

Desarrollo de tolerancia oral en niños con alergia a la proteína de leche de vaca. Seguimiento de 10 años

Autores Dianora Navarro,¹ Analy Arrieta,² Karolina López,³ Katuska Belandria,² Betzabeth Quintana,⁴ Perla Enicar,⁴ Credy Figueroa,⁴ Adalis Rossell,⁵ Andrea Nogales⁵

Afiliaciones ¹Gastroenterólogo Pediatra. Coordinadora Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Dra. Georgette Daoud, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela. ²Gastroenterólogo Pediatra, Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Dra. Georgette Daoud, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela. ³Gastroenterólogo Pediatra. Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Dra. Georgette Daoud, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela. ⁴Residente de Segundo Año del Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Dra. Georgette Daoud, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela. ⁵Residente de Primer Año del Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Dra. Georgette Daoud, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2013;67(3):127-132. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dra. Dianora Navarro. Gastroenterólogo Pediatra. Coordinadora Postgrado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Dra. Georgette Daoud, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, IVSS, Caracas, Venezuela.

Correo-e: dianora.navarro@gmail.com

Fecha de recepción: 7 de Marzo de 2013. Fecha de revisión: 22 de Abril de 2013. Fecha de aprobación: 3 de Junio de 2013.

Resumen

Se estima que niños alérgicos desarrollen tolerancia oral durante los primeros años de vida con una dieta de eliminación de lácteos.

Objetivo: determinar el tiempo de desarrollo de tolerancia oral a la proteína de leche de vaca, características clínicas y laboratorio.

Pacientes y Método: estudio prospectivo, seguimiento durante 10 años, de niños con alergia a proteína de leche de vaca. Se indicó dieta de eliminación por 4 semanas con posterior reto. Se solicitó IgE total y específica. Se registro edad y tiempo de dieta al confirmarse la tolerancia. **Resultados:** 81 niños, 33/81 (40,74%) femeninos y 48/81 (59,25%) masculinos, edad promedio de diagnóstico 6,22 meses (rango <1-42). Alergia no mediada IgE 32/81 (39,50%) y alergia mediada IgE 49/81 (60,49%); IgE específica para leche de vaca positivo en 55/81 (67,90%). Diagnóstico por respuesta positiva a la dieta de eliminación en 62/81 (76,54%) y con reto en 19/81 (23,45%). Desarrollaron tolerancia después de 12-18m con dieta, 21/32 (65,62%) con alergia no IgE a los 1,6 años y 23/49 (46,93%) con alergia IgE a los 2,13 años. Los niños restantes toleraron entre 19-24m, a los 2,35 y 2,80 años para la alergia no IgE e IgE respectivamente. Después de 36m, continuaron sin tolerar 5 niños entre ambos grupos con progreso a alergia alimentaria múltiple. **Conclusiones:** el diagnóstico de alergia puede basarse en la respuesta positiva a la dieta de eliminación de lácteos, el reto es necesario en casos inciertos y la tolerancia se alcanza a una edad más temprana en niños con alergia no mediada IgE.

Palabras clave: tolerancia oral, alergia mediada por IgE, no mediada Ig E, alergia alimentaria, leche de vaca.

ORAL TOLERANCE DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH ALLERGY TO COW'S MILK PROTEIN. FOLLOW-UP OF 10 YEARS

Summary

It is estimated that allergic children develop oral tolerance in the early years of life with a dairy elimination diet. **Objective:** To determine the time development of oral tolerance to cow's milk protein, clinical and laboratory. **Patients and Methods:** A prospective study followed for 10 years, children allergic to cow's milk protein. He said elimination diet for 4 weeks after challenge. Was requested total IgE and specific. Age and time was recorded to confirm diet tolerance. **Results:** 81 children, 33/81 (40.74%) were female and 48/81 (59.25%) male, average age at diagnosis 6.22 months (range <1-42). IgE-mediated allergy is not 32/81 (39.50%) and IgE-mediated allergy 49/81 (60.49%) specific IgE to cow's milk positive in 55/81 (67.90%). Diagnosis by positive response to the elimination diet in 62/81 (76.54%) and challenge in 19/81 (23.45%). Tolerance developed after 12-18m with diet, 21/32 (65.62%) with non-IgE allergy to 1.6 years and 23/49 (46.93%) with IgE allergy to 2.13 years. The remaining children tolerated between 19-24m, to the 2.35 and 2.80 years for non-IgE allergy and IgE, respectively. After 36m, continued without tolerating 5 children between the two groups with multiple food allergy progress. **Conclusions:** The diagnosis of allergy can be based on positive response to milk elimination diet, the challenge is necessary in uncertain cases and tolerance is reached at an earlier age in children with IgE mediated allergy is not.

Key words: oral tolerance, IgE mediated allergy, no IgE-mediated, food allergy, cow's milk.

Introducción

La alergia alimentaria es adquirida durante el primer año de vida con un acumulado en su incidencia de 6-8% durante los 3 primeros años de vida. La prevalencia disminuye hacia el final de la infancia donde se estabiliza en alrededor del 2% y se mantiene en este nivel durante toda la edad adulta.¹ En cuanto a la incidencia de la alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), ésta se estima entre el 2-3%, ocupando la tercera causa de alergia alimentaria más frecuente tras el huevo y el pescado.^{2,5}

La leche de vaca contiene al menos 25 proteínas diferentes entre proteínas del suero y caseína, cuyo tamaño se sitúa en rango alergénico entre 10.000 y los 80.000 daltons. Su alérgeno más potente es la beta-lactoglobulina, proteína específica de la leche de vaca, ausente en la leche materna y representa el 10% de la proteína total la leche, entre otras como lo son las cuatro proteínas en la fracción de caseína (α s1 -, α s2 -, β -y κ -caseína).^{4,6} Diversos cuadros clínicos aparecen en relación directa con la ingesta de proteínas de leche de vaca y donde participan mecanismos inmunológicos mediados o no por IgE.²

Alrededor del 90% de los casos de niños con APLV logra tolerar la leche alrededor de los 3 años de edad.^{4,5,7,8} La tolerancia oral es el proceso mediante el cual el tracto intestinal mantiene una homeostasis a nivel local y sistémico, con ausencia de respuesta inmune ante un antígeno. Este fenómeno de tolerancia oral está estrechamente relacionado con la edad del niño durante el primer contacto con el antígeno.⁹ Por ello, a medida que tiene lugar la maduración intestinal, se producen cambios en la permeabilidad intestinal que impide la entrada a los antígenos correspondientes.^{9,10}

Otro factor que influyen en el desarrollo de esta tolerancia oral es el factor genético, el cual se ha relacionado con los niveles de IL4 y síntesis de IgE e IgA, y recientes estudios plantean la posibilidad del retraso de la maduración de las células dendríticas en la lámina propia de la mucosa intestinal para traducir las señales de tolerancia y activar los linfocitos T⁹ o estimular su diferenciación.¹¹

El tratamiento de la APLV es la eliminación de leche de vaca y derivados en la dieta en espera del desarrollo de la tolerancia en los primeros tres años de vida.¹² El objetivo de este trabajo fue determinar el tiempo de desarrollo de la tolerancia oral de niños con alergia a la proteína de leche de vaca durante un periodo de seguimiento de 10 años con la descripción de las características clínicas y de laboratorio de los pacientes.

Pacientes y métodos

Estudio clínico prospectivo y de seguimiento durante 10 años (enero 2001- diciembre 2011), donde se incluyen niños diagnosticados como alérgicos a la proteína de leche de vaca, que solicitaron evaluación gastroenterológica por presentar síntomas persistentes tales como vómitos, regurgitaciones, diarrea con o sin sangre, cólico, sibilancias, infecciones respiratorias a repetición que no respondían al tratamiento convencional.

El diagnóstico de APLV fue confirmado con la respuesta clínica positiva a la dieta de eliminación de lácteos, durante 4 semanas con posterior reto abierto simple en aquellos casos autorizado por los padres. Se complementó el diagnóstico con la solicitud de niveles de IgE sérica, IgE específica a proteína de leche de vaca y conteo de eosinófilos. Se excluyeron con pruebas de la-

boratorio, radiología y endoscopia con biopsia, otras probables etiologías (enfermedad por reflujo, celiaca, disentería, anomalías anatómicas, entre otras). El incremento de la IgE sérica total se interpretó según la escala para la edad y los valores de referencia del laboratorio. Los niños que presentaron IgE sérica elevada fueron considerados como alergia mediada por IgE y los que no como alergia no mediada por IgE.

Se consideró eosinofilia periférica cuando el conteo de eosinófilos en sangre se encontraba por encima del 5% y la determinación de IgE específica a proteína de leche de vaca, se interpretó como positiva cuando se reportaron valores $\geq 0,35$ KU/L según el esquema de clases (0-4), **Cuadro 1**.

Cuadro 1 Escala de clase de inmunoglobulina E específica

Clase	KU/L	
0	<0.35	No detectable
1	>0.35–0.7	Bajo
2	>0.7–3.5	Moderado
3	>3.5–17.5	Alto
4	>17.5–50	Muy alto

Se indicó dieta de eliminación de lácteos madre e hijo y suplemento de calcio a la madre en el niño amamantado. En lactantes dependiendo del caso se recomendó alimentación complementaria sin lácteos, fórmula hidrolizada extensa de proteínas de lácteos, o fórmula de soya por razones económicas en niños mayores de 6 meses, con alergia mediada por Ig E y sin antecedentes de clínica de proctocolitis o enteritis alérgica, todos hasta nueva indicación. En los lactantes mayores o lactantes mayores de determinada edad se administró dieta completa sin lácteos y derivados, suplementos de calcio.

En los niños mayores de 1 año, dieta completa sin lácteos y derivados con suplementos de calcio. En forma simultánea se les entregó una guía de orientación nutricional con los sinónimos de leche, lectura de etiquetas y los sustitutos a utilizar.

Se realizaron controles sucesivos cada 6 meses con diario de alimentos y registro de síntomas. Al cumplir cada paciente más de 12 meses con dieta de eliminación de lácteos, se indicó la reintroducción de la leche (1-2 onzas de leche o derivados lácteos como queso y yogurt en forma progresiva), observación por 4 semanas y registro de síntomas, en caso de presentar sintomatología suspender la reintroducción, dependiendo de los síntomas (moderados o severos), se recomendó el traslado del paciente al hospital para revisión y tratamiento. Se confirma la tolerancia a leche de vaca cuando el paciente se mantenía asintomático con la reintroducción del alérgeno, se agruparon los pacientes según el tipo de alergia mediada o no por IgE, se registra la edad y el tiempo cumplido con la dieta.

Análisis estadístico porcentajes, cálculo de promedio y método de Chi cuadrado, con una significancia estadística $p < 0,05$ para el tiempo de tolerancia a la leche de vaca.

Resultados

Se incluyeron 81 niños diagnosticados como alérgicos a la proteína de leche de vaca, 2/81 (3,70%) eran recién nacidos en el mo-

mento del diagnóstico, 76/81 (93,82%) lactantes, 3/81 (3,70%) preescolares. De estos, 33/81 (40,74%) eran femeninos y 48/81 (59,25%) masculinos, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 6,22 meses (rango <1-36), **Cuadro 2**.

En el momento del diagnóstico la alimentación administrada por las madres era lactancia materna exclusiva 7 (8,64%), mixta (lactancia materna y fórmulas lácteas) 25 (30,86%), solo fórmulas lácteas 9 (11,11%), soya 1 (1,23%) y leche de vaca entera 39 (48,14%).

Cuadro 2 Distribución por grupo etario y género. Niños con Alergia a la proteína de leche de vaca

Edad	Género				Total	
	Femenino		Masculino		N	%
	N	%	N	%		
Recién Nacido	2	2,46	-	-	2	2,46
Lactante	31	38,27	45	55,55	76	93,82
Preescolar	-	-	3	3,70	3	3,70
Total	33	40,73	48	59,25	81	99,98

La sintomatología referida más frecuente fue el eccema atópico, acompañado con manifestaciones gastrointestinales como las regurgitaciones, el cólico y la diarrea, clínica respiratoria, en el **Cuadro 3**, se muestran los cuadros clínicos.

Cuadro 3 Manifestaciones clínicas, pacientes con Alergia a la proteína de leche de vaca

Clinica (signo-sintomatología) ^(a)	N= 81	Porcentaje (%)
Hipersensibilidad gastrointestinal		
(vómitos, diarrea)	20	12,34
Reflujo gastroesofágico	41	50,61
Cólico/Irritabilidad	30	37,03
Enteritis alérgica	30	37,03
Proctocolitis (heces disenteriformes)	10	12,34
Eccema atópico	53	65,43
Asma (sibilancias, tos crónica)	10	12,34
Rinitis	14	17,28

^(a) Se observó presencia de varios síntomas en un mismo paciente

El 100% de los niños tuvo una respuesta positiva a la dieta de eliminación, el reto simple abierto después de 4 semanas con la dieta solo fue autorizada por los padres en 19/81 (23,45%).

Se encontraron niveles promedio de IgE sérica en 400,51 U/L (rango: 30-1.276). Con estos resultados los pacientes fueron clasificados como alergia no mediada por IgE a 32/81 (39,50%) y mediada por IgE a 49/81 (60,49%), de los cuales, 9/49 niños presentaron eosinofilia. El promedio del conteo de eosinófilo elevado en sangre fue 11,12% (rango: 6-15). Ningún paciente clasificado como alergia no mediada por IgE presentó eosinofilia periférica.

Se detectó IgE específica para APLV positivo en 55/81 (67,90%) y negativa en 26/81 (32,5%). En el **Cuadro 4**, se muestran los resultados de IgE específica de leche de vaca según el tipo de alergia, para la mediada por IgE el 26,53% en clase 2 y 14,28% en clase 3. En el grupo no mediada por IgE, 31,25% estuvo en clase 2 y 18,75% en clase 3. Se puede decir que entre ambos grupos se observó por IgE específica en valores asociados a una respuesta moderada-alta a leche de vaca en 27/81 (33,33%). A ningún paciente se le reportaron valores de IgE específica en clase 4.

Cuadro 4 Resultados de inmunoglobulina E específica, según valores en la escala de clase para niños con alergia mediada por Ig E y no mediada

Resultados (IU/ml)	Mediada por Ig E	No mediada por Ig E	Total
<0.35	11	15	26
>0.35-0.7	18	10	28
>0.7-3.5	13	6	19
>3.5-17.5	7	1	8
>17.5-50	-	-	-
Total	49	32	81

El seguimiento de los pacientes en promedio fue de 4,9 años (rango 16 meses y 9,8 años). En el primer registro de cumplimiento de la dieta a los 6 meses, se encontró que 77/81 pacientes (95,06%) cumplían la dieta, mientras que no estaba siendo practicada en 4/81 (4,93%), los cuales se encontraban sintomáticos, se reinicia la dieta. En los 6 meses siguientes 79/81 (97,53%) continuaban cumpliendo la dieta y 2 pacientes no cumplían la dieta con reaparición de los síntomas de regurgitaciones y eccema. En esos pacientes se retrasó la prueba de provocación oral.

La reintroducción de proteína de leche de vaca también se realizó en forma ambulatoria en el 100% de los pacientes, durante el periodo de 12 a 18 meses de dieta de eliminación, solo 9/81 (9,72%) presentaron reacción adversa que ameritó observación y tratamiento sintomático adicional, la sintomatología referida fue: 3 niños con reacción de hipersensibilidad gastrointestinal dado por vómitos incoercibles con intolerancia a la vía oral, 2 con hema-toquezia que cedió rápidamente en 48 horas, 2 niños con asma bronquial y vómitos, uno con diarrea y otro con dolor abdominal, eccema y regurgitaciones.

Se determinó el tiempo de desarrollo de tolerancia y no se obtuvo diferencia al comparar los niños con alergia mediada por Ig E con la no mediada ($X^2 = 2,7249$, gl: 1, $p = 0,0988$). Sin embargo, un mayor número de niños con alergia no mediada por IgE, desarrollaron tolerancia a la proteína de leche de vaca después de un periodo de dieta sin lácteos, entre 12 y 18 meses, y a una edad más temprana, **Cuadro 5**.

En el mismo sentido, se observa en el **Cuadro 5**, que en el grupo de niños con alergia mediada por IgE, con la reintroducción de lácteos, después de 12 a 18 meses con dieta de exclusión, 23/49 (46,93%) toleraron la introducción de leche de vaca, con un promedio de edad 2,13 años y se mantuvieron asintomáticos; 26/49 (53,06%) no toleraron la dieta con lácteos, reaparecieron

los síntomas con diferentes grados de intensidad y se indicó continuar la dieta. En el lapso comprendido entre 19 y 24 meses con la dieta, se consiguió que 11 de los 49 niños toleraran lácteos, y tenían un promedio de edad 2,80 años. Al respecto, restaban 15 niños por alcanzar la tolerancia. De ellos, 10 toleraron después de un periodo de dieta mayor de 36 meses, con promedio de edad de 3,2 años y 2/5 después de 36 meses continuaron sin tolerar lácteos, en el seguimiento uno de ellos actualmente con 7 años de edad, cuya clínica inicial fue de dermatitis atópica y reflujo gastroesofágico severo, con proceso alérgico mixto, y niveles elevados de IgE en 1020 U/L y eosinofilia de 12%. Adicionalmente, presente alergia a otros alimentos (tomate, trigo y pescado); la otra paciente con debut diarrea y sibilancias persistente, continua sin tolerar lácteos a pesar disminución sustancial de IgE sérica de 436 a 125 U/L y IgE específica de leche de vaca de clase 3 a 1, ella también desarrolló alergia a otros alimentos, huevo, pescado, chocolate, soya y cítricos.

Cuadro 5 Desarrollo de tolerancia oral según el tiempo de la dieta de eliminación y respuesta a la reintroducción de leche de vaca

Período Dieta de eliminación (meses)	Tipo de alergia			
	Mediada IgE N=49		No mediada IgE N=32	
	Tolera	No tolera	Tolera	No tolera
12-18	23*	26	21*	11
19-24	11	15	4	7
25-36	10	5	3	4
>36	3	2	1	3

* X², p= 0,0988

Con respecto a los niños con alergia no mediada por IgE, se observa que un número elevado de niños alcanzan la tolerancia, 21/32 niños (65,62%) después de un lapso de 12 a 18 meses con la dieta, con un promedio de edad de 1,6 años; posteriormente en el periodo entre 19 a 24 meses con la dieta, de los 11 niños sin tolerar inicialmente, 4 toleran, se mantiene asintomáticos con la dieta de lácteos, a una edad promedio de 2,35 años y 7 persisten sin tolerar, de estos 3 continúan con alergia después de 36 meses con la dieta y con recaídas por reto accidental e ingesta de lácteos, uno de ellos actualmente con 6 años de edad, cuya clínica inicial fue de proctocolitis alérgica severa, IgE específica de leche de vaca persiste en clase 2 y presenta aparición de alergia múltiple a huevo, trigo y pescado. Los otros dos, con el reto superaron los síntomas de reflujo gastroesofágico pero la sintomatología presentada de dermatitis atópica y sibilancias persiste, aunque con menor intensidad se observa disminución del IgE específica de clase 2 a 1, y la IgE continúa en límites normales.

Discusión

La APLV es una de las alergias alimentarias más frecuentes debido a que la leche de vaca es el primer alimento no homólogo que re-

cibe el niño en cantidades importantes, siendo el primer antígeno alimentario que puede causar reacciones adversas,¹³⁻¹⁵ cuando el sistema inmune es relativamente inmaduro y susceptible a la sensibilización de antígenos ambientales.¹⁶ Por lo tanto, la APLV es la alergia a los alimentos dominante en los bebés.⁶ Todos los niños del estudio habían tomado leche de vaca, incluso a través de la ingesta de leche por la madre, ya que el 9% de los niños, recibía lactancia materna exclusiva. Se ha señalado entre varios factores de riesgo para el desarrollo de APLV, el poco tiempo de exclusividad de alimentación con lactancia materna, el uso de fórmulas lácteas de inicio y leche entera de vaca.¹³

Con respecto al diagnóstico de APLV, en este estudio, de manera inicial el diagnóstico fue de sospecha basado en la historia clínica, antecedentes personales o familiares de atopia y hallazgos al examen físico. La mayoría eran lactantes menores con sintomatología gastrointestinal en combinación con manifestaciones en piel y vías respiratorias, semejante a lo reportado donde los pacientes con APLV desarrollan síntomas gastrointestinales entre el 32 a 60% de los casos, en piel en 5 a 90%, y anafilaxia en 0.8 al 9% de los casos.^{17,19} Por otra parte, se obtuvo que el más del 65% presentó eccema atópico. En un estudio anterior en la Unidad, se encontró asociación de dermatitis atópica y manifestaciones gastrointestinales en niños con APLV²⁰ y a nivel mundial se menciona que alrededor de 40 a 50% de los estos niños menores de un año tienen dermatitis atópica.¹⁷

En la evaluación sucesiva de los pacientes, se realizaron exámenes y estudios para el diagnóstico diferencial con enfermedad metabólica, anomalías anatómicas del tracto gastrointestinal, enfermedad celiaca y otros cuadros de diarrea y mal absorción intestinal, de la misma forma como está recomendado en las distintas guías y algoritmos reportados en la literatura.²¹⁻²³

La determinación de IgE se utilizó para complementar el diagnóstico e identificar el mecanismo inmunológico involucrado, dependiente o no de IgE, encontrándose que el 60,49% de los niños estudiados presentaron niveles altos de IgE. La APLV mediada por IgE es más frecuente que la no mediada en la infancia, y posteriormente la no mediada prevalece en la edad adulta¹⁹ y se ha reportado que puede estar entre el 53% y 64% de los casos diagnosticados.¹⁸ Adicionalmente, en este grupo de niños, el nivel de IgE, no influyó en la decisión de reintroducción de lácteos para el primer periodo de reto, según el protocolo aplicado entre los 12 y 18 meses con dieta de eliminación. En la literatura, se reporta que la presencia de APLV mediada por IgE, se relaciona con reacciones inmediatas y su nivel elevado puede ser predictor de dicha respuesta, por lo que estaría indicado retrasar la introducción de lácteos.^{17,23} Sin embargo, el valor de IgE sérica total tiene baja especificidad, y puede encontrarse elevada en otras entidades como en la parasitosis, frecuentes en nuestro medio.

Con respecto a la determinación de IgE específica a leche de vaca, se encontró positiva en el 67,90% de los niños, siendo el grupo de alergia mediado por IgE, donde se observaron los niveles más altos. Se han mostrado especificidad del 88% y sensibilidad del 58% para IgE específica con el método de RAST, similar a otros métodos de Elisa, CAPsystem.²⁴ La cuantificación de IgE específica calibrado según el estándar de la OMS da valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 53%, especificidad de 94% y sensibilidad de 57% para las proteínas de la leche.²⁵ También se destaca que en el grupo de alergia no mediada por IgE, se reportaron resultados positivos de IgE específica. Se describe que las reacciones IgE y no mediadas por IgE no son

mutuamente excluyentes y las reacciones a la leche puede implicar una combinación de mecanismos inmunológicos. Los mecanismos precisos inmunopatológicos de la APLV no mediada por IgE siguen sin estar claros. Una serie de mecanismos han sido implicados, incluyendo el tipo-1 de células T helper (Th1) reacciones mediadas, la formación de complejos inmunes que conducen a la activación del complemento o de células T / mastocitos / neurona interacciones inducir cambios funcionales en la acción del músculo liso y la motilidad intestinal.¹⁶

La duración de la dieta de eliminación para establecer el diagnóstico, depende de la clínica y el tipo de respuesta inmune.²⁶ Algunos autores establecen que la dieta de eliminación en la etapa de diagnóstico debe hacerse en un periodo variable entre 2 y 4 semanas para confirmar el diagnóstico, pero 4 semanas deben ser consideradas para niños con manifestaciones gastrointestinales crónicas²³ tal como se hizo con los pacientes evaluados. Se consideró como suficiente para el diagnóstico de APLV en el 75,54% de los niños, la desaparición de la sintomatología con la dieta de eliminación por 4 semanas. En concordancia con la conducta adoptada en este trabajo para el diagnóstico, el consenso australiano expresa que el diagnóstico se confirma mediante la observación de la remisión de los síntomas siguientes a la retirada de la proteína, y el reto solo debe realizarse en los casos inciertos.²⁷ Por lo que en ciertas circunstancias los retos son opcionales y no son un requisito para el diagnóstico de APLV, en especial en niños con IgE elevada,²⁸ también pueden estar contraindicados, cuando la sintomatología es tipo anafiláctica, asma o proctocolitis.¹⁹ Por otra parte, con el reto abierto en lactantes y preescolares, existen pocas posibilidades de sesgo por parte del paciente, en el estudio, el cual fue autorizado por los padres en el 23,45%, por lo que se le dió importancia a los niveles de IgE sérica y los valores de IgE específica, para complementar el diagnóstico de APLV. En el 33,33% de los niños, los niveles de IgE específica en clase 2 y 3. Se ha establecido que valores superiores a 2,5 KU/L son predictivos de APLV en un 90% y permite obviar la prueba de reto o provocación como confirmación diagnóstica⁶ y en concordancia, también los valores de IgE específica, son utilizados como parámetro en el seguimiento de los niños ya que su descenso se vinculó con desarrollo de tolerancia, tal como ha sido demostrado en algunos estudios.²⁵

Otro aspecto importante a discutir, es la manera de realizar la reintroducción del alimento, destacando la forma ambulatoria con vigilancia, en el 100% de los pacientes y solo un pequeño porcentaje, 9,72% presentaron reacción adversa que ameritaron tratamiento específico. Se han establecidos protocolos para la reintroducción de la leche de vaca, se recomienda la hospitalización del paciente o la observación en el consultorio, la supervisión médica, la dosificación del alimento y medicación a utilizar en caso de emergencia^{19,29} pero en la práctica, los protocolos son difíciles de efectuar y aumenta los costos del servicio médico y hospitalarios. Orsi y cols, en Argentina en una propuesta de guía de manejo de niños con APLV, sugieren que solo en los casos de reacciones mediadas por IgE severas al inicio realizar supervisión apropiada durante la prueba de provocación.²²

En el desarrollo de la tolerancia a lácteos no se observaron diferencias estadísticas entre los niños con alergia mediada o no por IgE. No obstante, el 65,62% de los niños con alergia no mediada por IgE alcanzaron la tolerancia a una edad más temprana, a un promedio de edad en 1,6 años, a diferencia del 46,93% de los alérgicos mediados por IgE, y aun promedio de edad 2,13 años,

después de un periodo de dieta de eliminación de 12 a 18 meses. Posteriormente aumentado el porcentaje de niños tolerantes en forma proporcional al tiempo con la dieta y a mayor edad del niño. Un estudio con niños italianos, estimó una tolerancia a la leche después de un año, dos años o tres años del inicio de las dietas libres de leche en 30%, 54% y 70%, respectivamente.³⁰ Así como, Vanto y cols,¹⁸ que demostraron una diferencia en la tolerancia a la hora de considerar el tipo de APLV entre los niños finlandeses, con un nivel de evidencia II. A los 2, 3 y 4 años de edad, los niños con APLV no mediada por IgE tenía tolerancia a la leche a un ritmo de 64%, 92% y 96%, respectivamente, mientras que los niños con alergia mediada por IgE toleraron a una tasa de 31%, 53% y 63%.

El pronóstico a largo plazo para la mayoría de los niños afectados es bueno, con un 80 a 90% de adquisición de la tolerancia a la leche de vaca a la edad de 5 años de manera natural.¹⁶ Durante el seguimiento, hubo un grupo pequeño de niños que no alcanzaron la tolerancia a lácteos. Se ha considerado de mal pronóstico la no tolerancia a partir de los 3 a 4 años de edad y la asociación con otras alergias alimentarias es alta.⁶ Tal como fue observado en los pacientes estudiados. Adicionalmente, también se ha mencionado que aunque persistan resultados positivos en las pruebas complementarias, la tolerancia clínica se logra en 28-56% de lactantes al año de edad, 60-77% a los 2 años y 71-87% a los 3 años.³¹ Concluimos, que el diagnóstico de APLV puede basarse en la respuesta positiva a la dieta de eliminación de lácteos, el reto solo es necesario cuando hay dudas y la tolerancia a leche de vaca se alcanza a una edad más temprana en niños con alergia no mediada IgE. El cumplimiento de la exclusión dietética es fundamental como tratamiento y existe riesgo de desarrollo de alergia alimentaria múltiple.

Clasificación

Área: gastroenterología.

Tipo: seguimiento clínico.

Tema: alergia alimentaria gastrointestinal

Patrocinio: este trabajo no ha sido financiado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias bibliográficas

1. Grimshaw KE, Allen K, Edwards CA, Beyer K, Boulay A, Van Der Aa, Sprikkelman A, Belohlavkova S, et al. Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A Euro Preval state of the art paper. *Allergy* 2009;64: 1407-1416.
2. Toro R. Alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. *Alergología e inmunología clínica*. AEP. Disponible en www.aeped.es. Citado abril 28, 2012.
3. Rued S, García R, Pérez O, Maluenda C. Intolerancia a las proteínas de leche de vaca. *Monografía de Pediatría*. Madrid, Aula Médica Ediciones 2000;122:100-113.
4. Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Clinical laboratory assessment of Ig E-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Feb;111(2 suppl):S687-701.
5. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to food in children during the first 3 year of life. *Pediatrics* 1987;79:683-688.

6. Savilahti E, Ville R, Lin J, Karinen S, Saarinen K, Marina G, et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1315-1321.
7. Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. *Gastroenterología. AEP*. Disponible en <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5-APLV.pdf>. Citado mayo 12, 2012.
8. García M, Boyano M, Díaz J, Muñoz M, Pascual M, García G, et al. Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr* 2003;58(2):100-5.
9. Lorente F, Laffond E, Dávila I, Moreno E. Mecanismos de tolerancia inmunológica. *Prevención primaria de la alergia a alimentos Alergol Inmunol Clin* 2001;16 (Extraordinario Núm. 2):63-75
10. Sanz ML. Inmunidad del tracto intestinal. Procesamiento de antígenos. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16 (Extraordinario Núm. 2):58-62.
11. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, Van Eden W, Versalovic J. Mechanisms of Disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:275-284.
12. Targa C., Seidman E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. *J Pediatric (Rio J)* 2007;83(1):7-20.
13. Zarzalejo Z, García M, Alvarez ML, Millan A. Hábitos de alimentación en niños desnutridos menores de dos años en una comunidad urbano marginal. *An Venez Nutr* 2001;14(2):1-5.
14. García S. Mesa redonda: alergia e intolerancia alimentaria principales formas clínicas de presentación Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo. *Bol Pediatr* 1999;39:148-151.
15. Kerner J, Jr. Uso de fórmulas para lactantes para prevenir o posponer manifestaciones atópicas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:442-446.
16. Crittenden R, Bennett L. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr* 2005;24(suppl 6):582S-591S
17. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *WAO Journal* 2010;0:57-161.
18. Vanto T, Helppilä 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(2):218-22.
19. Sampson H, Sicherer S, Birnbaum A. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2001;120:1026-1040.
20. Navarro D., López K., Villalobos D., Flores L., Rodríguez R., González L., Martínez M. Síntomas Gastrointestinales en niños con Dermatitis Atópica y su asociación con alergia alimentaria. *Arch Venez Puer Ped* 2004;67(4):181-186.
21. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont Ch, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):902-908.
22. Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch. Argent. Pediatr.* 2009;107(5):459-470.
23. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P; EWGPAG. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr*. 2010 Jan 15;36:5.
24. Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999;54:837-42.
25. Sampson, HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
26. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: A practical guideline of the GI-committee of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 May 7. [Epub ahead of print].
27. Kemp A, Hill D, Allen K, Anderson K, Davidson G, Day A, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008;188(2):109-112
28. Motala C, Fiocchi A. Cow's Milk Allergy in Children (2011), World Allergy Organization | Allergic Diseases Resource Center Disponible en <http://www.worldallergy.org/adrc/>. Citado mayo 12, 2012.
29. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
30. Carroccio A, G Montalto, Custro N, Notarbartolo A, Cavataio F, D'Amico D, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian Journal of Pediatrics* 2010;36(5):2-7.