas respiratorios iniciales, “priming” a múltiples alimentos y “priming” inicial a alérgenos respiratorios presentan un mayor riesgo de mayor duración de la enfermedad.

El inicio de la APLV se relaciona con la exposición al antígeno. La dieta de supresión de leche de vaca, luego de considerarse como único tratamiento para la APLV, fue desafiada por teorías opuestas sobre la base de estudios en animales y seres humanos.

Los antecedentes familiares de progresión a asma atópico, rinitis, dermatitis atópica, síntomas respiratorios precoces con síntomas cutáneos y/o gastrointestinales o síntomas severos, se consideran factores de riesgo de APLV persistente. Un mayor diámetro de la pápula en la SPT con leche fresca se correlaciona en forma significativa con la persistencia de la APLV. Los niveles de IgE específica, especialmente contra la caseína, y la unión de anticuerpos a otros alérgenos de ingestión e inhalatorios, también se asociaron a una mayor duración de la APLV. Sin embargo, en una

población de niños con antecedentes familiares de atopía, la sensibilidad hacia alérgenos alimentarios e inhalatorios durante el primer año de vida fueron pronóstico de enfermedad atópica hacia la edad de seis años. Una menor dosis desencadenante en la provocación oral con alimentos también se correlaciona con la duración de la APLV.

Los niveles bajos de IgE específica contra la leche se correlacionan con un inicio precoz de tolerancia, y una reducción del 99% de la concentración de IgE específica en más de 12 meses se traduce en una posibilidad del 94% de lograr tolerancia a la proteína de leche de vaca dentro de ese período.

Se propuso que la tolerancia a la proteína de leche de vaca se correlaciona con concentraciones reducidas de epítopes de caseína de unión a IgE e IgG, y surgió la hipótesis de un compromiso de estructuras de epítopes de caseína lineales o terciarias. Sin embargo, el mantenimiento de la tolerancia en pacientes atópicos se asocia con el aumento persistente de la concentración de anticuerpos IgG4 específicos para la leche.

Introducción

Con frecuencia los pediatras y alergistas deben encarar pacientes que son conscientes de que la APLV no es una afección permanente y por lo tanto desean saber cuánto durará la APLV. Los Adultos con diagnóstico de APLV son pocos e infrecuentes, pero la severidad de la enfermedad es habitualmente preocupante. La respuesta a estas legítimas preguntas implica el conocimiento práctico de la APLV en ambos grupos etarios independientemente de la prevención y del efecto del tratamiento. Sin embargo, nuestro conocimiento actual de la historia natural de la APLV permanece dificultado por la epidemiología fragmentaria de los factores de riesgo y pronóstico, que es el otro lado de nuestra extensa bibliografía clínica.

¿Cuándo se desarrolla la APLV?

Es probable que las afecciones de hipersensibilidad ligada a los alimentos sigan la tendencia general de las enfermedades alérgicas (1). Habitualmente, los síntomas de APLV se observan durante los primeros 2 meses de vida (2-4). De acuerdo con un estudio multicéntrico japonés, la prevalencia de APLV entre los neonatos es de 0,21 y el 0,35% están entre los prematuros con bajo peso extremo al nacimiento (5). La prevalencia de APLV tiene un máximo durante los primeros 12 meses de vida y tiende a disminuir con la edad en un marco de tiempo que parece diferir de otras alergias alimentarias (6-10). Así, la alergia al huevo sigue un patrón más o menos similar, con una duración media de aproximadamente 3 años (11,12); en la alergia al pescado y a

las nueces la duración de la enfermedad es impredecible y existen informes de reacciones que recurren aún luego de la documentación de la tolerancia (13-15). Estudios transversales indican que la infancia es el período cuando se desarrollan las mayorías de las alergias a la leche y sugieren que la mayoría de los pacientes pediátricos “superarán la APLV” (16).

Los síntomas clínicos de la APLV siguen un patrón general relacionado con la edad y los lactantes alérgicos a la leche de vaca desarrollan habitualmente un patrón evolutivo de síntomas alérgicos, la así llamada “marcha alérgica”. Esta secuencia típica comienza con el “priming” precoz a alergenitos alimentarios y progresa a dermatitis atópica y puede continuar con el “priming” a alergenitos inhalatorios y asma. Hasta recientemente, parecía suministrar un modelo clínico para describir la secuencia de las manifestaciones del fenotipo atópico. Aunque aún es un paradigma útil para la investigación y comprensión de la historia natural de las alergias, algunos hallazgos comenzaron a echar dudas sobre si la transición desde las manifestaciones de una alergia relacionada con un órgano a otra es realmente secuencial en términos de tiempo o dependiente de diversos mecanismos patogénicos. Varios estudios demostraron que en realidad diferentes poblaciones no siempre despliegan la misma sucesión de síntomas alérgicos. El estudio MAS (7) informó que un subgrupo de niños con dermatitis atópica (DA) precoz o más severa tenía una prevalencia más alta de bronco espasmo de inicio precoz en comparación con aquellos con DA o DA leve ((46,3% vs. 32,1% (P = 0,001). Estos niños presentaban un patrón de “priming” característico y singular y hacia la edad de 7 años su función respiratoria se encontraba con afectación más severa que la de otros niños. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que participe un fenotipo diferente de enfermedad, en el que la marcha alérgica no se desarrolla, dado que la DA y el asma pueden coexistir desde la primera expresión de enfermedad atópica. En forma similar, en una cohorte de niños ingleses, los fenotipos atópicos se dividieron en varios grupos: nunca atópico (68%), atópicos precoces (4,3%), atópicos tardíos (11,2%) y atópicos crónicos (16,5%), en base a una testificación cutánea efectuada a los 4 y 10 años de edad (17). Nuevamente, esto sugirió que, al menos en el grupo de atópicos crónicos, el proceso completo puede iniciarse precozmente (según lo sugerido por el alto nivel de anticuerpos IgE encontrado en sangre de cordón de pacientes de la cohorte de recién nacidos) y persistir a través del tiempo y la piel y las vías aéreas son órganos blanco simultáneos. Por lo tanto, es posible que los niños con “atopía crónica” con APLV desarrollen un curso clínico singular congruente con un fenotipo aún por describir.

¿Cuánto dura la APLV?

El tiempo promedio total desde el diagnóstico hasta la resolución de la APLV es la mejor medición (aunque aproximada) de la duración de la enfermedad (inferida a partir de estudios prospectivos). Las cohortes de recién nacidos de la población general y los estudios clínicos de pacientes seleccionados que se presentan para referencia son nuestra mejor fuente de datos para este propósito. Los resultados obtenidos de estas 2 clases de fuente, son prácticos para la descripción de la historia natural, pero es probable que los pacientes de referencia se presenten para, o hayan recibido tratamiento en alguna forma tal como medidas de prevención, dietas especiales o cursos de tratamiento, y las cohortes de recién nacidos son costosas para efectuar y en consecuencia infrecuentes.

En las primeras cohortes de recién nacidos, se estimó que la APLV tiene su curso dentro de 1 año (18). En esta población de niños, los pacientes se libraron de su alergia a 1, 2, 3, 5, 10 y 15 años de edad en el 56, 77, 87, 92, 92 y 97% de los casos respectivamente (19). Estudios subsiguientes en cohortes de recién nacidos informaron una mayor duración de la enfermedad, desarrollando tolerancia en el 44% de los casos a los 1,6 y en el 51% de los casos dentro de los 2 años después del diagnóstico.

Los estudios de referencia indican que en la mayoría de los casos (80%) se logra tolerancia dentro de los 3 a 4 años (20-22), pero los resultados varían de acuerdo con el método de seguimiento. Metodológicamente hablando, una provocación alimentaria oral para evaluar la enfermedad al ingreso y el desarrollo de tolerancia durante el seguimiento, es el estándar de referencia para suministrar información. En un estudio finlandés, se encontró que los niños con reacciones tardías desarrollaron tolerancia más precozmente que aquellos con reacciones inmediatas (64, 92, y 96% en comparación con 31, 53 y 63%, respectivamente al criterio de valoración del estudio a los 2, 3 y 4 años respectivamente) (23). Varios estudios informan que entre los pacientes de una clínica de alergia, el 15% de los niños con APLV mediada por IgE aún eran alérgicos después de 8,6 años, mientras que todos los niños con enfermedad no mediada por IgE alcanzaron tolerancia más precozmente a una edad promedio de 5,0 años (19, 23, 24). En una cohorte de pacientes pediátricos referidos a un centro terciario en Italia para DADCPC para leche de vaca, la mediana de duración de la APLV fue de 23 meses mientras que el 23% de los niños Adquirieron tolerancia 13 meses después del diagnóstico y el 75% después de 43 meses (22).

En estudios de referencia retrospectivos, la duración de la APLV difiere con el ambiente. En una población de lactantes de pecho de menos de 3 meses que presentaban proctitis alérgica asociada a APLV, se logró la tolerancia entre la edad de 6 y 23 meses (25). En un estudio israelí, menos de la mitad de los niños

diagnosticados con APLV mediada por IgE la superaron durante los primeros 9 años de edad (26). Un estudio norteamericano informó una duración de APLV mucho mayor que la encontrada en estudios prospectivos, mostrando tolerancia únicamente en el 54% de los niños después de un período de observación mediano de 54 meses, y que el 80% de los niños no toleraron la leche hasta los 16 años de edad (27). Los autores reconocen que varios problemas pueden llevar a sobreestimar la duración de la enfermedad. Entre ellos, los niños que aún se presumen con alergia a la leche, podrían realmente haber superado su alergia pero no efectuaron una provocación alimentaria oral.

El hecho de que la historia natural de la APLV parece variar de acuerdo con escenarios abiertos o selectivos, estado de la IgE, método de evaluación (condiciones experimentales abiertas versus ciegas) y frecuencia de una nueva provocación en el seguimiento, sugiere que nuestra comprensión de la historia natural de la APLV permanece cargada de variabilidad en los procedimientos y requiere más estudios prospectivos en grandes cohortes no seleccionadas. La generalización a partir de estos estudios se complica aún más por la Adopción de diferentes criterios de selección de la población (21,23,28). Algunas veces ni siquiera se informa la edad de inicio de los síntomas (24). En general, los diferentes estándares de informes y el diseño retrospectivo de muchos de estos estudios suministran únicamente información para la generación de hipótesis sobre la historia natural de la APLV (26,27).

Otra posible influencia mayor sobre el resultado de la APLV para la cual existe una escases de datos es la genética. Los niños en los que se desarrollan inicialmente síntomas respiratorios con “priming” a múltiples alimentos y “priming” inicial a alérgenos respiratorios comunes, muestran una mayor duración de la enfermedad (22). Estos resultados, reflejando los hallazgos de estudios epidemiológicos previos (7,17) sugieren que la influencia de fenotipos alérgicos más allá de los factores ambientales inmediatos, pueden tener un papel en la inicio de la APLV. En conjunto, estos estudios son congruentes con la sospecha de que el modelo de la marcha alérgica podría ser aplicable únicamente en ciertos fenotipos más que en todos los individuos atópicos: en el caso de la APLV, pueden existir varios fenotipos diferentes que, si se identifican, podrían llevar a estrategias personalizadas de tratamiento clínico para diferentes poblaciones de pacientes atópicos.

¿Qué factores pueden alterar el curso de la APLV?

El inicio de la APLV está relacionado con la exposición al antígeno, con un papel crecientemente reconocido de moléculas estimulantes concomitantes a nivel de las células presentadoras de antígenos de las membranas mucosas (véase *Mecanismos*)

(29,30). La alergia a la leche es el resultado de la exposición repetida a un desencadenante proteico de la leche y la exclusión de este alimento, luego de identificado, puede prevenir la alergia alimentaria. Sin embargo, la exclusión total de los alérgenos alimentarios como el maní o la leche es dificultosa de lograr y las exposiciones menores no intencionales y repetidas a través de la barrera cutánea, respiratoria o GI podría tener más probabilidades de sensibilizar que el suministro de grandes cantidades del alérgeno por vía oral para inducir tolerancia. Los estudios en animales demostraron que, bajo ciertas circunstancias, se puede desarrollar tolerancia mediante la apoptosis con la exposición a grandes cargas antigénicas (31). Diferentes estudios demostraron que la tendencia de las células T a hacerse tolerantes se puede desencadenar por la ingestión de mínimas cantidades del alérgeno sospechado (32,33). La amplia gama de alérgenos que se pueden introducir en la dieta es un factor de riesgo obvio para el desarrollo de alergia en forma muy precoz, cuando el sistema inmunitario es aún funcionalmente inmaduro y aún no existe acuerdo sobre si el contacto precoz con potenciales antígenos puede modular la respuesta del organismo hacia la hiperrespuesta o tolerancia. En forma similar, el impacto de la introducción precoz o tardía de alimentos sólidos en el desarrollo de alergia o de la APLV no es concluyente (34). Existe evidencia de que la exposición a dosis mínimas de leche en el período neonatal aumenta la posibilidad de sensibilizarse a la leche más adelante en la niñez (24,35) y la exposición a cantidades residuales de proteínas de leche de vaca se asocia con el riesgo de mayor duración de la APLV (36).

¿Qué factores predicen la duración de la APLV?

Los antecedentes familiares positivos de enfermedad atópica, la progresión clínica a asma, rinitis y dermatitis atópica (37) y los síntomas respiratorios precoces (asma y rinitis) con síntomas cutáneos y/o gastrointestinales se consideran factores de riesgo de persistencia a través del compromiso de varios órganos blanco y resultan en una resolución más lenta de la APLV (22,27). El informe de síntomas severos al momento del diagnóstico es congruente con peor pronóstico de duración de la enfermedad (22,38-40).

En un estudio de cohorte de referidos pediátricos, un diámetro mayor de la induración en la SPT con leche fresca se correlacionó en forma significativa con el fracaso en lograr tolerancia (22), aunque esto no se observó en todos los estudios. Todos los pacientes con APLV y SPT negativa al año de vida habían desarrollado tolerancia hacia el tercer año de vida. Sin embargo, el 25% de los lactantes de 1 año de edad con testificación cutánea positiva eran aún alérgicos al mismo tiempo. La evaluación de la "priming" concomitante por pruebas cutáneas y anticuerpos séricos específicos,

particularmente con carne, huevo, trigo y soja, también fue predictiva de mayor duración, como así también el “priming” concomitante a alérgenos inhalatorios habituales y altos niveles de anticuerpos IgE contra la leche de vaca identificados al diagnóstico y durante el curso de la enfermedad.

Se informó que una reducción en los niveles de IgE específicos contra la leche se correlacionan con el desarrollo de tolerancia (23) y que una reducción del 99% en la concentración de anticuerpos IgE específicos contra la leche en más de 12 meses se traduce en una posibilidad del 94% de lograr tolerancia a la proteína de leche de vaca dentro de ese lapso de tiempo (28). En forma correspondiente, el tiempo requerido para lograr tolerancia a la proteína de leche de vaca se puede predecir por la disminución de los niveles de IgE específicos contra la leche (28). Sin embargo, otros estudios (41) concluyeron que esta previsibilidad se aplica únicamente en aquellos pacientes con dermatitis atópica; mientras que los niveles de anticuerpos IgE específicos contra la leche pueden ser útiles al momento del primer diagnóstico, pueden no ser confiables para la predicción de tolerancia en la población general con alergia a la leche.

También se encontró que la dosis desencadenante en la provocación alimentaria oral se correlaciona con la duración de la APLV. En un estudio de cohorte, cuanto más pequeña es la dosis de leche de vaca que desencadena una reacción positiva en el diagnóstico, más parece durar la enfermedad (22).

Los niveles de anticuerpos IgE específicos contra la leche de vaca varían a través del tiempo y esto también se asoció con la duración de la APLV (21,27,28). Como en el caso de la SPT, se debe considerar la asociación entre el logro de tolerancia y la concentración de anticuerpos (especialmente contra caseína) y contra otros alimentos (tal como carne, soja, huevos y trigo) (22,27) y alérgenos inhalatorios (22). Existe una correlación significativa entre los anticuerpos IgE iniciales específicos contra los alérgenos más habituales y la demora en lograr tolerancia a la proteína de la leche de vaca, independientemente de los antecedentes familiares. Sin embargo, en una población de niños con antecedentes familiares de atopía, la sensibilidad a los alérgenos alimentarios e inhalatorios comunes durante el primer año de vida, fue significativa y predictiva del desarrollo de enfermedad atópica hacia los 6 años de edad (42).

El “priming” a la caseína α -1, caseína β y caseína κ se asoció con alergia persistente a la leche independientemente de la edad del paciente, con síntomas alérgicos relacionados con la ingestión de proteína de leche de vaca. Varios estudios sugirieron que los pacientes con alergia a la leche que generan anticuerpos IgE contra un gran número de epítopes secuenciales presentan alergia más persistente que aquellos que

generan anticuerpos principalmente contra epítopes conformacionales. También se desconoce si la tolerancia a la proteína de leche de vaca se correlaciona con concentraciones reducidas de epítopes de caseína de células T en la alergia mediada por IgE o no mediada por IgE, aunque podría estar involucrada una estructura epítope terciaria (mediada por IgE) o lineal (no mediada por IgE) (46) diferente de la caseína con una modificación subsiguiente en el predominio de anticuerpos IgA específicos contra la leche. Sin embargo, se sabe que el mantenimiento de la tolerancia en pacientes atópicos se asocia con concentraciones persistentemente elevadas de anticuerpos IgG4 específicos contra la leche (47). Sobre la base de estas observaciones, permanece por saber si los pacientes con APLV pueden buscarse de acuerdo con estos anticuerpos IgE específicos contra epítopes de la leche, indicando un resultado positivo una alergia persistente a pesar de la edad, y si estos parámetros tienen sentido clínico en varios subgrupos de pacientes a medida que aumenta el conocimiento de la historia natural de la enfermedad.

Referencias de la Sección 11

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino conjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225–1232.
2. de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, Dupont C. Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 1997; 86: 1042–1046.
3. 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.
4. Järvinen K-M, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. *Clinical and Experimental Allergy*. 2001; 31: 978–987.
5. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int*. 2009; 51: 544–447.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Ford RPK, Taylor B. Natural history of egg hypersensitivity. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 649–652.
12. Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 304–309.

13. Busse PJ, Nowak-Wegrzyn AH, Noone SA, Sampson HA, Sicherer SH. Recurrent peanut allergy. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1535–1536.
14. Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 183–189.
15. De Frutos C, Zapatero L, Rodriguez A, Barranco R, Alonso E, Martinez MI. Re-sensitization to fish after a temporary tolerance. Case report. *Allergy.* 2003; 58: 1067–1068.
16. 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.
17. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy.* 2005; 60: 1280–1286.
18. Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 1994; 5: 1–136.
19. Høst A, Halcken 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.
20. 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.
21. García-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz MF, Martín-Esteban M. Cows 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.
22. 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.
23. Vanto T, Helppila 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.
24. 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.
25. Sorea S, Dabadie A, Bridoux-Henno L, Balancon-Morival M, Jouan H, Le Gall E. Hemorrhagic colitis in exclusively breast-fed infants. *Arch Pediatr.* 2003; 10: 772–775.
26. Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 589–593.
27. 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.
28. 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.
29. Nagler-Anderson C. Tolerance and immunity in the intestinal immune system. *Crit Rev Immunol.* 2000; 20: 103–120.
30. Mayer L, Sperber K, Chan L. Oral tolerance to protein antigens. *Allergy.* 2001; 56: 12–15.
31. Chen Y, Inobe J, Marks R. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature.* 1995; 376: 177–180.
32. 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.
33. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev.* 2005; 206: 232–259.

34. Immune Tolerance Network. About the LEAP Study. Retrieved from http://www.leapstudy.com/study_about.html. Accessed December 1, 2009.
35. Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, Kuitunen P, Lope L, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 457–461.
36. Terracciano L, Bouygue GR, Sarratud T, Veglia F, Martelli A, Fiocchi A Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy. A random allocation study. *Clin Experim Allergy*. 2010. [Epub ahead of print]
37. 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.
38. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 69: 173–177.
39. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr*. 1989; 115: 23–27.
40. James JM, Sampson HA. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1992; 121: 371–377.
41. 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.
42. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grübl A, von Berg A, et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 180–187.
43. Chatchatee P, Jarvinen K-M, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on as1-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 379–383.
44. Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA. Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1599–1606.
45. Järvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110: 293–297.
46. Sletten GB, Halvorsen R, Egaas E, Halstensen TS. Casein-specific immunoglobulins in cow's milk allergic patient subgroups reveal a shift to IgA dominance in tolerant patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 71–80.
47. Rutter B, Knol EF, van Neerven RJ, Garsen J, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC, van Hoffen E. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: 1103–1110.

Sección 12: Tratamiento de la APLV de acuerdo con los lineamientos precedentes

El principio clave del tratamiento de la alergia a leche de vaca (APLV) es la eliminación de la dieta de la proteína de leche de vaca (LV). Durante la lactancia y en niños de dos años de edad o mayores, puede no ser necesaria una fórmula de sustitución. En lactantes que no son alimentados a pecho y en niños menores de 2 años, es obligatoria la sustitución con una fórmula. En este caso, la elección de la fórmula debe tomar en cuenta una serie de consideraciones.

Para el tratamiento de la APLV se deben considerar los siguientes factores:

1. La dieta de eliminación debe ser efectiva y completa. Algunos niños pueden tolerar algunos productos cocidos.
2. También se debe prevenir el contacto por piel e inhalación.
3. Los derechos de los consumidores en cuanto al conocimiento de los ingredientes se debe reflejar en una legislación Adecuada para los rótulos.
4. En la mayoría de los casos la alergia a la carne implica alergia a la leche, pero lo contrario no siempre es verdadero.
5. Todas las dietas de eliminación deben ser nutricionalmente seguras, particularmente en el primer y segundo semestre de vida.
6. Siempre se debe monitorear cuidadosamente la Adhesión a la dieta.
7. Se debe efectuar la revisión periódica a través de la provocación diagnóstica, para prevenir dietas de eliminación innecesariamente prolongadas.

La Tabla 12-1 resume las recomendaciones efectuadas por sociedades científicas internacionales, como así también documentos de consenso sobre el tratamiento de la APLV.

Como alergia alimentaria, la LV no es una excepción a la regla general de que “el manejo descansa principalmente en evitar la exposición a los alimentos sospechados o probados.” (1) Así, el principio clave para el tratamiento de la APLV, independientemente del tipo clínico, es la eliminación de la dieta de la PLV.

Tabla 12-1 Tratamiento de la alergia a la leche de acuerdo con la recomendaciones vigentes en diferentes países

	ESPACI/ESPGHAN 199919	AAP 200020	Sociedad científica N° 200721 *	Panel Australiano de Consenso 200822
Alimentados a pecho	En lactantes alimentados exclusivamente a pecho, se debe intentar la eliminación estricta de la proteína ocasional de la dieta	La eliminación de la leche de vaca de la dieta materna puede llevar a la resolución de los síntomas alérgicos en el lactante. Si los síntomas no mejoran o la madre no puede participar en un régimen muy estricto, se pueden usar fórmulas alternativas para aliviar los síntomas.	Los lactantes alimentados a pecho con APLV probada, se deben tratar evitando la LV Continuar la lactancia pero evitar la PLV en la dieta de la madre (más suplemento Ca++)	Puede continuar la lactancia y se suministran recomendaciones para eliminar la ingesta materna de la proteína de LV.
Alimentados con fórmula	La eliminación del alérgeno es relativamente fácil en lactantes alimentados con fórmula exclusivamente	eHF o FS (véase a continuación)	APLV leve a moderada: eHF Cuando: -El niño rehúsa beber eHF pero acepta AAF -Los síntomas no mejoran con eHF después de 2-4 semanas -La tasa costo-beneficio favorece AAF AAF APLV severa Véase un pediatra especialista. Mientras tanto, se debe comenzar dieta de eliminación con AAF	
Fórmula parcialmente hidrolizada (pHF)	No usar para el tratamiento de la APLV	No intentar su uso para tratar la APLV		No hay lugar para la pHF (conocida como HA) en el tratamiento de la APLV
Fórmula extensamente hidrolizada (eHF)	Se recomiendan las proteínas extensamente hidrolizadas para el tratamiento de lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca	Al menos el 90% de los lactantes toleran las fórmulas extensamente hidrolizadas	Algunas eHF basadas en suero y caseína cumplen los criterios para considerarlas fórmula terapéutica: toleradas por al menos el 90% (con	Adecuada para el tratamiento de la APLV

	ESPACI/ESPGHAN 199919	AAP 200020	Sociedad científica N° 200721 *	Panel Australiano de Consenso 200822
			confianza de 95%) de los lactantes con APLV	
Fórmula de soja (FS)	Las fórmulas basadas en aislados de proteínas intactas de soja no se recomiendan para el tratamiento inicial de la alergia alimentaria en lactantes	Aunque las fórmulas de soja no son hipoalérgicas, pueden darse a lactantes con síntomas de alergia a la leche asociados a la IgE, particularmente después de los 6 meses de edad.	-No son hipoalérgicas -Significativamente más baratas, mejor aceptación que la EHF y AAF, pero alto riesgo de alergia a la soja, particularmente <6 meses -alta concentración de fitato de aluminio y fitoestrógenos (isoflavonas), posibles efectos no deseados.	Adecuadas para el tratamiento de la APLV
Otras leches	Los niños con APLV no deben alimentarse con preparaciones basadas en leche sin modificar de otras especies (como leche de cabra o de oveja) debido a una alta tasa de reactividad cruzada.	La leche de cabra y de otros animales o las fórmulas que contienen grandes cantidades de proteínas intactas de animales son sustitutos inadecuados de la leche de pecho o de fórmulas para lactantes basada en leche de vaca.	El uso de proteínas sin modificar de leche de mamífero, incluyendo leche sin modificar de vaca, oveja, búfalo, yegua o cabra, o leche de soja o arroz sin modificar, no se recomienda en lactantes	No hay lugar para el uso de leches de otros mamíferos (tal como leche de cabra) para el tratamiento de la APLV
Fórmula de soja hidrolizada (SHE)	Las proteínas con extensa hidrolización se recomiendan para el tratamiento de lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca (no se especifica si SHE también)		Las eHF basadas en otras fuentes de proteínas cumplen los criterios para ser consideradas fórmulas terapéuticas: tolerada por al menos el 90% (con IC 95%) de los lactantes con APLV (no se cita expresamente a la HSF)	
Fórmula de arroz hidrolizado (HRF)	No existente al momento de las recomendaciones	No existente al momento de las recomendaciones	eHF basado en otras proteínas La fuente cumple los criterios para ser considerada fórmula terapéutica: tolerada por al menos el 90% (con IC 95%) de	No existente en Australia al momento de las recomendaciones

	ESPACI/ESPGHAN 199919	AAP 200020	Sociedad científica N° 200721 *	Panel Australiano de Consenso 200822
			los lactantes con APLV	
Fórmula de aminoácidos (AAF)	Se considera no alergénica. Los pacientes altamente sensibles (es decir pacientes que reaccionan a la eHF) pueden requerir un producto dietético basado en aminoácidos	Tolerada	La AAF cumple los criterios para ser considerada fórmula terapéutica: tolerada por al menos el 90% (con IC 95%) de los lactantes con APLV	Adecuada para el tratamiento de la APLV
Diferenciación de las recomendaciones por fenotipo	No, solo mediada por IgE vs. no mediada por IgE, pero las recomendaciones no difieren	Los lactantes con síntomas de alergia asociados a IgE se pueden beneficiar de una fórmula de soja después de los 6 meses de edad (eHF antes de los 6 meses)		
Los síndromes no asociados a IgE tal como enterocolitis, proctocolitis, síndrome de malabsorción, o esofagitis eHF >6 meses: FS para reacciones inmediatas, síntomas GI o dermatitis atópica en ausencia de falta de desarrollo AAF 1° elección en anafilaxia y esofagitis eosinofílica		<6 meses: eHF para APLV inmediata (no anafilaxia), FPIES, dermatitis atópica, síntomas gastrointestinales y proctocolitis inducida por proteínas alimentarias		
Fórmula a Administrar durante la fase de eliminación diagnóstica			APLV leve a moderada: eHF o AAF	
Anafilaxia	eHF	FS (sin indicación específica para anafilaxia, solo para APLV mediada por IgE)		AAF
Reacciones GI	eHF	1° FS, 2° eHF		eHF <6 meses, AAF >6 meses

	ESPACI/ESPGHAN 199919	AAP 200020	Sociedad científica N° 200721 *	Panel Australiano de Consenso 200822
inmediatas				
Reacciones respiratorias mediadas por IgE	eHF	1° FS, 2° eHF		eHF <6 meses, AAF >6 meses
Reacciones cutáneas mediadas por IgE	eHF	1° FS, 2° eHF		eHF <6 meses, AAF >6 meses
Dermatitis atópica	eHF	¿1° FS, 2° eHF? Sin recomendación específica		eHF <6 meses, AAF >6 meses
Reacciones GI tardías	eHF	eHF: "en lactantes con reacciones Adversas a las proteínas alimentarias y enteropatía con malabsorción, el uso de una fórmula con alergenocida altamente reducida (fórmula extensamente hidrolizada o mezcla de aminoácidos) sin lactosa y con triglicéridos de cadena media podrían ser útiles hasta obtener nuevamente la función de absorción normal de la mucosa"		eHF <6 meses, AAF >6 meses. AAF en esofagitis eosinofílica
Síndrome de Heiner	eHF	¿eHF? Sin recomendación específica		¿eHF? ¿AAF? Sin recomendación específica
Seguimiento	Se deben efectuar nuevas provocaciones de control a intervalos regulares para evitar dietas de eliminación prolongadas innecesarias.			

* Lineamientos avalados por empresas dirigidos a pediatras generales y/o médicos generales. Recomendaciones válidas para APLV leve a moderada. En caso de sospecha de APLV severa, referir a un especialista.

En lactantes alimentados a pecho y en niños después de los 2 años de edad, puede no ser necesaria una fórmula de sustitución. En lactantes y niños menores a dos años de edad, el reemplazo con una fórmula de sustitución es obligatorio. En este caso, la elección de la fórmula debe tomar en cuenta una serie de consideraciones (véase evaluación GRADE). Básicamente, en todos los casos, los factores a considerar son los siguientes:

1. Para evitar efectos indeseados de síntomas persistentes, la dieta de eliminación debe ser efectiva y completa (2). Así, para informar la elección de los padres, se debe suministrar una lista de sustitutos y alimentos Adecuados con ayuda de un dietista.
2. Como las proteínas de la LV se pueden encontrar en forma inhalatoria o de contacto, cualquiera de ellas es capaz de desencadenar reacciones severas (3-5), tales exposiciones se deben monitorear para evitar la exposición accidental.
3. Como las proteínas de la LV pueden ingerirse accidentalmente en preparaciones alimenticias, es necesaria una legislación que asegure un rótulo claramente detallado para alimentos procesados o envasados en todo el mundo.
4. Como la reactividad cruzada entre proteínas de la LV y de la carne no es la regla, se debe evaluar la necesidad de evitar otras proteínas bovinas en forma individual: aunque prácticamente todos los niños alérgicos a la carne son alérgicos a la leche (6), lo opuesto no es verdad (7).
5. Se debe tener especial atención con la prescripción de una dieta nutricionalmente segura. En niños con APLV con dietas libre de leche de vaca se informó baja ingesta energética, de grasas y proteica (8). Dado que se informaron casos de desnutrición severa en niños tratados con eliminación de leche por diferentes motivos (9-11), no es solamente un problema teórico. Por ende, las dietas de eliminación para APLV deben ser evaluadas formalmente en cuanto su aptitud nutricional con respecto a proteínas, energía, calcio, vitamina D y otros contenidos de micronutrientes.
6. Se deben encontrar fuentes alternativas de proteínas de alta calidad, desde el punto de vista alérgico y nutricional. Se debe tener especial cuidado con los datos que evalúan la seguridad nutricional de los sustitutos de la LV en períodos vulnerables como el primer (12) y el segundo (13) año de vida.
7. Se debe verificar la Adhesión al asesoramiento dietético durante la fase terapéutica. En algunos contextos culturales, no siempre es posible la total Adhesión a las dietas de eliminación para la LV (14) y en esta observación se basan estrategias alternativas para niños con APLV severa incapaces de evitar exposiciones accidentales a la LV (15).
8. Cuando la provocación diagnóstica indica que el niño tolera pequeñas dosis de LV, no siempre se requiere la eliminación completa de la leche. Se informó que las dietas limitadas en leche, incluyendo leche limitada calentada durante un tiempo considerable, no inducen reacciones alérgicas agudas inducidas por leche (16). Esta estrategia podría suministrar una mejoría sustancial en la calidad de vida de individuos con alergia a la leche (17), pero los estudios con productos lácteos cocidos aún están en etapa precoz y es prematuro sugerir esto como recomendación general.

9. Como la historia natural muestra que muchos niños con APLV superan esta afección, es obligatoria la reevaluación periódica de la tolerancia a la LV a través de provocaciones diagnósticas, para prevenir que los niños con esta afección continúen con dietas innecesarias de eliminación.

La tabla 12.1 informa las recomendaciones emitidas hasta el momento por documentos oficiales de sociedades científicas internacionales (18-20) y consensos de gran circulación sobre el tratamiento de la APLV (21,22). Esto no son los únicos documentos sobre el tema. Se generaron artículos de postura nacional y lineamientos en Alemania (23,24), Holanda (25), Finlandia (26) y Argentina (27), reflejando las necesidades y visiones generales y locales. Como las estrategias de decisión para el manejo de la APLV incluyen temas que se modifican localmente (indicadores de bienestar humano del país, prevalencia de la afección en dicha población, métodos de diagnóstico, fórmulas localmente disponibles y su precio, disponibilidad de potenciales sustitutos de la leche que difieren en los productos de disponibilidad mundial, reembolsos por seguros de salud), estos documentos no solamente son posibles, sino necesarios.

Referencias de la Sección 12

1. American College of Allergy, Asthma, & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(Suppl 2):S1–S68.
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. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86: 583–586.
4. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003; 3: 211–215.
5. Fiocchi A, Bouygue GR, Restani P, Gaiaschi A, Terracciano L, Martelli A. Anaphylaxis to rice by inhalation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 193–195.
6. 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.
7. 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.
8. Henriksen C, Eggesbø M, Halvorsen R, Botten G. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 272–278.
9. Novembre E, Leo G, Cianferoni A, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Severe hypoproteinemia in infant with DA. *Allergy.* 2003; 58: 88–89.
10. Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, Hall DE. Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics.* 2001; 107: E46.
11. Nguyen J, Cazassus F, Atallah A, Baba N, Sibille G, Coriatt D. Kwashiorkor after an exclusion diet for eczema. *Presse Med.* 2001; 30: 1496–1497.
12. Isolauri E, Su¨tas Y, Ma¨kinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr.* 1995; 127: 550–557.

13. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 599–606.
14. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld APLV, Kukler J, Duiverman EJ, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ. Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 1384–1390.
15. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk induced reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 343–347.
16. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, Sampson HA. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: 342–347.
17. Skripak JM, Wood RA. Mammalian milk allergy: avoidance strategies and oral desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9: 259–264.
18. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Høst A, Keller KM, Strobel S, Wahn U, Björkstén B, Kjellman MN, et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4: 101–111.
19. Høst A. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 80–84.
20. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000;106(Pt 1):346–349.
21. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 902–908.
22. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust*. 2008; 188: 109–112.
23. Niggemann B, Friedrichs F, Koletzko B, et al. Position paper. Das Vorgehen bei Säuglingen mit Verdacht auf Kuhmilchproteinallergie. *Padiatrische Allergologie*. 2005; 4: 14–18.
24. Kirchlechner V, Dehlink E, Szepfalusi Z. Cow's milk allergy: guidelines for the diagnostic evaluation. *Klin Padiatr*. 2007; 219: 201–205.
25. Kneepkens CMF, Van Drongelen KI, Aarsen C Landelijke standard voedselallergie bij zuigelingen [National standard for food allergy in infants]. 5th ed. Den Haag: Voedingscentrum, 2005:80.
26. Finnish Paediatric Society. Food allergy in children. *Duodecim*. 2004; 120: 1524–1538.
27. Orsia M, Fernandez A, Follett FR, Marchisone S, Saiege G, 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: 459–470.

Sección 13: ¿Cuándo se pueden eliminar las proteínas de la leche de la dieta sin sustituir la leche de vaca?

Resumen

La forma más simple de manejar la alergia a la leche de vaca (APLV) es evitar las proteínas de la leche de vaca. Es necesaria la dieta basada en LV hasta los 2 años. Antes de ese momento, es necesario un sustituto de la LV de Adecuado valor nutricional:

- Para niños alimentados a pecho, se debe recomendar a las madres que continúen la lactancia y eviten los productos lácteos. La madre requerirá suplementos de calcio mientras efectúe una dieta libre de lácteos.
- En niños no alimentados a pecho, los sustitutos disponibles incluyen la fórmula de suero y/o caseína de leche de vaca extensamente hidrolizada, fórmula de soja y fórmula basada en aminoácidos. El valor de tales fórmulas es sometido a una evaluación GRADE en las secciones relevantes. Las leches alternativas no tendrán evaluación GRADE y se pueden usar sobre una base individual.

En cualquier caso, se deben extraer listas de alimentos aceptables y sustitutos Adecuados congruentes con el contexto nacional y el escenario clínico a partir de varias fuentes, y Adaptarla a las necesidades y valores individuales del paciente.

Es opinión de DRACMA que todas las intervenciones dietéticas y estrategias de eliminación sean reevaluadas con los pacientes y sus familias en forma anual, idealmente a través de una provocación alimentaria oral efectuada bajo supervisión médica (véase la sección Diagnóstico). Los síntomas convincentes después de la ingestión accidental pueden considerarse equivalentes a una provocación alimentaria oral positiva y el procedimiento de seguimiento se puede reprogramar en forma acorde.

Introducción

Los lactantes completamente alimentados a pecho y los niños de más de 2 años de edad pueden no necesitar la sustitución de la leche de vaca si se suministra un Adecuado suplemento de calcio (600-800 mg/día). Desde la perspectiva de estos pacientes, la eliminación significa encontrar obstáculos no compartidos por sus pares no alérgicos, restringiendo así su calidad de vida; desde el punto de vista del médico, la educación del paciente y sus padres, refuerzo de la Adhesión y receptividad del paciente y su cuidador, son las mayores preocupaciones didácticas. La clave para una

fase de eliminación exitosa resulta de una evaluación dialéctica de estos factores de competencia conjuntamente con todas las partes involucradas.

Prescripción de una DIETA efectiva

El éxito de una estrategia de eliminación planificada con la familia del paciente descansa en lograr la eliminación absoluta del contacto con las proteínas de la leche de vaca. En lactantes alimentados a pecho, esto significa aconsejar a las madres la continuación de la lactancia y la eliminación de los productos lácteos conjuntamente (1). Las proteínas de la leche se encuentran en la leche de pecho y pueden causar reacciones Adversas durante el amamantamiento exclusivo en lactantes sensibilizados (2). La madre también requerirá suplementos de calcio (1000 mg/día dividido en varias dosis) mientras cumpla una dieta libre de lácteos.

En lactantes no alimentados a pecho, se propondrá una fórmula de sustitución. Los lineamientos actuales definen una fórmula terapéutica como una que sea tolerada por al menos el 90% (con in IC de 95%) de los lactantes con CMPA (3). Estos criterios los cumplen varias fórmulas de suero y/o caseína de leche de vaca extensamente hidrolizadas, hidrolizados de soja y arroz, y fórmulas basadas en aminoácidos (AAF). Para maximizar la significación diagnóstica de la fase de eliminación, se debe proponer el sustituto menos alergénico. Los niños pueden reaccionar a alergenos residuales en la eHF, con riesgo de fracaso de hasta el 10% de los niños con APLV (4). Los alergenos residuales en la eHF son responsables del fracaso del tratamiento en este escenario (5) y es más probable que esta fórmula produzca manifestaciones gastrointestinales y otras no asociadas con la IgE en comparación con la AAF (6,7). Sin embargo, también se informaron reacciones inmediatas en conexión con el tratamiento con eHF (8). En tales casos, los clínicos deben considerar la fórmula hidrolizada de arroz (HRF) o la AAF, cuya seguridad está bien documentada (9,10) y que suministran una nutrición Adecuada (8,11), promueven el aumento de peso y el crecimiento.

La planificación de un régimen dietético que elimine todas las proteínas de leche de vaca de los productos lácteos o procesados para estos lactantes y niños es un consenso colaborativo entre sociedades científicas, médicos de atención primaria y cuidadores que superan los procedimientos en consultorio. Para los alimentos para lactantes en particular, se deben extraer listas de alimentos aceptables y sustitutos Adecuados congruentes con el contexto nacional y el escenario clínico a partir de varias fuentes y Adaptarlos a las necesidades y valores individuales del paciente (12). Un dietista puede ser de ayuda y se dispone de listas específicas para informar las elecciones diarias de padres y pacientes. Para niños y Adolescentes, que son

consumidores mayores de alimentos procesados industrialmente, el reconocimiento de las señales de peligro puede ser más dificultoso que en la población de Adultos. La contaminación inadvertida con leche es difícil y costosa de eliminar en forma consistente de la cadena alimentaria y, en lactantes y niños, se deben encontrar fuentes alternativas de proteínas de buena calidad que también sean atractivas. Para completar el problema, los alérgenos de forma inhalatoria, de ingestión o por contacto con la piel también son responsables de desencadenar reacciones severas (13,14).

Prevención de la exposición accidental

En un esfuerzo por cumplir con las necesidades de los pacientes con alergia alimentaria, los reguladores desarrollaron legislación que asegure un rotulado inequívoco para que las principales categorías de alérgenos alimentarios estén claramente detalladas en alimentos procesados y envasados. Desde 2005 (después de la revisión de una directiva sobre rótulos emitida en Septiembre de 2001 en la Unión Europea), 12 alimentos, incluyendo la leche, deben revelarse en el contenido del rótulo de todos los alimentos procesados y envasados. Una legislación similar se encuentra vigente en EEUU, donde el Acta de Protección del Consumidor y Rotulado de Alérgenos Alimentarios estipula que todos los productos lácteos deben tener una declaración de ingredientes. De esta forma, los alérgenos ocultos que anteriormente no requerían rotulado debido a que se encontraban en ingredientes/Aditivos exentos de indicación específica (por ej. colorantes, saborizantes, etc.) actualmente se deben revelar.

Sin embargo, en ambos lados del Atlántico estos esfuerzos regulatorios trajeron la preocupación sobre una exageración en la rotulación, que podría restringir aún más el rango de opciones potencialmente seguras para los consumidores alérgicos. El concepto del umbral cuya eliminación debe ser objetivamente predicada es elusivo y el problema de la dosis desencadenante, ya sea para diagnóstico o en situaciones de la vida real, posiblemente descansa en factores intrínsecos y extrínsecos (15). La legislación actual no refuerza la revelación de contaminantes potenciales, pero varios fabricantes incluyen una Advertencia de “puede contener...” para la contaminación hipotética durante el procesamiento de alimentos para alejar las posibilidades de litigio. Aún en el caso de contaminantes, la eliminación global se debe evitar si se desea mantener un amplio rango de opciones alimentarias, especialmente considerando al consumidor alérgico a la leche de vaca. Un buen ejemplo es la lactosa, que los libros de texto (16), revisiones (17) y artículos de posición (18,19) distinguen como posible causa de reacciones Adversas en niños con APLV. La bibliografía no informa un solo caso de reacción Adversa a la ingestión de lactosa en niños con APLV y un estudio

prospectivo de alergia a lactosa derivada de suero que se investigó mediante serología y DADCPC no documentó dichas reacciones (20). Así, aún si la ingestión de lactosa puede de por sí tener riesgo de contaminación con proteína de leche de vaca (como se observó a partir de incidentes después de la inhalación de fármacos conteniendo lactosa (21)), no se justifica la eliminación total de la lactosa de la dieta de los niños con APLV. Algunos de los productos dirigidos a ser usados por niños alérgicos a la leche pueden contener lactosa (22).

Concientización de alimentos con reactividad cruzada

Mientras que la necesidad de evitar el contacto casual es fácil de comprender, este no es el caso con el fenómeno de reactividad cruzada entre familias de alimentos aparentemente sin relación donde interfieren los hábitos culturales. En realidad las alergias alimentarias múltiples son infrecuentes en la población general y la provocación alimentaria oral confirma alergia a no más de uno o dos alimentos, mientras que aproximadamente una docena de alimentos son responsables de la mayoría de las hipersensibilidades inducidas por alimentos (23). Por consiguiente, así como las dietas de eliminación extensas son pocas veces necesarias, también lo son las estrategias de eliminación basadas en presuntas reacciones cruzadas entre diferentes proteínas (24). En el contexto de la APLV, un ejemplo es la carne dado que los productos lácteos y la carne contienen proteínas antigénicas comunes (25) y se podría alegar reactividad cruzada a favor de la eliminación debido a la homología en la secuencia de aminoácidos (26). Nutricional y económicamente, los productos lácteos y la carne vacuna son fuentes importantes de proteínas en las dietas occidentales (En EEUU se consumen 30 kg de carne vacuna por persona anualmente (27)), pero la APLV es más frecuente que la hipersensibilidad a la carne vacuna, con una prevalencia puntual del 10% en un estudio de niños con APLV (28). Aunque prácticamente todos los niños alérgicos a la carne vacuna también son alérgicos a la leche (29), el tratamiento industrial más que la cocción domiciliaria, puede modificar la reactividad alérgica de esta carne en niños sensibles a la misma (30), haciendo así que las carnes vacunas liofilizadas u homogeneizadas industrialmente sean alternativas seguras a la carne del carnicero cocinada en casa. Por ende, no se justifica la eliminación total de la carne vacuna en todos los niños alérgicos a la leche de vaca. En este escenario, la evaluación de la sensibilidad cruzada por un alergista toma sentido durante la investigación diagnóstica de la APLV.

Prescripción de una dieta nutricionalmente Adecuada

La formulación de una dieta para lactantes y niños durante la investigación de una APLV requiere una cuidadosa evaluación de todos los aspectos y requerimientos nutricionales en una forma estrictamente individual para el paciente. Desde hace mucho tiempo existe en la bibliografía de la alergia alimentaria el consenso de que “Las dietas [de eliminación] muy restrictivas se deben usar solamente como herramienta diagnóstica durante un corto período de tiempo” (31) y que “es crucial suministrar una dieta balanceada que contenga suficiente proteínas, calorías, minerales y vitaminas” (32). Esto es particularmente importante en lactantes con APLV, dado que sus requerimientos nutricionales demandan una tasa calorías-proteínas equilibrada, Adecuada composición de aminoácidos y fuente de calcio (33). Ignorar estos principios puede llevar a dietas inadecuadas, algunas veces con efectos dramáticos (34). En cuanto a lo que respecta a los sustitutos de la leche de vaca, los estudios que demuestran su seguridad nutricional aún en el primer (35) y segundo (36) semestre de vida son parte del cuerpo de evidencia subyacente al consenso del tratamiento de la APLV.

Adhesión a las medidas de eliminación

Un estudio danés de niños que siguieron una dieta de eliminación desde el nacimiento para la prevención primaria de la APLV cuestionó la verdadera posibilidad de hacer cumplir una Adherencia absoluta (37). Las principales lecciones a extraer de las dietas diagnósticas a partir del estudio, incluyen la dificultad de hacerla cumplir y la necesidad de estudios epidemiológicos y clínicos sobre la falta de Adhesión en el contexto de la APLV.

Reevaluación periódica de la APLV

Como actualmente se carece de un índice pronóstico, periódicamente se debe verificar la remisión de la APLV (véase la sección *Historia natural*). Es consenso de este panel que todas las intervenciones dietéticas y estrategias de eliminación se deben reevaluar con los pacientes y sus familias en forma anual. En la práctica, esta revaloración toma la forma de una provocación oral alimentaria bajo supervisión médica (véase la sección *Diagnóstico*). Las provocaciones se pueden efectuar antes si se informa la ingestión inadvertida de leche de vaca, sin síntomas. Los síntomas convincentes después de la ingestión accidental, se pueden considerar equivalentes a una provocación alimentaria oral positiva y el procedimiento de seguimiento se puede reprogramar de acuerdo a ello.

Referencias de la Sección 13

1. 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.
2. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T. Breastfeeding of allergic infants. *J Pediatr*. 1999; 134: 27–32.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000; 106: 346–349.
4. de Boissieu D, Dupont C. Allergy to extensively hydrolysed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula. *J Pediatr*. 2002; 141: 271–273.
5. Terracciano L, Isoardi P, Arrigoni S, Zoja A, Martelli A. Milk, soy and rice hydrolysates. *Ann Allergy, Asthma & Immunology*. 2002; 89: 86–90.
6. Giampietro PG, Kjellman NIM, Oldaeus G. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001; 12: 83–86.
7. Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cows' milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr*. 2001; 138: 688–693.
8. Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milk proteins hydrolysate formula in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr*. 1993; 152: 760–762.
9. Vanderhoof JA. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with DHA and ARA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47 (Suppl 2): S60–S61.
10. Fiocchi A, Travaini M, D_Auria E, Banderali G, Bernardo L, Riva E. Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1576–1580.
11. D_Auria E, Sala M, Lodi F, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cows' milk protein allergy: a randomized pilot study. *Journal of International Medical Research*. 2003; 31: 215–222.
12. Chapman JA, Bernstein IL, Lee RE, Oppenheimer J, Nicklas RA, et al. Food allergy: a practice parameter. *Annals Allergy Asthma Immunol*. 2006; 96: S3.
13. Tan BM, Sher MR, Good RA, Bahna SL. Severe food allergies by skin contact. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 86: 583–586.
14. Roberts G, Lack G. Relevance of inhalational exposure to food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 211–215.
15. Hourihane JO_B. The threshold concept in food safety and its applicability to food allergy. *Allergy*. 2001; 36 (Suppl 67): 86–90.
16. Barnes Koerner C, Sampson HA. Diets and Nutrition. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. Cambridge MA: Blackwell Science; 1991:332–354.
17. Taylor SL, Hefle SL. Ingredient and labeling issues associated with allergenic foods. *Allergy*. 2001; 56 (Suppl 67): S64–S69.
18. Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Infant formulas and soy protein-based formulas: current data. *Arch Pediatr*. 2001; 8: 1226–1233.
19. Host A, Koletzko B, Dreborg S. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 80–84.
20. Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, Terracciano L, Ballabio C, Valsasina R. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics*. 2003; 112: 359–356.
21. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, Bardina L, Sampson HA. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 558–560.

22. Nasirpour A, Scher J, Desobry S. Baby foods: formulations and interactions (a review). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006; 46: 665–681.
23. Bock SA In vivo diagnosis: Skin testing and oral challenge procedures. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA eds. *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 2nd ed. Cambridge MA: Blackwell Science; 1997:161.
24. Giovannini M, Fiocchi A, Agostoni C, Riva E Nutrition in infancy and childhood. In: Wuthrich B, Ortolani C eds. *Highlights in Food Allergy: Monogr Allergy*. Basel: Karger; 1996:25–29.
25. Fiocchi A, Restani P, Riva E. Beef allergy in children. *Nutrition*. 2000; 16: 454–457.
26. Hirayama K, Akashi S, Furuya M, Fukuhara KI. Confirmation and revision of the primary structure of bovine-serum albumin by esims and frit-FAB LC-MS. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 173:639–646.
27. Ayuso R, Lehrer SB, Tanaka L, Ibanez MD, Pascual C, et al. IgE antibody response to vertebrate meat proteins including tropomyosin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83: 399–405.
28. 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.
29. 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.
30. Fiocchi A, Restani P, Riva E, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, Galli CL. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy*. 1998; 53: 798–802.
31. Crawford LV Allergy diets. In: Bierman CW, Pearlman DS eds. *Allergic Diseases of Infancy, Childhood and Adolescence*. Philadelphia: Saunders; 1980: 394–400.
32. Reinhardt MC Food allergy: pathogenesis, manifestations, diagnosis, and management. In: Businco L ed. *Advances in Pediatric Allergy*. Amsterdam: Elsevier; 1983:155–194.
33. Black RE. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 675–680.
34. Nguyen J, Cazassus F, Atallah A, Baba N, Sibille G, Coriatt D. Kwashiorkor after an exclusion diet for eczema. *Presse Med*. 2001; 30: 1496–1497.
35. Isolauri E, Su¨tas Y, Ma¨kinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995; 127:550–557.
36. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 599–606.
37. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld APLV, Kukler J, Duiverman EJ, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ. Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention. *Eur J Clin Nutr*. 2006; 60: 1384–1390.

Sección 14: Lineamientos para la elección de una fórmula de reemplazo

Introducción

El tratamiento de la alergia a la leche de vaca (APLV) conlleva un riesgo nutricional, dado que la leche es un alimento básico, en particular en niños menores a 2 años de edad. Cuando es necesaria una fórmula de reemplazo, el alergista puede utilizar diferentes tipos de fórmula:

1. Fórmula de aminoácidos (AAF)
2. Fórmula extensamente hidrolizada de proteínas de leche de vaca (eHF)
3. Fórmula de soja
4. Fórmula extensamente hidrolizada de arroz (RFH)
5. Fórmula hidrolizada de soja (SHE)
6. Otras leches de mamífero

Después de una evaluación de la bibliografía, el panel DRACMA decidió encomendar a los especialistas de GRADE el análisis de las fórmulas 1-4. Para la SHE y otras leches de mamíferos, se decidió no efectuar análisis similares, dada la escasez de información. DRACMA tratará las leches de otros mamíferos en la sección 13. Por ende, esta sección informa los lineamientos para el uso de AAF, eHF, FS y RHF como fórmulas de reemplazo en lactantes con confirmación de APLV. Después de la evaluación completa de los estudios randomizados, de los cuales se seleccionaron 1579 (Fig. 14-1), el panel solicitó al grupo GRADE que analice también los estudios observacionales. Para este análisis se evaluaron 2954 estudios (Fig. 14-2). Esta investigación suplementaria no modificó las recomendaciones.

Pregunta 7

¿Se debe usar la fórmula de aminoácidos, la fórmula de suero o caseína extensamente hidrolizada, la fórmula de soja o la fórmula de arroz en niños con APLV mediada por IgE?

Población: niños con APLV

Intervenciones (opciones de manejo):

1. Fórmula basada en aminoácidos
2. Fórmula de suero o caseína extensamente hidrolizada
3. Fórmula de soja
4. Fórmula de arroz extensamente hidrolizada

Parámetros de interés, Pregunta 7

Importancia	
Síntomas severos de APLV (edema laríngeo severo, asma severo, anafilaxia)	9
Reacción alérgica a la proteína de la fórmula	7
Síntomas moderados de APLV (edema laríngeo leve, asma leve)	7
Falta de desarrollo	7
Enteropatía, entero/proctocolitis)	7
Deficiencia proteica y de grasas	7
Deficiencia de hierro, calcio, vitamina D y otros minerales y vitaminas	7
Peso/altura	7
Síntomas leves de APLV (eritema, urticaria, angioedema, prurito, vómitos, diarrea, rinitis, conjuntivitis)	7
Calidad de vida del paciente	6
Duración de la APLV	6
Gusto displacentero (el niño se rehúsa a tomar la fórmula)	6
Calidad de vida de los cuidadores	6
Valores antropométricos	6
Utilización de recursos (costo)	5
Reactividad cruzada con leche de vaca	5
Desarrollo de "priming" secundaria a proteínas presentes en la fórmula	5
Excesivo aumento de peso	5
Engrosamiento de pliegue cutáneo	5
Carga para los padres: necesidad de cambiar de mamaderas a tazas (la leche hidrolizada y fórmulas de arroz y de aminoácidos son altos en azúcar)	5
Maduración sexual (desarrollo de rasgos sexuales secundarios y terciarios)	4

Resumen de los hallazgos

Revisión sistemática. Una revisión sistemática evaluó la eficacia de las fórmulas basadas en aminoácidos para el alivio de los síntomas de alergia a la leche de vaca (1). Nosotros no pudimos usar esta revisión para informar directamente estas recomendaciones dado que no evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos, no combinó los resultados de los estudios individuales e incluyó estudios efectuados en niños sin APLV confirmada (2,3). Nosotros evaluamos todos los estudios identificados en esta revisión y usamos aquellos que cumplieron con nuestros criterios especificados previamente (véase descripción de los estudios individuales a continuación). Nosotros identificamos un estudio canonizado Adicional de aminoácidos versus fórmula extensamente hidrolizada (4) que apareció después de la publicación de la revisión de Hill y colaboradores.¹

Nosotros no identificamos ninguna revisión sistemática que evaluara los beneficios e inconvenientes relativos de usar la fórmula extensamente hidrolizada en comparación con la fórmula de soja o la fórmula de arroz, ni que comparara la fórmula de soja con la de arroz en niños con APLV.

Estudios individuales. En conjunto, identificamos 3 estudios randomizados que comparan la fórmula basada en aminoácidos con fórmulas de suero extensamente hidrolizadas (4-6). Todos los estudios usaron la fórmula basada en aminoácidos Neocate (SHS International) y 3 fórmulas diferentes de suero hidrolizado: Peptidi-Nutteli (Valio), (5,6) Alfare (Nestlé), (6) y Althera (Nestlé). (4) Todos los estudios presentaron limitaciones metodológicas, enmascaramiento del tratamiento y solo uno informe ciego (no fue ciego y solo se informaron los resultados del análisis por protocolo). Los estudios no midieron ni informaron las mayoría de los resultados de interés (véase perfil de evidencia, Apéndice 3).

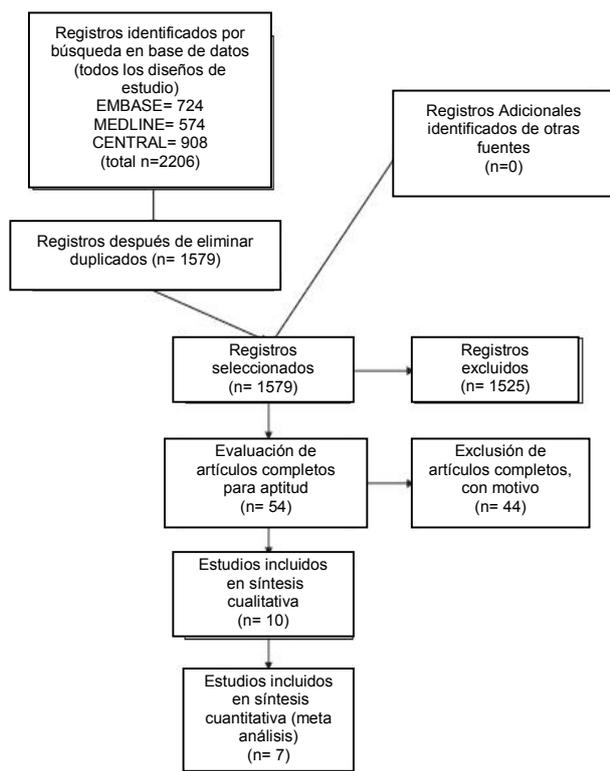


Fig. 14-1 Diagrama PRISMA, estudios randomizados. ¿Se debe usar la leche extensamente hidrolizada, fórmula de soja, aminoácidos o extensamente hidrolizada de arroz en paciente con alergia a la leche de vaca?

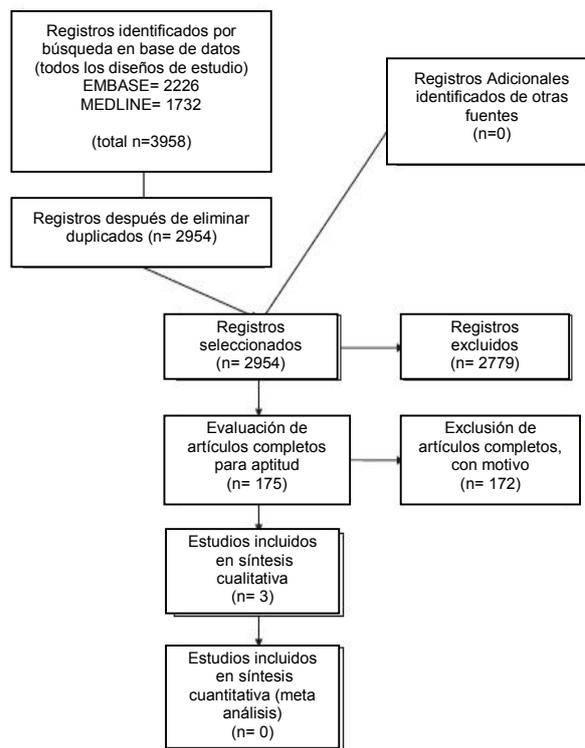


Fig. 14-2 Diagrama PRISMA, estudios observacionales. ¿Se debe usar la leche extensamente hidrolizada, fórmula de soja, aminoácidos o extensamente hidrolizada de arroz en paciente con alergia a la leche de vaca?

También identificamos 2 estudios randomizados a corto plazo de provocación alimentaria que compararon la fórmula de aminoácidos con la fórmula extensamente hidrolizada de caseína (7,8) y con la fórmula de soja (7). Sampson y colaboradores inscribieron 28 niños (de 11 meses a 12 años de edad) con APLV confirmada y alergia a varios otros alimentos (8). Se efectuó la provocación en los niños con una fórmula de aminoácidos (Neocate) y con fórmula extensamente hidrolizada de caseína (Nutramigen). No se observaron reacciones durante la provocación con la fórmula de aminoácidos y un niño reaccionó a la fórmula extensamente hidrolizada con vómitos, eritema, rinitis, edema laríngeo y sibilancias. Caffarelli y colaboradores inscribieron veinte niños (entre 11 meses y 9 años de edad) con APLV confirmada alimentados con fórmula de soja sin síntomas (7). Este estudio presentó limitaciones mayores con el 20% de los niños sin provocación con fórmula extensamente hidrolizada y el 50% sin provocación con fórmula de aminoácidos. Dos niños efectuaron provocación con

fórmula de aminoácidos y desarrollaron dermatitis atópica tardía, un niño que recibió fórmula extensamente hidrolizada de caseína presentó diarrea inmediata y 3 niños con provocación con fórmula de suero extensamente hidrolizado desarrollaron síntomas de alergia: vómitos y diarrea (uno), urticaria (uno) y dermatitis atópica tardía (uno).

Ningún estudio que usó fórmula de aminoácidos informó edema laríngeo, asma severa, anafilaxia, enteropatía o entero/proctocolitis. Ningún estudio midió deficiencia de proteína y nutrientes ni la calidad de vida de niños y padres. No identificamos ningún estudio que comparara una fórmula basada en aminoácidos con fórmula de soja o hidrolizado de arroz.

Identificamos 2 estudios que compararon fórmula extensamente hidrolizada de leche de vaca con fórmula de soja (9,10). Las fórmulas extensamente hidrolizadas que se usaron fueron Nutramigen regular (Mead Johnson) (9) y Peptidi-Tutteli (Valio) (10) y las fórmulas de soja fueron Isomil-2 (Ross Abbott) (9) y Soija Tutteli (Valio) (10). Todos los estudios presentaron limitaciones metodológicas, ninguno informó el método de randomización, enmascaramiento de ubicación y no fueron ciegos. En un estudio solamente se informaron los resultados del análisis por protocolo (9). La mayoría de los parámetros de interés no ocurrieron en los estudios (véase perfil de evidencia, Tabla A3-3 en el Apéndice 3).

Solamente un estudio randomizado comparó una fórmula extensamente hidrolizada con fórmula de arroz (9). La fórmula extensamente hidrolizada de arroz que se usó en un estudio fue Risolac (Heinz) (véase perfil de evidencia, Tabla A3-2 en Apéndice 3).

Encontramos 2 estudios randomizados que compararon fórmula de soja con fórmula de arroz, publicado por el mismo grupo de investigadores, uno el estudio antes mencionado por Agostoni y colaboradores (9) y el otro, un estudio de D'Auria y colaboradores (11) (véase perfil de evidencia, Tabla A3-4 en el Apéndice 3).

Dado que la información a partir de estudios randomizados fue escasa, buscamos estudios observacionales con un grupo de control independiente que comparara diferentes fórmulas en niños con alergia a la leche de vaca. Identificamos 5 estudios observacionales (12-16). Dos de ellos informaron la comparación de diferentes fórmulas de leche extensamente hidrolizada únicamente (12,15). Un estudio describió 51 niños con reacciones alérgicas inmediatas a la proteína de leche de vaca en los cuales se usó leche extensamente hidrolizada, fórmula de soja o de aminoácidos (13). La fórmula la seleccionó el clínico y no se describe el método de selección. Se observó reacción alérgica a la fórmula seleccionada en 3 de 8 niños que recibieron fórmula extensamente hidrolizada de leche y en ningún niño que recibió fórmula de soja (29 niños) o fórmula de aminoácidos (6 niños). Otro estudio describió una cohorte de 25 niños "sensibilizados a las proteínas de la leche de vaca" (los autores no informaron

los criterios diagnósticos) que recibieron fórmula de soja o fórmula de caseína extensamente hidrolizada durante 12 meses (14). Los autores midieron la altura corporal, masa y circunferencia superior del brazo y no encontraron diferencias entre los grupos. El tercer estudio describió 58 niños con dermatitis atópica y APLV que recibieron una fórmula de hidrolizado de arroz, fórmula de soja o una fórmula extensamente hidrolizada de caseína (16). La elección de la fórmula se informó como “basada en pruebas de alergia, características clínicas al comienzo de la dieta y edad.” Los autores midieron el peso de los niños y no observaron diferencias en la calificación z del peso por edad entre los grupos.

Fórmula de aminoácidos versus fórmula extensamente hidrolizada de suero o caseína (Tabla A3-1 en Apéndice 3)

Beneficios

En niños con dermatitis atópica, la fórmula extensamente hidrolizada de suero presentó un impacto similar sobre la severidad de la dermatitis atópica en comparación con la fórmula basada en aminoácidos (diferencia media en calificación SCORAD: 1,39 puntos mayor; IC 95%: 1,08 inferior a 3,89 superior). El crecimiento, medido por altura y peso relativo, fue similar en ambos grupos aunque los resultados fueron imprecisos (véase perfil de evidencia, Tabla A3-1 en el Apéndice 3).

Inconvenientes

Se observaron vómitos en pocos niños que recibieron fórmula extensamente hidrolizada de suero en comparación con la fórmula de aminoácidos (riesgo relativo: 0,12 [IC 95%: 0,02 – 0,88]; diferencia de riesgo: 235 menor por 1000 [de 32 menos a 261 menos]); sin embargo, esta estimación se basa en 9 eventos solamente. Un estudio estimó el costo del tratamiento. El uso de fórmula extensamente hidrolizada de suero se asoció con un costo directo de CE 149 por niño por mes, y la fórmula de aminoácidos CE 318 por niño por mes (diferencia: CE169 menos por niño por mes). Sin embargo, esta estimación solo puede servir como un cálculo aproximado para decisiones en otros ambientes. El costo directo medido en un país y jurisdicción en algún momento de tiempo posiblemente no se aplique a diferentes escenarios. Se puede estimar el costo directo considerando que los niños en el estudio (media de edad 8 meses) consumieron aproximadamente 600 ml (\pm 200 ml) de fórmula diaria.

Conclusiones

El beneficio clínico neto de sustituir la leche de vaca con fórmula de aminoácidos en comparación con fórmula extensamente hidrolizada de suero es incierto. Muchos

parámetros de interés no se midieron en los estudios clínicos y las estimaciones de los resultados se midieron en forma imprecisa. El costo directo de la fórmula de aminoácidos es mayor que el de la fórmula extensamente hidrolizada de suero. No hay información a partir de estudios clínicos controlados sobre los beneficios e inconvenientes relativos del uso de la fórmula de aminoácidos en comparación con la fórmula de soja o arroz (1). La continuación de las investigaciones, si se efectúa, tendrá un impacto importante sobre esta recomendación.

Fórmula extensamente hidrolizada de suero o caseína versus fórmula de soja

Beneficios

El crecimiento según la medición de la calificación z de altura y peso para edad, fue similar en ambos grupos, aunque hubo una tendencia hacia un mejor crecimiento en el grupo que recibió fórmula extensamente hidrolizada en comparación con la fórmula de soja calificación z de altura por edad – diferencia media: 0,27 DE mayor; IC 95% 0,19 inferior a 0,73 superior; y calificación z para peso por edad, diferencia media: 0,23 DE mayor; IC 95%: 0,01 – 0,45 superior). Sin embargo, los resultados nuevamente fueron imprecisos y no es seguro el grado en que estas medidas de crecimiento de los niños se relacionan con los parámetros que son importantes para los pacientes.

Inconvenientes

Menos niños con APLV experimentaron reacciones alérgicas a la fórmula extensamente hidrolizada que a la fórmula de soja (riesgo relativo: 0,18; IC 95% 0,05 – 0,71) y desarrollaron “priming” secundaria confirmada por la presencia de IgE específica en suero (riesgo relativo: 0,14; IC 95%: 0,03 – 0,76). Sin embargo, ocurrieron muy pocos eventos en ambos grupos, por lo tanto los resultados son imprecisos.

No se midió la calidad de vida en estos estudios, pero los investigadores registraron la “aceptación” de la fórmula (9). Los 37 niños que recibieron fórmula de soja la aceptaron bien, pero 4 de los 35 niños que recibieron fórmula extensamente hidrolizada la aceptaron mal (riesgo relativo: 0,89; IC 95%: 0,75 – 1,02).

Conclusiones

El beneficio clínico neto de la sustitución de la leche de vaca con fórmula extensamente hidrolizada en comparación con la fórmula de soja es incierto. La mayoría de los parámetros de interés no se midieron en los estudios clínicos y las estimaciones de los parámetros que se midieron son muy imprecisas. La continuación

de las investigaciones, si se efectúa, tendrá un impacto importante sobre esta recomendación.

Fórmula extensamente hidrolizada de suero o caseína versus fórmula extensamente hidrolizada de arroz

(Tabla A3-2 en Apéndice 3)

Beneficios

El crecimiento, según lo medido por la calificación Z de altura y peso por edad, fue similar en el grupo que recibió fórmula extensamente hidrolizada de caseína en comparación con la fórmula hidrolizada de arroz (calificación z de altura por edad, diferencia media: 0,33 DE mayor; IC 95%: 0,13 inferior a 0,79 superior; y calificación z de peso por edad, diferencia media: 0,04 DE mayor; IC 95%: 0,53 inferior a 0,45 superior). Los resultados fueron imprecisos y no es seguro el grado en el que la medida de crecimiento de los niños se relaciona con los parámetros que son importantes para los pacientes.

Inconvenientes

No ocurrieron reacciones alérgicas a la fórmula extensamente hidrolizada ni a la fórmula de arroz en este estudio (9). La aceptación de la fórmula extensamente hidrolizada de suero y la fórmula extensamente hidrolizada de arroz fue similar (beneficio relativo: RR 1,06; IC 95%: 0,86 – 1,32), pero los resultados fueron muy imprecisos sin excluir beneficio apreciable o daño apreciable. En muchos países las fórmulas hidrolizadas de arroz no están disponibles.

Conclusiones

El beneficio clínico neto de la sustitución de la leche de vaca con fórmula extensamente hidrolizada en comparación con fórmula de arroz es incierto. Solamente se dispone de un estudio randomizado relativamente pequeño que no informó la mayoría de los parámetros de interés y la estimación de los parámetros que se midieron es muy imprecisa. La continuación de las investigaciones, si se efectúa, tendrá un impacto importante sobre esta recomendación.

Fórmula de soja versus fórmula extensamente hidrolizada de arroz

(Tabla A3-4 en Apéndice 3)

Beneficios

No se observó diferencia aparente en la calificación z de altura y peso por edad entre los niños que recibieron fórmula de soja en comparación con fórmula de arroz (calificación z para altura, diferencia media: 0,33 DE mayor; IC 95%: 0.13 inferior a 0,79 superior, y calificación z para peso, diferencia media: 0,04 DE menor; IC 95%: 0,53 – 0,45 superior). En un estudio que inscribió niños con dermatitis atópica, la severidad fue similar en ambos grupos al inicio y al final del estudio, pero 11/16 niños presentaron calificación SCORAD <20 al inicio (9,11).

Inconvenientes

Menor cantidad de niños con APLV experimentaron reacciones alérgicas a la fórmula hidrolizada de arroz que a la fórmula de soja (0/43 versus 5/44); riesgo relativo 0,08; IC 95% 0,00 – 1,52). Sin embargo ocurrieron muy pocos eventos, por lo que el resultado es impreciso.

Conclusiones

Se desconoce el beneficio clínico neto de la sustitución de leche de vaca con fórmula de soja en comparación con fórmula hidrolizada de arroz. La mayoría de los parámetros de interés no se midieron y las estimaciones de los parámetros que se midieron fueron muy imprecisas. El panel de lineamientos consideró que no se justifica ninguna recomendación hasta efectuar mayor investigación que compare los efectos de usar una fórmula de soja versus una fórmula hidrolizada de arroz.

Resumen de investigación

Permanece la necesidad de estudios con un diseño riguroso y en forma canonizada que compare diferentes tipos de fórmula usándolas a largo plazo (en contraposición a una provocación con dosis única) en pacientes con alergia a la leche de vaca que medirían e informarían adecuadamente (17,18) parámetros importantes para el paciente y efectos Adversos.

Recomendaciones clínicas, Pregunta 7

Recomendación 7.1

En niños con APLV mediada por IgE con alto riesgo de reacciones anafilácticas (antecedentes de anafilaxia y que actualmente no usan fórmula de leche extensamente hidrolizada), nosotros sugerimos fórmula de aminoácidos en lugar de fórmula de leche extensamente hidrolizada (recomendación condicional/evidencia de muy baja calidad).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación tiene un alto valor relativo para evitar posibles reacciones anafilácticas y un valor bajo para evitar el costo directo de la fórmula de aminoácidos en escenarios donde el costo de la fórmula de aminoácidos es alto.

Observaciones. En ambientes controlados, un estudio de alimentación con fórmula de leche extensamente hidrolizada puede ser Adecuado.

Recomendación 7.2

En niños con APLV mediada por IgE con bajo riesgo de reacción anafiláctica (sin antecedentes de anafilaxia o actualmente recibiendo fórmula de leche extensamente hidrolizada), sugerimos fórmula de leche extensamente hidrolizada sobre la fórmula de aminoácidos (recomendación condicional/evidencia de calidad muy baja).

Valores y preferencias subyacentes. Esta recomendación tiene un alto valor relativo para evitar el efecto del costo directo de la fórmula de aminoácidos en escenarios donde el costo de esta fórmula es alto. En ambientes donde el costo de esta fórmula es menor, el uso de ella puede ser igualmente razonable.

Observaciones. La fórmula de leche extensamente hidrolizada se debe probar en estudios clínicos antes de usarla (19). Si se introduce una nueva fórmula, se deben monitorear cuidadosamente el desarrollo de reacciones Adversas después de la primera Administración.

Recomendación 7.3

En niños con APLV mediada por IgE, sugerimos el uso de fórmula de leche extensamente hidrolizada en lugar de fórmula de soja (recomendación condicional/evidencia de calidad muy baja).

Valores subyacentes y preferencias. Esta recomendación tiene un valor relativamente alto para evitar reacciones Adversas a la fórmula de soja y un valor relativamente bajo sobre la menor aceptación de la fórmula extensamente hidrolizada y utilización de recursos. En escenarios donde la importancia relativa de los gastos en recursos es baja, una elección alternativa puede ser igualmente razonable.

Observaciones. No se debe usar fórmula de soja en los primeros 6 meses de vida, debido a los riesgos nutricionales.

Recomendación 7.4

En niños con APLV mediada por IgE, nosotros sugerimos el uso de fórmula de leche extensamente hidrolizada en lugar de fórmula de arroz extensamente hidrolizada (recomendación condicional/evidencia de calidad muy baja)

Valores subyacentes y preferencias. Estas recomendaciones tienen un valor relativamente alto sobre la amplia disponibilidad de la fórmula de leche extensamente hidrolizada en relación con la fórmula de arroz hidrolizada.

Recomendación 7.5

Sugerimos que se efectúen estudios con mejor diseño y en forma randomizada que comparen fórmula de soja con fórmula de arroz extensamente hidrolizada en pacientes con sospecha de APLV mediada por IgE.

Observaciones. Existe muy poca evidencia que sugiera un posible beneficio del uso de fórmula extensamente hidrolizada en comparación con fórmula de soja, pero es necesaria mayor investigación para confirmar estas observaciones.

Referencias de la Sección 14

1. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: 808–822.
2. Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, Gonzalez-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96: 386–394.
3. McLeish CM, MacDonald A, Booth IW. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk. *Archives of Disease in Childhood*. 1995; 73: 211–215.
4. Niggemann B, von BA, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 348–354.

5. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995; 127:550–557.
6. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multicenter study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001; 12:78–82.
7. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, Petroccione T, Spattini A, Cavagni G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 74–79.
8. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics*. 1992; 90: 463–465.
9. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, Lodi F, D_Auria E, Zuccotti G, Giovannini M. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 599–606.
10. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr*. 2002; 140: 219–224.
11. D_Auria E, Sala M, Lodi F, Radaelli G, Riva E, Giovannini M. Nutritional value of a rice-hydrolysate formula in infants with cows' milk protein allergy: a randomized pilot study. *J Intl Med Res*. 2003; 31: 215–222.
12. Kaczmarek M, Wasilewska J, Lasota M. Hypersensitivity to hydrolyzed cow's milk protein formula in infants and young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow's milk protein allergy. *Roczniki Akademii Medycznej W Bialymstoku*. 2005;50: 274–278.
13. Mehr SS, Kemp AS. Feeding choice for children with immediate allergic reactions to cow's milk protein. *Med J Australia*. 2008; 189: 178–179.
14. Palczewska I, Szilagyi-Pagowska I, Wawrzyniak M, Bulawa E. [Somatic development assessment of children with food allergy treated with milk free diet]. [Polish] *Medycyna Wieku Rozwojowego*. 2002; 6: 233–243.
15. Plebani A, Albertini A, Scotta S, Ugazio AG. IgE antibodies to hydrolysates of cow milk proteins in children with cow milk allergy. *Ann Allergy*. 1990; 64: 279–280.

16. Savino F, Castagno E, Monti G, Serraino P, Peltran A, et al. Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a ricehydrolysate formula during the first two years of life. *Acta Paediatrica Suppl.* 2005; 94: 115–119.
17. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 364–367.
18. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004; 141:781–788.
19. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics.* 2000;106:346–349.

Sección 15: Leches de diferentes animales para la sustitución de la leche de vaca

Resumen

Cuando están disponibles se propone la leche de cabra, oveja, yegua, burra o camello, o fórmulas basadas en cordero o pollo, como sustitutos para el manejo de la APLV en lactantes y niños. Se debe tener en cuenta el valor nutricional de una leche sustituto en menores de 2 años de vida, cuando es necesario un sustituto. Como la composición de la leche humana difiere tanto en la proporción de los componentes como en las estructuras de las otras leches, la composición de la fórmula infantil debe servir para cumplir con los requerimientos nutricionales particulares y promover el crecimiento y desarrollo normal de los lactantes para los que están destinados. Esto también es válido para otras leches, que actualmente no cumplen con todos los requerimientos nutricionales de los lactantes humanos.

El panel DRACMA revisó la bibliografía sobre la tolerancia a las leches de mamíferos a la luz de la reactividad cruzada existente entre las proteínas de mamíferos. Se efectuaron las siguientes preguntas clínicas para cada leche considerada en esta sección:

- a. ¿Es tolerada por niños con APLV?
- b. ¿Cuántos niños con APLV reaccionan en forma inmediata después de la ingestión?
- c. ¿Cuántos niños con APLV experimentan una reacción tardía después de la ingestión?
- d. ¿Qué sucede con niños con múltiples alergias alimentarias?
- e. ¿Es nutricionalmente segura?

- f. ¿Es costosa?
- g. ¿Cómo es su gusto?

La mayoría de estas preguntas actualmente no tienen respuesta para las leches individuales. Se concluyó que la falta de formulaciones Adecuadas para la nutrición de los lactantes limita el uso de las leches alternativas antes del tercer año de vida, cuando la mayoría de los niños superaron su alergia, y cuando persiste ya no es necesario un sustituto de la LV. En particular existe consenso sobre:

1. En el mundo desarrollado, se podrían considerar otras leches solamente ante la imposibilidad de usar otras fórmulas (eHF, FS, HRF, HSF, AAF) por un motivo clínico válido.
2. El opción de otra leche en lugar de otra fórmula se debe ponderar contra las consideraciones alérgicas, clínicas y nutricionales en forma individual.
3. No se debe usar la leche de cabra, oveja o búfalo para el tratamiento de la APLV, dado que pueden exponer a los pacientes a reacciones severas.
4. Se puede considerar la leche de camello como un sustituto válido para niños a partir de los 2 años de edad.
5. Las leche equinas se pueden considerar como sustitutos válidos de la LV, en particular (pero no exclusivamente) en niños con APLV de inicio tardío.

Introducción

Las leches de diferentes animales (cabra, oveja, yegua, burro o camello) y las fórmulas basadas en cordero o pollo, se comercializaron ampliamente como sustitutos de la LV para el manejo de la APLV en lactantes y niños. La fuente del sustituto refleja la cultura local, disponibilidad y costos, pero actualmente no existe una fuente integral de sustitutos para niños con APLV. Como se describe en la sección Alérgenos de la LV, la reactividad cruzada entre las proteínas de mamíferos en parte es explicada por la taxonomía bovina (Tabla 15-1) con similitudes y diferencias:

1. La composición de la leche humana difiere tanto en las proporciones de los componentes como en la estructura de las otras leches.
2. El contenido proteico de la leche humana es menor que el de los animales rumiantes: vaca, búfalo, yak, camello, cabra, oveja, reno, pero es similar a la leche de burro y yegua (1).
3. La leche humana no contiene beta-lacto globulina (BLG), uno de los mayores alérgenos en la leche de vaca, en forma similar a la leche de camello y dromedario (2).

4. La BLG es una de las principales proteínas del suero de la leche de vaca, búfalo, oveja, cabra, yegua y burro.
5. La proporción de caseína dentro de la fracción proteica total es menor en la leche humana entera, las proteínas séricas son mayores que en la leche de vaca, búfalo y oveja y más similar a la leche de burro y yegua.
6. La proporción de caseína a proteína del suero de leche es muy similar entre los bóvidos (entre 70:30 y 80:20).
7. Las leches de yegua y burro tiene un contenido proteico total menor (similar a la leche humana) y una menor proporción de proteínas de caseína a suero de leche.
8. Existe una homología sustancial entre la fracción proteica de leche de vaca, oveja o cabra.
9. Existe una menor similitud estructural entre la leche de cerdo, equinos y camélidos y la leche humana (3).
10. La leche humana y la de camellos y dromedarios no contienen beta lactoglobulina.

La tabla 15-1 también muestra el porcentaje de homología entre las proteínas individuales de la LV y aquellas de otras especies animales, incluyendo seres humanos. Los datos se obtuvieron del sitio web Expasy, usando la herramienta de alineación SIM para las secuencias proteicas (4).

El uso de otras leches para el manejo de la APLV en niños fue ampliamente debatido. Aunque no hubo un significativo avance que demuestre la eficacia de esta estrategia dietética, se sugirió que ciertas leches podrían beneficiar a los pacientes. El panel revisó este conjunto de investigaciones usando una estrategia similar a la descrita en la estrategia de GRADE para los sustitutos de la leche y esencialmente estuvo dirigido a las siguientes preguntas clínicas para cada leche:

- a. ¿Es bien tolerada por niños con APLV?
- b. ¿Cuántos niños con APLV reaccionan en forma inmediata a la ingestión?
- c. ¿Cuántos niños con APLV experimentaron reacción tardía a la ingestión?
- d. ¿Qué sucede con los niños con múltiples alergias alimentarias?
- e. ¿Es nutricionalmente segura?
- f. ¿Es costosa?
- g. ¿Es gustosa?

La mayoría de estas preguntas actualmente no tienen respuesta para las leches individuales, dado que existe una escasez de investigaciones en este campo en particular.

Leche de cabra y oveja

Las alternativas sugeridas con mayor frecuencia a la LV es la leche de cabra, aunque solo unos pocos estudios clínicos informaron evidencia sobre su tolerancia. La leche de cabra es ampliamente usada en los países del Mediterráneo y países de Medio Oriente, en Australia, Nueva Zelanda y Taiwán (6). En forma similar a la LV, la leche de cabra no es adecuada para su uso en lactantes, excepto que esté modificada y fortificada para que cumpla con las regulaciones de las fórmulas para lactantes. En Australia y Nueva Zelanda, donde se midieron los aspectos económicos de su prescripción, la leche de cabra está disponible a un costo similar a la de las fórmulas de soja, siendo ambas típicamente un 20-50% más costosas que la fórmula estándar basada en leche de vaca. En Nueva Zelanda, el uso de la leche de cabra actualmente excede el uso de las fórmulas basadas en soja y comprende ~5% de las ventas de fórmulas para lactantes.

Se presumió que la leche de cabra podría ser menos alergénica que la LV debido a su menor contenido en alfa-caseína (7). La alfa caseína puede actuar como portadora de otros alérgenos de la LV tal como la beta lactoglobulina, que se encuentra estrechamente asociada a las micelas de caseína y por lo tanto son más difíciles de digerir. El menor contenido de alfa caseína de la leche de cabra podría permitir una mejor digestión de la beta lactoglobulina y otros alérgenos (8). En un modelo de roedores de alergia alimentaria, se encontró que la leche de cabra Administrada como principal fuente de proteínas después del destete fue menos inmunogénica que la LV en crías en las que indujo una respuesta de sesgo T_H2 más débil (9).

Un estudio en Francia de 1997 encontró que muchos niños con alergia a la LV toleraron la leche de cabra por períodos que variaron entre 8 días y 1 año (10), pero varios estudios demostraron luego que los sujetos con APLV mediada por IgE no toleran la leche de cabra o de oveja hasta este grado (6,11). Dado que el 95% de los niños con APLV reaccionan a la leche de cabra, se sugirió que la necesidad de una Advertencia sobre la falta de seguridad de la leche de cabra para niños con APLV en el rótulo de estas fórmulas, para prevenir reacciones alérgicas severas en lactantes con APLV (6). Dicha sugerencia razonable permanece por cumplirse aún en partes del mundo amparadas por la legislación sobre rótulos. En un estudio de niños con dermatitis atópica y APLV mediada por IgE que documentó reacciones tardías y excluyó niños con alergia a la soja, se informó que la leche de cabra se toleró en la

mayoría de estos pacientes (12). Además, también se informó alergia selectiva a leche de caprinos u ovinos, pero no de bovinos, en pacientes con reacciones alérgicas severas (13-18). La reactividad cruzada entre la leche de cabra y oveja es indiscutible (19). La alergia a la leche de oveja también puede evolucionar a alergia a la LV (20).

Desde un punto de vista nutricional, la bibliografía es prácticamente silente. Una inquietud mayor es el contenido proteico, que es mayor en la leche de cabra y de oveja que en la leche humana (Tabla 15-2). Esto podría determinar una carga renal de solutos excesiva (21). La leche de cabra carece de vitamina B12 y B9 y debe ser enriquecida con ellas (22).

Datos a partir de un informe de Madagascar, documentan que entre los niños malnutridos de 1-5 años de edad alimentados con formulaciones de alta energía hechos con leche de cabra o LV, el aumento de peso no fue diferente entre los 2 grupos (23). En forma similar, un estudio de Nueva Zelanda demuestra que se alcanza un crecimiento Adecuado dentro del primer semestre en lactantes alimentados con leche de cabra (4).

No se dispone de datos sobre la palatabilidad de la leche de cabra, pero es razonable esperar que sea mejor que la de la eHF, HSF y HRF. También varían los costos, dado que no existe un mercado global para la leche de cabra.

Leche de camello

En muchas partes del mundo (Noreste de África (2), Medio Oriente (24), Península Arábiga y China (25)), la leche de camello y dromedario se usa como sustitutos de la leche humana para niños alimentados con madamera.

La leche de camello contiene solamente el 2% de grasa, que consiste principalmente de ácidos grasos poliinsaturados y es rica en minerales (26). Su composición proteica la convierte en una alternativa posible a la LV en sujetos alérgicos dada la baja secuencia homóloga de la fracción proteica con la de la LV y la falta de BLG (27).

La tolerancia a la leche de camello se informó en forma anecdótica en una serie limitada de casos de niños que sufrían de APLV severa, no confirmada por provocación, con síntomas inmediatos y tardíos (28).

No se dispone de datos comparativos sobre la palatabilidad de la leche de camello, pero también es razonable esperar que su gusto sea mejor que la eHF, HSF y HRF. En una gran área geográfica del mundo se usa la leche de camello para la producción de productos lácteos y cocidos, y como ingrediente de alimentos procesados envasados; existe un mercado para la leche de camello y de dromedario.

Leche de yegua y de burro

La leche de yegua y de burro tienen una composición más cercana a la leche humana que la LV (29,30). Su bajo contenido proteico (1,3 – 2,8 g/100 ml) no presenta riesgo de una carga renal excesiva de solutos.

La fracción proteica es rica en proteínas de suero (35 – 50%). Su proporción Ca/P es de 1,7 cercana al valor óptimo para la absorción y metabolismo del calcio (31). La leche de yegua también contiene grandes cantidades de ácido linoleico y linolénico.

Tabla 15-1 Taxonomía de mamíferos: composición proteica de la leche y homología ⁵

Género Especie	Vaca <i>Bos</i> <i>B. domesticus</i>	Búfalo <i>Bubalus</i> <i>B. bubalis</i>	Oveja <i>Ovis</i> <i>O. aries</i>	Cabra <i>Capra</i> <i>C. aegagrus</i>	Cerdo <i>Sus</i> <i>S. domestico</i>	Dromedario <i>Camelus</i> <i>C. dromedarius</i>	Caballo <i>Equus</i> <i>E.f.caballus</i>	Burro <i>Equus</i> <i>E. asinus</i>	Humano <i>Homo</i> <i>H. sapiens</i>
Proteína (g porcentual)	3,2	4,5	4,9	4,3	4,8	3,6	2,14	2,2	1,25
Caseína (porciento)	80	82	84	84	58	74	56	58	40
Proteínas en suero (%)	20	18	16	16	42	26	44	42	60
Homología									
Caseína α_s1	100	95,3	88,3	87,9	47,2	44,2	43,3	--	31,9
Caseína α_s2	100	95,0	89,2	88,3	62,8	58,3	--	60,0	--
Caseína β	100	97,8	92,0	91,1	67,0	69,2	60,5	--	56,5
Caseína κ	100	92,6	84,9	84,9	54,3	58,4	57,4	--	53,2
Lactoalbúmina α	100	99,3	97,2	95,1	74,6	69,7	72,4 (A) 69,1 (B/C)	71,5	73,9
Lactoalbúmina β	100	96,7	93,9	94,4	63,9	Ausente	59,4(1)	56,9(1), 51,6(2)	Ausente
Albúmina sérica	100	--	92,4	71,2	79,9	--	74,5	74,1	76,6
Promedio	100	96,1	91,1	87,6	64,2	60,0	62,4	62,8	58,4

Tabla 15-2 Contenido proteico de diferentes leches (en g/100 ml)

Leche	Total	Albúmina	Caseína
Humana	1,03	0,4	0,4
Burro	2,0	0,7	0,6
Yegua	2,2	1,2	0,3
Vaca	3,3	2,5	0,2
Cabra	3,7	3,1	0,6
Oveja	5,3	4,5	1,7

Debido a las diferencias entre las secuencias de aminoácidos de las proteínas de bovinos y equinos, los epítopes relevantes para la unión de IgE a la LV son diferentes o completamente ausentes y la reactividad cruzada entre la leche de equino y bovino es baja (véase *Alergenos*). Esto explica por qué el uso de leche de yegua probó ser útil en algunos pacientes. En un grupo de 25 niños con APLV severa mediada por IgE, solamente uno probó ser positivo en la DADCPC con leche de yegua (32). Así, aunque es necesaria una Adecuada modificación en la composición química y controles sanitarios, la leche de equino es un sustituto alternativo posible a la leche de vaca en la APLV.

La leche de burro es similar a la leche de yegua en cuanto a su composición, y está fácilmente disponible en algunos países del Mediterráneo. Los estudios sobre su alergenicidad y tolerancia entre pacientes con síntomas gastrointestinales concluyeron que es un sustituto posible de la LV en el manejo lácteo de estas afecciones de inicio tardío mediadas o no por la IgE (33,34). En la APLV mediada por IgE Adquirida por contacto exquisito, se informó una tolerancia del 82,6% a la LV en una cohorte de niños con APLV con síntomas heterogéneos (35). En este estudio en particular, el 21,2% de los niños con APLV inmediata reaccionaron a la leche de burro. Por ende, el riesgo potencial de reactividad cruzada entre las proteínas de la leche de vaca y de burro está lejos de ser teórico, sugiriendo la necesidad de más estudios in vivo e in vitro antes de poder recomendar esta leche en este escenario (36). En una población de niños con dermatitis atópica y APLV leve, la mayoría de los cuales toleraron la leche de cabra, también toleraron la leche de burro un 88% de los niños (excluyendo aquellos con síntomas inmediatos) (12).

LV de cerda, yak y reno

Probablemente, la leche de estas tres especies se consume solo localmente y la bibliografía sobre el tema no es médica. Sin embargo, un estudio israelí sugirió que la alergia a artiodáctilos y rumiantes tal como la vaca, oveja y cabra serían debidas al “epítoto kosher”. Los pacientes alérgicos a la LV probaron ser positivos a la testificación cutánea con leche de cabra, búfalo y ciervo, pero solamente un quinto de ellos fueron positivos a la leche de cerda y un 25% a la leche de camello (37). Es de destacar que aunque el reno también se considera un rumiante, existe solamente una reactividad cruzada parcial entre la BLG de leche de vaca y de reno (38).

Conclusiones

En opinión del panel DRACMA, los tipos y métodos de los estudios actuales sobre el uso de otras leches para el manejo dietético de la APLV, no justifican una evaluación

GRADE. Hasta el momento, la falta de formulaciones nutricionales Adecuadas para el uso en lactantes limita la prescripción de leches alternativas antes del segundo año de vida, cuando la mayoría de los niños superaron su alergia, y cuando persiste, la sustitución de la LV ya no es un problema. Sin embargo, hubo consenso en que:

- a. En el mundo desarrollado, las leches alternativas nunca pueden constituir el tratamiento de elección de la APLV. Se puede considerar únicamente ante la imposibilidad de usar otra fórmula (eHF, FS, HRF, HSF, AAF) por un motivo clínico válido. El uso de las leches alternativas permanece como opción por conveniencia, consideraciones religiosas o económicas siempre que se suministre asesoramiento parental.
- b. La opción de una leche alternativa en lugar de una fórmula siempre se debe ponderar contra el estado alérgico, clínico y nutricional y las expectativas en forma individual. La consideración genérica de que una leche alternativa es un “alimento saludable” no debe ser aprobada por los médicos.
- c. No se debe usar la leche de cabra ni de oveja para el tratamiento de la APLV, dado que pueden exponer a los pacientes a reacciones severas.
- d. La leche de camello se puede considerar un sustituto válido para niños después de los 2 años de edad.
- e. La leche de equinos se puede considerar un sustituto válido de la LV, en particular, pero no exclusivamente, en niños con APLV de inicio tardío. Como se disponibilidad es limitada y no se usa en la industria alimentaria, no es económicamente probable Adaptarla para el uso en lactantes. Sin embargo, dada su calidad proteica, productos comerciales Adecuadamente procesados harían de ella una Adecuada fuente de proteínas para los lactantes con APLV.

Referencias de la Sección 15

1. El-Agamy EI. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research*. 2007; 68: 64–72.
2. El-Agamy EI, Nawar MA Nutritive and immunological values of camel milk: a comparative study with milk of other species. In: *Second International Camelid Conference: Agro-economics of Camelid Farming*, Almaty, Kazakhstan, 8-12 September 2000, 33–45.
3. Spitzauer S. Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self? *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 120: 259–269.
4. Swiss Institute of Bioinformatics. ExPASy Proteomics Server, binary alignment (SIM + LANVIEW). Retrieved from <http://www.expasy.org/> Accessed July 20, 2009.
5. 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. [Epub ahead of print]

6. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, Scragg R, Thompson J, et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41: 564–568.
7. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 1191–1194.
8. Bevilacqua C, Martin P, Chañdal C, et al. Goat's milk of defective alphas1-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res*. 2001; 68: 217–227.
9. Lara-Villoslada F, Olivares M, Jimenez J, Boza J, Xaus J. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 354–360.
10. Freund G. Proceeding of the meeting Interest nutritionnel et dietetique dulait de chevre Niort, France, November 7, 1996, INRA Paris France.
11. Restani, P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL. Cross-reactivity between mammalian proteins. *Ann Allergy, Asthma & Immunology*. 2002; 89: S11–S15.
12. Vita D, Passalacqua G, Di Pasquale G, Caminiti L, Crisafulli G, Rulli I, Pajno GB. Ass's milk in children with atopic dermatitis and cow's milk allergy: crossover comparison with goat's milk. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 594–598.
13. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E, Paty E, Rance F, Scheinmann P, et al. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy*. 2006; 61: 1358–1365.
14. Bidat E, Rance F, Barane's T, Goulamhousen S. Goat's milk and sheep's milk allergies in children in the absence of cow's milk allergy. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2003; 43: 273–277.
15. Alvarez MJ, Lombardero M. IgE-mediated anaphylaxis to sheep's and goat's milk. *Allergy*. 2002; 57:1091–1092.
16. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, Loureiro G, Chieira C. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35: 113–116.
17. Pessler F, Nejat M. Anaphylactic reaction to goat's milk in a cow's milk-allergic infant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 183–185.
18. Calvani M Jr, Alessandri C. Anaphylaxis to sheep's milk cheese in a child unaffected by cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 17–19.
19. Martins P, Borrego LM, Pires G, Pinto PL, Afonso AR, Rosado-Pinto J. Sheep and goat's milk allergy: a case study. *Allergy*. 2005; 60: 129–130.
20. Fiocchi A, Decet E, Mirri GP, Travaini M, Riva E. Allergy to ewe's milk can evolve into allergy to cow's milk. *Allergy*. 1999; 54: 401–402.
21. Muraro MA, Giampietro PG, Galli E. Soy formulas and non bovine milk. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89 (Suppl 1): 97–101.
22. McDonald A. Which formula in cow's milk protein intolerance? The dietitian's dilemma *Eur J of Clin Nutr*. 1995; 49: S56–S63.
23. Razafindrakoto O, Ravelomanana N, Rasolofo A. Goat's milk as a substitute for cow's milk in undernourished children: a randomized double-blind clinical trial. *Pediatrics*. 1994; 94: 65–69.
24. Al-Hreashy FA, Tamim HM, Al-Baz N, Al-Kharji NH, Al-Amer A, Al-Ajmi H, Eldemerdash AA. Patterns of breastfeeding practice during the first 6 months of life in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2008;29: 427–431
25. Zhao XX Milk production of Chinese Bactrian camel (*Camelus bactrianus*). Proceedings of the Workshop on Dromedaries and Camels, Milking Animals, Nouakchott Mauritania, October 24-26, 1994, pp. 101–105.
26. Al-Awadi FM, Srikumar TS. Trace elements and their distribution in protein fractions of camel milk in comparison to other commonly consumed milks. *J Dairy Res*. 2001; 68: 463–469.

27. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, et al. Cross reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: 997–1004.
28. Shabo Y, Barzel R, Margoulis M, Yagil R. Camel milk for food allergies in children. *Isr Med Assoc J*. 2005; 7: 796–798.
29. Docena G, Rozenfeld P, Fernandez R, Fossati CA. Evaluation of the residual antigenicity and allergenicity of cow's milk substitutes by in vitro tests. *Allergy*. 2002; 57: 83–91.
30. Pagliarini F, Solaroli G, Peri C. Chemical and physical characteristics mare's milk. *Ital J Food Sci*. 1993; 5: 323–332.
31. Solaroli G, Pagliarini E, Peri C. Composition and nutritional quality of mare's milk. *Ital J Food Sci*. 1993; 5: 3–10.
32. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 1031–1034.
33. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Soresi M, Balsamo V. Use of ass's milk in multiple food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992; 14:177–181.
34. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G. Intolerance to hydrolysed cow's milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30: 1597–1603.
35. Monti G, Bertino E, Muratore MC, Coscia A, Cresi F, Silvestro L, et al. Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 258–264.
36. Alessandri C, Mari A. Efficacy of donkey's milk in treating cow's milk allergic children: major concerns. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 625–626.
37. Katz Y, Goldberg MR, Zadik-Mnuhin G, Leshno M, Heyman E. Cross-sensitization between milk proteins: reactivity to a "kosher" epitope? *Isr Med Assoc J*. 2008; 10: 85–88.
38. Suutari TJ, Valkonen KH, Karttunen TJ, Ehn BM, Ekstrand B, Bengtsson U, et al. IgE cross reactivity between reindeer and bovine milk beta-lactoglobulins in cow's milk allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16: 296–302.

Sección 16: Consideraciones nutricionales en el tratamiento de la APLV

Resumen

En secciones previas se informó que el tratamiento dietético para el manejo a largo plazo de la APLV está cargado de riesgos nutricionales. En esta sección se reevalúan tales riesgos a través de los pocos estudios que abordan este problema clínico.

El mayor riesgo es el raquitismo como resultado de la manipulación dietética. Se encontró alteración del crecimiento en niños con APLV, posiblemente ligada a la eficiencia nutricional de la fórmula sustituta. Algunos aspectos nutricionales del uso de los hidrolizados de leche de vaca y (en menor grado) de la fórmula de soja en el primer semestre, se evaluaron en estudios de prevención donde el primero se asoció con un crecimiento normal. Se dispone de pocos datos sobre la fórmula de aminoácidos y no existen datos para los hidrolizados de arroz durante los primeros meses, pero su uso desde el segundo semestre en Adelante parece nutricionalmente justificado. A continuación se suministran tablas de composición de las fórmulas especiales.

La modulación dietética de los factores nutricionales a través de preparaciones pre, pro y simbióticas y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) representan una hipótesis de investigación novedosa y un desafío para nutricionistas y alergistas pediátricos. La modulación del sistema inmunitario usando alimentos funcionales es una hipótesis de investigación prometedora en un intento por inducir un ambiente de tolerancia inmunitaria. Algunos estudios sugieren un efecto positivo de las intervenciones probióticas sobre la dermatitis atópica, pero los meta análisis no pudieron confirmarlo. Otra área de potencial interés nutracéutico es el uso de remedios tradicionales de la fitoterapia China.

Introducción

El uso de tratamiento dietético para el manejo a largo plazo de la APLV está cargado con riesgos nutricionales. El crecimiento y los parámetros bioquímicos de los niños con APLV deben aproximarse al estándar de referencia. Desafortunadamente, muy pocos estudios abordan estos problemas clínicos. También existe interés en la modulación dietética de factores nutricionales a través del uso de preparaciones pre, pro y simbióticas y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) que representan una nueva hipótesis de investigación tanto para nutricionistas como para alergistas pediátricos.

Cumplimiento de las necesidades nutricionales

Se describieron niños con APLV con raquitismo por deficiencia de vitamina D como resultado de la manipulación dietética (1,2) y el equilibrio nutricional total de tales niños está en duda. Se encontró una alteración del crecimiento en niños con dermatitis atópica en los primeros años (3) y en niños con APLV a los 6 meses (4). Entre las causas de limitación del crecimiento, se investigó la eficiencia nutricional de las fórmulas de sustitución (5).

Las fórmulas destinadas a la nutrición de lactantes cuando no se dispone de leche humana, deben “lograra tanto una velocidad de crecimiento aceptable como un perfil proteico y de aminoácidos en sangre que se aproximen al estándar de referencia, presumiblemente en base a datos metabólicos de lactantes alimentados a pecho” (6). Desde hace tiempo se conocen las investigaciones sobre la aptitud nutricional de las fórmulas especiales usadas para el tratamiento de la APLV (7). Estudios previos indicaron menores valores del índice de masa corporal y mayores de nitrógeno ureico en sangre en lactantes alimentados con fórmula extensamente hidrolizada (eHF), presentando diferencias en la investigación de aminoácidos plasmáticos con mayor proporción de aminoácidos (AA) esenciales / AA totales en niños alimentados con fórmula de soja (FS) y eHF en comparación con lactantes de pecho. También se

informó una menor proporción de aminoácidos de cadena ramificada / AA esenciales (8). En forma más reciente, estudios clínicos investigaron el crecimiento en lactantes con APLV alimentados con diferentes fórmulas (eHF o FS), hasta los 48 meses de edad (9), sugiriendo que estas fórmulas garantizan una aptitud nutricional general. Se encontraron diferencias en el aumento de los índices de crecimiento estandarizados (peso por edad, altura por edad y calificación z de peso y altura) en lactantes con APLV, sugiriendo que los lactantes alimentados con productos hidrolizados (eHF, HRF) presentaron una tendencia hacia mayores incrementos en la calificación z de peso por edad que los niños alimentados con FS en el período de 6 a 12 meses de edad (10). No solamente la cantidad total, sino también la calidad de las proteínas parecen ser importantes tanto para el tratamiento sintomático como para el crecimiento. Así, el uso de leche de vaca o hidrolizados de arroz no se exploró durante los primeros meses, cuando el pecho o la leche de fórmula representan la única fuente de alimento (11); pero su uso desde el segundo semestre en adelante puede haber disminuido la respuesta inflamatoria local, afectando positivamente la absorción de nutrientes desde otros alimentos sólidos. Esto es solamente un ejemplo de los potenciales efectos complejos de la fórmula de sustitución sobre la nutrición de niños con APLV.

La Tabla 16-1 informa los parámetros nutricionales más relevantes que el pediatra debe evaluar en una fórmula individual cuando planifica una dieta especial para el tratamiento de la APLV. Los parámetros nutricionales de las fórmulas especiales actualmente disponibles en el mundo se informan en el catálogo que se encuentra en el sitio web de WAO.

Prebióticos, probióticos y simbióticos para el tratamiento de la APLV.

La modulación del sistema inmunitario usando alimentos funcionales es una hipótesis de investigación prometedora en un intento por inducir un ambiente de tolerancia inmunológica. El desvío de la respuesta inmunitaria hacia un fenotipo más polarizado $T_H1/Treg$ después del inicio de la APLV, permanece como una posibilidad clínica futura, cuando poseamos el conocimiento y el control sobre la desensibilización para inducir en última instancia la tolerancia oral. Aunque está ampliamente aceptado que la intervención debe comenzar lo antes posible en la vida, varios estudios demostraron que puede ser posible el tratamiento exitoso de la dermatitis atópica en niños mayores a los 2 años de edad sugiriendo que el sistema inmunitario es capaz de ser manipulado a través de alimentos funcionales más tardíamente en la niñez (12-14). En contraste, varios otros estudios y algunos meta análisis fracasaron en demostrar un efecto positivo de la intervención con un probiótico para la dermatitis atópica (15,16).

Actualmente, solo podemos concluir mediante la revisión de la evidencia, que “es necesario efectuar más RTC para dilucidar si los probióticos son útiles en el tratamiento de la DA” (17).

Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) para el tratamiento de la APLV

Los estudios clínicos enfocados sobre el efecto del ácido gama linolénico y de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga en pacientes que sufren de dermatitis atópica no colmaron las expectativas (18). Los ácidos grasos esenciales (EFA) promueven la renovación de la capa hidrolipídica protectora de la piel. Un metabolismo alterado de los EFA se asoció con la patogénesis de la dermatitis atópica (DA). Se encontraron niveles reducidos de ácido gama linolénico (18:3 n6) y de ácido di-homo gama linolénico (20:3 n6) en los fosfolípidos plasmáticos y en la membrana eritrocitaria de los pacientes con DA, avalando la hipótesis de una deficiencia en la actividad de la delta-6 desaturasa. La cadena 20:3 n6 es el precursor directo de la prostaglandina (PGE1) y probablemente compite con la PGE2, un potente mediador inflamatorio derivado del ácido araquidónico. Tanto la PGE1 como la PGE2 también pueden estar involucradas en mecanismos regulatorios más complejos mediados por células T. En este contexto, el tratamiento con ácido gama linolénico se intentó con éxito (19) pero también se ha puesto en duda (20). En forma más reciente, sobre la base de nuevos estudios con respecto a las posibles propiedades curativas de los suplementos de PUFA para la enfermedad alérgica (21), la cuestión se convirtió nuevamente en actual. Este panel es de la opinión que el uso de PUFA para el tratamiento de la APLV se podría intentar en algunos casos bien definidos pero existe la necesidad de mayores y más integrales datos (datos preclínicos para recomendación amplia).

Tabla 16-1. Parámetros nutricionales que el pediatra debe evaluar en una fórmula individual cuando planifica una dieta especial

Indicaciones de rótulo	Por ej. tratamiento de APLV en niños con síntomas gastrointestinales
Edad desde la cual se puede usar el producto	
Fuente de proteínas	Por ej. suero, caseína, soja, arroz
Procesamiento tecnológico de la fuente de proteínas	Hidrólisis, calentamiento
Fuente de carbohidratos	
Fuente de lípidos	
Formulación	Polvo o líquido
Proteínas	g/L
Aminoácidos (AA)	Alanina, arginina,... tirosina, valina
AA esenciales / AA totales	%
Peso molecular de péptidos (Daltons)/100 proteínas totales	<1000, 1000-2000, >10000
Aminoácidos libres/100 proteínas totales	
Carbohidratos	g/L
Glucosa, galactosa, fructosa	
Sacarosa, lactosa, maltosa	
Oligosacáridos	
Fructo oligosacáridos (FOS)	
Galacto oligosacáridos (GOS)	
Manan oligosacáridos (MOS)	
Inulina	
Maltodextrina	
Manosa	
Almidón	
Fibra dietética total	
Lípidos	mg/L
Grasas saturadas	
Grasas monoinsaturadas	
Grasas poliinsaturadas	
Triglicéridos de cadena media	
Ácidos grasos totales trans	
Ácido linolénico conjugado	
Ácido erúcico	
Ácidos grasos omega 3 totales	

Ácido alfa linolénico	
Ácido eicosatrienoico (ETE)	
Ácido eicosatetraenoico (ETA)	
Ácido eicosapentaenoico (EPA)	
Ácido docosapentaenoico (DPA)	
Ácido docosahexaenoico (DHA)	
Ácidos grasos omega 6 totales	
Ácido linolénico	
Ácido gama linolénico	
Ácido araquidónico	
Fosfolípidos totales	
Perfil de ácidos grasos	
Vitaminas	
A	UI/L
B1	mcg/L
B2	mcg/L
B3	mcg/L
B5	mcg/L
B6	mcg/L
B9	mcg/L
B12	mcg/L
C	mg/L
D	UI/L
E	UI/L
H	mcg/L
K	mcg/L
Colina	mg/L
Betaína	mcg/L
Otras vitaminas	
Minerales	
Calcio	mg/L
Fosforo	mg/L
Magnesio	mg/L
Hierro	mg/L
Zinc	mg/L
Cobre	mcg/L
Manganeso	mcg/L
Iodo	mcg/L

Selenio	mcg/L
Sodio	mg/L
Potasio	mg/L
Cloro	mg/L
Molibdeno	mcg/L
Cromo	mcg/L
Fluoruro	mcg/L
Otros minerales	
Nucleótidos	
Citidina 5 monofosfato	
Uridina 5 monofosfato	
Adenosina 5 monofosfato	
Guanosina 5 monofosfato	
Inosina 5 monofosfato	
Otros nutrientes	
Taurina	
Camitina	
Inositol	
Histidina	
Nutrientes funcionales	
Probióticos	Género, especie – UFC/g polvo
Lactoferrina	
Otros	
Información calórica	Kcalorias/L
De carbohidratos	%
De lípidos	%
De proteínas	%
De fibras	%
Osmolaridad	
Carga potencial de solutos renales	mOsm/L
Osmolalidad	mOsm/kg agua
Osmolaridad	mOsm/L

Fitoterapia china

Las medicinas complementarias y alternativas atrajeron el interés en el campo del tratamiento del asma alérgico. También se está acumulando evidencia científica Adicional para el tratamiento de la alergia alimentaria (22,23). Los estudios están en

estadio preclínico para el tratamiento de la alergia alimentaria con remedios fitoterápicos chinos (24-26). Se probaron dos fórmulas diferentes. La fórmula fitoterápica FA (FAHF)-1 y la FAHF-2 mezclan entre 9 y 11 hierbas diferentes. Tradicionalmente, estas hierbas se prescribían para las alteraciones gastrointestinales como la diarrea y vómitos y por lo tanto deberían ser efectivas en la alergia alimentaria. Se investigó la seguridad de estos compuestos en un estudio clínico de fase I en seres humanos (27).

Referencias de la Sección 16

1. Levy Y, Davidovits M. Nutritional rickets in children with cows' milk allergy: calcium deficiency or vitamin D deficiency? *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 553.
2. Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 566–569.
3. Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 169–172.
4. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulae in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 599–606.
5. 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.
6. Atkinson SA Feeding the normal term infant: human milk and formula. In: Sinclair JC, Bracken MB eds. *Effective Care of the Newborn Infant.* Oxford: Oxford University Press; 1992:79–92.
7. Giovannini M, Fiocchi A, Agostoni C, Riva E Nutrition in infancy and childhood. In: Wuthrich B, Ortolani C eds. *Highlights in Food Allergy – Monogr Allergy 32,* Basel:Karger, 1996;25–29.
8. Giovannini M, Agostoni C, Fiocchi A, Bellu R, Trojan S, Riva E. Antigen-reduced infant formulae versus human milk: growth and metabolic parameters in the first 6 months of life. *J Am Coll Nutr.* 1994; 13:357–363.
9. Seppo L, Korpela R, Lonnerdal B. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolyzed whey formula. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 140–145.
10. Agostoni C, Grandi F, Scaglioni S, Gianni ML, Torcoletti M, et al. Growth pattern of breastfed and nonbreastfed infants with atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatrics.* 2000; 106: 73.
11. Vandenplas Y, Hauser B, Blecker U. The nutritional value of a whey hydrolysate formula compared with a whey-predominant formula in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993; 17: 92–96.
12. Isolauri E, Arvola T, Su"tas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1604–1610.
13. Rosenfeldt V. Effect of prebiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 389–395.
14. Passeron T. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy.* 2006; 61: 431–437.
15. Sistik D. Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 629–633.
16. Brouwer ML. No effects of probiotics on atopic dermatitis syndrome in infancy: a randomized placebocontrolled trial. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 899–906.

17. Betis GI, Papadavid E, Falagas ME. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9: 93–103.
18. Horrobin DF. Fatty acid metabolism in health and disease: the role of delta-6 desaturase. *Am J Clin Nutr.* 1993; 52: 732S–735S.
19. Wright S, Burton JL. Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema. *Lancet.* 1982; 2: 1120–1122.
20. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet.* 1993; 341: 1557–1560.
21. Calder PC. Fatty acids and lymphocyte functions. *Br J Nutr.* 2002; 47 (Suppl 2): S60–S61.
22. Li XM, Brown L. Efficacy and mechanisms of action of traditional Chinese medicines for treating asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 297–306.
23. Li XM. Traditional Chinese herbal remedies for asthma and food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 25–31.
24. Li XM. Food Allergy Herbal Formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 639–646.
25. Srivastava KD, Kattan JD, Zou ZM, Li JH, Zhang L, et al. The Chinese herbal medicine formula FAHF-2 completely blocks anaphylactic reactions in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 171–178.
26. Qu C. Induction of tolerance after establishment of peanut allergy by the food allergy herbal formula-2 is associated with up-regulation of interferon-gamma. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 846–855.
27. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7: 264–268.

Sección 17: Elección de la fórmula de sustitución Adecuada en diferentes presentaciones

No se dispone de recomendaciones DRACMA sobre la elección más Adecuada de la fórmula de sustitución para lactantes de pecho (7.1 – 7.5) pues son todas condicionales, es decir se deben interpretar con especial atención a las preferencias del paciente, circunstancias clínicas individuales y costo. No es posible para ningún lineamiento tomar en consideración todas las circunstancias clínicas individuales, con frecuencia imperiosas o características de los pacientes, debido a que las recomendaciones en los lineamientos son para pacientes típicos. El panel de recomendación DRACMA efectúa las recomendaciones para el uso de fórmulas de sustitución específicamente para pacientes con APLV mediada por IgE. Sin embargo, la elección de la fórmula puede ser diferente en pacientes con APLV no mediada por IgE o en pacientes con otras presentaciones específicas tal como esofagitis alérgica eosinofílica o síndrome de enterocolitis inducido por proteínas (FPIES). El uso de fórmulas en pacientes con estas afecciones se abordará en futuras actualizaciones de los lineamientos DRACMA.

Tabla 17-1. Guía de referencia de las recomendaciones

Presentación clínica	Posibles opciones (véase recomendaciones 7.1 – 7.5)		
Anafilaxia	AAF+	eHF#§	FS
Urticaria aguda o angioedema	eHF§□	AAF^/FS°	
Dermatitis atópica	eHF§□	AAF^/FS°	
Alergia GI inmediata	eHF§□	AAF^/FS°	
Esofagitis alérgica eosinofílica	AAF		
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	eHFμ□	AAF	
Enteropatía inducida por proteínas de leche de vaca	eHF§□	AAF	
Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES)	eHF*	AAF	
Gastroenteritis y proctocolitis inducida por proteínas de LV	eHF□	AAF	
Irritabilidad severa (cólicos)	eHF□	AAF	
Constipación	eHF□	AAF	Leche de burra☼
Enfermedad crónica pulmonar inducida por leche (Síndrome de Heiner)**	AAF^	eHF	FS

En este contexto, la Tabla 17-1 lista una guía de referencia rápida para las recomendaciones.

Sección 18: Recomendaciones GRADE sobre inmunoterapia para la APLV

¿Se debe usar la inmunoterapia oral en pacientes con alergia a la leche de vaca?

Población: pacientes con alergia a la leche de vaca (APLV).

Intervención: inmunoterapia (inducción de tolerancia oral específica) y dieta de eliminación.

Comparación: asistencia habitual y dieta de eliminación.

Parámetros, inmunoterapia oral

Síntomas severos de APLV (edema laríngeo severo, asma severo, anafilaxia)	8
Reacción alérgica a las proteínas de leche de vaca durante inmunoterapia	7
Duración de la APLV	7
Síntomas crónicos (dermatitis atópica)	7
Calidad de vida de un paciente	7
Síntomas moderados de APLV (edema laríngeo leve, asma leve)	6
Calidad de vida de los cuidadores	6
Utilización de recursos (costos, visitas al hospital, disponibilidad de personal capacitado, disponibilidad de equipo de resucitación)	6
Síntomas leves de APLV (eritema, urticaria, angioedema, prurito, vómitos, diarrea, rinitis, conjuntivitis)	4

Resumen de los hallazgos

No encontramos ninguna revisión sistemática de inmunoterapia para APLV. Encontramos 3 estudios randomizados (1-3) y 3 estudios observacionales (4-6) que examinaron la inducción de tolerancia específica a la leche de vaca en niños con alergia a la misma.

Dos estudios randomizados (1,3) que incluyeron niños (media de edad 9 años; rango 5-17) con APLV confirmada con una prueba de provocación alimentaria ciega controlada con placebo. Un estudio usó inmunoterapia oral con leche entera durante 12 meses en niños con antecedentes de al menos 1 reacción alérgica severa y niveles de IgE específicos contra la leche, mayores a 85 kUA/L (evaluados con Phadia CAP System FEIA) que no podían tolerar más de 0,8 ml de leche durante la prueba de provocación oral (1). El otro estudio usó una preparación de leche en polvo deshidratada sin grasa, durante 6 meses, en niños con antecedentes de alergia a la leche mediada por IgE (sin antecedentes de anafilaxia que requirió hospitalización, intubación o asma severo), una testificación cutánea (SPT) con resultado positivo al extracto de leche o niveles de IgE específicos contra la leche mayores a 0,35 kU/L (evaluados con Phadia CAP System FEIA) que no podían tolerar más de 75 ml de leche durante la prueba de provocación (3). Nosotros utilizamos la información de estos estudios para preparar los resúmenes de evidencia para la inmunoterapia en pacientes con APLV.

Un tercer estudio incluyó niños de 2,2 años de edad (rango 1 – 6,5) en quienes el 90% presentaban dermatitis atópica y podían tolerar al menos 60 ml de leche; el diagnóstico se estableció en base a los resultados de una prueba de provocación alimentaria, SPT o determinación de IgE sérica específica contra la leche (2). Nosotros no combinamos los resultados de este estudio con los resultados de los otros 2 estudios debido a que el diagnóstico de APLV en los niños incluidos era incierto.

Tres estudios observacionales informados por el mismo grupo de investigadores usaron inmunoterapia con leche oral en niños entre 3 y 14 años de edad con APLV confirmada por una prueba de provocación alimentaria ciega controlada con placebo (4-6). Ningún estudio midió la calidad de vida de los niños o sus padres.

Beneficios

Dos estudios randomizados demostraron que la probabilidad de tolerar al menos 150 ml de leche y comer cualquier producto lácteo o que contenga leche fue 17 veces mayor (IC 95% 2,4 – 123,2) en niños que recibieron inmunoterapia en comparación con placebo o sin inmunoterapia (1,3). La probabilidad de lograr tolerancia parcial (ser

capaz de tolerar entre 5 y 150 ml de leche) también fue mayor con inmunoterapia (beneficio relativo: 20,7; IC 95% 2,9 – 147,0). Estos efectos fueron similares en los estudios observacionales (el beneficio relativo de lograr tolerancia completa fue de 8,7; IC 95%: 1,9 – 40,6) (4-6).

Un estudio en niños con dermatitis atópica que inicialmente fueron capaces de tolerar hasta 60 ml de leche, mostraron un efecto muy modesto de la inmunoterapia (beneficio relativo de lograr tolerancia completa: 1,44; IC 95%: 0,98 – 2,11) (2).

Inconvenientes

Los síntomas locales fueron los efectos Adversos más habituales de la inmunoterapia que ocurrieron durante la Administración del 16% de las dosis (tasa de incidencia: 4,5; IC 95% 3,9 – 5,2). El prurito en los labios y/o boca fue más de 800 veces más frecuente en niños que recibieron inmunoterapia que en niños que no la recibieron (tasa de incidencia: 880,1; IC 95% 54,6 – 14185,8). Otros efectos Adversos fueron también más frecuentes en niños que recibieron inmunoterapia incluyendo los siguientes: urticaria perioral (tasa de incidencia: 9,9; IC 95%: 4,3–22,9), eritema generalizado o urticaria (tasa de incidencia: 16,8; IC 95%: 4,5–63,4), dolor abdominal y/o vómitos (tasa de incidencia: 25,8; IC 95%: 5,9–113,3), rinoconjuntivitis (tasa de incidencia: 15,5; IC 95%: 3,7–64,7), laringoespasma leve (tasa de incidencia: 40,9; IC 95%: 2,5–671,8), broncoespasmo leve (tasa de incidencia: 11,0; IC 95%: 0,97–124,0), necesidad de glucocorticoesteroides orales (tasa de incidencia: 50,9; IC 95%: 7,0–368,7), necesidad de nebulización con epinefrina (tasa de incidencia: 62,8; IC 95%: 3,8–1032,8), y necesidad de epinefrina intramuscular (tasa de incidencia: 6,4; IC 95%: 1,2–34,1).

Las reacciones severas ocurrieron en forma infrecuente; sin embargo, luego de desarrollarla, podía ser un problema serio pues podía ocurrir en el domicilio. La inmunoterapia con APLV requiere una Adhesión a largo plazo y un compromiso significativo de la familia del niños, disponibilidad de asistencia médica las 24 horas del día y recursos para tratar efectos Adversos en forma inmediata.

Otras consideraciones

El mecanismo inmunológico de la inmunoterapia para la APLV es desconocido. No se estableció si es una verdadera tolerancia a la inducción con efecto de larga duración sobre la producción de IgE o una desensibilización con una reducción temporal de los niveles de IgE específica contra la leche (similar a la tolerancia a antibióticos o aspirina). Son necesarias las observaciones a largo plazo para dilucidar esto y estimar la seguridad de la inmunoterapia para la APLV.

Conclusiones

El beneficio clínico neto de la inmunoterapia oral para la APLV es muy incierto. El potencial de un gran beneficio parece contrarrestarse por las reacciones Adversas serias y frecuentes. Existe la necesidad de estudios clínicos con un diseño riguroso y en forma randomizada sobre inmunoterapia en niños y Adultos con alergia a la leche de vaca que midan e informen Adecuadamente (7,8) los parámetros importantes para el pacientes y los efectos Adversos. La continuación de la investigación, si se efectúa, tendrá un importante impacto sobre esta recomendación.

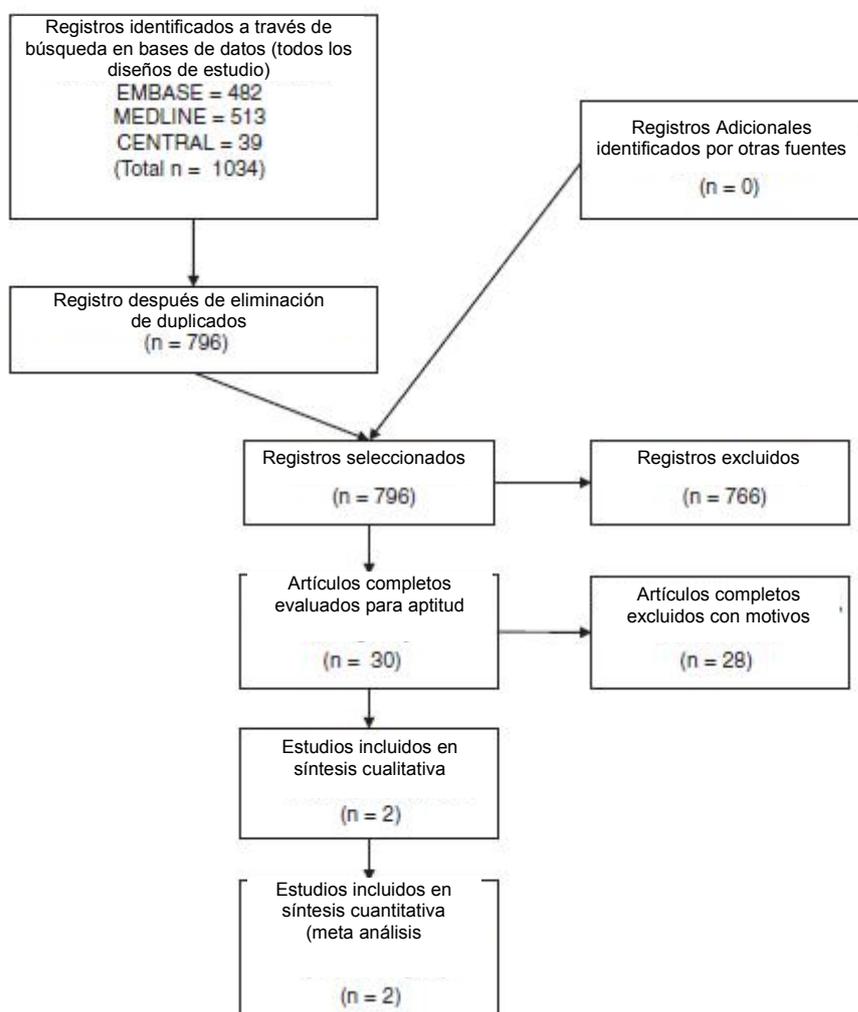


Fig. 18. Diagrama PRISMA, inmunoterapia. ¿Se debe usar la inmunoterapia en pacientes con alergia a la leche de vaca?

Recomendación clínica

En pacientes con APLV mediada por IgE, recomendamos que los clínicos no Administren inmunoterapia oral con leche de vaca, excepto que se efectúe en el contexto de una investigación clínica formal (recomendación vehemente / evidencia de muy baja calidad).

Valores y preferencias subyacentes. Esta recomendación tiene un valor relativamente alto para evitar efectos Adversos serios de la inmunoterapia oral, y un valor relativamente bajo sobre el aumento de la posibilidad de desensibilización a la leche.

Referencias de la Sección 18

1. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:343–347.
2. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, Cuny JM, Frentz P, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007; 39:12–19.
3. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1154–1160.
4. Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del NM, Pollastrini E, et al. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2002; 15: 53–58.
5. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De PT, et al. Oral specific desensitization in foodallergic children. *Digestive Diseases Sci.* 2007; 52: 1662– 1672.
6. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-Gastroenterol.* 1998; 45: 52–58.
7. Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 364–367.
8. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141:781–788.

Sección 19: Necesidades insatisfechas, recomendaciones para la investigación, implementación del DRACMA

En opinión de este panel, la investigación de nuevas fórmulas y herramientas diagnósticas está entrando en una nueva fase con el Advenimiento de iniciativas para promover el crecimiento de la investigación traslacional acercando al pediatra y

médico promedio los beneficios de diez años de investigación en APLV, como se resume en el presente documento. Sin embargo, mucho trabajo permanece pendiente y muchas estrategias interdisciplinarias aguardan la exploración de un campo internacional emergente en medicina de alergia. Esta sección ofrece un resumen de algunas cuestiones relevantes para futuro debate. Este panel considera que las siguientes son áreas importantes para el desarrollo de la investigación en APLV.

Epidemiología

- Una evaluación de la prevalencia sintomática, por diagnóstico clínico y auto informado de la APLV y su tendencia a través del tiempo en todo el mundo, reproducible en el tiempo, similar al Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Niñez (ISAAC)¹
- Más estudios sobre la prevalencia de la APLV auto informada (relevante para la industria alimentaria, nivel de asistencia terciaria y otros interesados) versus APLV confirmada por provocación (relevante para los pacientes y médicos).
- Estudios sobre la prevalencia de la APLV confirmada por provocación en el sudeste de Europa, EEUU, Medio Oriente, regiones asiática, africana y australiana en base a métodos de provocación compartidos. Estos estudios deben tratar de clarificar la tendencia geográfica de la APLV.
- Estudios de cohortes de nacimiento efectuadas en el exterior del contexto europeo.
- Estudios que expresamente aborden la prevalencia de la APLV no mediada por IgE en base a procedimientos de provocación compartidos.
- Estudios transversales o de cohortes de nacimiento repetidos para clarificar la tendencia en el tiempo de la APLV.
- Estudios sobre la prevalencia de la APLV en la adultez.

Genética

- Agrupación familiar de alergias alimentarias y respiratorias que sugieran una base genética de la enfermedad
- El estudio genético específico de la APLV permanece como terreno desconocido.
- Los genotipos de la enfermedad son aún desconocidos.
- La prevalencia de genes de susceptibilidad y su distribución a través de varias poblaciones permanece sin especificar.
- Aún el impacto clínico de los antecedentes familiares no está explorado.

- La base genética de la variabilidad en las respuestas individuales a la LV sería un avance importante.

Alergenos

- Valor diagnóstico y pronóstico del “priming” a cada alergeno de la LV (principalmente *Bos d 4*, *Bos d 5*, *Bos d 6* y *Bos d 7*).
- Patrones de “priming” versus epítopes únicas y su valor diagnóstico y pronóstico.

Mecanismos

- Desarrollo de modelos animales de APLV
- Inmunología básica de la respuesta inmunitaria innata y Adaptativa a los alergenos de LV ingeridos.
- En el contexto de la APLV, permanece por ser investigada toda el área de CD4+, CD25+ y células regulatorias T.
- Permanece por ser investigado si CD4+, CD25+, Foxp3+ y las células regulatorias T pueden ser aprovechadas para inmunoterapia.
- Papel de la exposición a los alergenos de la LV en el desarrollo de la alergia.
- Papel de la exposición a los alergenos de la LV en el desarrollo de tolerancia.

Presentaciones clínicas

- Identificación del perfil de pacientes (fenotipos de la enfermedad) en la APLV.
- APLV en la adultez.
- Estudios sobre la calidad de Vida en niños con APLV.
- Comorbilidades en APLV y enfermedades relacionadas.
- Papel/impacto/interacciones de las enfermedades relacionadas tal como cólico infantil, enfermedad por reflujo gastroesofágico, constipación, etc.
- Papel/impacto/interacciones en otras afecciones inflamatorias tal como enfermedad inflamatoria intestinal.

Diagnóstico

- Precisión de la prueba del parche atópico en la APLV no mediada por IgE.
- Proteómica (diagnóstico resuelto por componentes y tecnología de microensayo) y su valor en la APLV.
- Marcadores diagnósticos para la APLV no mediada por IgE.
- Estudios comparativos entre diferentes protocolos de provocación.

- Evaluación de las consecuencias económicas de una provocación positiva o negativa.
- Estudios sobre los riesgos de la provocación diagnóstica en el consultorio.
- Estudios de los umbrales de desencadenamiento para alérgenos de la leche de vaca.

Historia natural

- Evaluación prospectiva de la tolerancia a la leche de vaca a través de procedimientos periódicos de provocación oral
- Historia natural de la APLV no mediada por IgE.
- Historia natural de los diferentes fenotipos de la APLV, incorporando los factores de riesgo de mayor duración de la enfermedad.

Fórmulas

- Estudios comparativos de la fórmula extensamente hidrolizada versus fórmula de soja o hidrolizada de arroz.
- Estudios comparativos entre la fórmula de soja e hidrolizada de arroz.
- Estudios sobre la fórmula de aminoácidos.
- Estudios sobre los hidrolizados extensivos.
- Estudios comparativos entre la fórmula basada en aminoácidos versus la fórmula de soja o la hidrolizada de arroz.
- Hidrolizado de arroz en APLV no mediada por IgE.
- Estudios sobre el crecimiento y los índices nutricionales en lactantes menores a 6 meses de edad alimentados con fórmula basada en vegetales.
- Estudios comparativos de la palatabilidad y aceptabilidad de varias fórmulas en lactantes y niños con APLV.
- Estudios de las leches de otros animales.
- Análisis proteómico detallado: conocimiento de su hipoalergenicidad.
- Impacto del régimen dietético sobre la duración de la APLV.
- Estudios epidemiológicos y clínicos sobre el cumplimiento del asesoramiento dietético.

Inducción de tolerancia

- Estrategias para inducir el desarrollo de tolerancia en niños con APLV.
- Identificación de los fenotipos de la APLV con alta probabilidad de respuesta a la Inmunoterapia Oral y Sublingual.

- Suplemento con probióticos para el tratamiento de la APLV.
- Inmunoterapia (tratamiento con anticuerpos contra IgE) para la APLV.

Recomendación de la implementación de los Lineamientos DRACMA: Actualización periódica del DRACMA

Se debe prestar especial atención a la superación de las barreras para la implementación de los programas de manejo de la APLV en los países en desarrollo, donde los recursos son limitados.

1. Publicación DRACMA: *WAO Journal*, Abril de 2010
2. Actas de la Reunión de Milán: JACI 2010
3. Módulos educativos GLORIA
4. Respaldo y búsqueda de colaboración de las sociedades mundiales de alergia
5. Respaldo y búsqueda de colaboración de sociedades mundiales similares
6. Simposios DRACMA durante reuniones de sociedades de nutrición y alergia
7. Participación de las organizaciones de pacientes
8. Creación de un comité internacional para diseminación y actualización

Referencias de la Sección 19

1. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733–743.

Agradecimientos

El Comité Especial WAO sobre Alergia Alimentaria está sustentado por becas educativas irrestrictas de varias obras de beneficencia y compañías representativas de la industria alimenticia: Danone, Heinz, Ordesa, Nestle Nutrition, Dicofarm e Invest for Children.

El contenido de los lineamientos se desarrolló en forma independiente, y la evaluación GRADE de los lineamientos se efectuó independientemente en la Universidad MAPLVster en Hamilton, Ontario, Canadá, bajo la asistencia de Holger Schuünemann, Jan Brozek, Enrico Compalati, Luigi Terracciano, Julia Kreis, Jonathan Hsu y Nancy Santess.

Conflictos de interés

A. Fiocchi participó en comités de asesoramiento para Ordesa España y Phadia Suecia. También recibió becas de investigación y traslados de Heinz Baby Food. A.

von Berg recibió apoyo de Nestlé y honorarios de relator de Nestlé, Mead Johnson y SHS.

K. Beyer recibió becas de investigación de Phadia y Danone y becas de traslado de Nestlé, Nutricia, SHS, Phadia, HAL, Stallergenes, CSL Behring y GlaxoSmithKline.

C.M. Bozzola recibió honorarios de consultor de SHS Argentina.

J. Bradisher es miembro de McDonalds' Food Safety Council y recibió honorarios de traslado de McDonalds.

R. Heine recibió honorarios de consultor/presentador de Nutricia Australia, Nutricia New Zealand, Nestlé Nutrition Institute Oceania, Heinz Australia y Wyeth Australia, más apoyo para traslados de Nutricia Australia y Nestlé Nutrition Institute.

G. Lack recibió honorarios como consultor de Novartis, Danone y DBV Technologies, y apoyo para investigación de ALK Abello, Phadia, Novartis, Danone y Nutricia.

H.A.Sampson recibió honorarios por consultor de Allertein Therapeutics LLC y Schering Plough, y apoyo para investigación de Phadia. Trabaja en el panel de Expertos del Instituto Nacional de Salud NIAID para la redacción de los Lineamientos para el Diagnóstico y Manejo de Alergias Alimentarias. También es ex presidente de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, que es una de las organizaciones patrocinadoras de estos lineamientos. Puede ser llamado para debatir y defender los lineamientos luego de la aceptación final y liberación de la misma.

H. Schunemann, S.L. Bahna, J. Brozek, E. Compalati, M. Ebisawa, M.A. Guzman, H. Li, P.K. Keith, M. Landi, A. Martelli, F. Rancé, A.T. Stein, L. Terracciano y S. Vieths no tienen conflictos potenciales de interés que declarar.

Apéndice 1. ALERGIA A LA LECHE VACUNA ALGORITMOS DE BÚSQUEDA EN LA LITERATURA

Búsquedas electrónicas

Se investigó en las siguientes bases de datos electrónicas:

- NCBI PubMed (1999 en adelante);
- EMBASE (1999 en Adelante);
- UKCRN (the UK Clinical Research Network Portfolio Database);
- WHO ICTRP (the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform);
- mRCT (the *meta*Register of Controlled Trials);
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials;
- ISI Web of Science;
- Google Scholar.

Estrategia de búsqueda

- Las búsquedas se realizaron de enero de 1999 a julio de 2008.
- Se verificaron las referencias y se proporcionaron copias en .pdf.
- Restricciones: Seres humanos, Idioma inglés, edad [ver Sección 3 _Epidemiología de APLV para más detalles]. No se aplicaron restricciones a las publicaciones.
- Se solicitó a los panelistas que aplicaran su experiencia clínica para compilar una lista preliminar de artículos Adecuados para el tema dentro de su ámbito de experiencia.

Epidemiología de APLV

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	LIMITACIONES
Alergia a la leche vacuna	0-18
Alergia a la proteína de la leche vacuna	infancia bebés*
Hipersensibilidad a la leche vacuna	Edad pre-escolar* escolar
Hipersensibilidad a la proteína de la leche	Adolescentes Adultos jóvenes

vacuna

Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*

Adultos ancianos

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar

Alergia a la leche vacuna	Y	Prevalencia; incidencia; epidemiología; encuesta
Alergia a la proteína de la leche vacuna		Factor de riesgo; impacto social; carga
Hipersensibilidad a la leche vacuna		Calidad de vida relacionada con la salud; Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna		Percepción; percepción parental; consumidor*; alérgeno oculto
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*		Hospitalización; duración de la estancia; ambulatorio*; visitas médicas [Anafilaxia; Adrenalina; epinefrina] Y ["ambiente escolar O "ambiente laboral]

Alérgenos de la leche vacuna

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	Términos ingresados sucesivamente en Posición 1
1. Alergia a la leche vacuna.mp.	• a-lactoalbúmina
2. Alergia a la proteína de la leche vacuna.mp.	• alfa-lactoalbúmina
3. Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna\$.mp.	• β-lactoglobulina
4. Hipersensibilidad a la leche vacuna\$.mp.	• beta-lactoglobulina
5. Reacción mediada por IgE\$.mp.	• lisozima tipo c*
6. reacción anafiláctica\$.mp.	• albúmina sérica*
7. choque anafiláctico\$.mp.	• P02769
8. síndrome anafiláctico\$.mp.	• albúmina sérica bovina
9. reacción anafilactoide\$.mp.	• P00711 1HFZ
10. choque anafilactoide\$.mp.	• lactoalbúmina bovina
11. síndrome anafilactoide\$.mp.	• P04421

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	Términos ingresados sucesivamente en Posición 1
12. reacción alérgica sistémica aguda\$.mp.	<ul style="list-style-type: none"> • lisozima bovina
13. anafilaxia idiopática.mp.	<ul style="list-style-type: none"> • lipocalina*
14. anafilaxia sistémica.mp.	<ul style="list-style-type: none"> • P02754 1BEB
15. o/1-14	<ul style="list-style-type: none"> • Lactoglobulina bovina • P18902 1ERB • proteína de unión a retinol plasmática bovina* • Q28133 1BJ7 • S1- caseína • alfa S1-caseína • S2-caseína • alfa S2-caseína • -caseína • beta-caseína • -caseína • kappa-caseína • -caseína • gamma-caseína • alérgeno bovino* • Bos d 1 • Bos d 2 • Bos d 3 • Bos d 4 • Bos d 5 • Bos d 6 • Q95182 1EW3 • alérgeno equino • Equ c 1 • P02769 • albúmina sérica bovina • umbral* • biología estructural

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	Términos ingresados sucesivamente en Posición 1
	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo# • anticuerpo IgE# • anticuerpo IgA# • anticuerpo IgM# • Bioinformática* • caracterización • reactividad cruzada • epítope* • epítope de células B* • epítope de células T* • plegamiento de proteínas

Mecanismos inmunológicos de APLV

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar		
Alergia a la leche vacuna	Y	Reacción inmunológica*; mecanismo inmunológico; inmunidad Adaptativa; reacción mediada por IgE a la leche vacuna*; reacción inmediata*; reacción retardada*; reacción bifásica*; inflamación; neutrofilia; anticuerpo IgE específico; anticuerpo IgA específico; factor alfa de necrosis tumoral; “priming” a la ([proteína] leche vacuna).
Alergia a la proteína de la leche vacuna		
Hipersensibilidad a la leche vacuna		
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna		
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*		

Historia clínica y síntomas de APLV

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar

Alergia a la leche vacuna	Y	Espectro, dermatitis atópica,
Alergia a la proteína de la leche vacuna		dermatitis atópica, síndrome de eccema atópico y dermatitis,
Hipersensibilidad a la leche vacuna		reacción eritematosa *, urticaria,
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna		prurito, #edema labial; asma, sibilancias, tos, angioedema,
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*		ronquera, laringoespasma, #edema oro-faríngeo; anafilaxia, reacción anafilactoide *; enteropatía, enfermedad celíaca, fibrosis quística, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de colon irritable, estreñimiento, cólicos, vómitos, dolor abdominal, distensión, diarr#ea; síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales, síndrome de alergia oral, retraso en el desarrollo, retraso en el crecimiento , irritabilidad, llanto; autismo.

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar

Alérgeno de leche vacuna	Y	1. ANAFILAXIA/
Proteína de leche vacuna		1. reacción anafiláctica\$.mp. 2. choque anafiláctico\$.mp. 3. síndrome anafiláctico\$.mp. 4. reacción anafilactoide\$.mp. 5. choque anafilactoide\$.mp. 6. síndrome anafilactoide\$.mp. 7. reacción alérgica sistémica aguda\$.mp. 8. anafilaxia idiopática.mp. 9. anafilaxia sistémica.mp.

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	Y	O	O
--	---	---	---

Alergia a la leche vacuna	síntoma*	presentación	fenotipo
Alergia a la proteína de la leche vacuna			
Hipersensibilidad a la leche vacuna			
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna			
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*			

Dieta de eliminación en el estudio de diagnóstico de alergia a la leche vacuna

Búsqueda en la literatura

Anafilaxia
Síndrome de alergia oral
Asma
Rinitis
Urticaria y/o angioedema
Dermatitis atópica
Reflujo gastroesofágico
Estenosis pilórica
Esofagitis eosinofílica
Enteropatía
Estreñimiento
Cólicos
Gastroenteritis y/o proctocolitis inducida por proteína alimentaria
Síndrome de Heiner

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar ←

Alergia a la leche vacuna	Y	Alergia a la leche vacuna
Alergia a la proteína de la leche vacuna		Alergia a la proteína de la leche vacuna
Hipersensibilidad a la leche vacuna		Hipersensibilidad a la leche vacuna
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna		Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna

Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*	Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*		
NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	Y	O	O
Alergia a la leche vacuna	Historial	Presentación clínica	Examen clínico
Alergia a la proteína de la leche vacuna			
Hipersensibilidad a la leche vacuna			
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna			
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*			
NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	Y	O	O
Alergia a la leche vacuna			
Alergia a la proteína de la leche vacuna			
Hipersensibilidad a la leche vacuna			Prueba con alimento fresco
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna	Prueba de (punción cutánea) [§]	Dieta de eliminación	(punción cutánea) [§]
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*			
NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar	Y	O	O
Alergia a la leche vacuna	Título de anticuerpo	Dieta de eliminación	Nivel de anticuerpo
Alergia a la proteína de la leche vacuna	inmunoglobulina E específico [§]		inmunoglobulina E específico*
Hipersensibilidad a la leche vacuna			
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna			
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*			

Procedimientos de provocación con alimentos por vía oral

NCBI PubMed; ISI Web of Science; Google Scholar ←

Alergia a la leche vacuna	Y	Alergia a la leche vacuna
Alergia a la proteína de la leche vacuna		Alergia a la proteína de la leche vacuna
Hipersensibilidad a la leche vacuna		Hipersensibilidad a la leche vacuna
Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna		Hipersensibilidad a la proteína de la leche vacuna
Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*		Reacción a la leche vacuna mediada por IgE*

INDICACIÓN

- Diagnóstico de alergia a la leche vacuna
- provocación con alimentos doble ciego, controlado con placebo
- Titulación del punto final de SPT

• Dieta de eliminación

DOSIFICACIÓN

- Dosis inicial
- Tiempo entre etapas
- Dilución
- Dosis umbral
- Titulación
- Concentración
- Gotas

INTERVENCIÓN

- Cronograma
 - Esquema
 - Protocolo
 - Información para el paciente
 - Información para los padres
 - Revisión de Comité de Ética
 - ((único\$ o doble\$ o triple\$ o triple\$) adj25 (ciego\$ o enmascarado\$)).ti,ab.
-

- placebos.sh.
 - placebo\$.ti,ab.
 - aleatorio\$.ti,ab.
 - diseño de la investigación.sh.
 - estudio comparativo.sh.
 - estudios de evaluación exp/
 - estudios de seguimiento.sh.
 - estudios prospectivos.sh.
 - (control\$ o prospectiv\$ o voluntario\$).ti,ab.
-

¿Cuándo pueden eliminarse de la dieta las proteínas de la leche sin sustituir la leche vacuna?

1. fórmula a base de leche vacuna
2. ensayo controlado aleatorizado.pt.
3. ensayo clínico controlado.pt.
4. ensayos abiertos.sh.
5. asignación aleatoria.sh.
6. método de doble ciego.sh.
7. método de simple ciego.sh.
8. o/1-7
9. (SERES HUMANOS no ANIMALES).sh.

Se ingresaron los siguientes argumentos de búsqueda en posición 1 o en búsquedas sucesivas:

DIETA DE ELIMINACIÓN

FÓRMULA A BASE DE LECHE VACUNA

FÓRMULA A BASE DE LECHE VACUNA HIDROLIZADA

FÓRMULA DE HIDROLIZADO DE SUERO

FÓRMULA DE HIDROLIZADO DE CASEÍNA

FÓRMULA DE AMINOÁCIDOS

LECHE DE CAMELLA

LECHES DE YEGUA

LECHE DE BURRA

LECHE DE CABRA

LECHE DE OVEJA

FÓRMULA A BASE DE SOJA

FÓRMULA DE HIDROLIZADO DE ARROZ

Sintaxis booleana empleada en la búsqueda para la literatura de apoyo utilizada en las secciones de narración

Nota: términos de MeSH limitados a búsquedas de bases de datos que apoyan este formato de enlace.

Palabras clave: prevalencia, alergia a la leche vacuna, niños [N = 120]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés, 0-18 años.

((“epidemiología”[Subtítulo] O “epidemiología”[Todos los campos] O “prevalencia”[Todos los campos] O “prevalencia”[Términos MeSH]) Y vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“bebé”[Términos MeSH] O “niño”[Términos MeSH] O “Adolescente”[Términos MeSH]) Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: prevalencia, alergia a la leche vacuna, Adultos [N = 15]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés, Adultos

((“epidemiología”[Subtítulo] O “epidemiología”[Todos los campos] O “prevalencia”[Todos los campos] O “prevalencia”[Términos MeSH]) Y vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“Adulto”[Términos MeSH] O “Adulto”[Todos los campos] O “Adultos”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“bebé”[Términos MeSH] O “niño”[Términos MeSH] O “Adolescente”[Términos MeSH]) Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, espectro, síntomas [N = 11]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“Espectro”[Revista] O “espectro”[Todos los campos]) O “síntomas”[Todos los campos] O “síntomas”[Términos MeSH] O “síntomas”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, diagnóstico [N = 392]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“diagnóstico”[Subtítulo] O “diagnóstico”[Todos los campos] O “diagnóstico”[Términos MeSH])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, técnicas y procedimientos de laboratorio [N = 115]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“cutánea”[Términos MeSH] O “cutánea”[Todos los campos]) Y punción[Todos los

campos] Y (“técnicas y procedimientos de laboratorio”[Términos MeSH] O (“laboratorio”[Todos los campos] Y “técnicas”[Todos los campos] Y “procedimientos”[Todos los campos]) O “técnicas y procedimientos de laboratorio”[Todos los campos] O “pruebas”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, “prueba de punción cutánea” [N = 57]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos])) Y “prueba de punción cutánea”[Todos los campos] Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, “prueba de parche en atopia” [N = 57]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos])) Y “prueba de parche en atopia”[Todos los campos] Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, “microarreglo” [N = 4]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos])) Y “microarreglo”[Todos los campos] Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, “historia natural” [N = 18]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“historia natural”[Términos MeSH] O (“natural”[Todos los campos] Y “historia”[Todos los campos]) O “historia natural”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, prognosis [N = 45]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“prognosis”[Términos MeSH] O “prognosis”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, etiología [N = 515]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“etiología”[Subtítulo] O “etiología”[Todos los campos] O “causalidad”[Términos MeSH] O “causalidad”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, factores de riesgo [N = 50]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos])) Y “factores de riesgo”[Todos los campos] Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, anafilaxia [N = 33]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“anafilaxia”[Términos MeSH] O “anafilaxia”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, asma [N = 67]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“asma”[Términos MeSH] O “asma”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, dermatitis atópica [N = 120]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“dermatitis, atópica”[Términos MeSH] O (“dermatitis”[Todos los campos] Y “atópica”[Todos los campos]) O “dermatitis atópica”[Todos los campos] O (“atópica”[Todos los campos] Y “dermatitis”[Todos los campos]))) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, rinitis alérgica [N = 31]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y alérgica [Todos los campos] Y (“rinitis”[Términos MeSH] O “rinitis”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, urticaria [N = 32]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“urticaria”[Términos MeSH] O “urticaria”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, angioedema [N = 14]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“angioedema”[Términos MeSH] O “angioedema”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, esofagitis eosinofílica [N = 7]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y eosinofílica [Todos los campos] Y (“esofagitis”[Todos los campos] O “esofagitis”[Términos MeSH] O “esofagitis”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: alergia a la leche vacuna, reflujo gastroesofágico [N = 23]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“reflujo gastroesofágico”[Todos los campos] O “reflujo gastroesofágico”[Términos MeSH] O (“gastroesofágico”[Todos los campos] Y “reflujo”[Todos los campos]) O “reflujo gastroesofágico”[Todos los campos] O (“gastro”[Todos los campos] Y “esofágico”[Todos los campos] Y “reflujo”[Todos los campos]) O “reflujo gastroesofágico”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: leche vacuna, alérgeno [N = 188]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“leche, humana”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “humana”[Todos los campos]) O “leche humana”[Todos los campos] O “leche”[Todos los campos] O “leche”[Términos MeSH]) Y (“alérgenos”[Términos MeSH] O “alérgenos”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: leche vacuna, epítotope [N = 42]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“leche, humana”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “humana”[Todos los campos]) O “leche humana”[Todos los campos] O “leche”[Todos los campos] O “leche”[Términos MeSH]) Y (“epítotope”[Términos MeSH] O

“epítope”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/ 06/30”[PDAT]))

Palabras clave: leche vacuna, inmunología [N = 409]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“inmunología”[Subtítulo] O “inmunología”[Todos los campos] O “alergia e inmunología”[Términos MeSH] O (“alergia”[Todos los campos] Y “inmunología”[Todos los campos]) O “alergia e inmunología”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: leche vacuna, inmunopatología [N = 9]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y inmunopatología[Todos los campos]) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: leche vacuna, manejo [N = 65]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y

“alergia”[Todos los campos] O “alergia a la leche”[Todos los campos] Y (“organización y Administración”[Términos MeSH] O (“organización”[Todos los campos] Y “Administración”[Todos los campos]) O “organización y Administración”[Todos los campos] O “manejo”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: leche vacuna, manejo clínico [N = 30]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y clínico [Todos los campos] Y (“organización y Administración”[Términos MeSH] O (“organización”[Todos los campos] Y “Administración”[Todos los campos]) O “organización y Administración”[Todos los campos] O “manejo”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

Palabras clave: leche vacuna, terapia O tratamiento [N = 242]

Límites: Publicado entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2009, Seres Humanos, Inglés

(vacuna[Todos los campos] Y (“hipersensibilidad a la leche”[Términos MeSH] O (“leche”[Todos los campos] Y “hipersensibilidad”[Todos los campos]) O “hipersensibilidad a la leche”[Todos los campos] O (“leche”[Todos los campos] Y “alergia”[Todos los campos]) O “alergia a la leche”[Todos los campos]) Y (“terapia”[Subtítulo] O “terapia”[Todos los campos] O “terapéutica”[Términos MeSH] O “terapéutica”[Todos los campos]) Y (“terapia”[Subtítulo] O “terapia”[Todos los campos] O “tratamiento”[Todos los campos] O “terapéutica”[Términos MeSH] O “terapéutica”[Todos los campos])) Y (“humanos”[Términos MeSH] Y inglés[idioma] Y (“1999/01/01”[PDAT] : “2009/06/30”[PDAT]))

APÉNDICE 2-1.

Pregunta 1, Perfil 1. ¿Se usarán pruebas de punción cutánea para el diagnóstico de APLV mediada por IgE en pacientes con sospecha de APLV?

Valor límite ≥ 3 mm/Todas las poblaciones

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Limitaciones				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones	Indirección	Inconsistencia	Imprecisión				
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	23 estudios (2302 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ bajo	Prev 80%: 536 Prev 40%: 268 Prev 10%: 67	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	23 estudios (2302 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ bajo	Prev 80%: 108 Prev 40%: 324 Prev 10%: 486	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	23 estudios (2302 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Serio [§]	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ muy bajo	Prev 80%: 92 Prev 40%: 276 Prev 10%: 414	Crítico
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV)	23 estudios (2302 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ bajo	Prev 80%: 264 Prev 40%: 132 Prev 10%: 33	Crítico
No concluyente [¶]	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	No importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	No importante

*Basado en sensibilidad de 67% (IC 95%: 64–70) y especificidad de 74% (IC 95%: 72–77).

[†]La mayoría de los estudios incluyeron pacientes altamente seleccionados con dermatitis atópica o síntomas gastrointestinales, ningún estudio informó si se interpretaron una prueba índice o un estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la otra prueba, pero es muy probable que esa interpretación de los resultados de una prueba conociera los resultados de la otra; todos los estudios que informaron retiros, a excepción de uno, no explicaron por qué se retiraron los pacientes.

[‡]Las estimaciones de sensibilidad abarcaron de 10 a 100%, y de especificidad de 14 a 100%; no pudimos explicar esto por la calidad de los estudios, las pruebas utilizadas o la población incluida.

[§]Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[¶]Un estudio en niños <12 meses de edad informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas cutáneas no concluyentes.

APÉNDICE 2-1.

Pregunta 1, Perfil 2. ¿Se usarán pruebas de punción cutánea para el diagnóstico de APLV mediada por IgE en niños menores de 12 años con sospecha de APLV?

Valor límite ≥ 3 mm/ Niños menores de 12 meses con sospecha de APLV mediada por IgE

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones							
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	5 estudios (587 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 440 Prev 40%: 220 Prev 10%: 55	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	5 estudios (587 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 150 Prev 40%: 450 Prev 10%: 675	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	5 estudios (587 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Serio [§]	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕000 muy bajo	Prev 80%: 50 Prev 40%: 150 Prev 10%: 225	Crítico
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV)	5 estudios (587 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 360 Prev 40%: 180 Prev 10%: 45	Crítico
No concluyente [¶]	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	No importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	No importante

*Basado en sensibilidad de 55% (IC 95%: 49–61), y especificidad de 75% (IC 95%: 69–80).

[†]La mayoría de los estudios incluyeron pacientes altamente seleccionados con dermatitis atópica o síntomas gastrointestinales, ningún estudio informó si se interpretaron una prueba índice o un estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la otra prueba, pero es muy probable que esa interpretación de los resultados de una prueba conociera los resultados de la otra; todos los estudios que informaron retiros, a excepción de uno, no explicaron por qué se retiraron los pacientes.

[‡]Las estimaciones de sensibilidad abarcaron de 10 a 100% y de especificidad de 14 a 100%; no pudimos explicar esto por la calidad de los estudios, las pruebas utilizadas o la población incluida.

[§]Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[¶]Un estudio informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas cutáneas no concluyentes.

APÉNDICE 2-1.

Pregunta 1, Perfil 3. ¿Se usarán pruebas de punción cutánea para el diagnóstico de APLV mediada por IgE en niños mayores de 12 años con sospecha de APLV?

Valor límite ≥ 3 mm/Niños mayores de 12 meses con sospecha de APLV mediada pr IgE

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones							
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	11 estudios (1088 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ bajo	Prev 80%: 648 Prev 40%: 324 Prev 10%:81	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	11 estudios (1088 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ bajo	Prev 80%: 144 Prev 40%: 432 Prev 10%: 648	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	11 estudios (1088 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Serio [§]	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ muy bajo	Prev 80%: 56 Prev 40%: 168 Prev 10%: 252	Crítico
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV)	11 estudios (1088 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ bajo	Prev 80%: 152 Prev 40%: 76 Prev 10%: 19	Crítico
No concluyente [¶]	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	No importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	No importante

*Basado en sensibilidad de 81% (IC 95%: 77–85), y especificidad de 75% (IC 95%: 68–76).

[†]La mayoría de los estudios incluyeron pacientes altamente seleccionados con dermatitis atópica o síntomas gastrointestinales, ningún estudio informó si se interpretaron una prueba índice o un estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la otra prueba, pero es muy probable que esa interpretación de los resultados de una prueba conociera los resultados de la otra; todos los estudios que informaron retiros, a excepción de uno, no explicaron por qué se retiraron los pacientes.

[‡]Las estimaciones de sensibilidad abarcaron de 10 a 100% y de especificidad de 14 a 100%; no pudimos explicar esto por la calidad de los estudios, las pruebas utilizadas o la población incluida.

[§]Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[¶] Un estudio en una población diferente (niños menores de 12 meses de edad) informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas cutáneas no concluyentes.

APÉNDICE 2-2.

Pregunta 2. Perfil 1. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para leche vacuna para el diagnóstico de APLV mediada por IgE? Valor umbral: ≥ 0.35 IU/L/Todas las poblaciones

Negativos verdaderos (pacientes 14 estudios (1646 no consecutivos Limitaciones Indirección Inconsistencia Imprecisión Publicación muy bajo Prev 80%: 648 Importancia

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones	Indirección	Inconsistencia	Imprecisión				
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	14 estudios (1646 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 576 Prev 40%: 288 Prev 10%: 72	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	14 estudios (1646 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 114 Prev 40%: 342 Prev 10%: 513	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	14 estudios (1646 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Serio [§]	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕000 muy bajo	Prev 80%: 86 Prev 40%: 258 Prev 10%: 387	Importante
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV)	14 estudios (1646 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 224 Prev 40%: 112 Prev 10%: 28	Crítico
No concluyente [¶]	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

**Basado en sensibilidad de 0,72 (IC 95%: 0,69-0,75), y especificidad de 0,57 (IC 95%: 0,54–0,60) combinadas.

[†] La mitad de los estudios incluyeron pacientes altamente seleccionados con dermatitis atópica o síntomas gastrointestinales, ningún estudio informó si se interpretaron una prueba índice o un estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la otra prueba, pero es muy probable que esa interpretación de los resultados de una prueba conociera los resultados de la otra; todos los estudios que informaron retiros, a excepción de uno, no explicaron por qué se retiraron los pacientes.

[‡]Las estimaciones de sensibilidad abarcaron de 12 a 100%, y de especificidad de 30 a 100%; no pudimos explicar esto por la calidad de los estudios, las pruebas utilizadas o la población incluida.

[§]Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[¶] Un estudio en niños < 12 meses de edad informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas de IgE no concluyentes.

APÉNDICE 2-2.

Pregunta 2. Perfil 2. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para leche vacuna para el diagnóstico de APLV mediada por IgE en niños <12 meses de edad?

Valor umbral: $\geq 0,35$ IU/L/Niños menores de 12 meses con sospecha de APLV mediada por IgE

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones							
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	2 estudios (403 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 616 Prev 40%: 308 Prev 10%: 77	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	2 estudios (403 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 104 Prev 40%: 312 Prev 10%: 468	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	2 estudios (403 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Serio [§]	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕000 muy bajo	Prev 80%: 96 Prev 40%: 288 Prev 10%: 432	Importante
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV)	2 estudios (403 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 184 Prev 40%: 92 Prev 10%: 23	Crítico
No concluyente [¶]	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

**Basado en sensibilidad de 0,77 (IC 95%: 0,71–0,83), y especificidad de 0,52 (IC 95%: 0,45–0,59) combinadas.

[†] La mitad de los estudios incluyeron pacientes altamente seleccionados con dermatitis atópica o síntomas gastrointestinales, ningún estudio informó si se interpretaron una prueba índice o un estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la otra prueba, pero es muy probable que esa interpretación de los resultados de una prueba conociera los resultados de la otra; todos los estudios que informaron retiros, a excepción de uno, no explicaron por qué se retiraron los pacientes.

[‡] Las estimaciones de sensibilidad abarcaron de 12 a 100%, y de especificidad de 30 a 100%; no pudimos explicar esto por la calidad de los estudios, las pruebas utilizadas o la población incluida.

[§] Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[¶] Un estudio en niños < 12 meses de edad informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas de IgE no concluyentes.

APÉNDICE 2-2.

Pregunta 2. Perfil 3. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para leche vacuna para el diagnóstico de APLV mediada por IgE en niños >12 meses de edad?

Valor umbral: $\geq 0,35$ IU/L/Niños mayores de 12 meses con sospecha de APLV mediada por IgE

Negativos verdaderos aaaaaa6 estudios (500 no consecutivos Limitaciones Indirección Inconsistencia Imprecisión Publicación muy bajo aaaa Prev 80%: 416 Importancia										
Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia										
Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Limitaciones	Indirección	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	6 estudios (500 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 416 Prev 40%: 208 Prev 10%: 52	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	6 estudios (500 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 142 Prev 40%: 426 Prev 10%: 639	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	6 estudios (500 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Serio [§]	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕000 muy bajo	Prev 80%: 58 Prev 40%: 174 Prev 10%: 261	Importante
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV)	6 estudios (500 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [‡]	Ninguno	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 384 Prev 40%: 192 Prev 10%: 48	Crítico
No concluyente [¶]	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

**Basado en sensibilidad de 0,52 (IC 95%: 0,45–0,58), y especificidad de 0,71 (IC 95%: 0,64–0,77) combinadas.

[†] La mitad de los estudios incluyeron pacientes altamente seleccionados con dermatitis atópica o síntomas gastrointestinales, no ningún estudio informó si se interpretaron una prueba índice o un estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la otra prueba, pero es muy probable que esa interpretación de los resultados de una prueba conociera los resultados de la otra; todos los estudios que informaron retiros, a excepción de uno, no explicaron por qué se retiraron los pacientes.

[‡] Las estimaciones de sensibilidad abarcaron de 12 a 100%, y de especificidad de 30 a 100%; no pudimos explicar esto por la calidad de los estudios, las pruebas utilizadas o la población incluida.

[§] Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[¶] Un estudio en niños < 12 meses de edad informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas de IgE no concluyentes.

APÉNDICE 2-2.

Pregunta 2. Perfil 4. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para leche vacuna para el diagnóstico de APLV mediada por IgE?

Valor umbral: $\geq 0,7$ IU/L/Pacientes con sospecha de APLV mediada por IgE

Negativos verdaderos aaaaaaa4 estudios (481 no consecutivos Limitaciones Indirección Inconsistencia Imprecisión Publicación muy bajo aaaaPrev 80%: 464 Importancia										
Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia										
Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Limitaciones	Indirección	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	4 estudios (481 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Ninguno	Serio [‡]	No detectable	⊕⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 464 Prev 40%: 232 Prev 10%: 58	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	2 estudios (81 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Serio [§]	Serio [‡]	No detectable	⊕⊕000 muy bajo	Prev 80%: 152 Prev 40%: 456 Prev 10%: 684	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	2 estudios (81 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Serio [¶]	Serio [§]	Serio [‡]	No detectable	⊕⊕000 muy bajo	Prev 80%: 48 Prev 40%: 144 Prev 10%: 216	Importante
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV)	2 estudios (81 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Ninguno	Serio [‡]	No detectable	⊕⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 336 Prev 40%: 168 Prev 10%: 42	Crítico
No concluyente**	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

**Basado en sensibilidad de 0,58 (IC 95%: 0,52–0,65) y especificidad de 0,76 (IC 95%: 0,70–0,81) combinadas.

[†] Un estudio incluyó pacientes altamente seleccionados con dermatitis atópica, en otro estudio no todos los pacientes recibieron verificación utilizando un estándar de referencia y se utilizó un estándar de referencia diferente sobre la base de los resultados de la prueba índice.

[‡] Solamente 80 pacientes.

[§] Hubo inconsistencia seria en la estimación de especificidad.

[¶] Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

**Un estudio en niños < 12 meses de edad informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas de IgE no concluyentes.

APÉNDICE 2-2.

Pregunta 2. Perfil 5. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para leche vacuna para el diagnóstico de APLV mediada por IgE?

Valor umbral: $\geq 2,5$ IU/L/Pacientes con sospecha de APLV mediada por IgE

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones							
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	1 estudio (161 pacientes)	Series consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Ninguno	Serio [‡]	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 384 Prev 40%: 192 Prev 10%: 48	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	1 estudio (161 pacientes)	Series consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Ninguno	Serio [‡]	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 190 Prev 40%: 570 Prev 10%: 855	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	1 estudio (161 pacientes)	Series consecutivas de pacientes	Serio [†]	Serio [§]	Ninguno	Serio [‡]	No detectable	⊕000 muy bajo	Prev 80%: 10 Prev 40%: 30 Prev 10%: 45	Importante
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV))	1 estudio (161 pacientes)	Series consecutivas de pacientes	Serio [†]	Ninguno	Ninguno	Serio [‡]	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 416 Prev 40%: 208 Prev 10%: 52	Crítico
No concluyente [¶]	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

**Basado en sensibilidad de 0,48 (IC 95%: 0,35–0,60) y especificidad de 0,94 (IC 95%: 0,88–0,98) combinadas.

[†] No todos los pacientes recibieron verificación utilizando un estándar de referencia y es probable que el estándar de referencia utilizado sobreestime la prevalencia de APLV (provocación abierta con alimentos).

[‡] Solamente 160 pacientes.

[§] Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[¶] Un estudio en niños < 12 meses de edad informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas de IgE no concluyentes.

APÉNDICE 2-2.

Pregunta 2. Perfil 6. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para leche vacuna para el diagnóstico de APLV mediada por IgE?

Valor umbral: $\geq 3,5$ IU/L/Pacientes con sospecha de APLV mediada por IgE

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones							
Positivos verdaderos (pacientes con APLV)	1 estudio (239 pacientes)	Series no consecutivas de pacientes	Ninguno [†]	Ninguno	Ninguno	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ alto	Prev 80%: 200 Prev 40%: 100 Prev 10%: 25	Crítico
Negativos verdaderos (pacientes sin APLV)	1 estudio (239 pacientes)	Series no consecutivas de pacientes	Ninguno [†]	Ninguno	Ninguno	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ alto	Prev 80%: 196 Prev 40%: 588 Prev 10%: 882	Crítico
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	1 estudio (239 pacientes)	Series no consecutivas de pacientes	Ninguno [†]	Serio [§]	Ninguno	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ moderado	Prev 80%: 4 Prev 40%: 12 Prev 10%: 18	Importante
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV))	1 estudio (239 pacientes)	Series no consecutivas de pacientes	Ninguno [†]	Ninguno	Ninguno	Ninguno	No detectable	⊕⊕⊕⊕ alto	Prev 80%: 600 Prev 40%: 300 Prev 10%: 75	Crítico
No concluyente [§]	1 estudio (310 pacientes)	Series no consecutivas	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Complicaciones	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
Costo	No informado	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

**Basado en sensibilidad de 0,25 (IC 95%: 0,17–0,33) y especificidad de 0,98 (IC 95%: 0,94–1,00) combinadas.

[†] No se explicaron los retiros del estudio y no se informó la interpretación independiente de las pruebas.

[‡] Hay incertidumbre acerca de las consecuencias para estos pacientes, en algunos puede retrasarse el diagnóstico de otra enfermedad potencialmente seria.

[§] Un estudio en niños < 12 meses de edad informó 8% de pruebas de provocación no concluyentes, pero no informó el número de pruebas de IgE no concluyentes

APÉNDICE 2-3.

Pregunta 3. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para el diagnóstico de APLV en pacientes con sospecha de APLV y un *resultado positivo de una prueba cutánea*?

Pregunta 4. ¿Debe usarse la determinación in vitro de IgE específica para el diagnóstico de APLV en pacientes con sospecha de APLV y un *resultado negativo de una prueba cutánea*?

Valor umbral: prueba de punción cutánea (3 mm, IgE específica para leche) 0,35 IU/L

Resultado	Nº de estudios	Diseño del estudio	Factores que pueden reducir la calidad de la evidencia				Sesgo en publicación	Calidad final	Efecto por 1000*	Importancia
			Limitaciones	Indirección	Inconsistencia	Imprecisión				
Positivos verdaderos [†] (pacientes con APLV)	2 estudios (36 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [‡]	Ninguno	Ninguno	Serio [§]	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 568 Prev 40%: 284 Prev 10%: 71	Crítico
Negativos verdaderos [¶] (pacientes sin APLV)	2 estudios (36 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [‡]	Ninguno	Ninguno	Serio [§]	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 186 Prev 40%: 558 Prev 10%: 837	Importante
Positivos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como con APLV)	2 estudios (36 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [‡]	Serio	Ninguno	Serio [§]	No detectable	⊕000 muy bajo	Prev 80%: 14 Prev 40%: 42 Prev 10%: 63	Importante
Negativos falsos (pacientes clasificados incorrectamente como sin APLV))	2 estudios (36 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [‡]	Ninguno	Ninguno	Serio [§]	No detectable	⊕⊕00 bajo	Prev 80%: 232 Prev 40%: 116 Prev 10%: 29	Crítico
No concluyente	3 estudios (57 pacientes)	Series consecutivas o no consecutivas de pacientes	Serio [‡]	Ninguno	Ninguno	Serio ^{**}	No detectable	⊕⊕00 bajo	28%	Importante
Complicaciones	No informado	—	—	—	—	—	—	—	—	Importante
Costo	No informado	—	—	—	—	—	—	—	—	Importante

**Basado en sensibilidad de 0,71 (IC 95%: 0,29–0,96) y especificidad de 0,93 (IC 95%: 0,77–0,99) combinadas.

[†] Los resultados positivos se definen como prueba de punción cutánea y pruebas de IgE específica para leche vacuna positivas.

[‡] Un estudio incluyó solamente pacientes con dermatitis atópica y en todos los estudios es muy probable que los resultados de las pruebas fueran interpretados con el conocimiento de otras pruebas.

[§] Sólo 36 pacientes e intervalos de confianza amplios.

[¶] Los resultados negativos se definen como prueba de punción cutánea y pruebas de IgE específica para leche vacuna negativas.

** Sólo 16 eventos.

APÉNDICE 3-1.

Fecha: 2010-02-06

¿Debe usarse una fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada en comparación con una fórmula a base de aminoácidos en niños con alergia a la leche vacuna?

Referencias:

1. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr.* 1995;127:550-557.
2. Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cows milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:78-82.
3. Niggemann B, von BA, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C, Haschke-Becher E, Wahn U. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cows milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:348-354.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de aminoácidos	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia), no informados	Importancia
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Crítico Reacción alérgica a la fórmula no informada
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Crítico Síntomas moderados de APLV (edema laríngeo leve, asma leve), no informados
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Crítico Gravedad de dermatitis atópica (seguimiento de 6 a 9 meses; medido con: SCORAD; rango de puntajes: 0-103; mejor indicado por valores inferiores)
3	Ensayos aleatoriz	Serio [†]	Sin inconsistencia	Sin indirecta	Sin imprecisión	Ninguno	85	95	-	MD 1,39 mayor (1,08)	⊕⊕⊕⊕ Moderado	Crítico Enteropatía o

ados*

cia seria

ón seria

seria[†]

menor a 3,86
mayor)*

enteroproctocolitis,
no informado

APÉNDICE 3-1. (Continuación)

Evaluación de calidad				Resumen de hallazgos								
N° de pacientes		Efecto										
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de aminoácidos	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia), no informados	Importancia
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Crítico Retraso en el desarrollo (longitud) (seguimiento de 6 meses; Mejor indicado por valores mayores)
1	Ensayos aleatorizados	Serio [§]	Sin inconsistencia seria	Serio [¶]	Serio [¶]	Ninguno	31	42	-	-**	⊕000 Muy bajo	Crítico Retraso en el desarrollo (peso) (seguimiento a 6 meses; medido con: puntos porcentuales; mejor indicado por valores mayores)
1	Ensayos aleatorizados	Serio [†]	Sin inconsistencia seria	Serio ^{‡‡}	Serio ^{§§}	Ninguno	22	23	-	MD 2,3 menor (1,9 a 2,7 menor)	⊕000 Muy bajo	Crítico Deficiencia de proteínas o nutrientes, no informado
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante Síntomas leves de APLV (eritema, urticaria, angioedema, prurito, diarrea, rinitis, conjuntivitis), no informado ^{¶¶¶}

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de aminoácidos	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia), no informados	Importancia
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante Vómitos (seguimiento a 6 meses)
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^{III}	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{***}	Ninguno	1/32 (3,1%)	8/30 (26,7%)	RR 0,12 (0,02 a 0,88)	235 menos por 1000 (de 32 menos a 261 menos)	⊕⊕00 bajo	Importante Desarrollo de "priming" secundaria a proteínas presentes en una fórmula, no informado
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante Calidad de vida de un paciente, no informado

APÉNDICE 3-1. (Continuación)

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de aminoácidos	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia), no informados	Importancia
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Calidad de vida de un cuidador, no informado
1	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias	Sin inconsistencia seria	Muy serio ^{††}	Sin imprecisión seria	Ninguno	32	30	–	IC95% Inferior	⊕⊕⊕⊕ bajo	Importante

* Todos los estudios incluyeron principalmente niños con dermatitis atópica. Estos sumaron hasta 100% en el primer estudio, 90% en el segundo, y 76% en el tercero. Es posible que los efectos pudieran haber sido subestimados debido a la inclusión de los resultados de SCORAD en niños sin eccema atópico.

† Los estudios no informaron el método de aleatorización, el ocultamiento de la asignación y el cegamiento. Un estudio era claramente no ciego y sólo se informaron los resultados del análisis por protocolo.

‡ Sólo 180 pacientes. No se definió qué puntaje de SCORAD representa una diferencia mínima importante. No obstante, el límite superior del IC del 95% fue de 3,86 puntos que es poco probable que sea cercano a MID en una escala de SCORAD de 103 puntos.

§ El estudio no informó el método de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y el método de análisis.

¶ Hay la incertidumbre de en qué medida una longitud para el puntaje z de edad refleja un cambio en el crecimiento que tendría una consecuencia importante para un paciente

¶ Sólo 73 pacientes.

** La mediana del valor en niños que recibieron una fórmula a base de aminoácidos era 0 SD (rango: -2,11 a 2,6) y la mediana del valor en niños que recibieron una fórmula a base de suero ampliamente hidrolizado era de -0,96 (rango: -2,54 a 0,61).

†† El estudio no informó el método de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y el método de análisis.

‡‡ Hay la incertidumbre de en qué medida un cambio en el peso refleja un cambio en el crecimiento que tiene una consecuencia importante para un paciente

§§ Sólo 45 pacientes.

¶¶ Dos provocaciones con alimentos aleatorizados compararon una fórmula a base de aminoácidos con una fórmula a base de caseína ampliamente hidrolizada (Caffarelli 2002, Sampson 1992). Sampson y colegas incluyeron a 28 niños y no hubo reacciones con la fórmula a base de aminoácidos y hubo una reacción con la fórmula ampliamente hidrolizada (vómitos, eritema, rinitis, edema laríngeo y sibilancias). Caffarelli y colegas incluyeron a 20 niños y 2 niños expuestos a la fórmula a base de aminoácidos desarrollaron un dermatitis atópica retardada, 4 niños que recibieron la fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada tuvieron diarrea inmediata, vómitos, urticaria y dermatitis atópica retardada.

¶¶¶ El estudio no informó el método de aleatorización y el ocultamiento de la asignación, no era ciego, e informó los resultados del análisis por protocolo solamente.

*** Sólo 9 eventos.

††† Hay la incertidumbre de en qué medida el costo medido en un país y jurisdicción será aplicable a contextos diferentes.

APÉNDICE 3-2.

Fecha: 2009-12-01

Pregunta: ¿Debe usarse una fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada en comparación con una fórmula a base de arroz ampliamente hidrolizado en niños con alergia a la leche vacuna?

Referencia:

1. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, et al. Growth of infants with IgE-mediated cows milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:599-606.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de arroz ampliamente hidrolizado	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento 12 meses)	Importancia
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No estimable-	- [‡]	⊕⊕00 bajo	Crítico Reacción alérgica a la fórmula (seguimiento medio de 12 meses)
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio [†]	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No estimable [‡]	- [‡]	⊕⊕00 bajo	Crítico Síntomas moderados de APLV (edema laríngeo leve o asma leve)
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio [†]	Ninguno	0/35 (0%)	0/35 (0%)	No estimable [‡]	- [‡]	⊕⊕00 bajo	Crítico Enteropatía o enteroproctocolitis (seguimiento a 12 meses)

Evaluación de calidad					Resumen de hallazgos							
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de arroz ampliamente hidrolizado	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento 12 meses)	Importancia
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio [†]	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No estimable [‡]	- [‡]	⊕⊕00 bajo	Crítico Retraso en el desarrollo (medido como: puntaje z para edad) (seguimiento a 12 meses; mejor indicado por valores mayores)
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Serio [§]	Serio [†]	Ninguno	31	30	-	MD 0,33 mayor (0,13 menor a 0,79 mayor)	⊕000 Muy bajo	Crítico Retraso en el desarrollo (medido como peso para puntaje z para edad) (seguimiento a 12 meses; mejor indicado por valores mayores)
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Serio [§]	Serio [†]	Ninguno	31	30	-	MD 0,04 menor (0,53 menor a 0,45 mayor)	⊕000 Muy bajo	Crítico Deficiencia de proteínas o nutrientes, no informado

APÉNDICE 3-2. (Continuación).

Nº de pacientes		Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos			
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Crítico Síntomas leves de APLV (cualquiera de los siguientes: eritema, urticaria, angioedema, prurito, diarrea, rinitis, conjuntivitis) (seguimiento a 12 meses)
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio [†]	Ninguno	0/35 (0%)	0/36 (0%)	No estimable [‡]	- [‡]	⊕⊕⊕⊕⊕ bajo	Importante Desarrollo de "priming" secundaria, no informado
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante Calidad de vida de un paciente (seguimiento a 12 meses; medido por "buena aceptación"

Nº de pacientes		Evaluación de calidad						Resumen de hallazgos				
Efecto		Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
Nº de estudios	Diseño											
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Muy serio [†]	Ninguno	31/35 (88,6%)	30/36 (83,3%)	RR 1,06 (0,86 a 1,32)	50 más por 1000 (de 117 menos a 267 más)	⊕100 muy bajo	[ninguna/ alguna dificultad en terminar la comida y/o cantidad mínima dejada en general]) Importante Calidad de vida de los cuidadores, no medida
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante Utilización de recursos (costo), no medida
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

* El estudio no informó la ocultación de la asignación, no era ciego e informó los resultados del análisis por protocolo solamente.

† Sólo 63 niños.

‡ Sin eventos.

§ Hay la incertidumbre de en qué medida una longitud para el puntaje z para edad o un peso para un puntaje z para edad reflejan un cambio en el crecimiento que tendría una consecuencia importante para un paciente

¶ Sólo 63 niños. Los resultados no excluyen beneficio apreciable o daño apreciable.

APÉNDICE 3-3.

Fecha: 2009-12-01

Pregunta: ¿Debe usarse una fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada en comparación con una fórmula a base de soja en niños con alergia a la leche vacuna?

Referencias:

1. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, et al. Growth of infants with IgE-mediated cows milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:599-606.
2. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy a soy formula and a extensively hydrolyzed whey formula in infants with cows milk allergy: a prospective, randomized study with a seguimiento a the age of 2 years. *J Pediatr.* 2002;140:219-224.

Evaluación de calidad								Resumen de hallazgos					Importancia
Nº de pacientes	Efecto												
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia	
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Sin imprecisión seria [†]	Ninguno	0/125 (0%)	0/117 (0%)	No estimable [†]	- [†]	⊕⊕⊕⊕ Moderado	Crítico Reacción alérgica a la fórmula (seguimiento a 12 y 24 meses)	
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio [‡]	Ninguno	2/125 (1,6%)	13/117 (11,1%)	RR 0,18 (0,05 a 0,71)	91 menos por 1000 (de 32 menos a 106 menos)	⊕⊕⊕⊕ bajo	Síntomas críticos moderados de APLV (edema laríngeo leve o asma leve)	
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Sin imprecisión seria [†]	Ninguno	0/125 (0%)	0/117 (0%)	No estimable [†]	- [†]	⊕⊕⊕⊕ Moderado	Crítico Enteropatía o enteroproctocolitis (seguimiento a 12 y 24 meses)	

Nº de pacientes		Evaluación de calidad					Resumen de hallazgos Importancia					
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Sin imprecisión seria [†]	Ninguno	0/125 (0%)	0/117 (0%)	No estimable [†]	- [†]	⊕⊕⊕⊕ Moderado	Crítico Retraso en el desarrollo (medido como: longitud para puntaje z para edad) (seguimiento a 12 meses; mejor indicado por valores mayores)
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Serio [§]	Serio [¶]	Ninguno	31	32	-	MD 0,27 mayor (0,19 menor a 0,73 mayor)	⊕000 Muy bajo	Crítico Retraso en el desarrollo (medido como: peso para puntaje z para edad) (seguimiento a 12 meses; mejor indicado por valores mayores)
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Serio [¶]	Serio [¶]	Ninguno	31	32	-	MD 0,23 mayor (0,01 a 0,45 mayor)	⊕000 Muy bajo	Crítico Deficiencia de proteínas o nutrientes, no informado

APÉNDICE 3-3. (Continuación).

		Evaluación de calidad						Resumen de hallazgos				
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Crítico Síntomas leves de APLV (cualquiera de los siguientes: eritema, urticaria, angioedema, prurito, diarrea, rinitis, conjuntivitis) (seguimiento a 12 y 24 meses)
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio [‡]	Ninguno	2/125 (1,6%)	13/117 (11,1%)	RR 0,18 (0,05 a 0,71)	91 menos por 1000 (de 32 menos a 106 menos)	⊕⊕⊕⊕ bajo	Importante Desarrollo de “priming” secundaria (seguimiento a 12 y 24 meses; IgE específica)
2	Ensayos aleatorizados	Serio**	Sin inconsistencia seria ^{††}	Serio ^{‡‡}	Serio ^{§§}	Ninguno	1/125 (0,8%)	10/117 (8,5%)	RR 0.14 (0,03 a 0,76)	74 menos por 1000 (de 21 menos a 83 menos)	⊕⊕⊕⊕ Muy bajo	Importante Calidad de vida de un paciente (seguimiento a 12 meses; medido por “buena aceptación [ninguna/ alguna dificultad en terminar la comida y/o cantidad mínima dejada en general])

		Evaluación de calidad					Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
1	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{§§}	Ninguno	31/35 (88,6%)	37/37 (100%)	RR 0,89 (0,75 a 1,02)	110 menos por 1000 (de 250 menos a 20 más)	⊕⊕⊕⊕⊕ bajo	Importante
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante Utilización de recursos (costo), no informado
0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Importante

* No se informó el ocultamiento de la asignación y los estudios no fueron cegados. Un estudio informó los resultados del análisis por protocolo solamente.

† Sin eventos informados en ambos estudios.

‡ Sólo 15 eventos.

§ Hay la incertidumbre de en qué medida una longitud para el puntaje z para edad refleja un cambio en el crecimiento que tendría una consecuencia importante para un paciente

¶ Sólo 62 niños.

¶ Hay la incertidumbre de en qué medida un peso para el puntaje z para edad refleja un cambio en el crecimiento que tendría una consecuencia importante para un paciente

** No se informó el ocultamiento de la asignación y los estudios no fueron cegados. En un estudio se midió el resultado sólo en los pacientes que desarrollaron síntomas.

†† Un estudio Adicional (Salpietro 2005) incluyó niños con alergia a la leche vacuna (23%) o intolerancia a la misma e informó un riesgo relativo de “priming” secundario a una fórmula a base de caseína ampliamente hidrolizada en comparación con una fórmula a base de soja de 1,33 (IC 95%: 0,37-4,82).

‡‡ No está claro cuán importante es el “priming” solo.

§§ Sólo 11 eventos.

¶¶ Sólo 4 eventos.

Evaluación de calidad						Resumen de hallazgos						
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{†,‡}	Ninguno	0/44 (0%)	0/43 (0%)	No estimable [†]	- [†]	⊕⊕⊕⊕⊕++++Bajo Crítico	Retraso en el desarrollo (medido como: puntaje z para edad) (seguimiento a 6 y 12 meses; mejor indicado por valores mayores)
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Serio [¶]	Serio [‡]	Ninguno	44	43	-	MD 0,27 mayor (0,14 menor a 0,67 mayor)	⊕⊕⊕⊕⊕++++Muy bajo	Crítico Retraso en el desarrollo (medido como: peso para puntaje z para edad) (seguimiento 6 a 12 meses; mejor indicado por valores mayores)
2	Ensayos aleatorizados	Serio	Sin inconsistencia seria	Serio [¶]	Serio [‡]	Ninguno	44	43	-	MD 0,18 menor (0,62 menor a 0,26 mayor)	⊕⊕⊕⊕⊕++++Muy bajo	Crítico Deficiencia de proteínas o nutrientes (medido como: concentración de proteína total) (seguimiento 6 meses; mejor indicado por valores mayores)

APÉNDICE 3-4. (Continuación).

Evaluación de calidad					Resumen de hallazgos							
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
1	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{ll}	Ninguno	8	8	-	-**	⊕⊕⊕++++ Moderado	Crítico Síntomas leves de APLV (cualquiera de los siguientes: eritema, urticaria, angioedema, prurito, diarrea, rinitis, conjuntivitis) (seguimiento a 6 y 12 meses)
2	Ensayos aleatorizados	Serio*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{†,‡}	Ninguno	0/44 (0%)	0/43 (0%)	No estimable [†]	- [†]	⊕⊕⊕0++++ Bajo	Crítico Desarrollo de "priming" secundario (seguimiento a 12 meses; IgE específica)
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^{††}	Sin inconsistencia seria	Serio ^{‡‡}	Muy serio ^{§§}	Ninguno	3/37 (8,1%)	0/36 (0%)	RR 6,82 (0,36 a 127,44)	80 más por 1000 (de 20 menos a 180 más)	⊕⊕00++++ Muy bajo	Importante Calidad de vida de un paciente, no medido
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante Calidad de vida de los cuidadores, no medido
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante Utilización de recursos (costo), no medido
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante

* Los estudios no informaron la ocultación de la asignación, uno no estaba cegado, y otro informó los resultados del análisis por protocolo solamente.

† Sin eventos.

‡ Sólo 87 niños.

§ Sólo eventos 5. Los resultados no excluyen beneficio apreciable o daño apreciable.

¶ Hay la incertidumbre de en qué medida una longitud para el puntaje z para edad o un peso para el puntaje z para edad refleja un cambio en el crecimiento que tendría una consecuencia importante para un paciente

¶ Sólo 16 pacientes.

** No hubo diferencias entre los grupos: la concentración de proteína total fue de $65 (\hat{A} \pm 2)$ g/l en cada grupo.

†† El estudio no informó ocultación de la asignación, no estaba cegado, y se midió la IgE sólo en niños que desarrollaron síntomas.

‡‡ No está claro cuán importante es el “priming” solo.

§§ Sólo 3 eventos. Los resultados no excluyen beneficio apreciable o daño apreciable.

APÉNDICE 4.

Autor(es): JB&EC

Fecha: 2009-11-26

Pregunta: ¿Debe utilizarse la inmunoterapia oral en niños con alergia a la leche vacuna?

Contextos: hospitales universitarios de atención terciaria

Referencias:

1. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. Specific oral tolerance induction in children with very severe cows milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:343-347.
2. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cows milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1154-1160.

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto Calidad										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunoterapia oral	Control	Relativo (IC 95%)	Tolerancia completa absoluta (capaz de ingerir >150 ml de leche vacuna) (seguimiento a 6 y 12 meses)	Importancia
2	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria [†]	Serio [†]	Sesgo en la notificación [§]	17/42 (40,5%)	0/37 (0%)	RR 17,26 (2,42 a 123,23)	400 más por 1000 (de 240 más a 550 más) ⁶	⊕⊕⊕⊖ Moderado	Crítico Tolerancia parcial (capaz de ingerir 5 a 150 ml de leche vacuna) (seguimiento a 6 y 12 meses)
2	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria [†]	Serio**	Sesgo en la notificación [§]	22/42 (52,4%)	0/42 (0%)	RR 20,72 (2,92 a 147)	530 más por 1000 (de 370 más a 680 más)	⊕⊕⊕⊖ Moderado	Crítico Exacerbación de dermatitis atópica (seguimiento 6 meses)
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^{††}	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Muy serio ^{††}	Ninguno	1/13 (7,7%)	1/7 (14,3%)	RR 0,54 (0,06 a 4,82)	66 menos por 1000 (de 134 menos a 546 más)	⊕⊖⊖⊖⊖ Muy bajo	Crítico Anafilaxia (seguimiento a 6 y 12 meses; tasa de inyecciones o nebulizaciones de Adrenalina)

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto Calidad										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunoterapia oral	Control	Relativo (IC 95%)	Tolerancia completa absoluta (capaz de ingerir >150 ml de leche vacuna) (seguimiento a 6 y 12 meses)	Importancia
2	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{SS}	Ninguno	40/42	0/37	Relación de tasas 15,90 (1,14 a 221,7)	-	⊕⊕⊕ Moderado	Crítico Necesidad de glucocorticosteroides sistémicos (seguimiento 12 meses)
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^{III}	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{**}	Ninguno	51/30	1/30	Relación de tasas 50,9 (7,0 a 368,6)	-	⊕⊕⊕ bajo	Crítico Calidad de vida de los niños, no medido
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Crítico Calidad de vida de los cuidadores, no medido

APÉNDICE 4. (Continuación).

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
Nº de pacientes		Efecto										
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Importante Edema laríngeo leve o asma leve (seguimiento 12 meses)
1	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{***}	Ninguno	67/30	1/30	Relación de tasas 66,7 (9,2 a 482,8)	-	⊕⊕⊕ Moderado	Importante Asma leve (niños con antecedentes de asma) (seguimiento a 6 meses)
1	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{†††}	Ninguno	198/13	28/7	Relación de tasas 3,8 (2,9 a 216,3)	-	⊕⊕⊕ Moderado	Importante
2	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{†††}	Ninguno	52/43	1/37	Relación de tasas 16,9 (4,5 a 63,3)	-	⊕⊕⊕ Moderado	Importante Dolor abdominal o vómitos (seguimiento a 6 y 12 meses)
2	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias*	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{††}	Ninguno	537/43	17/37	Relación de tasas 25,8 (5,9 a 113,6)	-	⊕⊕⊕ Moderado	Importante Rinitis y/o conjuntivitis (seguimiento a 12 meses)

APÉNDICE 4. (Continuación).

Evaluación de calidad							Resumen de hallazgos					
N° de pacientes		Efecto										
N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Calidad	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Fórmula a base de leche ampliamente hidrolizada	Fórmula a base de soja	Relativo (IC 95%)	Síntomas graves absolutos de APLV (edema laríngeo grave, asma grave, anafilaxia) (seguimiento a 12 y 24 meses)	Importancia
1	Ensayos aleatorizados	Serio ^{¶¶}	Sin inconsistencia seria	Sin indirección seria	Serio ^{††}	Ninguno	31/30	2/30	Relación de tasas 2,7 (1,3 a 4,2)	-	⊕⊕⊕⊕ bajo	Importante Prurito en labios/ boca y/o urticaria perioral (seguimiento a 6 y 12 meses)
2	Ensayos aleatorizados	Sin limitaciones serias*	Serio ^{§§}	Sin indirección seria	Serio ^{††}	Ninguno	1369/43	110/37	No agrupado ^{§§}	No agrupado	⊕⊕⊕⊕ bajo	Importante

* Uno de los estudios no estaba cegado. Existe cierta incertidumbre acerca de en qué medida esto puede haber influido en los resultados, especialmente en la notificación de efectos Adversos Sin embargo, no se disminuyó el grado del riesgo de sesgo debido a que ya se disminuyó el grado de la calidad de la evidencia para la imprecisión y la posibilidad de sesgo en la publicación.

† Hay cierta incertidumbre acerca de si la única provocación con leche refleja la tolerancia a largo plazo.

‡ Sólo hubo 17 eventos y el intervalo de confianza fue muy amplio.

§ Sólo 2 estudios pequeños que muestran un efecto muy grande sobre los resultados beneficiosos y muy poca información sobre los efectos Adversos.

¶ Riesgo inicial muy pequeño.

** Hubo solamente 22 eventos y el intervalo de confianza fue muy amplio.

†† Sólo un estudio informó exacerbaciones de dermatitis atópica. Ningún estudio informó cualquier otra medida de la gravedad del dermatitis atópica.

‡‡ Sólo 2 eventos, los resultados no excluyen beneficio apreciable o daño apreciable.

§§ Cuarenta eventos entre 79 pacientes.

¶¶ El estudio no fue cegado. Hay cierta incertidumbre acerca de en qué medida esto podría haber influido en los resultados, especialmente en la notificación de efectos Adversos

** Sólo 60 pacientes.

*** No se proporcionaron explicaciones

††† Sólo 20 pacientes.

††† Sólo 80 pacientes.

§§§ En un estudio no cegado que utilizó leche entera, las reacciones locales fueron 83 veces más frecuentes (IC 95%: 37,2-185,6) en el grupo de inmunoterapia en comparación con un grupo control. En el otro estudio, cegado que utilizó una preparación a base de leche en polvo descremada la tasa de reacciones locales en niños que recibieron inmunoterapia fue 4,5 veces mayor (IC 95%: 3,95-5,19).