

**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA**



**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA**

## **TESIS DOCTORAL**

# **ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA**

**AMPARO MONTERO SALAS**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**AÑO 2015**

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---

**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA**



**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA**

**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA  
SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE  
VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE  
SALUD DE MÉRIDA.**

**AMPARO MONTERO SALAS**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

Facultad de Medicina

Doctorado en Avances en Pediatría y Cirugía Pediátrica

**Conformidad de los directores:**

**Pedro Bobadilla González**

**Enrique Galán Gómez**

**2015**

## *Agradecimientos*

Muchas han sido las personas que, de una forma u otra, han colaborado en la realización de este proyecto, reciban todas ellas mi más sincero agradecimiento. Seguramente habrá olvidos, para ellos también va mi agradecimiento.

A mis directores de tesis, los doctores Pedro Bobadilla González y Enrique Galán Gómez por la confianza depositada en mí, así como por la supervisión y dirección de este trabajo. Por el exhaustivo análisis con el que han avalado la calidad del mismo.

Gracias a Sergio Barroso Hernández porque sin él este trabajo no lo podría haber llevado a cabo. Le estaré eternamente agradecida por el tiempo robado a su mujer (Elena) y sus hijas (Carmen y María) durante estos años. Por su asesoramiento desde el inicio de este proyecto, por ayudarme con todo el análisis estadístico de los datos y su diseño gráfico, por sus críticas constructivas en la mejora de mi trabajo y por ser mi guía en este proyecto.

A Francisco Espejo López, por facilitarme todos los datos de analíticas y referentes de laboratorio y apoyarme en esta tarea. A Alejandro Romero Albillos por ayudarme en mis inicios.

Al Servicio de Pediatría y Neonatología del Hospital de Mérida (Esther Piñán, Isabel Sáez, Antonio Vilela, Santiago Roldán, Manolo Portillo, Juan Mesa, Luis Ortiz, Elena Del Castillo, Raquel Real, Mercedes García, Manolo Pérez, Jose Luis Paz, Mayte Fábrega y Elena Gil) por ser mis maestros. Ellos me criaron y me enseñaron a ser la pediatra que hoy soy. Gracias por ser mi apoyo, mi referente y mi familia emeritense.

Al Equipo de Pediatría de Atención Primaria del Centro de Salud Urbano II (María, Alexandra, Pedro, Aurora y Ana) por su apoyo en el día a día en el campo de batalla. Por el tiempo robado para aprovechar al máximo cada ratito libre para la realización de este proyecto. Por sus muestras de cariño.

A mi jefa y amiga Esther Piñán López, por facilitarme los datos e iniciarme con su sabiduría en este proyecto. Por ayudarme siempre en todo lo que le he pedido y por la confianza depositada en mí desde que me inicié en este mundo laboral.

## *Agradecimientos*

---

A mi compañera y amiga Sheila, mi hermana extremeña, por estar siempre ahí cuando la he necesitado. Por sus tardes de paseos y largas charlas. Por su apoyo incondicional en este trabajo y en el de mi vida diaria.

A la familia Ortíz-Prósper y en especial a mi “prima” Ana, por demostrarme que para ser familia no hace falta nacer en ella.

A mis padres (Daniel y Amparo), por haberme dado la oportunidad de estudiar lo que siempre soñé. Por enseñarme a ser una persona trabajadora y constante y a no rendirme nunca ante las adversidades de la vida. Por su confianza en mí y en todo lo que siempre me he propuesto. En especial a mi madre, por aguantar mis malos momentos cuando me superaba la tensión de los estudios y por saber decirme siempre unas palabras de tranquilidad cuando más lo necesitaba.

A mi familia, mis hermanos (Daniel y Gema), mis cuñados y sobrinas (Lucía, Ana y Gema) por el tiempo robado por estar lejos para hacer lo que siempre soñé, ser pediatra. Por su cariño y por ser un pilar fundamental en mi caminar.

A mis amigas de la infancia (María y Lucía), mis hermanas, mi todo. Por su apoyo incondicional durante estos años de estudio y trabajo. Porque en los buenos y malos momentos siempre están y consiguen sacarme una sonrisa. Porque tras momentos de agobio consiguen que todo lo que era cuesta arriba, se olvide. Porque mi vida sin ellas no tendría sentido.

A mi marido Diego, quien el destino quiso que se cruzara en mi camino haciendo de mí una extremeña con corazón andaluz y con el que espero compartir mi vida para siempre. Gracias por ser como eres, por saber entender mi trabajo y respetar las largas temporadas delante del ordenador.

A mi futuro hijo, por aguantar que su madre en lugar de pasear se siente a trabajar. Porque sin haberte conocido siento que ya eres mi ilusión por vivir.

Gracias a todos y cada uno de vosotros.

## *Abreviaturas*

AA: alergia alimentaria.

AIA: autoinyectores de adrenalina.

APLV: alergia a proteína de leche de vaca.

CPA: célula presentadora de antígeno.

Da: Dalton.

DRACMA: Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy.

EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica.

EGF: factor de crecimiento epidérmico.

ESPACI: Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica.

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica.

EPIT: inmunoterapia epicutánea.

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la agricultura.

HA: hipersensibilidad alimentaria.

IA: intolerancia alimentaria.

IL: interleucina.

ITOE: inducción de tolerancia oral específica.

kDa: kilodalton.

LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG.

LV: leche de vaca.

MCT: triglicéridos de cadena media.

MDI: metered dosis inhalator.

OIT: inmunoterapia oral.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PPC: prueba de punción cutánea.

PPO: prueba de provocación oral.



RAA: reacción adversa a alimentos.

RAST: Radio Allergo Sorbent Test (test radioinmunoabsorbente).

SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica.

SLIT: inmunoterapia sublingual.

TA: tensión arterial.

TAS: tensión arterial sistólica.

TGF: factor de crecimiento transformador.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

## *Indices*

**CAPÍTULO 1: GENERALIDADES.**

1.1. INTRODUCCIÓN	Pág. 20
1.2. CONCEPTO	Pág. 24
1.3. PATOGENIA	Pág. 26
1.4. CLINICA	Pág. 31
1.5. DIAGNÓSTICO	Pág. 42
1.6. TRATAMIENTO	Pág. 48
1.7. SEGUIMIENTO, PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN	Pág. 80

**CAPÍTULO 2: OBJETIVOS** Pág. 89

**CAPÍTULO 3: POBLACIÓN A ESTUDIO** Pág. 93

**CAPÍTULO 4: MATERIAL Y MÉTODOS** Pág. 97

**CAPÍTULO 5: RESULTADOS** Pág. 103

**CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN** Pág. 133

**CAPÍTULO 7: CONCLUSIÓN** Pág. 153

**BIBLIOGRAFÍA** Pág. 157



**INDICE DE TABLAS**

Tabla 1.1: Homología de la secuencia entre proteínas de la leche de vaca en porcentajes (Fuente: *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 1-125)..... Pág.29

Tabla 1.2: Criterios de gravedad (Fuente: *protoc diagn ter pediatr.* 2013; 1:63-80)..... Pág.37

Tabla 1.3: Valores de sensibilidad y especificidad en el estudio de APLV en función del punto de corte del RAST (Fuente: *Pediatr Integral* 2013; XVII(8): 554-563).....Pág.44

Tabla 1.4: Fórmulas para el tratamiento de APLV disponibles en el mercado español (*Bol pediatr* 2009; 49:3-15)..... Pág.54

Tabla 1.5: Principales nutrientes de las fórmulas hidrolizadas (*Bol pediatr* 2009; 49:3-15)..... Pág.55

Tabla 1.6: Principales nutrientes de las fórmulas elementales (*Bol pediatr* 2009; 49:3-15)..... Pág.56

Tabla 1.7: Principales nutrientes de las fórmulas derivadas de proteínas vegetales (*Bol pediatr* 2009; 49:3-15)..... Pág.56

Tabla 1.8: Principales nutrientes de las fórmulas hidrolizadas mixtas soja + colágeno animal (*Bol pediatr* 2009; 49:3-15)..... Pág.57

Tabla 4.1: Datos recogidos en nuestro estudio.....Pág. 100

Tabla 4.2: Criterios de inclusión y exclusión del estudio.....Pág.101

Tabla 5.1: Tabla de contingencia de pacientes alérgicos antes y después de 2005..... Pág.107

Tabla 5.2: Tabla de contingencia de pacientes según valores de IgE antes y después de 2005..... Pág.107

Tabla 5.3: Tabla de contingencia de pacientes según valores de IgE antes y después de 2005 (2ª Fase)..... Pág.119

## **INDICE DE GRÁFICAS**

Gráfica 5.1: porcentaje de analíticas realizadas y resultados obtenidos.....	Pág. 105
Gráfica 5.2: porcentaje de analíticas IgE positivas según fecha de nacimiento niños (antes y después del 2005).....	Pág.106
Gráfica 5.3: Incidencia de IgE específica por clases (mayor o igual I y mayor o igual III) y por año de nacimiento (antes y después 2005).....	Pág. 107
Gráfica 5.4: Clasificación por sexo.....	Pág.108
Gráfica 5.5: Clasificación numérica y en porcentaje en función de la edad al diagnóstico.....	Pág.108
Gráfica 5.6: Clasificación en función del tipo de alimentación recibida.....	Pág. 109
Gráfica 5.7: Clasificación en función de la duración de la lactancia materna.....	Pág.109
Gráfica 5.8: Desarrollo o no de APLV entre los que tomaron biberón de apoyo clasificados según nacidos antes y después del 2005.....	Pág. 110
Gráfica 5.9: Desarrollo o no de otras alergias alimentarias entre los que tomaron biberón de apoyo.....	Pág.111
Gráfica 5.10: Persistencia de APLV a los 5 años entre los que tomaron biberón de apoyo.....	Pág.112
Gráfica 5.11: Clasificación en función de la curación o no y el sexo.....	Pág.113
Gráfica 5.12: Clasificación en función de la curación o no y la edad a la que se consigue.....	Pág.113

## *Indices de tablas, gráficas y figuras*

---

Gráfica 5.13: Clasificación en función de los antecedentes familiares de atopia y/o alergia alimentaria.....	Pág.114
Gráfica 5.14: Clasificación de solicitud de analíticas en las dos fases del estudio y sus resultados numéricos.....	Pág. 115
Gráfica 5.15: Clasificación numérica en función de los resultados de analíticas en las dos fases del estudio.....	Pág.115
Gráfica 5.16: Clasificación en porcentaje de los resultados del total de analíticas solicitadas.....	Pág.116
Gráfica 5.17: Total de positivos clasificados por año de nacimiento (antes o después 2005).....	Pág.117
Gráfica 5.18: Total de positivos mayor o igual a clase III clasificados por año de nacimiento (antes o después 2005).....	Pág.117
Gráfica 5.19: Total de positivos mayor o igual a clase III con criterios de inclusión clasificados por año de nacimiento (antes o después 2005).....	Pág.118
Gráfica 5.20: Incidencia acumulada de niños con analíticas positivas por 1000 nacidos clasificada por clases.....	Pág.118
Gráfica 5.21: Clasificación porcentual por sexo.....	Pág.120
Gráfica 5.22: Clasificación porcentual por edad gestacional.....	Pág.120
Gráfica 5.23: Clasificación porcentual por tipo de parto.....	Pág.121
Gráfica 5.24: Clasificación porcentual en función de la toma o no de biberón de apoyo o pirata.....	Pág.121
Gráfica 5.25: Clasificación porcentual en función si recibió o no lactancia materna.....	Pág.122
Gráfica 5.26: Clasificación porcentual de la duración de la lactancia materna.....	Pág.122

## *Indices de tablas, gráficas y figuras*

---

Gráfica 5.27: Clasificación porcentual de la edad al diagnóstico.....	Pág.123
Gráfica 5.28: Clasificación porcentual de la asociación con alergia alimentaria al huevo.....	Pág.123
Gráfica 5.29: Clasificación porcentual de la asociación con otras alergias alimentarias excepto huevo.....	Pág. 124
Gráfica 5.30: Clasificación porcentual de la asociación con hipersensibilidad a neumoalergenos.....	Pág.124
Gráfica 5.31: Clasificación porcentual de la asociación con dermatitis atópica.....	Pág.125
Gráfica 5.32: Clasificación porcentual de la asociación con antecedentes familiares de atopia y/o alergia alimentaria.....	Pág.125
Gráfica 5.33: Clasificación porcentual de la persistencia de APLV a los 5 años de vida.....	Pág.126
Gráfica 5.34: Clasificación porcentual de la persistencia de APLV al finalizar el estudio.....	Pág.126
Gráfica 5.35: Clasificación porcentual en función de la curación o no y la edad al alta.....	Pág.127
Gráfica 5.36: Clasificación en función del porcentaje de APLV antes y después del 2005.....	Pág.129
Gráfica 5.37: Relación entre ingesta de biberón de apoyo o pirata y desarrollo o no de APLV clasificados por fecha de nacimiento (antes y después del 2005).....	Pág.131



**INDICE DE FIGURAS**

Fig.1.1: Clasificación de la hipersensibilidad alimentaria (Fuente: *Pediatr Integral* 2013; XVII(8): 554-563)..... Pág.25

Fig.1.2: Proteínas de la leche de vaca (Fuente: IUIS ALLERGEN NOMENCLATURE SUB-COMMITTEE;<http://www.allergen.org/search.php?Species=Bos%20domesticus>)...Pág.28

Fig.1.3: Algoritmo terapéutico en alergias a proteínas de leche de vaca (APLV). LACTANCIA MATERNA. Dieta de exclusión en la madre (Fuente: adaptado de Martín Plaza AM. *Acta Pediátrica Española* 2003; 5:249-254)..... Pág 53

Fig.1.4: Algoritmo diagnóstico-terapéutico ante lactante menor de 1 año son síntomas leves o moderados de alergia a proteínas de leche de vaca (Fuente: *Pediatr Integral* 2013; XVII(8): 554-563)..... Pág.53

Fig.1.5: Algoritmo de actuación en anafilaxia (Fuente: *protoc diagn ter pediatr.* 2013; 1:63-80)..... Pág.68

Fig.1.6: Fármacos utilizados en el tratamiento de la anafilaxia (Fuente: *protoc diagn ter pediatr.* 2013; 1:63-80)..... Pág.72

Fig.1.7: Indicaciones de los autoinyectores de adrenalina (Fuente: *protoc diagn ter pediatr.* 2013; 1:63-80)..... Pág.73

Fig.1.8: Forma de administrar adrenalina con autoinyector de adrenalina (Fuente: *Pediatr Integral* 2013; XVII(8): 554-563)..... Pág.75

Fig.1.9: Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela (Fuente: Documento consenso sobre recomendaciones para una escolarización segura del alumnado alérgico a alimentos y/o látex. 2013. Gobierno de España. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)..... Pág.77

Fig.1.10: Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela (Fuente: Documento consenso sobre recomendaciones para una escolarización segura del

alumnado alérgico a alimentos y/o látex. 2013. Gobierno de España. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)..... Pág.78

Fig.1.11: Normas dietéticas para alérgicos a PLV (Fuente: SEICAP 2005)..... Pág.79

## ***CAPÍTULO 1:***

### ***GENERALIDADES***



### **1.1. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades alérgicas en general han aumentado su prevalencia en los últimos años, considerándose una de las epidemias no infecciosas del siglo XXI en sus diferentes formas de expresión clínica, como la dermatitis atópica, el asma bronquial, la rinitis alérgica y, especialmente, aquellas derivadas de la alergia alimentaria. Ésta última supone un problema de salud pública en los países occidentales, afectando de forma muy importante la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, y suponiendo un enorme gasto para los sistemas sanitarios de dichos países.

Las proteínas de leche de vaca se encuentran entre los primeros antígenos con los que el niño tiene contacto, habitualmente es el primer antígeno no homólogo que el niño recibe en cantidades importantes (el consumo actual en Europa occidental se sitúa en torno a los 300 kg/persona/año según FAO, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, cifra que incluye la leche utilizada en las fórmulas infantiles). Al aumentar el consumo de leche, especialmente en los lactantes, hay mayores posibilidades de reacciones. Por este motivo, la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV) suele ser la primera alergia alimentaria que se diagnostica. En el niño la alergia alimentaria es más frecuente que en el adulto y se considera que existe un pico máximo en los menores de tres años, estimándose en Europa una prevalencia media de entre el 6 y el 8% en niños y del 2% en adultos (Sojo y Silva, 2008).

Cada alimento tiene un considerable número de proteínas que potencialmente pueden ser alergénicas. La reactividad alergénica de una proteína se refiere a su capacidad de unirse específicamente a lugares de unión funcionales del anticuerpo IgE. La capacidad sensibilizante de una proteína está en relación con su peso molecular, a mayor peso molecular más capacidad alergizante. Numerosas proteínas alimentarias pueden provocar reacciones anómalas, y en los niños se van desarrollando a medida que se van introduciendo los alimentos en su dieta. Dado que con la leche de vaca se introducen las primeras proteínas exógenas (las más significativas son la fracción caseínica y las proteínas séricas), no es de extrañar que ésta sea el alimento que produce mayor número de reacciones en la primera infancia, constituyendo además uno de los mejores modelos para el estudio de otros tipos de respuestas anómalas.

Las publicaciones que existen hasta la actualidad mezclan los conceptos de alergia IgE mediada y alergia no IgE mediada frente a proteínas de leche de vaca, por lo que resulta difícil valorar con cierta precisión la incidencia de esta patología. Por tanto, conocer la incidencia de APLV en la población es difícil, ya que los diferentes estudios epidemiológicos que se iniciaron en la década de los años cincuenta presentaban diferencias metodológicas importantes, lo cual conlleva variabilidad en las cifras de incidencia de reacciones adversas frente a PLV en el primer año de vida, que oscilan entre el 0,3 y el 7,5%. Ante la escasez de datos epidemiológicos de APLV en el ámbito mundial y la ausencia de estudios en nuestro país, se constituyó el “Grupo para el estudio de la alergia alimentaria” con la finalidad de estudiar la incidencia española de APLV (Sanz et al., 2001) donde se cita una incidencia del 0,36%, aunque la mayoría de autores parecen coincidir en una incidencia comprendida entre el 2% y el 3% (Plaza, 2003). Entre los diferentes estudios epidemiológicos internacionales realizados hasta el 2001, el único donde se estudia la hipersensibilidad mediada por IgE frente a PLV dentro del grupo de reacciones adversas es el realizado por Host y Halken que encuentran una incidencia del 1,2% (Host y Halken, 1990). En Europa existe un estudio de cohortes, estudio EuroPrevall (McBride et al., 2012) realizado desde 2005 a 2010, en 9 países, incluyendo a más de 12.000 neonatos, donde se constatan cifras de prevalencia de alergia alimentaria muy variables según los países: 32% (Polonia), 26% (Holanda), 14-17% (Islandia, Inglaterra, Alemania), 9-11% (Italia, España, Lituania) y 5% (Grecia) (Lapeña y Naranjo, 2013).

En un metaanálisis que revisa 51 estudios publicados (Rona et al., 2007), refieren alergia a alimentos el 3-35% de los pacientes, pero sólo 6 trabajos confirman el diagnóstico por prueba de provocación oral (GOLD ESTÁNDAR para el diagnóstico de alergia alimentaria), con una frecuencia de 1-10,8%. Los alimentos que con más frecuencia están implicados en este tipo de reacción son leche, huevo, y el tercero está más en relación con la dieta local: pescado en España, cacahuete en Estados Unidos o Inglaterra (Lapeña y Naranjo, 2013). Sin embargo, la percepción paternal de problemas con la leche de vaca es mucho mayor (hasta el cuádruple).

En estudios efectuados en nuestro país la alergia a proteínas de leche de vaca corresponde a la cuarta parte de los niños afectados de alguna alergia alimentaria y ocupa

el segundo lugar como causa de alergia alimentaria después del huevo, siendo en menores de dos años la primera (Fernández Rivas M, 2009).

La alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) es una patología prevalente en nuestro medio. Hay acuerdo prácticamente unánime con respecto a su tratamiento, pero no con respecto a su prevención. En los últimos años numerosos datos experimentales y epidemiológicos han mostrado que esta última es posible en cierta medida y que, probablemente, en un futuro próximo podrá conseguirse con mayor eficacia en función de los nuevos conocimientos acerca de su patogenia y de los mecanismos responsables de la inducción de la tolerancia oral a los antígenos alimentarios, especialmente de la leche de vaca. Asimismo, ya hay datos que confirman que la inducción de la tolerancia oral es posible también en niños ya sensibilizados.

Esta alta prevalencia de la APLV hace que gran número de lactantes y niños pequeños reciban fórmulas alimentarias especiales y dietas restrictivas, ya sea para su prevención o para su tratamiento, las cuales en numerosas ocasiones no están supervisadas por pediatras. Por ello, se están describiendo problemas nutricionales cada vez con mayor frecuencia (Dalmau Serra et al., 2008). Es, por tanto, necesaria una evaluación nutricional de todos los lactantes y niños pequeños que reciben este tipo de alimentación especial, tanto al inicio de la misma como durante el tiempo en que la están recibiendo.

Está demostrado sin lugar a dudas que la presencia de una alergia alimentaria tiene una importante repercusión sobre la calidad de vida, no sólo de los niños, sino de toda la familia. Todo resulta más difícil con una alergia alimentaria, compras, viajes, acontecimientos sociales, colegio, etc. Asimismo existen múltiples problemas relativos a la suficiencia alimentaria (particularmente en caso de alergia a la leche), la mayor prevalencia de comportamientos alimentarios difíciles y, en la alergia mediada por IgE, el miedo constante a la anafilaxia.

Las reacciones alérgicas en general han aumentado su frecuencia los últimos años, tanto la alergia alimentaria como la dermatitis atópica, el asma y la rinitis alérgica.

## 1.2. CONCEPTO

Los conceptos alergia alimentaria (AA), intolerancia alimentaria (IA), hipersensibilidad (HA) y reacción adversa a alimentos (RAA), son términos que en los últimos años han dado lugar a confusión. Se trata de unas entidades clínicas poco definidas, desconociéndose en muchos casos los mecanismos patogénicos responsables de la sintomatología asociada.

La RAA se consideraba como cualquier respuesta clínica anormal provocada por la ingestión de un alimento o aditivo alimentario y hasta la publicación del documento elaborado por el Comité de Alergia Alimentaria de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) en 1995, se consideraba IA a toda RAA no IgE mediada, terminología considerada errónea en la actualidad. En el año 2001, la EAACI elabora un nuevo documento de consenso en el que recomienda no utilizar el término de intolerancia; ya que, hasta ese momento, se utilizaba para designar tanto reacciones alérgicas no mediadas por IgE como reacciones adversas (RA) en las que no existía un mecanismo inmunológico (Coronel et al., 2009).

En ese documento se distinguen:

1. RAA de mecanismo inmunológico, que pueden estar mediadas por IgE o no. En las mediadas por IgE (tipo I de Gell y Coombs o de tipo inmediato) el anticuerpo responsable de la reacción alérgica sería la IgE y el alérgeno es un alimento con el que contactamos generalmente por ingestión (aunque también puede provocar síntomas por contacto e inhalación). Las no mediadas por IgE, lo están por otro mecanismo inmunológico diferente, como las de tipo III (formación de inmunocomplejos) o tipo IV (de tipo tardía o mediada por linfocitos). En lo que antes se conocía como intolerancia alimentaria, ahora se recomienda emplear el término alergia alimentaria no mediada por IgE.
2. Por otro lado, tenemos las RAA de mecanismo no inmunológico, que se pueden clasificar en: *reacciones enzimáticas* (por ejemplo, la intolerancia a la lactosa por déficit de la lactasa del borde en cepillo intestinal); *reacciones farmacológicas* (producidas por sustancias presentes en los alimentos con propiedades farmacológicas, como, por ejemplo: aminas vasoactivas, tiraminas,



histaminas, etc.) y *reacciones indeterminadas*, donde se incluirían las RA provocadas por los aditivos, conservantes, etc. Entre estas últimas, se ha descrito que el zumo de manzana se ha asociado a la diarrea crónica inespecífica y saborizantes del tipo de la vainilla, fresa, etc., que pueden originar reacciones urticariales, trastornos respiratorios, digestivos e incluso se han asociado a niños hipercinéticos (Coronel et al., 2009).

Es importante la distinción entre ambos procesos ya que su diferente patogenia es la base de una sintomatología y evolución propia de cada una de ellas y por lo tanto de la posibilidad de actuación con medidas terapéuticas y preventivas distintas en cada caso.

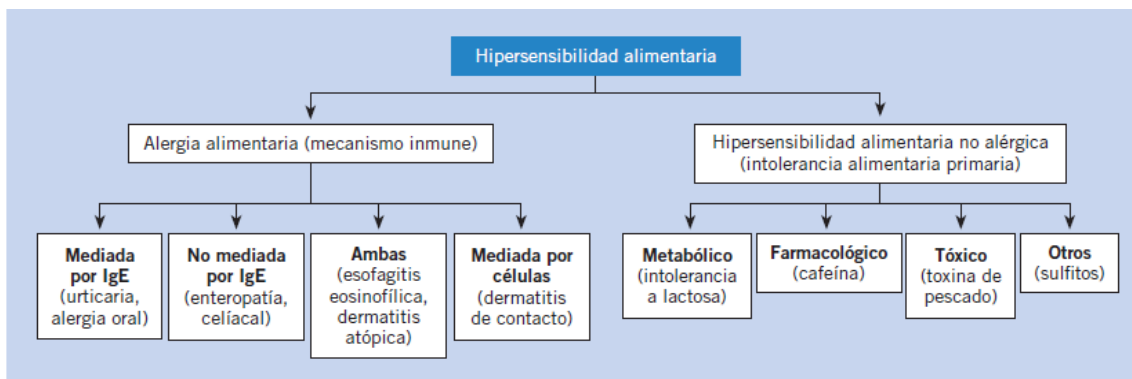


Fig.1.1: Clasificación de la hipersensibilidad alimentaria (Fuente: *Pediatr Integral* 2013; XVII(8):554-563).

**1.3. PATOGENIA**

La alergia a alimentos ocurre en sujetos predispuestos genéticamente en los que la tolerancia oral no se desarrolla correctamente o se altera una vez establecida.

Para el desarrollo de cualquier proceso alérgico, es necesaria la interacción de una serie de factores: predisposición genética, contacto con el alérgeno y factores ambientales (Coronel et al., 2009). El peso de los factores patogénicos en el desarrollo de la alergia no es el mismo en todas las RAA. Sabemos que es muy importante la predisposición o carga genética en los casos de RAA IgE mediadas, pero en cambio su influencia es menor en la RAA no IgE mediadas, en donde el factor a considerar principalmente es la permeabilidad intestinal.

El tracto gastrointestinal posee barreras no inmunológicas e inmunológicas para implantar la tolerancia oral y disminuir la exposición a antígenos. Entre las barreras no inmunológicas, se distinguen: la superficie mucosa, los jugos gástricos, la peristalsis, las enzimas, etc. Entre las barreras inmunológicas, destaca la IgA secretora y la presencia de tejido linfoide en el intestino. En el desarrollo de una RAA de mecanismo inmunológico, influyen varios factores, siendo indispensable la alteración de esas barreras, así como una sensibilización previa del individuo. Posiblemente, es más frecuente en niños por la inmadurez de su sistema inmunológico, así como de las funciones fisiológicas del aparato digestivo (Coronel et al., 2009). Las barreras epiteliales deberían impedir que las proteínas ajenas entren en el cuerpo y lleguen a las células inmunitarias. Sin embargo, los alérgenos logran penetrar en el epitelio, quizá por una reducción de la función de barrera, ya sea por defectos genéticos primarios o por la inflamación del epitelio, por ejemplo, durante las infecciones. Alternativamente, algunos alérgenos también pueden penetrar activamente en el epitelio sano gracias a las enzimas proteolíticas. Una vez que el alérgeno ha atravesado la barrera epitelial es captado y presentado por las denominadas “células presentadoras del antígeno” (CPA), con lo que se activan los linfocitos T específicos del alérgeno, lo cual, a su vez, favorece la producción de anticuerpos IgE específicos del alérgeno por los linfocitos B (reacción inflamatoria celular predominantemente mediada por Th2). Los anticuerpos IgE específicos del alérgeno se distribuyen por todo el organismo y existen numerosas células con receptores específicos para el mismo, entre ellos los mastocitos. Cuando el alérgeno entra en el cuerpo a través de las superficies epiteliales es reconocido por los

anticuerpos IgE unidos a los mastocitos. La unión de varias moléculas de anticuerpos IgE de este tipo al alérgeno se denomina enlace y activa la liberación de los mediadores de los mastocitos, incluida la histamina. La histamina liberada provoca los síntomas típicos de las reacciones alérgicas inmediatas, como picor, urticaria, broncoespasmo, tumefacción de la pared intestinal y dolor abdominal, y en el peor de los casos, hipotensión arterial y anafilaxia (Asher et al., 2000; Benhamou et al., 2009).

En la alergia de tipo diferido no mediada por IgE, la fase efectora consiste en la presentación del alérgeno por las células presentadoras del antígeno, activación de linfocitos T y secreción de mediadores inmunitarios que provocan el reclutamiento de células inflamatorias como los eosinófilos, todo lo cual desencadena la inflamación alérgica. Las reacciones no mediadas por IgE son reacciones retardadas que se expresan principalmente a través de manifestaciones digestivas. La unión a la IgE requiere fragmentos de proteínas compuestos de más de 12 aminoácidos mientras que el reconocimiento de los linfocitos T exige fragmentos de proteínas de 6 a 12 aminoácidos (Herz, 2008). Las reacciones inmunitarias no mediadas por la IgE no están tan bien definidas y son más difíciles de reconocer.

Los alérgenos alimentarios suelen ser proteínas con un peso molecular entre 5 y 100 kD, resistentes al pH ácido y a las enzimas del aparato digestivo. Cada alimento puede tener diversas fracciones antigénicas (Coronel et al., 2009). 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 (Fiocchi et al., 2010). La leche de vaca contiene más de 40 proteínas con capacidad antigénica en la especie humana, siendo las más frecuentes (80%) las caseínas: alfaS1, alfaS2, beta y kappa caseínas y seroproteínas (20%): alfa lactoalbúmina, beta lactoglobulina, lactoferrina bovina, seroalbúmina bovina e inmunoglobulinas bovinas (Plaza, 2013). La beta lactoglobulina es una proteína que no existe en la especie humana y se encuentra en la leche materna en cantidades de microgramos debido a los lácteos ingeridos por la madre, estas mínimas cantidades son las causantes de que sea la proteína a la cual se encuentran mayor número de

sensibilizaciones en el primer momento (13-76%). Para el resto de proteínas la sensibilización es del 90-100% para caseína (los pacientes casi siempre son sensibles a las caseínas alfa 100% y kappa 91,7%) y 0-80% para lactoalbúmina (Fiocchi et al., 2010). La proporción de caseínas/seroproteínas es aproximadamente 80/20 en la leche de vaca, proporción que se modifica artificialmente para conseguir las fórmulas adaptadas para la alimentación del lactante asemejándola a la leche materna 40/60 (Plaza, 2013).

Species	Allergen	Biochemical name	MW(SDS-PAGE)	Food Allergen	Entry Date	Modified Date
<i>Bos domesticus</i> (domestic cattle)						
	<a href="#">Bos d 2</a>	Lipocalin	20	No	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Bos d 3</a>	S100 calcium-binding protein A7	11	No	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Bos d 4</a>	Alpha-lactalbumin	14.2	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Bos d 5</a>	Beta-lactoglobulin	18.3	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Bos d 6</a>	Serum albumin	67	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Bos d 7</a>	Immunoglobulin	160	Yes	2010-04-29	2010-04-29
	<a href="#">Bos d 8</a>	Caseins (for individual components see Bos d 9-Bos d 12)	20-30	Yes	2010-04-29	2012-08-30
	<a href="#">Bos d 9</a>	alphaS1-casein		Yes	2012-08-30	2012-08-30
	<a href="#">Bos d 10</a>	alphaS2-casein		Yes	2012-08-30	2012-08-30
	<a href="#">Bos d 11</a>	beta-casein		Yes	2012-08-30	2012-08-30
	<a href="#">Bos d 12</a>	kappa-casein		Yes	2012-08-30	2012-08-30

Fig.1.2: Proteínas de la leche de vaca (Fuente: IUIS ALLERGEN NOMENCLATURE SUB-COMMITTEE; <http://www.allergen.org/search.php?Species=Bos%20domesticus>).

La cocción modifica la alergenicidad de las seroproteínas especialmente de la beta lactoglobulina, lo que puede explicar la mejor tolerancia de la leche extensamente calentada (por ejemplo, leche en productos horneados); el yogurt también se tolera mejor por los individuos sensibilizados únicamente a seroproteínas, debido al fermentado y acidificado de la leche, que disminuye la cantidad de seroproteína intacta (Plaza, 2013).

También hay que destacar la existencia de reactividad cruzada entre alimentos que contienen estas proteínas; por ello, es frecuente que la sensibilización a un alimento se acompañe de alergia a otros del mismo grupo. La reactividad cruzada tiene lugar cuando dos proteínas comparten parte de su secuencia de aminoácidos (al menos la secuencia que contiene el dominio epitópico) o cuando la conformación tridimensional produce dos moléculas similares en la capacidad de unión a anticuerpos específicos (Fiocchi et al., 2010). Se deben conocer estas familias de alimentos con potencialidad alérgica cruzada, entre los más frecuentes, destacar que los niños alérgicos a la proteína de soja pueden tener problemas con otras legumbres (lentejas, judías blancas, garbanzos), los alérgicos a la leche de vaca pueden no tolerar la leche de otras especies (cabra u oveja en el 75% de los casos, dado que bos-bueyes-, ovis-ovejas- y capra-cabra-, son géneros que pertenecen a la familia de rumiantes Bovidae) o la carne de ternera o vaca (20% son alérgicos también) (Coronel et al., 2009; Fiocchi et al., 2010). 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 que las de los seres humanos. Es notable que las leches de camellos y dromedarios y las humanas, no contienen betalactoglobulina (Fiocchi et al., 2010).

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 <sub>αs1</sub>	87,9	88,3	-	47,2	-	-	42,9	32,4
CAS <sub>αs2</sub>	88,3	89,2	-	62,8	-	-	58,3	-
CAS <sub>β</sub>	91,1	92,0	97,8	67,0	60,5	-	69,2	56,5
CAS <sub>κ</sub>	84,9	84,9	92,6	54,3	57,4	-	58,4	53,2

Tabla 1.1: Homología de la secuencia entre proteínas de la leche de vaca en porcentajes (Fuente: *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21: 1-125).

El ambiente externo también parece influir en la patogenia de la enfermedad y actualmente se está estudiando mucho sobre este tema para intentar conocer mejor las causas e intentar prevenirlas. Así, se piensa que hay una serie de factores externos que son “proalérgicos” como la exposición intermitente de pequeña cantidad de alérgeno conocido como biberón de apoyo o pirata (base de nuestro estudio), el nacimiento por cesárea (modifica la flora intestinal con respecto al parto vaginal), ser el primer hijo,

mutaciones en el gen de la filagrina, flora microbiana (la flora intestinal del lactante alérgico tiene más bacterias, anaerobios y menos levaduras que la del niño sano), dietéticos (bajos niveles de vitamina D, consumo reducido de ácidos grasos poliinsaturados), exposición a alérgenos (intraútero, alimentación de la madre durante la lactancia materna), la supresión del ácido gástrico... (Lapeña y Naranjo, 2013; Sánchez-Valverde et al., 2008). Y otros factores externos que son “protolerancia” como son: el recibir lactancia materna, modificar flora intestinal, someter a exposiciones al alérgeno frecuentes y continuadas (Chan y Cummings, 2013; Fleischer et al., 2013; De Silva et al., 2014).

La herencia y la condición atópica de cada individuo también parecen influir en el desarrollo de la enfermedad. Se define como condición atópica el padecimiento de dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica y/o alergia alimentaria y, el presentar alguno de estos síntomas podría conducir a desarrollar alergia a proteínas de leche de vaca. También el tener antecedentes familiares de primer grado alérgicos (padres o hermanos) parece que influye en la predisposición de desarrollar alergia en el niño. Así, si no tiene ningún familiar de primer grado afecto el riesgo es del 5-15% mientras que si tiene uno o dos progenitores afectados el riesgo sube al 20-40% y si además se acompaña en el último caso de un hermano afecto el riesgo se eleva al 75% (Argüelles et al., 2011; Halken, 2004).

#### **1.4. CLINICA**

La clínica debida a APLV aparece habitualmente durante el primer año de vida al iniciar la lactancia artificial en la mayoría de los niños, siendo excepcional que se inicie durante el segundo año de vida, generalmente después de un periodo más o menos prolongado de lactancia materna (Plaza, 2013; Sanz et al. 2011). Los niños afectos de APLV pueden presentar un amplio abanico de reacciones tanto mediadas como no mediadas por IgE.

Por lo general, el momento de aparición de la alergia alimentaria se relaciona estrechamente con el calendario de introducción de la alimentación complementaria y puede afectar a múltiples aparatos. Desde el punto de vista patogénico, las manifestaciones clínicas de la alergia alimentaria las podemos clasificar en tres grupos que, además, de su interés didáctico, van a tener gran utilidad práctica, pues nos van a orientar en la solicitud de las pruebas diagnósticas y la actitud terapéutica a seguir:

##### **1. Reacción IgE mediada:**

Habitualmente los síntomas se pueden iniciar tras la primera toma de lactancia artificial o tras un corto periodo de lactancia artificial o mixta. Este corto intervalo entre el comienzo de la lactancia artificial y el comienzo de los síntomas hace que la edad de aparición esté en relación con la edad de comienzo de la lactancia artificial, con un máximo de incidencia entre los 3 y 4 meses de edad (Plaza, 2003).

Los síntomas suelen aparecer a los pocos minutos de la ingesta de leche de vaca, casi siempre antes de transcurrida una hora; las reacciones que se inician varias horas o incluso días después de la ingesta de proteínas de leche de vaca no suelen estar mediadas por IgE (Plaza, 2013; Lapeña y Naranjo, 2013; Coronel et al., 2009).

En otras ocasiones, los síntomas pueden comenzar incluso durante el periodo de lactancia materna exclusiva. En estos casos, las reacciones contra las proteínas de leche de vaca existentes en la leche materna suelen ocurrir después de varias horas de la ingesta materna de leche de vaca. La sintomatología es similar a la que aparece en otros niños con alergia a proteínas de leche de vaca aunque la dermatitis atópica parece ser el síntoma predominante (Plaza, 2003).

En algunos lactantes muy pequeños pueden presentarse reacciones de tipo inmediato sin evidencia de presencia de anticuerpos tipo IgE en el momento del diagnóstico (Plaza, 2003).

La intensidad de las reacciones varía desde leve a reacciones que pueden comprometer la vida del niño como la anafilaxia. Los síntomas clínicos pueden afectar a piel, orofaringe, tracto respiratorio superior e inferior, sistema gastrointestinal y síntomas cardiovasculares. Con cierta frecuencia, hallamos lactantes con APLV cuya primera e incluso única manifestación es el rechazo intenso a las tomas de biberón de leche de vaca. La gran mayoría de niños (75-92%) con alergia a proteínas de leche de vaca presentan más de un síntoma (Plaza, 2013; Lapeña y Naranjo, 2013; Coronel et al., 2009).

#### *Sintomatología cutánea:*

La sintomatología dermatológica aguda (eritema, urticaria, angioedema) constituye el cuadro clínico más frecuente. Habitualmente se inicia con eritema o urticaria peribucal, pudiendo generalizarse posteriormente (Plaza 2003, 2013). La intensidad puede ser variable y pueden presentarse como síntoma único o acompañar a otra sintomatología no cutánea (Coronel et al., 2009). La alergia a proteínas de leche de vaca se encuentra con frecuencia en relación con cuadros de dermatitis atópica la sensibilización dependiente de IgE se observa en el 30-40% de los niños con eccema (Sojo y Silva, 2008; Fiocchi et al., 2010). Dadas las características patogénicas y clínicas de la dermatitis atópica se podría realizar una prueba de provocación controlada para asegurar la responsabilidad etiológica de la leche de vaca en casos moderados o severos que no mejoran con tratamientos habituales. En estos casos la leche de vaca es el segundo alérgeno implicado, ya que es más frecuente el huevo (Plaza, 2013).

#### *Sintomatología digestiva:*

Las manifestaciones gastrointestinales agudas, vómitos y diarrea pueden presentarse solas, pero en el 30% de los casos se asocian a otras manifestaciones clínicas. Los vómitos constituyen una manifestación frecuente de alergia IgE mediada, pero es excepcional que una sensibilización de tipo inmediato llegue a causar cuadros de diarrea



prolongada. En algún caso la alergia de tipo inmediato puede seguir a un cuadro de diarrea aguda (Plaza 2003, 2013).

*Sintomatología respiratoria:*

Consiste en sibilancias recurrentes, estridor, tos y rinoconjuntivitis. Son excepcionales como síntomas aislados en la etapa de lactante, 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. Suelen asociarse a otras manifestaciones sistémicas. (Lapeña y Naranjo, 2013; Plaza 2003, 2013).

*Anafilaxia:*

La anafilaxia es una reacción alérgica de comienzo agudo, potencialmente fatal, que afecta a más de dos órganos o sistemas. Es más frecuente en período lactante que a otras edades. No hay datos de incidencia real y prevalencia por APLV, aunque sí se conoce que la leche de vaca es uno de los alimentos más frecuentes con reacciones anafilácticas fatales o casi fatales. Los cuadros clínicos de anafilaxia pueden clasificarse en cuadros graves de compromiso vital, edema de glotis o shock anafiláctico y cuadros generalizados con compromiso de más de un órgano. El edema de glotis se inicia a los pocos minutos de la ingesta y suele acompañarse de urticaria o angioedema facial. El shock anafiláctico se inicia en la primera hora tras la ingesta, con una disminución progresiva de la tensión arterial; puede acompañarse o no de otros síntomas de los descritos. Los cuadros generalizados suelen tener un predominio de sintomatología cutánea, con eritema, prurito, urticaria y angioedema, acompañado de vómitos, dolor abdominal agudo o dificultad respiratoria (Lapeña y Naranjo, 2013; Plaza 2003, 2013; Coronel et al., 2009).

Al no existir hasta hace unos años acuerdo en su definición, se hacía difícil su reconocimiento y su rápido tratamiento. Recientemente, se han consensuado un conjunto de criterios diagnósticos con el fin de conseguir una definición clínicamente útil y que han sido ampliamente aceptados, con los que se consigue diagnosticar el 95% de los casos de anafilaxia (Echeverría et al., 2013):

*1. CRITERIO N° 1:*

Inicio súbito de la enfermedad con afectación de piel y/o mucosas y al menos uno de los siguientes:

- Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia).
- Disminución de la TAS o síntomas asociados de hipoperfusión (síncope, hipotonía, incontinencia).

*2. CRITERIO N° 2:*

Dos o más de los siguientes signos que ocurren rápidamente tras la exposición a un alérgeno:

- Afectación de piel y mucosas.
- Compromiso respiratorio.
- Disminución de la TA o síntomas asociados de hipoperfusión.
- Síntomas gastrointestinales persistentes.

*3. CRITERIO N° 3:*

Disminución de la TA tras la exposición a un alérgeno conocido:

- Lactantes (1-12 meses): TAS <70 mmHg.
- Niños 1-10 años: TAS <70 mmHg + (edad años x 2).
- Niños >11 años: TAS <90 mmHg o descenso del 30% de su basal.

Su prevalencia está subestimada, dado que los casos leves y moderados a veces no se diagnostican como anafilaxia. La prevalencia en la población infantil es desconocida, estimándose en la población general una prevalencia del 0,05 al 2%, que parece estar incrementándose en los últimos años, con un aumento en los ingresos hospitalarios por anafilaxia, sobre todo en niños menores de 3-4 años, adolescentes y adultos jóvenes (Echeverría et al., 2013). La mortalidad por anafilaxia es poco frecuente, aunque dadas las dificultades en su reconocimiento es posible que no esté correctamente evaluada. El mayor número de muertes por anafilaxia se produce en adolescentes y jóvenes adultos, sobre todo cuando la causa es alimentaria. La anafilaxia ocurre más frecuentemente fuera del hospital, siendo el domicilio habitual, los restaurantes, las casas de los amigos y el colegio los lugares en los que tiene lugar (Echeverría et al., 2013).

Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia se originan por la liberación rápida de histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas y otros mediadores en la circulación sistémica desde los mastocitos y basófilos, que al actuar sobre los órganos diana van a ser los responsables de las manifestaciones clínicas. Los agentes desencadenantes intervienen por medio de uno o varios de los siguientes mecanismos patogénicos (Echeverría et al., 2013):

1. Inmunológico IgE dependiente.
2. Inmunológico no IgE dependiente.
3. No inmunológico.
4. Idiopático.

Existen una serie de factores de riesgo que hacen que la anafilaxia sea más frecuente y en ocasiones más grave (Echeverría et al., 2013), como son:

- *Edad*: en los niños, y en especial en los lactantes, puede ser difícil reconocer la anafilaxia, porque frecuentemente se trata del primer episodio y además el niño no puede describir sus síntomas. Los adolescentes son el mayor grupo de riesgo en la edad pediátrica, por las frecuentes trasgresiones dietéticas y su escasa disposición a llevar los autoinyectores de adrenalina.
- *Enfermedades concomitantes*: el asma y la mastocitosis sistémica están asociadas a mayor frecuencia y gravedad de la anafilaxia. En la mayoría de los casos de muerte por anafilaxia el paciente era asmático. En pacientes con enfermedades cardíológicas y malformaciones vasculares que se tratan con  $\beta$ -bloqueantes, pueden presentar anafilaxias más graves, ya que no responden adecuadamente a la adrenalina.

La anafilaxia puede afectar a cualquier órgano o sistema, por lo que las manifestaciones clínicas son tan amplias que pueden dificultar su diagnóstico. Comienzan generalmente antes de los 30 minutos tras la ingesta de un alimento, e incluso de forma más precoz si la causa es una picadura de himenópteros o un fármaco administrado por vía parenteral. Los síntomas pueden ocurrir en cualquier orden, siendo los síntomas cutáneos los más habituales y los que primero se manifiestan, seguidos por los síntomas respiratorios y cardiovasculares. El prurito palmoplantar, del cuero cabelludo y de los pabellones auriculares puede ser signo incipiente de anafilaxia. Algunos pacientes refieren tener la sensación de “muerte inminente”. En ocasiones, si la progresión es muy rápida, los

síntomas cutáneos pueden no estar presentes en el comienzo de la anafilaxia, ser muy leves y transitorios y en un 18% de los casos están ausentes (Echeverría et al., 2013). No debemos olvidar que el shock cardiovascular puede ser la manifestación inicial de una anafilaxia. La congestión nasal, la rinorrea, los estornudos y la hiperemia ocular son signos habituales. En la edad pediátrica, los síntomas respiratorios se observan más frecuentemente que en adultos, lo cual puede deberse a que los alimentos, que son la causa principal de anafilaxia en niños, tienden a producir síntomas respiratorios, a diferencia de las picaduras de himenópteros y los fármacos, causas habituales de anafilaxia en adultos, que producen más manifestaciones cardiovasculares. Los problemas respiratorios, sobre todo el broncoespasmo y la disnea, son frecuentes en la infancia y suelen ser la causa de muerte por anafilaxia más que la patología cardiovascular. Síntomas como el estridor y la afonía o disfonía deben alertarnos de un cuadro grave. El dolor abdominal intenso de tipo cólico frecuentemente acompañado de vómitos y diarrea debe hacernos sospechar una anafilaxia grave. Síntomas y signos cardiovasculares incluyen dolor torácico, hipotensión, arritmias cardíacas y, muy raramente en niños, cuadro de shock con un gran descenso del tono venoso y marcada extravasación de fluidos con disminución del retorno venoso y depresión de la función miocárdica. Las manifestaciones neurológicas son mucho menos frecuentes. Hasta un 20% de los casos pueden presentar reacciones bifásicas con recurrencia de la anafilaxia a las 8-72 horas del episodio inicial (Echeverría et al., 2013). Cuando ocurren, afectan generalmente a los mismos órganos y sistemas que la reacción inicial.

La gravedad puede ser igual o mayor que en la reacción inicial y no existe ningún dato que nos oriente sobre la posibilidad de su aparición, aunque son más frecuentes cuando la administración de adrenalina ha sido tardía. La gravedad de la reacción anafiláctica según los síntomas que se presenten la podemos ver en la siguiente tabla:

	Leve	Moderada	Grave
<b>Cutáneo</b>	Aparición súbita de picor de ojos y nariz Prurito generalizado Eritema Urticaria Angioedema	Igual	Igual
<b>Digestivo</b>	Prurito oral Edema labial Náuseas o vómitos Dolor abdominal leve	Alguno de los anteriores Diarrea Dolor abdominal cólico Vómitos recurrentes	Alguno de los anteriores Pérdida control intestinal
<b>Respiratorio</b>	Rinitis Prurito faríngeo Opresión torácica Sibilancias leves	Alguno de los anteriores <b>Disfonía, tos perruna</b> <b>Disnea</b> <b>Sibilancias moderadas</b>	Alguno de los anteriores Saturación O <sub>2</sub> <92% <b>Cianosis</b> <b>Parada respiratoria</b>
<b>Cardiovascular</b>	Taquicardia (aumento de 15 ppm)	Taquicardia (aumento de 15 ppm)	<b>Hipotensión y colapso</b> <b>Arritmia, bradicardia</b> <b>Parada cardíaca</b>
<b>Neurológico</b>	Cambio en el nivel de actividad Ansiedad	Mareo Sensación de muerte inminente	Confusión Pérdida de conciencia

La gravedad se basará en el sistema más afectado. Los síntomas y signos en negrita obligan a utilizar adrenalina.

Tabla 1.2: Criterios de gravedad (Fuente: protoc diagn ter pediatr. 2013; 1:63-80).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y debe realizarse de manera precoz porque nos encontramos ante una reacción alérgica generalizada potencialmente fatal que requiere un tratamiento inmediato. La dificultad en el diagnóstico se debe a que no hay ningún signo o síntoma patognomónico, lo característico es la progresión rápida de la intensidad de la sintomatología y de la gravedad. La historia clínica debe ser meticulosa, pero breve, dirigida fundamentalmente a los antecedentes de alergia, porque si la reacción se presenta en un niño alérgico, lo habitual es que el desencadenante sea la misma sustancia a la que es alérgico. Se debe preguntar por la ingesta de alimentos, toma de medicamentos o picaduras de insectos, averiguar si ha habido otros episodios similares previamente y, además, valorar síntomas de asma. Hay que anotar todos los eventos ocurridos durante las horas previas, porque nos va a ayudar al diagnóstico etiológico. La ausencia de antecedentes alérgicos no descarta el diagnóstico; en los niños, muchas veces la primera manifestación de una alergia alimentaria es una reacción anafiláctica (Echeverría et al., 2013).

Se realizará una exploración clínica inicial para ver los órganos afectados e instaurar cuanto antes el tratamiento más adecuado, valorando de manera especial la piel, el aparato respiratorio y los síntomas y signos que sugieran un shock.

Se debe diferenciar una reacción anafiláctica de un shock anafiláctico, hipotensión y shock no son necesarios para diagnosticar anafilaxia. La anafilaxia puede manifestarse de forma diferente en cada paciente y en el mismo paciente en distintos episodios. En niños pequeños que no pueden describir sus síntomas el diagnóstico tiene mayor dificultad, en estos casos muchas veces lo más evidente es la irritabilidad y el llanto inconsolable.

La triptasa sérica es un mediador preformado que se encuentra principalmente en los mastocitos y en menor cantidad en los basófilos. Aumenta a los 15 minutos de la reacción, alcanzando su máximo valor a los 60-90 minutos, y permanece elevada hasta cinco horas después. Se considera que hay elevación de triptasa si la cifra es superior a 11,4 µg/l. El valor aumenta si se hacen varias determinaciones seriadas: en el momento del diagnóstico, a la hora o a las dos horas y a las 24 horas después del inicio de los síntomas y siempre fuera del episodio agudo, como mínimo una semana, para conocer la cifra basal del niño. Un valor normal de triptasa no descarta la anafilaxia, en la desencadenada por alergia a alimentos, que es lo más frecuente en niños, las principales células implicadas son los basófilos, que tienen menor cantidad de triptasa que los mastocitos, por lo cual puede ocurrir que no esté elevada. La determinación de histamina tiene menor utilidad en el diagnóstico, su máximo nivel se alcanza a los 5-10 minutos de iniciado el cuadro y a los 60 minutos su valor vuelve a cifras basales, inferior a 1µg/l, además la conservación de la muestra requiere mucho cuidado. Hay que tener en cuenta la posibilidad de que se presenten reacciones bifásicas, que ocurren en el 11% de los casos en los niños y en el 23% en adultos. Comienzan entre una y 72 horas después de la reacción inicial y son más probables si los síntomas iniciales son graves. No existen predictores clínicos, aunque se han asociado en algunos casos con el uso de mayores dosis de adrenalina o retraso en su administración, afectan generalmente al mismo órgano o sistema que la reacción inicial, por lo que siempre que se diagnostica una anafilaxia como mínimo se debe realizar una observación hospitalaria durante seis horas, prolongándose según las circunstancias personales del niño (reacciones bifásicas

en otras ocasiones, asmático mal controlado, domicilio lejano de un centro de urgencias). Ante una reacción anafiláctica siempre debemos intentar realizar un diagnóstico etiológico que nos ayude tanto en el tratamiento como a realizar una prevención más adecuada (Echeverría et al., 2013).

## **2. Reacciones no IgE mediadas:**

Se caracterizan por presentar un curso subagudo o crónico. El período de latencia desde la ingesta a la aparición de los síntomas es variable (desde varias horas a días tras la ingestión). Los síntomas suelen ser más inespecíficos y diversos en su extensión y gravedad. Los test cutáneos (prick) y estudios inmunológicos (IgE específica en sangre) son negativos, por lo que el diagnóstico es más difícil. El hecho de que la IgE específica sea negativa no excluye su base alérgica como ya se ha comentado en la patogenia. Suelen predominar los síntomas digestivos con diarrea prolongada fundamentalmente o con la dermatitis atópica como entidad acompañante. Suelen tener su inicio en los primeros meses de vida, con carácter progresivo, y en la mayoría de los casos curso autolimitado, con tendencia a la remisión espontánea en torno a los 2 años. Recientemente, se han descrito casos de estreñimiento, cólicos. Otras veces, se ha diagnosticado en el transcurso del estudio de un reflujo gastroesofágico (Coronel et al., 2009).

Debido a que con frecuencia ocasionan una lesión en la mucosa gastrointestinal, se asocian a menudo con el desarrollo de una sensibilización a la soja y a una intolerancia a la lactosa, por lo que también suele requerirse su eliminación de la dieta durante un tiempo (Coronel et al., 2009).

En este grupo, de las no IgE mediadas, se engloban la proctocolitis alérgica, enterocolitis alérgica y enteropatía inducida por proteínas. El diagnóstico de sospecha es clínico (presencia de deposiciones mucosas y con sangre evidente, en el caso de las proctitis acompañadas de un excelente estado general sin fallo de medro asociado y en el de la enteropatía por un proceso malabsortivo de aparición lenta e insidiosa). Se confirma con la buena respuesta a la dieta de eliminación (Plaza 2003, 2013; Coronel et al., 2009; Sojo y Silva, 2008).

En casos dudosos, es necesario para el diagnóstico definitivo la realización de endoscopia con toma de biopsias. Es importante el diagnóstico diferencial con la

celiaquía en lactantes pequeños, sobre todo en las primeras fases, en las que las lesiones intestinales son muy evidentes (Coronel et al., 2009).

### **3. Reacciones mixtas IgE / no IgE:**

Incluye entidades en las que con frecuencia se desarrollan reacciones tanto IgE mediadas como no IgE mediadas; esto es, la dermatitis atópica y los trastornos gastrointestinales eosinofílicos primarios. Este último grupo lo forman la esofagitis eosinofílica, la gastroenteritis eosinofílica y la colitis eosinofílica. Precisan para su diagnóstico la presencia de tres criterios: síntomas gastrointestinales (impactación alimentaria, disfagia a sólidos, vómitos, epigastralgia, hiporexia, etc.), infiltrado eosinofílico en una o más zonas del tracto gastrointestinal y ausencia de otras causas de eosinofilia tisular (Plaza 2003, 2013; Coronel et al., 2009; Sojo y Silva, 2008).

### **4. No clasificadas:**

Manifestaciones gastrointestinales menos definidas que han sido relacionadas, en ocasiones, con la alergia alimentaria, fundamentalmente con la alergia a proteínas de leche de vaca. Entre ellas se encuentran (Sojo y Silva, 2008):

- a) *Estreñimiento*: estudiando niños con estreñimiento crónico idiopático y sometidos a una dieta exenta de proteínas de leche de vaca se observó que un alto porcentaje mejoraba con ello, con recaída tras su reintroducción. Actualmente se admite un tratamiento de prueba con una fórmula especial en lactantes estreñidos que no responden a las medidas habituales.
- b) *Reflujo gastroesofágico*: se asocia con frecuencia a APLV, admitiéndose que más del 30% de los casos de RGE en niños (16-42%), sobre todo en caso de enfermedad por reflujo, sea debido a ella. Ambas entidades comparten algunos síntomas y la edad de presentación, lo que sugiere una interrelación entre ellas.
- c) *Cólicos del lactante*: en estudios realizados se han seleccionado niños con cólicos graves sin causa orgánica y que eran alimentados con fórmula, siendo sometidos a una dieta exenta de proteínas vacunas con respuesta favorable y empeoramiento de nuevo tras la prueba de provocación. Se estima que aproximadamente un 15-25% de pacientes mejoran tras la eliminación de



dichas proteínas. Los lactantes que presentan APLV tienen una elevada incidencia de cólicos y las fórmulas hipoalérgicas resultan eficaces.

- d) *Otros síntomas:* hemorragia digestiva, anemia inducida por la leche de vaca (producida como consecuencia de las pérdidas ocultas de sangre), ombligo rojo, o aftas recurrentes, se han relacionado con la alergia alimentaria. Aún cuando estos cuadros sean reversibles tras las dietas de eliminación, es difícil demostrar que el mecanismo subyacente sea una reacción inmune a un alimento.

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 (Lapeña y Naranjo, 2013).

## **1.5. DIAGNÓSTICO**

En los últimos años, se están publicando numerosas guías basadas en artículos y en opiniones de expertos, tanto nacionales como internacionales, sobre el diagnóstico y el manejo de la alergia a proteínas de leche de vaca (APLV). Así, en 2008, la Organización Mundial de Alergia declaró la APLV como un área que necesita una revisión basada en la racionalidad según los conocimientos de las últimas décadas, publicando posteriormente una guía: DRACMA (Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) para establecer unas recomendaciones basadas en las evidencias disponibles. Pero también, hay guías realizadas en países, como Estados Unidos, Australia o por sociedades científicas como, además de la Sociedad Mundial de Alergia, la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica (ESPGHAN).

El diagnóstico de la alergia a proteínas de leche de vaca incluye la realización de una buena historia clínica. Por otra parte, es necesario comprobar el mecanismo inmunológico mediante la demostración de la existencia de IgE específica frente a proteínas de leche de vaca. Por último, la comprobación de la relación entre los síntomas y la ingesta de leche de vaca o prueba de provocación.

### **1. Historia clínica.**

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una anamnesis detallada con referencia a la presencia de antecedentes familiares y/o personales de atopia; tipo de alimentación (materna, artificial, presencia de biberones esporádicos); edad al comienzo de los síntomas; tiempo transcurrido entre la ingesta de leche y la aparición de los síntomas; tipo de síntomas, y si hay factores precipitantes (prematuridad, enterocolitis necrotizante, cirugía abdominal y gastroenteritis agudas repetidas). La anamnesis debe completarse con una exploración física detallada y, si existen síntomas digestivos, búsqueda de signos de malabsorción y/o malnutrición.

### **2. Pruebas complementarias.**

#### ***- Prueba cutánea:***

Útil para detectar reacciones Ig E mediadas. Prácticamente está generalizado su uso a nivel de atención especializada en todos los casos que se derivan para estudio. Se realiza colocando gotas de los extractos a estudiar (alérgenos glicerinados y

estandarizados) sobre la superficie anterior del antebrazo y se hace una punción en la piel a través de la gota. Después de 20 minutos se mide el diámetro máximo de la tumefacción localizada en el lugar de la prueba. Se considera positivo un diámetro de pápula de más de 3 mm y eritema (Coronel et al., 2009). En esta prueba no se tiene en cuenta el picor o el enrojecimiento solos sin inflamación. Se utiliza un control positivo (histamina) para detectar la falta de respuesta debida a antihistamínicos y un control negativo (suero salino fisiológico) para excluir el dermografismo inespecífico. El tamaño del habón predice la probabilidad de reacción ( $\geq$  a 6 mm en niños de 0-2 años y  $\geq$  a 8 mm en mayores de 2 años tienen un elevado VPP, Jarvinen-Seppo et al., 2013) pero su tamaño no predice la intensidad de las reacciones. Tiene una sensibilidad que varía del 41-100% (Plaza, 2013) y una especificidad en torno al 50% (Coronel et al., 2009), así como un alto valor predictivo negativo (97%) si se utiliza leche entera (Plaza 2003, 2013), por ello, son especialmente útiles para excluir la sensibilización alérgica. Se aconseja efectuar pruebas cutáneas con los alimentos más habitualmente sensibilizantes en la infancia, dado que un gran porcentaje de niños con alergia a proteínas de leche de vaca pueden estar sensibilizados a otros alimentos (Plaza, 2003) como carne de vaca (presente en 20% de pacientes con APLV) y estudiar otros alimentos no introducidos como huevo y pescado. En niños afectos de dermatitis atópica, algunos autores recomiendan realizar además de la prueba de prick, la IgE específica, aumentando así significativamente la fiabilidad diagnóstica.

➤ *IgE específica sérica:*

Técnica cuantitativa (mediante RAST o test radioinmunoabsorbente, CAP system®, Phadiatop®). Permiten confirmar, igual que el PRICK TEST la sospecha por la historia clínica. Adquieren especial importancia cuando las pruebas cutáneas están contraindicadas, como en el caso de dermatitis atópica severa o antecedentes de anafilaxia. La rentabilidad clínica de la determinación de IgE específica sérica en el diagnóstico de la alergia inmediata a proteínas de leche de vaca es similar a la de las pruebas cutáneas. Valores de IgE específica superiores a 5 kU/l en menores de 2 años y superiores a 15 kU/l en mayores de 2 años tienen un valor predictivo positivo

de un 95% (Jarvinen-Seppo et al., 2013), por lo que puede obviarse la prueba de provocación. También el valor de la IgE específica puede ser un parámetro útil para el seguimiento de niños diagnosticados de alergia inmediata a proteínas de leche de vaca, ya que su descenso se ha asociado al desarrollo de tolerancia. Su positividad indica sensibilización pero no necesariamente alergia, siendo imprescindible para el diagnóstico de esta última el demostrar la existencia de sintomatología en relación con el contacto con el alimento en cuestión. La IgE específica no tiene valor en el diagnóstico de las reacciones tardías ya que, en general, no están mediadas por IgE (Plaza, 2013).

El diagnóstico de alergia puede resultar complicado porque no todos los autores consideran el mismo punto de corte para la IgE y además, inicialmente pueden dar negativo. Es importante conocer los valores normales del laboratorio que realiza las pruebas pero, aún así, los valores de corte varían notablemente entre los distintos autores (32 kU/l y 15 kU/l Sampson et al; 50 kU/l Roehr et al; 5 kU/l García-Ara et al; 3.5 kU/l Saarinen et al; 88.8 kU/l Celik-Bilgili et al).

Dependiendo del punto de corte que se establezca, va a cambiar la sensibilidad y la especificidad de esta prueba; a medida que aumenta el punto de corte disminuye la sensibilidad (aumentan los falsos negativos) y aumenta la especificidad (disminuyen los falsos positivos). Se suele emplear como punto de corte un valor de IgE específica =0,35 kU/L (Lapeña y Naranjo, 2013).

**Tabla II. Valores de sensibilidad y especificidad en el estudio de alergia a proteínas vacunas en función del punto de corte del RAST<sup>(6)</sup>**

<i>RAST</i>	<i>Sensibilidad (IC 95%)</i>	<i>Especificidad (IC 95%)</i>	<i>CP+</i>	<i>CP-</i>
≥0,35 kUI/L	0,77 (0,71-0,83)	0,52 (0,45-0,59)	1,6	0,4
≥0,7 kUI/L	0,58 (0,52-0,65)	0,76 (0,70-0,81)	2,4	0,5
≥2,5 kUI/L	0,48 (0,35-0,60)	0,94 (0,88-0,98)	8,0	0,5
≥3,5 kUI/L	0,25 (0,17-0,33)	0,98 (0,94-1)	12,5	0,8
≥5 kUI/L	0,30 (0,19-0,42)	0,99 (0,94-1)	30,0	0,7

*CP+:* cociente de probabilidades positivo; *CP-:* cociente de probabilidades negativo.

Tabla 1.3: Valores de sensibilidad y especificidad en el estudio de APLV en función del punto de corte del RAST (Fuente: *Pediatr Integral* 2013; XVII(8): 554-563).

En función de la cuantificación de IgE específica por el método CAP system®, a proteínas de leche de vaca en sangre, según nuestro laboratorio de referencia del Hospital de Mérida, podemos clasificarla en diferentes clases o grados:

1. CLASE 0: <0.36 kU/l.
2. CLASE I: 0.36-0.71 kU/l.
3. CLASE II: 0.72-3.59 kU/l.
4. CLASE III: 3.60-17.99 kU/l.
5. CLASE IV: 18.0-49.99 kU/l.
6. CLASE V: 50.0-99.99 kU/l.
7. CLASE VI: >100 kU/l.

➤ *Dieta de eliminación-reintroducción:*

Las dietas de eliminación se pueden utilizar en pacientes con síntomas crónicos y prueba cutánea o IgE específica positiva. Si el paciente no ha mejorado después de 2-4 semanas de dieta estricta de exclusión de proteínas de leche de vaca es poco probable que la alergia a proteínas de leche de vaca sea la causa de sus síntomas. Si tras la dieta de exclusión mejora claramente, se debe realizar una prueba de provocación. Las dietas de exclusión son bastante complicadas en niños mayores de un año ya que muchos alimentos pueden tener cantidades de proteínas vacunas no especificadas en las etiquetas (Plaza, 2013). Las dietas de eliminación son sólo para diagnósticos confirmados. Nunca deben recomendarse en los casos asintomáticos de niños mayores de 1 año que den positivo pero toleren la leche, pues existe el riesgo de perder la tolerancia, desarrollando una verdadera alergia secundaria.

➤ *Prueba de provocación:*

Es la prueba gold estándar y nos permite realizar el diagnóstico de confirmación. Consiste en comprobar si existe o no respuesta clínica, mediante la eliminación del alimento sospechoso de la dieta y la reintroducción controlada posterior. Esta prueba

se puede realizar mediante provocación oral abierta (sobre todo, en reacciones de tipo inmediato), ciego simple o doble ciego controlado con placebo (es la prueba oro pero es más lenta, difícil y costosa, aunque de resultado más fiable, se suele utilizar solo en trabajos de investigación o en casos de discordancia clínica y analítica o pruebas cutáneas).

Se ofrece pequeñas cantidades del alimento sospechoso, de forma progresiva y se valora la respuesta. Siempre debe realizarse en un centro hospitalario que disponga de personal especializado, con equipo de reanimación y bajo la supervisión de un especialista. Incluso en caso de sintomatología leve, no debe hacerse nunca la provocación domiciliaria (sólo observada por los familiares) por el riesgo que ésta conlleva y por poder interpretarse erróneamente los resultados. Se practicará la prueba de provocación con LV entera o fórmula adaptada según edad, pero bajo vigilancia médica. El Comité de Alergia a Alimentos de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) propone también otra pauta segura, con la administración de leche cada 60 minutos: 2 ml, 5 ml, 10 ml, 25 ml, 50 cc y 100 ml (total: 192 ml), con supervisión durante 3 horas después de la última dosis y que se puede realizar en 1, 2 o 3 días empezando con 1 ml. Una vez alcanzada la tolerancia ya no presentará más cuadros clínicos debidos a alergia a proteínas de leche de vaca.

La positividad de la prueba de provocación puede no ser inmediata, sobre todo si el paciente lleva algún tiempo con dieta estricta exenta de proteínas de leche de vaca, por lo que antes de considerarla negativa debe efectuarse un control tras unos días de estar ingiriendo proteínas de leche de vaca (Plaza, 2003, 2013). En el caso de los niños alimentados al pecho de forma exclusiva, la prueba de provocación se realiza con introducción de los alimentos a la madre (Coronel et al., 2009). La prueba de provocación está contraindicada en el caso de que la clínica haya sido grave y exista riesgo de reproducirse, existiendo una historia clínica clara que relacione la ingesta con los síntomas y siendo la prueba cutánea e IgE específica positivas. En niños con sintomatología crónica (dermatitis atópica, urticaria crónica) con posible implicación de uno o varios alimentos, deben excluirse estos de la dieta durante una o dos semanas, antes de su reintroducción de forma controlada, individual y

escalonada (Coronel et al., 2009). Si la provocación produce síntomas, debemos retirar la leche hasta el año de vida o un mínimo de seis meses (Sojo y Silva, 2008).

En ocasiones todas las pruebas de laboratorio son negativas. Si la clínica es sugestiva, no se puede descartar el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca. Desde el punto de vista dietético, se debe excluir cualquier alimento con proteína de leche de vaca y considerar al niño alérgico, incluso en ausencia de pruebas de laboratorio que lo apoyen. En ocasiones, el niño no es alérgico a la proteína nativa a partir de la cual se ha elaborado el kit de laboratorio con el que se ha practicado el prick y el RAST, sino más bien al oligopéptido parcial subproducto de la digestión en su intestino de la proteína nativa (Tormo y Martín de Carpi, 2010).

**1.6. TRATAMIENTO**

El único tratamiento eficaz de la alergia alimentaria es la dieta de eliminación, que debe ser lo más estricta posible. La mejor forma de cumplir con esta dieta de exclusión es mediante el conocimiento de todos aquellos alimentos que pudieran contener proteínas de leche de vaca, aunque sea en mínimas cantidades (Plaza 2003, 2013; Coronel et al., 2009). Se debe proporcionar en nuestras consultas un documento resumen con recomendaciones y consejos orientativos generales, que nos impidan el olvido de algún detalle importante. También debemos poner en contacto a estas familias con asociaciones de afectados de esta patología e indicar las páginas de Internet que le pudieran ampliar la información que nosotros le proporcionamos ([www.alergiainfantillafe.org](http://www.alergiainfantillafe.org), [www.aepnaa.org](http://www.aepnaa.org), [www.epipen.com...](http://www.epipen.com...)).

Actualmente, en los lactantes más pequeños afectados de APLV, si la madre continúa con lactancia materna, se debe intentar mantener ésta el mayor tiempo posible. Aunque en muchos artículos revisados recomiendan eliminar de la dieta materna la leche y todos sus derivados, en artículos más actuales se está recomendando que tome lácteos para hacer una desensibilización a través de la leche materna (por extrapolación a los resultados obtenidos con la introducción del gluten antes de los 7 meses). Como aún no existe mucha evidencia clínica que avale estas recomendaciones, en la actualidad y con los conocimientos que tenemos, debemos seguir recomendando la dieta de exclusión a la madre. El test de provocación sería la introducción de lácteos en la dieta materna de forma controlada (Coronel et al., 2009).

En caso de no continuar con lactancia materna o si el lactante recibía lactancia artificial, se debe emplear una fórmula de sustitución especial. Unas son fórmulas con otra fuente proteica (fórmulas vegetales) o bien con proteínas de leche de vaca cuyas propiedades fisicoquímicas han sido alteradas mediante un proceso de calentamiento, hidrólisis enzimática y ultrafiltrado, hasta conseguir un componente proteico con un peso molecular casi en su totalidad por debajo de 5.000 Da, encaminado a disminuir su capacidad alergénica (fórmulas extensamente hidrolizadas). Como fuente vegetal, la mayoría de los fabricantes emplean la soja (con o sin colágeno de cerdo, con o sin hidrolizar), habiéndose comercializado recientemente una fórmula cuyo componente



proteico es un hidrolizado de proteínas de arroz (Coronel et al., 2009). Las fórmulas extensamente hidrolizadas son, sin embargo las más empleadas, pudiendo establecerse diferencias en función de (Coronel et al., 2009):

- Tipo de proteína empleada: caseína, proteínas séricas o ambas.
- Aporte graso: con o sin MCT añadidos.
- Aporte hidrocarbonado: con o sin lactosa.
- Presencia de probióticos relacionados, fundamentalmente, con el tratamiento de la dermatitis atópica (LGG y B lactis).

Entre los parámetros a valorar a la hora de elegir la fórmula empleada en el tratamiento de exclusión en los niños afectos de APLV destacan (Coronel et al., 2009):

- **Edad:** en menores de 6 meses es preferible el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas.
- **Manifestaciones clínicas:** la existencia de síntomas digestivos con frecuencia se acompaña de un aumento de la permeabilidad intestinal que favorece la sensibilización a otras proteínas tales como la soja. Asimismo, en los casos de enteropatía con desarrollo de un síndrome de malabsorción, el uso de fórmulas con lactosa podría empeorar la sintomatología, quedando relegado su uso a aquellas situaciones en las que pensemos que no existe alteración de la actividad lactásica del borde en cepillo.
- **Estado nutricional del niño:** las fórmulas de soja no deben emplearse como primera opción en casos de desnutrición.
- **Grado de sensibilización:** los niños altamente sensibilizados pueden tener reacción con los oligopéptidos presentes en algunas fórmulas extensamente hidrolizadas.
- **Otras alergias asociadas:** en los niños alérgicos a las legumbres, debemos tener cuidado al emplear la soja, debido a la existencia de reacción cruzada entre ambas.
- **Precio:** las fórmulas de soja son más caras que las fórmulas de inicio, pero más baratas que los hidrolizados.
- **Otros:** por ejemplo, la **palatabilidad** suele ser mala y provoca rechazo del lactante y menor ingesta.

En los casos rebeldes, que no mejoran con estas medidas como los casos de alergias múltiples, diarreas intratables, alergia a la soja o a su hidrolizado, se debe recurrir al empleo de una fórmula elemental, basada en las mezclas de aminoácidos libres (Coronel et al., 2009).

Algunas fórmulas se siguen comercializando como hipoalergénicas o se denominan HA, que implica hipoalergenicidad. Sin embargo, es bien sabido que las leches parcialmente hidrolizadas no se consideran hipoalergénicas por su contenido de alérgenos residuales y, en consecuencia, no son adecuadas para el tratamiento nutricional de los niños ya alérgicos a la proteína de leche de vaca (Plaza 2003, 2013; Coronel et al., 2009; Goicoechea et al., 2009).

No deben utilizarse la leche de otros mamíferos, cabra, oveja, por su similitud proteica con la leche de vaca (Plaza 2003, 2013).

No suele ser necesario suprimir la carne de vacuno de la dieta, salvo que se demuestre que existe una sensibilización que venga acompañada de manifestaciones clínicas en relación con su ingesta (Plaza 2003, 2013).

#### Fórmulas de soja.

Las fórmulas basadas en proteína de soja entera presentan un alto potencial antigénico, aunque un estudio italiano multicéntrico demuestra que la sensibilización a soja solo ocurre en un 6% de los niños alérgicos a alimentos, y solo una quinta parte de estos presentaron provocación positiva con soja. Estas fórmulas no deben utilizarse cuando existan enteropatía y malabsorción y, aunque para algunos autores son de elección en el tratamiento de la APLV, se cuestiona su utilización en lactantes menores de seis meses. La soja pertenece a la familia de las leguminosas, sus proteínas no tienen reactividad cruzada con las proteínas de leche de vaca. No se dispone de estudios a largo plazo y en estudios a corto plazo se ha comprobado que desde el punto de vista nutritivo son adecuadas para niños y adultos, pero no para recién nacidos, en los que necesitan ser suplementadas con aminoácidos azufrados (metionina). La proteína aislada de soja contiene un 1,5% de ácido fítico, estos son termoestables y son difíciles de eliminar, los fitatos formados pueden unirse al zinc y hacerlo inutilizable, además, impiden la

absorción de hierro. Las fórmulas de soja para lactantes están generosamente enriquecidas con zinc y proporcionan cantidades relativamente importantes de hierro. La demostración de un crecimiento normal sugiere que la utilización de zinc es adecuada y el estado nutricional del hierro es similar en estos lactantes y en los que reciben otras fórmulas a base de leche enriquecida con hierro. Como en la soja existe un glucopéptido que puede disminuir la captación tiroidea de yodo, también precisan adición de este mineral. Las fórmulas de soja tienen una cantidad muy elevada de aluminio, manganeso y fitoestrógenos. El primero causa disminución de la mineralización esquelética en recién nacidos prematuros o con alteraciones renales, lo que contraindica su uso en estos niños, no ocasionando alteraciones en el recién nacido a término. Las cantidades elevadas de manganeso y su absorción, sobre todo, en situaciones de deficiencia de hierro y el contenido en fitoestrógenos (isoflavonas) podrían ocasionar efectos nutricionales adversos con su administración a largo plazo que hasta el momento no se han descrito. Aunque las fórmulas de soja son seguras, en la actualidad parece no existir indicaciones concluyentes para su uso prioritario durante los primeros meses de vida. Las fórmulas de soja son más baratas y tienen mejor sabor que las fórmulas de proteínas lácteas hidrolizadas (Plaza 2013).

#### Fórmulas hidrolizadas.

Otra alternativa la constituyen las fórmulas a base de proteínas de leche de vaca extensamente hidrolizadas. Las proteínas extensamente hidrolizadas derivan de la leche de vaca, en la que la mayor parte del nitrógeno está en forma de aminoácidos libres y péptidos <1500 kDa y prácticamente ninguno >5000 kDa. Estas fórmulas han sido sometidas a distintos ensayos clínicos donde se comprueba su hipoalergenicidad. Las fórmulas de proteínas de leche de vaca extensamente hidrolizadas pueden producir excepcionalmente reacciones alérgicas en lactantes; sin embargo, dado que los lactantes muy sensibilizados pueden presentar reacciones adversas a estos hidrolizados, debemos evaluarlos previamente. Antes de la administración de una fórmula a base de estos hidrolizados, debe probarse su tolerancia mediante prueba de provocación abierta, bajo la supervisión del especialista. En los documentos de posición de la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI) y de la Sociedad Española de

Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP) se recomiendan estas fórmulas para el tratamiento de la APLV. Los hidrolizados de proteínas se obtienen mediante tres tecnologías principales: tratamiento por calor, hidrólisis enzimática y una combinación de ambas. La hidrólisis enzimática a menudo produce péptidos amargos, en función de la enzima utilizada, el substrato proteico y la extensión de la hidrólisis; la hidrólisis enzimática se utiliza en las fórmulas a base de caseína. Las fórmulas extensamente hidrolizadas de leche de vaca pueden contener seroproteínas, caseína o ambas, no se han descrito diferencias en la evolución de la clínica alérgica con el uso de uno u otro tipo de fórmula extensamente hidrolizada, aunque parece que se obtienen péptidos de menor tamaño cuando se utiliza el método enzimático. Se han descrito anomalías de algunos parámetros nutricionales con estas fórmulas hidrolizadas extensivas (por ejemplo, aminograma, nitrógeno ureico en sangre, retención y absorción del calcio y fósforo), pero en la mayoría de los lactantes se han mostrado seguras y eficaces. El precio es mayor que el de las fórmulas a base de proteínas de soja entera (Plaza 2013).

#### Fórmulas elementales.

La última opción terapéutica de que disponemos son las fórmulas elementales a base de aminoácidos sintéticos, contienen L-aminoácidos, polímeros de glucosa y aceites vegetales; con estas fórmulas no existe riesgo alguno de reacción adversa, y su principal inconveniente está en el precio, que es más elevado que el de las fórmulas de proteínas hidrolizadas. Su única fuente nitrogenada está constituida por aminoácidos sintéticos, mezcla de aminoácidos esenciales y no esenciales, con un perfil basado en la leche humana, con grasas vegetales, sin lactosa y suplementado con oligoelementos y vitaminas. Algunos trabajos muestran resultados satisfactorios en cuanto al estímulo y mantenimiento del crecimiento, incluso superior a los hidrolizados, aunque otros muestran una absorción nitrogenada peor que las fórmulas de hidrolizados. En la actualidad tienen una indicación incuestionable en los casos de APLV y de APLV no mediada por IgE, que no toleran las fórmulas de hidrolizados y de soja. También se utilizan como primera opción en los casos de alergia alimentaria múltiple. En base a estas consideraciones proponemos un algoritmo terapéutico para la alimentación de los lactantes afectados de APLV (Plaza 2013).

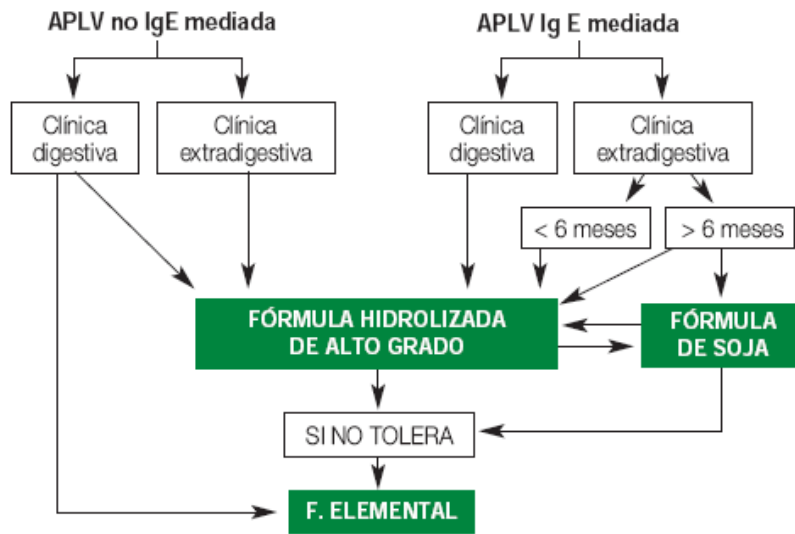


Fig.1.3: Algoritmo terapéutico en alergias a proteínas de leche de vaca (APLV). LACTANCIA MATERNA. Dieta de exclusión en la madre (Fuente: adaptado de Martín Plaza AM. Acta Pediátrica Española 2003; 5:249-254).

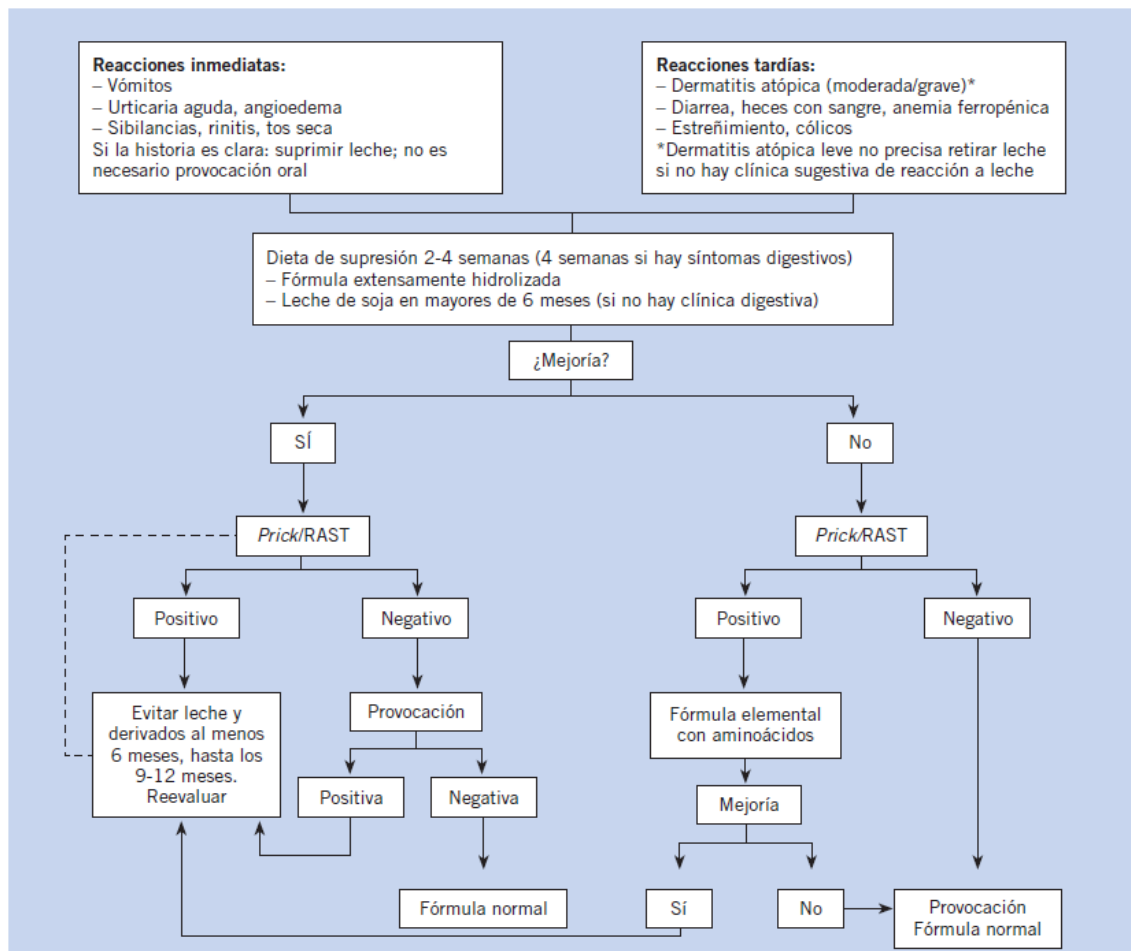


Fig.1.4: Algoritmo diagnóstico-terapéutico ante lactante menor de 1 año son síntomas leves o moderados de alergia a proteínas de leche de vaca (Fuente: Pediatr Integral 2013; XVII(8): 554-563).

### Fórmulas hidrolizadas

---

- Blemil Plus FH (Laboratorios Ordesa)
- Peptinaut Junior (Nutricia; Almirón)
- Almirón Pepti con Immunofortis (Nutricia; Almirón)
- Nieda Plus (Abbott Laboratories)
- Nutramigen 1 y 2 (Enfalac/Mead & Johnson)
- Pregestimil (Enfalac/Mead & Johnson)
- Nutribén Hidrolizada (Laboratorios Alter; Nutribén)
- Alfaré (Nestlé)
- Damira (Sanutri)
- Damira 2000 (Sanutri)
- LactoDamira 2000 (Sanutri) (No financiada por el SNS)
- Damira Atopy (Sanutri)

### Fórmulas elementales.

---

- Damira Elemental (Sanutri)
- Neocate (SHS)
- Neocate Advance (SHS)

### Fórmulas hidrolizadas mixtas soja + colágeno animal

---

- Pregomín (Milupa)
- Pepdite\* y Pepdite 1+\* (SHS)
- MCT-Pepdite\* y MCT-Pepdite 1+\* (SHS)

### Fórmulas derivadas de proteínas vegetales

---

- Velactín (Sanutri)
- Prosobee (Enfalac/Mead & Johnson)
- Nutribén soja (Laboratorios Alter; Nutribén)
- Isomil (Abbott Laboratories)
- Som 1 y 2 (Milupa)
- Nutri-Soja (Nutricia; Almirón)
- Miltina Soja (Milte Milk Technologies)
- Blemil 1 y 2 soja (Laboratorios Ordesa)
- Blemil 1 y 2 arroz (Laboratorios Ordesa)

---

*\*Otros usos médicos específicos.*

Tabla 1.4: Fórmulas para el tratamiento de APLV disponibles en el mercado español (Bol pediatri 2009; 49:3-15).

	Valor energético (kcal/100 ml)	Proteínas (g/100 kcal)	Fuente de proteínas	Grado hidrólisis (Da)	Hidratos de carbono (g/100 kcal)	Lactosa	Dextrino- maltosa
Blemil Plus FH	68	2,8	S/C 40/60%	88,8% < 1.000	12,2	-	100%
Peptinaut Junior	67	2,8	S	100% < 5.000	10,2	-	100%
Almirón Pepti	66	2,4	S	86% < 1.500	10,3	38%	50%
Nieda Plus	71	2,63	S	?	11,1	-	100%
Nutramigen 1	68	2,8	C	?	11	-	80%
Nutramigen 2	68	2,5	C	?	12,7	-	59%
Pregestimil	68	2,8	C	?	10,2	-	+
Nutribén Hidrolizada	67	2,3	C	100% < 2.600	10,8	-	-
Alfaré	70	3,0	S	?	10,9	-	89%
Damira	67	2,7	S/C	?	12,6	-	100%
Damira 2000	69	2,4	C	100% < 2.000	11,7	-	11,7
LactoDamira 2000	70	2,5	C	100% < 2.000	11,2	43%	57%
Damira Atopy	69	2,4	C	100% < 2.000	11,7	-	100%

	Grasas (g/100 kcal)	Ác. linoleico (mg/100 kcal)	Ác. α-linolénico (mg/100 kcal)	AGPICL*	MCT	Hierro (mg/100 kcal)	Calcio (mg/100 kcal)
Blemil Plus FH	4,6	622	60	?	15%	1,17	95
Peptinaut Junior	5,4	1.102	157	DHA, AA, otros	50%	1,30	80
Almirón Pepti	5,5	583	108	DHA, AA, (1: 1) otros	-	0,76	77
Nieda Plus	5,03	815	104	?	Sí	1,20	95
Nutramigen 1	5,00	890	80	?	Sí	1,80	94
Nutramigen 2	4,3	690	65	?	3%	1,76	137
Pregestimil	5,6	1.100	80	?	55%	1,80	115
Nutribén Hidrolizada	5,3	662	94	Otros	-	1,00	100
Alfaré	5,0	706	89	Otros	-	1,00	77
Damira	4,30	?	?	?	20%	1,10	82
Damira 2000	4,80	600	50	?	15%	0,90	97
LactoDamira 2000	5,00	700	60	?	-	0,90	95
Damira Atopy	4,80	600	50	DHA	15%	0,90	97

	Ca/P	Carga renal (mOsm/L)	Taurina (mg/100 kcal)	Nucleótidos	Fosfolípidos (mg/100 kcal)	Prebióticos	Carnitina (mg/100 kcal)
Blemil Plus FH	1,8	117	7,35	-	?	-	1,9
Peptinaut Junior	1,3	108	6,70	-	14,4	-	2,3
Almirón Pepti	2,0	138	7,00	-	16	0,8 g/100 ml (90% GOS +10% FOS)	2,3
Nieda Plus	1,9	?	6,77	+	13,1	-	1,8
Nutramigen 1	1,2	179	6,00	-	26	-	2,5
Nutramigen 2	1,9	160	6,00	-	47	-	2,2
Pregestimil	1,5	172	6,00	-	31,1	-	2,5
Nutribén Hidrolizada	1,6	108	6,80	-	34	-	2,3
Alfaré	1,5	139	8,60	-	14,9	-	2,0
Damira	1,7	117	6,30	-	14,3	-	1,5
Damira 2000	1,8	118	6,50	-	13,1	-	1,7
LactoDamira 2000	1,8	122	6,40	-	12,8	-	1,7
Damira Atopy	1,8	118	6,50	-	13,1	+	1,7

FUENTE DE PROTEÍNAS: S: Seroproteínas lácteas. C: Caseína. LACTOSA: Ultra-purificada y sin antigenicidad cruzada en test ELISA en ambos productos. AGPICL: Aparte de ácidos linoleico y α-linolénico. FOSFOLÍPIDOS: Inositol + Colina. ?: El fabricante no especifica el contenido o ausencia de esta sustancia. +: El fabricante especifica el contenido en esta sustancia pero no su concentración. -: No contiene esta sustancia.

Tabla 1.5: Principales nutrientes de las fórmulas hidrolizadas (Bol pediatri 2009; 49:3-15).



	Valor energético (kcal/100 ml)	Aminoácidos totales (g/100 kcal)	Fuente de proteínas	Hidratos de carbono (g/100 kcal)	Lactosa	Dextrino-maltosa	Grasas (g/100 kcal)
Damira Elemental	13% 52	3,0	Péptidos bajo peso molecular	15,4	-	80%	2,9
Neocate	15% 62	3,3		11,3	-	+	4,9
Neocate Advance	25% 100	3,0		Péptidos bajo peso molecular	14,6	-	+
	Ác. linoleico (mg/100 kcal)	Ác. α-linolénico (mg/100 kcal)	AGPICL	MCT	Osmolaridad (mOsm/L)	Calcio (mg/100 kcal)	Hierro (mg/100 kcal)
Damira Elemental	1.000	154	?	68%	295**	99	1,20
Neocate	858	84	?	5%	360	69	1,47
Neocate Advance	403	102	?	35%	610	50	0,62
	Ca/P	Taurina mg/100 kcal	Nucleótidos	Fosfolípidos mg/100 kcal	Prebióticos	Carnitina mg/100 kcal	
Damira Elemental	1,3	11,00	-	32,4	-	3,1	
Neocate	1,4	4,50	-	31,5	-	1,5	
Neocate Advance	1,3	5,00	-	21,1	-	2,5	

\*: Según concentración recomendada por el fabricante. \*\*: Carga renal 145 mOsm/L. AGPICL: Aparte de ácidos linoleico y α-linolénico. ?: El fabricante no especifica el contenido o ausencia de esta sustancia. +: El fabricante especifica el contenido en esta sustancia pero no su concentración. -: No contiene esta sustancia.

Tabla 1.6: Principales nutrientes de las fórmulas elementales (Bol pediater 2009; 49:3-15).

	Valor energético (kcal/100 ml)	Proteínas (g/100 kcal)	Fuente de proteínas	Hidratos de carbono (g/100 kcal)	Lactosa	Dextrino-maltosa	Grasas (g/100 kcal)
Velactin	70	2,9	Soja hidrolizada	11,0	-	+	5,0
Prosoabee	68	2,6	Soja	10,0	-	-	5,4
Nutriben Soja	67	2,5	Soja	10,7	-	-	5,3
Isomil	68	2,7	Soja	10,1	-	-	5,4
Som 1	66	2,7	Soja	10,0	-	100%	5,4
Som 2	71	3,1	Soja	10,6	-	100%	5,0
Nutri-Soja	66	2,7	Soja	10,0	-	100%	5,4
Miltina Soja	72	2,4	Soja	11,5	-	90%	4,9
Blemil 1 soja	71	2,8	Soja	11,0	-	100%	4,9
Blemil 2 soja	71	3,1	Soja	11,6	-	100%	4,5
Blemil 1 arroz	71	2,4	Arroz	11,1	-	80%	5,1
Blemil 2 arroz	69	2,9	Arroz	12,0	-	80%	4,5
	Ác. linoleico (mg/100 kcal)	Ác. α-linolénico (mg/100 kcal)	AGPICL	MCT	Hierro (mg/100 kcal)	Calcio (mg/100 kcal)	Ca/P
Velactin	+	+	?	10%	1,00	100	1,8
Prosoabee	940	86,5	?	-	1,80	66	1,3
Nutriben Soja	661	94	?	-	1,10	68	1,7
Isomil	670	?	?	-	1,50	103	1,4
Som 1	681	119	?	-	1,20	82	2,0
Som 2	621	80	?	-	1,70	130	1,5
Nutri-Soja	661	119	?	-	1,20	82	2,0
Miltina Soja	900	110	?	-	1,30	104	1,7
Blemil 1 soja	735	74	?	-	1,60	89	1,8
Blemil 2 soja	735	74	?	-	1,80	123	1,7
Blemil 1 arroz	699	56	?	20%	1,60	89	1,8
Blemil 2 arroz	793	50	?	20%	1,60	120	1,6
	Carga renal (mOsm/L)	Taurina (mg/100 kcal)	Nucleótidos	Fosfolípidos (mg/100 kcal)	Prebióticos	Carnitina (mg/100 kcal)	
Velactin	?	6,00	-	9,5	-	1,6	
Prosoabee	164	6,00	-	37	-	1,9	
Nutriben Soja	109	6,80	-	21,7	-	1,0	
Isomil	?	6,60	-	11,6	-	1,7	
Som 1	109	8,00	-	18,3	-	2,3	
Som 2	146	?	-	?	-	?	
Nutri-Soja	109	8,00	-	18,8	-	2,3	
Miltina Soja	115	5,80	-	14,0	-	1,9	
Blemil 1 soja	119	6,90	-	?	-	2,0	
Blemil 2 soja	154	6,80	-	?	-	2,1	
Blemil 1 arroz	110	6,90	+	11,8	-	2,0	
Blemil 2 arroz	142	7,00	+	15,8	-	2,2	

AGPICL: Aparte de ácidos linoleico y α-linolénico. ?: El fabricante no especifica el contenido o ausencia de esta sustancia. +: El fabricante especifica el contenido en esta sustancia pero no su concentración. -: No contiene esta sustancia.

Tabla 1.7: Principales nutrientes de las fórmulas derivadas de proteínas vegetales (Bol pediater 2009; 49:3-15).



	Valor energético (kcal/100 ml)	Proteínas (g/100 kcal)	Fuente de proteínas	Grado hidrólisis (Da)	Hidratos de carbono (g/100 kcal)	Lactosa	Dextrino-maltosa		
Pregomin	75	2,7	Soja + Colágeno	99% < 5.000	11,5	-	+		
Pepdite	15% 71	2,9	Soja + Colágeno	?	10,9	-	+		
Pepdite 1+	22,8% 100	3,1	Soja + Colágeno	?	13,0	-	+		
MCT-Pepdite	15% 68	2,9	Soja + Colágeno	?	12,9	-	+		
MCT-Pepdite 1+	20% 91	3,1	Soja + Colágeno	?	13,0	-	+		
	Grasas (g/100 kcal)	Ác. linoleico (mg/100 kcal)	Ác. $\alpha$ -linolénico (mg/100 kcal)	AGPICL*	MCT	Hierro (mg/100 kcal)	Calcio (mg/100 kcal)	Ca/P	
Pregomin	4,8	689	128	-	-	1,4	84	1,7	
Pepdite	4,9	858	84	?	5%	1,40	63	1,3	
Pepdite 1+	3,9	442	113	?	35%	1,10	56	1,2	
MCT-Pepdite	4,0	599	87	?	75%	1,47	66	1,3	
MCT-Pepdite 1+	4,0	442	113	?	75%	1,06	54	1,2	
	Osmolaridad (mOsm/L)	Taurina (mg/100 kcal)	Nucleótidos	Fosfolípidos (mg/100 kcal)	Prebióticos	Carnitina (mg/100 kcal)			
Pregomin	174	8,00	-	36	-	1,4			
Pepdite	237	4,50	-	31,5	-	1,5			
Pepdite 1+	465	6,90	-	26,3	-	2,3			
MCT- Pepdite	290	4,50	-	33,1	-	1,5			
MCT- Pepdite 1+	460	6,90	-	26,3	-	2,3			

?: El fabricante no especifica el contenido o ausencia de esta sustancia. +: El fabricante especifica el contenido en esta sustancia pero no su concentración. -: No contiene esta sustancia.

Tabla 1.8: Principales nutrientes de las fórmulas hidrolizadas mixtas soja + colágeno animal (Bol pediatri 2009; 49:3-15).

**NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS.****A) INMUNOTERAPIA CON LECHE DE VACA.**

La tolerancia se define como la falta de respuesta activa del sistema inmunitario a un antígeno administrado por vía oral. El fracaso de la inducción o del mantenimiento de este proceso durante la infancia puede dar lugar a una alergia alimentaria específica. Debemos diferenciar entre tolerancia y desensibilización. Durante la desensibilización el alérgeno se ingiere sin síntomas durante el tratamiento, pero debe ser ingerido diariamente. Por otro lado, una vez lograda la tolerancia, el alimento puede ser ingerido sin síntomas de alergia a pesar de que existan períodos de abstinencia. Por tanto, los resultados de estos tratamientos van desde la protección contra la exposición accidental, que se conoce como desensibilización, a la plena tolerancia, sin restricciones, del alimento que contiene el alérgeno.

La inducción de la tolerancia consiste en la exposición oral controlada a dosis crecientes de un alimento. Tiene dos objetivos posibles: alcanzar la completa tolerancia o aumentar el umbral de tolerancia para evitar accidentes graves en caso de ingesta.

**INDUCCIÓN DE LA TOLERANCIA MEDIANTE LA LACTANCIA MATERNA.**

Es posible la influencia materna en la inducción de tolerancia neonatal a través de la lactancia. Antes de llegar a la leche, los antígenos ingeridos por el aire y la dieta son controlados por el sistema digestivo materno, lo que podría contribuir a la generación de péptidos tolerógenos. Dependiendo de la exposición materna al antígeno y de la permeabilidad de la glándula mamaria, diversas cantidades de antígeno pasan a la leche materna. La sensibilización materna a los alérgenos ingeridos determinará si los antígenos transferidos se encuentran en la leche en forma libre o formando complejos con la IgA e IgG específicas del antígeno. La presencia de IgA capturarán los antígenos y evitará su transferencia al niño, mientras que el antígeno unido a la IgG será transferido con gran eficacia a través de la barrera intestinal del lactante mediante el receptor Fc neonatal. La maduración del epitelio intestinal se verá acelerada por la presencia de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el

factor de crecimiento transformador (TGF  $\beta$ ) en la leche materna. La presencia de factores inmunomoduladores en la leche, tales como TGF- $\beta$  e IL-10, favorecerá la inducción de la tolerancia a los antígenos transferidos. Finalmente, los prebióticos presentes en la leche materna, tales como los oligosacáridos, darán lugar al desarrollo de una flora microbiana que promueve la inducción de la tolerancia inmunitaria. El tubo digestivo es el mayor órgano inmunitario de nuestro organismo. A lo largo del intestino se encuentran elementos del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo. El intestino es, como la piel, la mayor superficie corporal que entra en contacto con el entorno externo. Al nacer, el intestino es estéril, si bien es rápidamente colonizado por bacterias comensales. El intestino debe diferenciar entre los antígenos inocuos, como los alimentos que deben ser absorbidos y las bacterias comensales, y los agentes patógenos, con el fin de desencadenar una respuesta inmunoprotectora adecuada.

La respuesta inmunitaria depende de dos señales:

- Primera señal: es el antígeno que desencadena la respuesta inmunitaria.
- Segunda señal: es la señal que determina la acción del linfocito T ante la respuesta inmunitaria, es decir, alergia o tolerancia oral.

Los antígenos son reconocidos en la luz intestinal por las células presentadoras de antígeno (CPA). Estas células rodean el tubo intestinal y evalúan la presencia de materiales extraños (como los alérgenos) en la luz intestinal. El antígeno que está presente en la luz intestinal representa la primera señal necesaria para la respuesta inmunitaria. Las CPA presentan el antígeno a los linfocitos T vírgenes. En función de las condiciones en las que se lleve a cabo la presentación de antígenos, los linfocitos T se diferencian para dar una respuesta TH-1 (infección, autoinmunidad), TH-2 (alergia) o Treg (tolerancia). En el caso de que se den unas condiciones que favorezcan la alergia, la respuesta inmunitaria activará la diferenciación de los linfocitos T hacia TH-2. La segunda señal es, por ejemplo, interleucina 4 o interleucina 5 que promueven la alergia. La segunda señal se ve influenciada por la predisposición genética y por factores ambientales como el tabaquismo.

TH-1=linfocito T cooperador de tipo 1

Treg = linfocito T regulador

TH-2 = linfocito T cooperador de tipo 2

Tras la digestión, los antígenos alimentarios son evaluados por las células dendríticas del tubo digestivo. Estas células son células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas se desplazan hacia los tejidos linfoides asociados al intestino e interactúan con los linfocitos T vírgenes. Este proceso puede dar lugar a dos posibles resultados: una respuesta TH-1 inducida por Treg que conduce a la inducción de la tolerancia al antígeno alimentario, o una respuesta TH-2 con producción de IgE, como ocurre en la alergia.

En el intestino se encuentran diferentes células presentadoras de antígeno (CPA): las células con micropliegues (células M), las células dendríticas y las células epiteliales propiamente dichas (enterocitos). Estos diferentes tipos de CPA presentan los antígenos a los tejidos linfoides asociados al intestino (células dendríticas), a las CPA subepiteliales (células M) o a los linfocitos T activados (células intraepiteliales), respectivamente. Las células dendríticas del intestino pueden conducir a la diferenciación Treg. Los Treg son un tipo especial de linfocitos que suprimen la respuesta inmunitaria mediante la inhibición de la generación de linfocitos T efectoros en los tejidos linfoides y mediante la producción de citocinas (IL-10, TGF- $\beta$ ) en los órganos diana. La interleucina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ) son dos de las principales citocinas antiinflamatorias. Los Treg secretores de IL-10 pueden participar en la tolerancia oral a dosis bajas. La combinación de bacterias comensales, células dendríticas y linfocitos T configura un entorno tolerógeno en el intestino, con la participación de la IL-10, el ácido retinoico y el TGF- $\beta$ , que es un factor de cambio hacia IgA, la inmunoglobulina predominante en el intestino. En general, la tolerancia puede lograrse con altas dosis de antígeno, que favorecen la inducción de anergia o eliminación, o bajas dosis de antígeno, que favorecen la inducción de Treg. El TGF- $\beta$  es una citocina clave en la inducción de linfocitos Treg Foxp3 + y otros subconjuntos de linfocitos T (Weiner HL, et al., 2011).

Factores que influyen en la inducción de la tolerancia (Land MH, 2011):

- **Edad:** la introducción temprana del alérgeno puede ser importante de cara a prevenir el desarrollo de las alergias alimentarias en los lactantes.
- **Dosis:** las dosis altas de antígeno favorecen la anergia o eliminación, mientras que las dosis bajas favorecen la tolerancia impulsada por los Treg.
- **Vía:** tras la ingestión, un alérgeno alimentario se ve expuesto a la acidez gástrica y a las proteasas intestinales. Así, se ha demostrado que la exposición epicutánea a las proteínas de los cacahuets, en lugar de inducir la tolerancia, aumenta la sensibilización alérgica
- **Flora comensal del huésped:** se ha observado que los ratones criados en un ambiente libre de gérmenes no desarrollan tolerancia.
- **Probióticos:** existen datos que indican que los probióticos interactúan con el sistema inmunitario de las mucosas a través de las mismas vías que la flora intestinal del huésped. Los probióticos inducen la producción de IL-10, la secreción de IgA y el desarrollo de Treg. Existen pruebas que indican que los efectos de los probióticos son específicos para cada cepa. Por lo que, los efectos demostrados en estudios clínicos para una cepa (ejemplo LGG) no se pueden generalizar al resto de los probióticos, ni siquiera a otras especies de *Lactobacillus*.
- **Composición del antígeno:** los principales alérgenos alimentarios son glucoproteínas hidrosolubles, con un tamaño comprendido entre 10 y 70 kD y relativamente estable al calor, los ácidos y las proteasas. La solubilidad de las proteínas alimentarias puede verse condicionada por la forma de preparación del alimento. Por ejemplo el consumo de cacahuets es similar en China y EE. UU., si bien se observan mayores tasas de alergia a los cacahuets en el último. En EE. UU. los cacahuets se tuestan, mientras que en China se comen hervidos o fritos. La alta temperatura del tostado (180 °C) de los cacahuets conduce a una reacción de Maillard, que parece aumentar la estabilidad y la alergenidad, al potenciar la unión de la IgE específica del cacahuete.

## INDUCCIÓN DE LA TOLERANCIA CON LECHE DE VACA.

En la actualidad hay numerosas publicaciones en las que se utiliza el tratamiento de inmunoterapia oral, pero todas concluyen que aún se trata de una terapéutica experimental que debe efectuarse únicamente en centros especializados y que dispongan de medidas de reanimación. Actualmente se aplica en niños mayores de 5 años.

No hay criterios comunes en cuanto a las pautas a utilizar y más recientemente están empezando a aparecer estudios sobre seguridad y efectos adversos de este tratamiento.

El principal inconveniente radica en el hecho de que no se conoce con certeza la duración del efecto y, por tanto, hasta qué punto y durante cuánto tiempo los pacientes pueden dejar de tomar el alimento sin riesgo.

El grupo de trabajo AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) reevaluó las indicaciones para efectuar una provocación oral alimentaria en forma reciente, agregando algunos contenidos faltantes en declaraciones previas, incluyendo la declaración Europea. En forma específica para la leche de vaca 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 ejemplo, carne tolerada en su forma cocida.

Hay dos tipos de estrategias (Niggemann B et al., 2006):

1. *Convencional*: se inicia con dosis muy bajas de proteínas y se incrementa cada 24 horas, aumentando a menos del doble la dosis administrada, durante un período de 2-3 meses.
2. *Acelerada*: también se inicia con una dosis de proteínas muy baja, pero incrementándola aproximadamente cada 2 horas, duplicando cada vez la dosis, durante un período de una semana.

Y tres formas de inducir la tolerancia:

1. *Oral*.
2. *Sublingual*.
3. *Epicutánea*.

Una vez desaconsejada la inmunoterapia subcutánea, debido a efectos secundarios graves, tanto la inmunoterapia oral (OIT) como la inmunoterapia sublingual (SLIT) se presentan como las terapias más prometedoras para la alergia a los alimentos (Narisety y Keet, 2012). Teóricamente, la SLIT podría ser más segura que la OIT, y suficientemente eficaz, porque la boca tiene una alta densidad de células presentadoras de antígeno (Allam JP, et al., 2008) y porque se evita que epítomos alérgicos terapéuticamente importantes sean expuestos al ser digeridos en el estómago. Por otro lado, en la OIT se pueden administrar dosis mucho más altas, ya que no necesitan ser mantenidas en la boca, lo que podría aumentar el riesgo, pero asegura la máxima eficacia. Las tasas de éxito para la OIT varían entre el 70-80%, pero aún hay pocos ensayos controlados y aleatorizados (Sicherer y Sampson, 2009). Por otro lado, también se está investigando el potencial terapéutico para la OIT con proteínas intensamente calentadas, pues acelera la inducción de tolerancia (Kim JS, et al, 2011). Sin embargo, los efectos del calor sobre la alergenidad dependen mucho del alimento y esta forma de OIT no sería aplicable a todos los alérgenos alimentarios (Wang and Sampson, 2012). Para el completo éxito de la OIT es importante definir mejor los riesgos que conlleva, correlacionar los regímenes de dosificación con los resultados obtenidos, identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de la

inmunoterapia oral, y desarrollar estrategias que promuevan postdesensibilización a largo plazo (Burks et al., 2012). Ambos métodos se han ensayado con cierto éxito: la SLIT para alergia a leche, cacahuete y melocotón y la OIT para alergia a cacahuete, huevo, y leche (López-Expósito et al., 2013).

Los niños afectados de APLV se pueden clasificar en dos fenotipos distintos, transitorios y persistentes. Es posible que cada uno de ellos sea el resultado de diferentes mecanismos inmunológicos y requieran distintas estrategias terapéuticas. Parece que los niños con APLV transitoria tienen una respuesta más favorable al tratamiento con inmunoterapia oral. Los niños con APLV persistente necesitan un tiempo más prolongado de tratamiento, muchos no consiguen la desensibilización y la mayoría presentan efectos adversos más graves durante el tratamiento aunque, por otra parte, son los más beneficiados por dicho tratamiento. Las alimentaciones que contienen leche extensamente calentada parecen ser una alternativa a la inmunoterapia oral con leche entera y están cambiando el paradigma de dieta estricta exenta de leche de vaca para estos niños (Plaza, 2013).

#### **B) INMUNOTERAPIA CON PROTEINAS RECOMBINANTES MODIFICADAS.**

El uso de proteínas recombinantes también se ha revelado de interés para su uso en inmunoterapia sobre todo para reducir el número de reacciones adversas. Estas proteínas retienen la capacidad de estimular respuestas de células T, pero poseen menor capacidad de unión a IgE que la proteína original. Muy recientemente se ha terminado un ensayo abierto con proteínas recombinantes modificadas de Ara h 1, Ara h 2 y Ara h 3, administradas encapsuladas, en dosis crecientes, por vía rectal. De los diez pacientes alérgicos al cacahuete tratados, 5 abandonaron el protocolo por reacciones adversas, 1 tuvo síntomas rectales leves y 4 toleraron sin reacciones adversas (López-Expósito et al., 2013).

#### **C) TRATAMIENTO CON ANTI-IGE**

El tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE produce un descenso en los niveles de IgE libre y una regulación de los receptores de alta afinidad para la IgE (FcDRI), que provoca una inhibición de la síntesis de IgE específica. La



combinación de tratamiento con anti-IgE e inmunoterapia específica se está investigando en la actualidad para aeroalérgenos y para alimentos (Plaza, 2013).

Desde el 2011 se está llevando a cabo un ensayo clínico donde se investiga si el tratamiento con omalizumab combinado con la desensibilización oral en niños con APLV permite que la tolerancia se alcance más precozmente y con más dosis de tolerancia de leche de vaca (Nadeau et al., 2011).

Este tratamiento, aunque prometedor, posee la desventaja de la desaparición de su efecto una vez se suspende, además de un elevado coste.

#### *D) MEDICINA TRADICIONAL CHINA.*

Una fórmula herbal, basada en la medicina tradicional china (FAHF2) y compuesta por 9 hierbas diferentes, ha demostrado prevenir de las reacciones anafilácticas en ratones tras la provocación con cacahuete, incluso tras un tiempo prolongado después, tras haber terminado la terapia. Esta fórmula ha demostrado ser segura y bien tolerada en la fase I de los ensayos clínicos pertinentes. Células polimorfonucleadas de pacientes alérgicos y tratadas con FAHF2 demostraron una disminución significativa en la producción de interleuquinas relacionadas con la respuesta alérgica como IL-5 y un aumento en la producción de citoquinas IFN-g e IL-10. Un estudio de fase II, que evalúa seguridad y eficacia con pacientes de entre 12 y 45 años con alergias a diferentes alimentos, está siendo llevado a cabo actualmente (López-Expósito et al., 2013).

**ANAFILAXIA Y SU TRATAMIENTO.**

El tratamiento de la anafilaxia tiene diferentes objetivos: controlar y revertir la reacción anafiláctica en curso, frenar las reacciones ante los primeros síntomas en aquellos pacientes de riesgo y prevenir la aparición de nuevos episodios. La anafilaxia es una urgencia médica y en el resultado de su tratamiento van a influir la preparación del personal que atiende al paciente, los medios disponibles, la precocidad en el diagnóstico y la rápida puesta en marcha de las medidas terapéuticas oportunas, entre las que destaca la administración de adrenalina de forma precoz. En los centros sanitarios, es recomendable disponer de un protocolo de valoración y tratamiento de anafilaxia, así como de programas de entrenamiento del cuadro médico. En numerosas ocasiones es posible que el diagnóstico de anafilaxia no sea evidente, por lo que es preciso mantener un alto índice de sospecha que permita identificar rápidamente el cuadro de anafilaxia. Si un paciente cumple criterios diagnósticos de anafilaxia debe recibir de forma inmediata adrenalina por vía intramuscular. Este tratamiento está indicado igualmente en pacientes de alto riesgo por historia de reacciones previas, aunque no se cumplan estrictamente los criterios diagnósticos. Los tratamientos posteriores se aplicarán sobre la base de la respuesta a la adrenalina (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

**Tratamiento inicial:**

Los instantes iniciales tras una reacción de anafilaxia son críticos, y si no son aprovechados convenientemente, el manejo y el pronóstico del paciente van a resultar mucho más complicados. Por este motivo es necesario insistir en la importancia de la precocidad en el tratamiento de la anafilaxia (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

**Abordaje inicial:**

Rápida evaluación del paciente, con mantenimiento de la vía aérea, y las funciones respiratoria y circulatoria (maniobras ABC). Dependiendo de la dotación inicial personal o material puede ser preciso solicitar ayuda (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

**Riesgo de parada cardiorrespiratoria:**

El paciente con anafilaxia puede progresar hacia parada cardiorrespiratoria. Son signos de alarma el empeoramiento progresivo, distrés respiratorio (estridor, sibilancias,

taquipnea, dificultad respiratoria o cianosis), vómitos persistentes, hipotensión, arritmias, síncope y disminución del nivel de conciencia. Ante esta situación se iniciarán las maniobras de resucitación pertinentes, resucitación cardiopulmonar básica y avanzada (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

*Monitorización:*

Conocer o estimar el peso del niño, monitorizar la tensión arterial y realizar registro de pulsioximetría y electrocardiográfico. Esto no debe suponer una demora para otras medidas, como la administración de adrenalina, que será prioritaria (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

*Posición del paciente:*

El niño debe ser colocado en una posición cómoda, tumbado en decúbito supino con las extremidades inferiores elevadas para favorecer la redistribución favorable de la volemia, salvo en caso de vómitos o dificultad respiratoria, en que se colocará en decúbito lateral o semiincorporado. Deben evitarse los cambios posturales innecesarios. Si el paciente está inconsciente y con respiración espontánea, la posición idónea será en decúbito lateral (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

*Interrupción de la exposición al alérgeno:*

Siempre que sea posible, y sin que suponga demora para otras medidas terapéuticas, se debe interrumpir la exposición al desencadenante de la reacción. Si este es un fármaco endovenoso, suspender inmediatamente la infusión. Si ha sido un fármaco ingerido o un alimento, no provocar el vómito, pero si hay restos en la boca o en la piel deben ser retirados. En caso de picadura de abeja, retirar cuidadosamente el aguijón con el saco del veneno (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

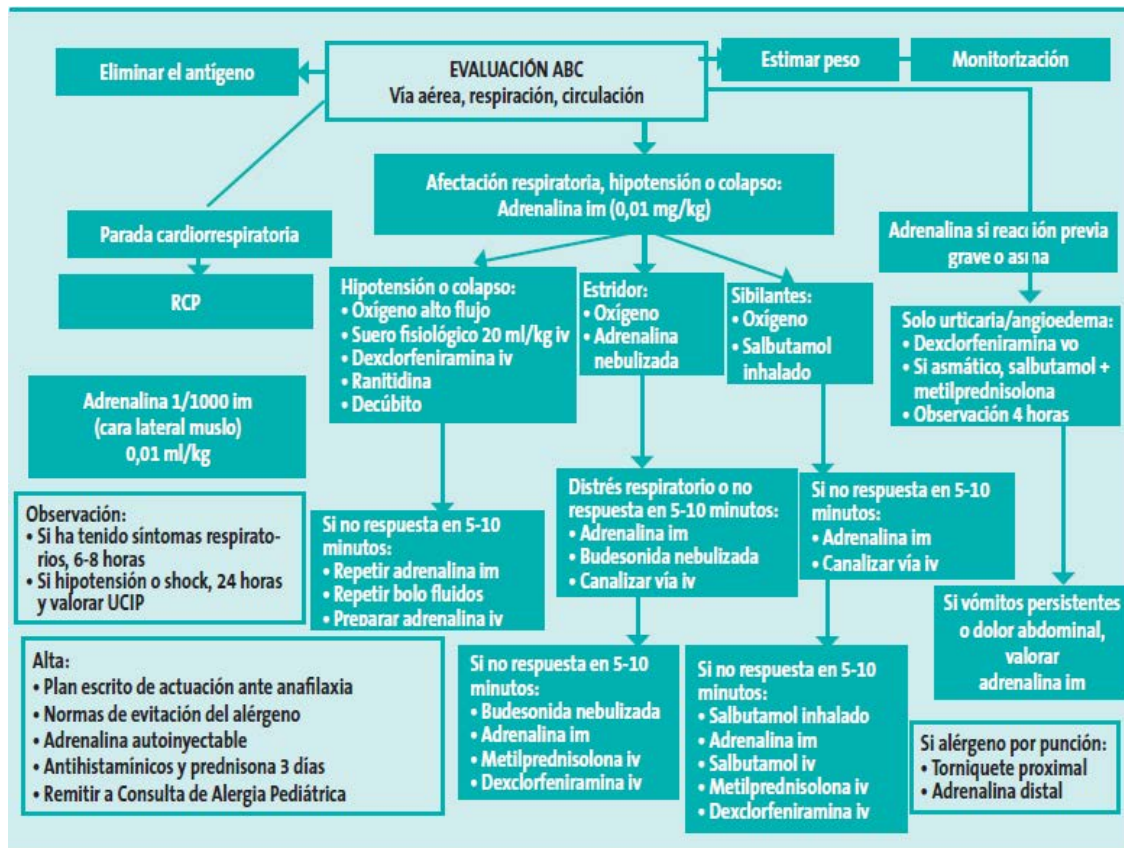


Fig.1.5: Algoritmo de actuación en anafilaxia (Fuente: *protoc diagn ter pediatri. 2013; 1:63-80*).

Administración de adrenalina:

Es el fármaco de elección en el tratamiento de la anafilaxia y debe administrarse lo más precozmente posible. El retraso en su administración ensombrece el pronóstico, pues puede conducir a un grave compromiso respiratorio, shock y muerte. Cualquier otro tratamiento en estos momentos debe considerarse secundario. No hay que esperar a que aparezcan signos de shock o fallo cardiovascular para administrar adrenalina. Tiene un inicio de acción rápido, un estrecho margen terapéutico y una vida media corta. Su efecto  $\alpha$ -adrenérgico aumenta las resistencias periféricas, mejorando la hipotensión, aumentando el flujo coronario y reduciendo la urticaria y el angioedema. El efecto  $\beta$ -adrenérgico produce broncodilatación, efecto cronotrópico e inotrópico positivo sobre el miocardio, e inhibición de la liberación de mediadores celulares desde mastocitos y basófilos. En dosis terapéuticas, la adrenalina puede producir efectos colaterales como

ansiedad, mareo, cefalea, palpitaciones, palidez y temblor. En caso de anafilaxia no se debe temer la utilización de adrenalina por sus posibles efectos adversos, que son infrecuentes y más aún administrada por vía intramuscular. No existe ninguna contraindicación absoluta para el uso de adrenalina en un niño con anafilaxia.

La vía intramuscular es la vía de elección, dado que consigue concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la vía subcutánea, con un mayor margen de seguridad que la vía intravenosa. El lugar idóneo es la zona anterolateral del músculo vasto externo. La dosis recomendada es de 0,01 mg/kg de la ampolla de concentración 1/1000, hasta un máximo de 0,3 mg. Esta dosis puede repetirse a los 5-10 minutos si fuera preciso. La vía intravenosa estaría indicada en pacientes que no responden a la inyección intramuscular repetida de adrenalina y a la reposición de volumen, o bien en caso de hipotensión grave refractaria o shock. Puede administrarse en forma de bolos de 0,01 mg/kg (0,1 ml/kg) hasta un máximo de 0,3 mg de la dilución 1/10 000 o en perfusión continua a dosis de 0,1-3 µg/kg/minuto. Es aconsejable su administración en medio hospitalario, bajo monitorización y vigilancia, preferentemente en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, dado el riesgo de efectos secundarios, aunque la mayoría de los efectos adversos descritos han sido debidos a errores en la dosificación o infusiones demasiado rápidas. Si no es posible conseguir una vía venosa, puede administrarse la adrenalina por vía intraósea a las mismas dosis que por vía intravenosa: con la dilución 1/10 000, se inyectará 0,01 mg/kg (0,1 ml/kg). Si el paciente presenta importante estridor laríngeo, además de por vía parenteral puede administrarse adrenalina nebulizada en dosis de 0,5 ml/kg (máximo 5 ml) de la solución 1/1000 (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

#### Otros fármacos:

•Broncodilatadores: si el paciente presenta broncoespasmo, además de la adrenalina debe administrarse un broncodilatador beta-2 agonista de acción corta como el salbutamol nebulizado. La dosis es de 0,15 mg/kg, hasta un máximo de 5 mg, diluidos en 3 ml de suero salino fisiológico. Puede administrarse también salbutamol inhalado en cámara, cuatro pulsaciones del dispositivo MDI. Si es preciso, pueden repetirse las dosis de salbutamol cada 10-20 minutos. La vía subcutánea se reserva para casos en los que no sea posible la vía inhalada. Puede asociarse bromuro de ipratropio nebulizado, sobre

todo en pacientes con crisis asmática moderada o grave, en dosis de 250 µg en niños hasta de 40 kg de peso, y 500 µg para pesos superiores (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

- Oxígeno: en todo paciente con anafilaxia debe administrarse oxígeno de forma precoz, sobre todo si presenta síntomas respiratorios o hipotensión. Se utilizarán mascarillas de alto flujo (10-15 l/min) con fracción inspiratoria de oxígeno en el aire inspirado (FiO<sub>2</sub>) del 50-100% con el objetivo de mantener saturación de oxígeno >95%. Si existe compromiso grave de la vía aérea o fallo ventilatorio, se procederá a intubación y ventilación con presión positiva. En ocasiones, la intubación orotraqueal puede resultar sumamente dificultosa por presentar edema de glotis, por lo que se recurrirá a la cricotirotomía (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

- Glucagón: los pacientes en tratamiento con β-bloqueantes pueden no responder al tratamiento con adrenalina, presentando hipotensión refractaria y bradicardia prolongada. En estos casos estaría indicado el glucagón, pues tiene efecto inotrópico y cronotrópico independiente del receptor beta. Se administra por vía intravenosa o intramuscular a una dosis de 20-30 µg/kg, hasta un máximo de 1 mg, repetible a los cinco minutos, o seguido de perfusión continua a 5-15 µg/minuto. Precisa protección de la vía aérea, pues puede producir vómitos (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

- Atropina: el uso de atropina puede estar indicado en caso de bradicardia prolongada, en dosis de 0,02 mg/kg (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

- Fluidos: en los primeros instantes de una reacción anafiláctica, debido al incremento de la permeabilidad vascular y a la importante extravasación de plasma al espacio extravascular, debe canalizarse una vía venosa para poder infundir cantidades importantes de fluidos. Si tras la administración de adrenalina se objetiva hipotensión, se procederá a administrar un bolo de cristaloides, como suero salino fisiológico en dosis de 20 ml/kg a pasar en 10-20 minutos, que puede repetirse, si fuera preciso, hasta un máximo de 60 ml/kg. Si la tensión no remonta a pesar de estas medidas de expansión, se debe administrar una nueva dosis de adrenalina y soporte inotrópico con dopamina o noradrenalina (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

- Fármacos vasopresores: en pacientes con hipotensión que no responden al tratamiento con adrenalina y reposición de volemia, se utilizará dopamina en perfusión continua en dosis de 5-20 µg/kg/minuto en función de la respuesta tensional obtenida. La dopamina

en ese rango produce efecto crono e inotrópico, a la vez que mantiene el flujo mesentérico y renal. Si no hay respuesta favorable se recurrirá a otros fármacos como dobutamina, noradrenalina, o vasopresina (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

- Antihistamínicos:** son fármacos de segunda línea en el tratamiento de la anafilaxia, y su uso aislado resulta totalmente insuficiente. Tienen escaso efecto sobre la tensión arterial y un lento comienzo de acción. Resultan útiles para controlar el prurito, la urticaria y el angioedema. Tradicionalmente se ha venido utilizando como antihistamínico anti-H1 por vía parenteral la dexclorfeniramina en dosis de 0,15-0,30 mg/kg y dosis, hasta un máximo de 5 mg por dosis. Puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. La asociación de anti-H1 con anti-H2 resulta más efectiva en el control de los síntomas cutáneos que los anti-H1 solos. Se ha utilizado a tal fin la ranitidina por vía intravenosa en dosis de 1 mg/kg hasta un máximo de 50 mg cada seis horas (Echeverría-Zudaire et al., 2013).

- Corticoides:** no son fármacos de primera línea y su uso se plantea tras la fase inicial. Tienen un comienzo de acción lento (4-6 horas). Utilidad en caso de pacientes con asma asociada, para prevenir o acortar reacciones prolongadas, o para prevenir las reacciones bifásicas. Puede utilizarse o bien hidrocortisona que presenta un inicio de acción más rápido, por vía intramuscular o intravenosa lenta en dosis de 10-15 mg/kg cada seis horas (máximo 500 mg), o bien metilprednisolona en dosis de 1-2 mg/kg cada seis horas (máximo 50-100 mg) (Echeverría-Zudaire et al., 2013).



	Vía	Preparación y dosis
Adrenalina	Intramuscular	0,01 mg/kg, máximo 0,3 (repetible a los 5-10 minutos si es necesario)
	Intravenosa en bolo	Dilución 1/10 000, 1 ml de adrenalina + 9 ml de SSF o SG 5%. 1 ml = 0,1 mg 0,01 mg/kg (0,1 ml/kg), máximo 0,3 mg (repetible cada 10-15 minutos)
	Intravenosa perfusión continua	Kg x 0,3 = mg de adrenalina a añadir hasta 50 ml de SSF o SG 5% 1 ml/hora = 0,1 µg/kg/min 0,1-3 µg/kg/min
	Intraósea	Igual a bolo intravenoso
	Intratraqueal	0,1 mg/kg diluido en 5 ml de SSF
	Inhalada	0,5 ml/kg hasta un máximo de 5 ml 5 ml de adrenalina 1/1000 +1 ml SSF
Atropina	Intravenosa en bolo	0,02 mg/kg, mínimo 0,1 mg, máximo 0,5 mg dosis (repetible cada 5 minutos)
Dexclorfeniramina	Intravenosa	0,15-0,3 mg/kg/día, cada 6 horas (máximo 10 mg)
Dopamina	Intravenosa perfusión continua	Kg x 3 mg de dopamina a añadir hasta 50 ml de SG 5% 1 ml/hora = 1 µg/kg/min 2-15 µg/kg/min
Dobutamina	Intravenosa perfusión continua	Kg x 3 mg de dobutamina a añadir hasta 50 ml de SG 5% 1 ml/hora = 1 µg/kg/min 2,5-15 µg/kg/min
Glucagón	Intramuscular	0,03-0,1 mg/kg (repetible cada 15 minutos)
	Intravenosa en bolo	0,03-0,1 mg/kg (repetible cada 15 minutos)
	Intravenosa perfusión continua	5 mg en 250 ml de SG 5% 1 ml = 20 µg 5-15 µg/min
Hidrocortisona	Intravenosa	10-20 mg/kg, máximo 500 mg
Metilprednisolona	Intravenosa en bolo	1-2 mg/kg, máximo 125 mg
	Intravenosa mantenimiento	1-2 mg/kg cada 6-8 horas
Noradrenalina	Intravenosa perfusión continua	Kg x 0,3 = mg de noradrenalina a añadir hasta 50 ml de SSF o SG 5% 1 ml/hora = 0,1 µg/kg/min 0,1-2 µg/kg/min
Prednisona	Oral	1-2 mg/kg/día, cada 6-8 horas
Ranitidina	Intravenosa	1 mg/kg cada 6 horas, máximo 50 mg
Salbutamol	Inhalada	0,15 mg/kg + 4 ml SSF, máximo 5 mg
	Intravenosa en bolo	5-10 µg/kg a pasar lento
	Intravenosa perfusión continua	Kg x 0,75 mg de salbutamol a añadir a 50 ml de SG 5% 1 ml/hora = 0,25 µg/kg/min 0,25-5 µg/kg/min

SG 5%: suero glucosado al 5%; SSF: suero salino fisiológico.

Fig.1.6: Fármacos utilizados en el tratamiento de la anafilaxia (Fuente: protoc diagn ter pediatri. 2013; 1:63-80).



Autoinyectores de adrenalina:

Todo paciente que ha sufrido una anafilaxia debe estar provisto de adrenalina autoinyectable, para que padres, cuidadores o incluso el propio paciente puedan administrar de forma inmediata la adrenalina. Además, hay otras situaciones en las que, aun sin anafilaxia previa, deben prescribirse autoinyectores de adrenalina (AIA):

ABSOLUTAS	RELATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia previa con desencadenante conocido</li> <li>• Anafilaxia inducida por ejercicio</li> <li>• Anafilaxia idiopática</li> <li>• Alergia a alimentos en pacientes con asma no controlada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones no aclaradas de posible anafilaxia</li> <li>• Reacciones adversas importantes con pequeñas cantidades de alimento</li> <li>• Residencia con difícil acceso a los servicios médicos</li> <li>• Alergia alimentaria en adolescentes</li> <li>• Urticaria por alergia a veneno de himenópteros</li> <li>• Tratamiento con β-bloqueantes</li> </ul>

Fig.1.7: Indicaciones de los autoinyectores de adrenalina (Fuente: protoc diagn ter pediatri. 2013; 1:63-80).

Entre el 18 y el 35% de las reacciones de anafilaxia han precisado más de una dosis de adrenalina (Echeverría-Zudaire et al., 2013), por lo que se recomienda prescribir al menos dos dispositivos autoinyectores. Se prefiere el uso de AIA al de ampolla de adrenalina, jeringa y aguja para cargar y administrar la adrenalina, pues esta segunda opción resulta más compleja, lenta y dificultosa, y la posibilidad de errores es más elevada. No basta con tener los autoinyectores, es necesario que estén disponibles siempre en el entorno del niño. Deben darse instrucciones claras sobre por qué, cuándo y cómo utilizar el dispositivo, recalcando la importancia de su uso de forma precoz para poder controlar la reacción anafiláctica. Es conveniente explicar el cuidado, conservación y reposición de los autoinyectores: deben permanecer en un lugar protegido, a una temperatura entre 15 y 5°C, y es preciso vigilar la caducidad y el estado de conservación (si aparecen precipitados o se oscurece el contenido líquido del autoinyector, debe ser sustituido).

En el momento actual, en España hay comercializados dos modelos de AIA. Cada uno de ellos dispone de dos presentaciones de dosis fijas de adrenalina de 0,15 mg para niños y de 0,30 mg para adultos o niños a partir de 25 kg.

Hay que tener en cuenta que hasta que no se disponga de autoinyectores que permitan ajustar la dosis de adrenalina al peso del niño, la dosis a administrar en muchos casos no

podrá adecuarse de forma precisa a la recomendada (0,01 mg/kg). Se administrará por vía intramuscular en la zona anterolateral del músculo vasto externo, en la zona equidistante entre la rótula y la cresta iliaca. En pacientes con obesidad, la longitud de la aguja puede ser insuficiente para llegar hasta el músculo, por lo que habrá que buscar una zona con menor panículo adiposo.

*Tratamiento en entorno no sanitario:*

Es habitual que la reacción anafiláctica ocurra fuera de centros sanitarios. En este caso, se recomienda el siguiente procedimiento:

1. Llamada al teléfono de emergencias solicitando ayuda. Si se menciona la palabra anafilaxia la activación será inmediata, sobre todo en zonas que disponen de sistemas de alarma específicos.
2. Administración de adrenalina autoinyectable. Los pacientes (sobre todo los adolescentes), los padres, los profesores o los cuidadores deben estar familiarizados con el reconocimiento de la reacción anafiláctica, así como con la importancia de administrar de forma inmediata adrenalina intramuscular mediante los autoinyectores, que deberán llevar consigo.
3. Si es posible, interrumpir la exposición al alérgeno. Si el desencadenante ha sido una picadura de himenóptero o una inyección de vacuna antialérgica, se colocará un torniquete venoso intermitente por encima del lugar de punción y se administrará adrenalina localmente para retrasar la absorción del alérgeno.

Todos los pacientes que presentan un episodio de anafilaxia, incluso si han respondido favorablemente deberían ser enviados a un centro hospitalario, por la posibilidad de recurrencia de los síntomas y para garantizar un periodo de observación.

*Prevención y reducción del riesgo de anafilaxia:*

Una vez tratada la anafilaxia, hay que adoptar una serie de medidas encaminadas a la prevención y reducción del riesgo de la anafilaxia, como son:

•*Formación en el manejo de los AIA tanto al paciente como a su entorno (familia, profesores):* debe reforzarse frecuentemente con demostraciones prácticas con los simuladores. La educación continuada y el entrenamiento de los padres y del niño con riesgo de anafilaxia en el uso de los autoinyectores son importantes y hacen que estos

afronten con más confianza y resolución el uso de uno de estos dispositivos en una situación de emergencia. Hay que comprobar que los dispositivos no estén caducados e insistir en que estén accesibles. Recordad la necesidad de disponer de dos AIA. En el lactante con peso menor de 10 kg, deberemos prescribir una adrenalina precargada e instruir cuidadosa y repetidamente a los padres sobre la dosis y la técnica de la administración. Indicar adrenalina no precargada puede llevar a frecuentes errores en su dosificación. Tras la administración de adrenalina, el niño deber ser trasladado de manera inmediata a un centro hospitalario con Urgencias pediátricas.

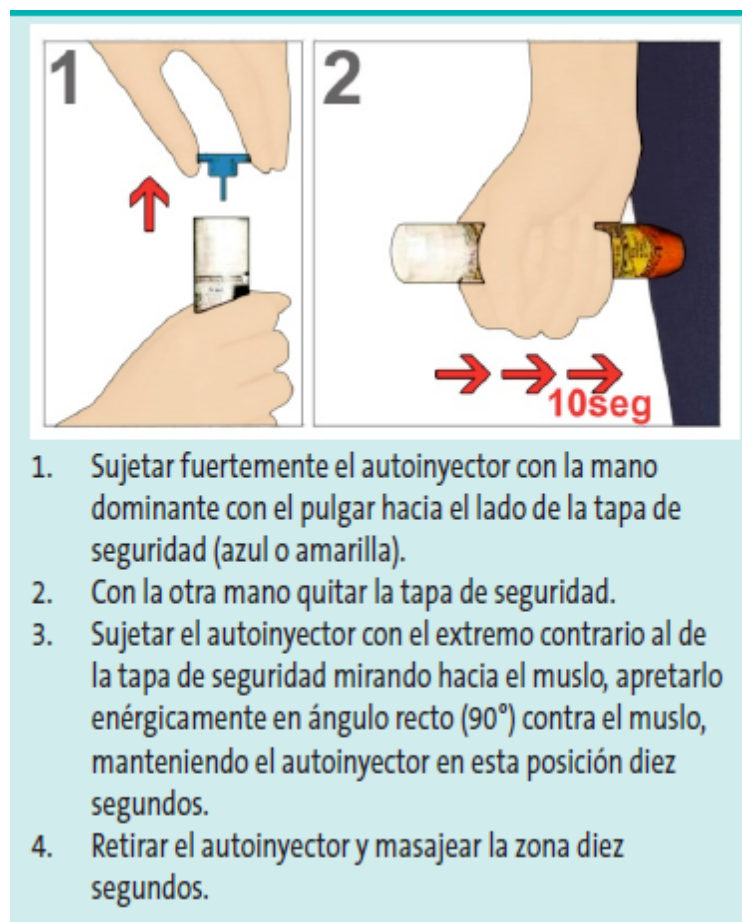


Fig.1.8: Forma de administrar adrenalina con autoinyector de adrenalina (Fuente: *Pediatr Integral* 2013; XVII(8): 554-563).

•*Identificación:* proporcionar al paciente distintivos tipo chapas o pulseras, que señalen su condición de riesgo de padecer anafilaxia, sus causas y enfermedades o tratamientos concomitantes relevantes.

•*Plan de acción individualizado por escrito del tratamiento:* en el que conste de forma gráfica la sintomatología clínica posible, así como el tratamiento adecuado para cada situación. Es fundamental que se aporte al colegio esta información, así como la medicación necesaria para el tratamiento de las reacciones.

•*Derivar al niño a la consulta de Alergia Pediátrica:* donde se tratará de identificar los factores desencadenantes mediante pruebas cutáneas y serológicas, buscando sensibilización IgE. Hay que hacerlo siempre y de manera preferente. Con las pruebas cutáneas y/o IgE específica, podremos objetivar sensibilización que, valorando el contexto clínico, podrá confirmar la sospecha etiológica inicial. Aunque es frecuente que los pacientes con anafilaxia tengan valores muy elevados de IgE específica a los alérgenos implicados, no hay una cifra de corte que permita identificar a pacientes con respuesta clínica de anafilaxia. Recientemente, el uso del diagnóstico alergológico por componentes alérgicos podrá ayudar a identificar pacientes con un perfil de sensibilización que implique reacciones graves.

•*Identificación y control de los factores de riesgo* que hacen que la reacción anafiláctica sea más grave, como es el uso concomitante de fármacos  $\beta$ -bloqueantes. En caso de asma, se tomarán las medidas terapéuticas oportunas para conseguir que esta esté controlada.

•En el caso de haber identificado el alérgeno responsable, en la infancia generalmente un alimento, se debe *proporcionar información sobre cómo identificarlo y evitarlo*, junto con otros con los que puede tener reacción cruzada. Inducir el contacto con asociaciones de enfermos alérgicos que proporcionan información sobre alérgenos ocultos, composición de alimentos, normas para evitación de picaduras, etc.

•*Inmunomodulación:* en los casos de alergia a las picaduras de himenópteros, indicar inmunoterapia específica y, en la alergia a alimentos habituales como leche y huevo, realizar una inducción de tolerancia oral o desensibilización, con lo que evitaremos anafilaxia por transgresiones en la dieta o por errores al ingerir el alimento como alérgeno oculto.

La adolescencia es la época de mayor riesgo de anafilaxia, por lo que todas las medidas preventivas antes mencionadas deben reforzarse en estas edades.

Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela (AEPNAA)

**PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UNA REACCIÓN ALÉRGICA EN LA ESCUELA**

Alumno: \_\_\_\_\_ Padre/Representante: \_\_\_\_\_

Peso : \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Teléfono(s) de aviso: \_\_\_\_\_

Tutor(a) / Profesor(a): \_\_\_\_\_ Lugar de la medicación: \_\_\_\_\_

Curso: \_\_\_\_\_

**Alérgico/a a:** \_\_\_\_\_

Asmático  No  Sí ! Riesgo mayor para reacciones graves.

**PASO 1: EVALUAR Y TRATAR (1)**

	Picazón en boca, leve sarpullido alrededor de la boca o labios, boca hinchada	ADMINISTRAR A rellenar Alergólogo/Pediatra
	Urticaria, ronchas, sarpullido, picor o hinchazón de extremidades u otra zona del cuerpo	
	Náuseas, dolores abdominales, diarreas, vómitos.	
	Picor de ojos, ojos rojos, lagrimeo, picor nasal, estornudos de repetición, moqueo abundante	
	Garganta cerrada, ronquera, tos repetitiva, lengua/párpados/labios/orejas hinchados	<b>ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30</b>
	Respiración entrecortada, tos repetitiva, tos seca, agotamiento, labios o piel azulada.	<b>ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30</b>
	Pulso débil, presión arterial baja, desvanecimiento, palidez, labios o piel azulada	<b>ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30</b>

1) Ante reacciones rápidamente progresivas, aunque los síntomas presentes no sean graves (los recogidos en las viñetas 1 a 4) se recomienda administrar adrenalina (ADRENALINA AUTOINYECTABLE 0,15/0,30) precozmente para evitar la progresión a una reacción grave (síntomas recogidos en las viñetas 5, 6 y 7).  
 2) En niños con síntomas recogidos en la viñeta 7 (afectación cardiovascular) es conveniente mantenerlos tumbados boca arriba y con los pies en alto.  
 3) Después de administrar la medicación SIEMPRE se debe llevar al niño a una instalación médica

**PASO 2: AVISAR**

**LLAMADA DE EMERGENCIA**

1. **NO DEJAR NUNCA AL NIÑO SOLO**  
 2. **Llame a urgencias** (Telf.: \_\_\_\_\_) y comunique que es una reacción alérgica.  
 3. Aun cuando el padre/representante legal no pueda ser contactado, no dude en medicar y llevar al niño a una instalación médica. 1/2

Fig.1.9: Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela (Fuente: Documento consenso sobre recomendaciones para una escolarización segura del alumnado alérgico a alimentos y/o látex. 2013. Gobierno de España. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).



**PROTOCOLO DE ACTUACIÓN  
ANTE UNA REACCIÓN ALÉRGICA  
EN LA ESCUELA**

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA  
DE ALÉRGICOS A ALIMENTOS Y LÁTEX  
www.aepnaa.org

**AUTORIZACIÓN**

El Dr. \_\_\_\_\_  
colegiado nº \_\_\_\_\_ por el Colegio de Médicos de \_\_\_\_\_ como  
alergólogo/pediatra he revisado el protocolo y prescrito la medicación específica de actuación.

Fecha y firma

Yo, \_\_\_\_\_  
como padre/madre/tutor legal, autorizo la administración de los medicamentos que constan en esta ficha a  
mi hijo/a \_\_\_\_\_  
el seguimiento de este protocolo.

Fecha y firma

**"De conformidad con el artículo 195 del código Penal, se establece como delito el incumplimiento de la obligación de todas las personas de socorrer a una persona que se halle desamparada y en peligro manifiesto y grave, cuando pudiere hacerlo sin riesgo propio ni de terceros. Igualmente, el artículo 20 del Código Penal indica que están exentos de responsabilidad criminal los que obren en cumplimiento de un deber.**

**Debiendo indicarse que no existirá responsabilidad de cualquier género si en el uso del deber de socorrer, se produce alguna aplicación incorrecta del medicamento de rescate (adrenalina intramuscular) con el fin de salvar la vida del alérgico."**

2/2

Fig.1.10: Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela (Fuente: Documento consenso sobre recomendaciones para una escolarización segura del alumnado alérgico a alimentos y/o látex. 2013. Gobierno de España. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).





SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA PEDIÁTRICA

**NORMAS DIETÉTICAS PARA ALÉRGICOS A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA**

**DIETA PARA LA ELIMINACIÓN DE LECHE Y DERIVADOS**

1. Deben eliminarse de la dieta la leche de vaca y todos los derivados lácteos: yogur, queso, flan, natillas, cuajada, mantequilla, nata, crema de leche, arroz con leche, etc
2. NO puede tomar queso ni leche de cabra, de oveja o de búfala (mozzarella)
3. Leer atentamente las etiquetas de los alimentos. Dentro de una misma categoría, unos pueden llevar proteínas de leche de vaca y otros no.
4. Las proteínas de la leche de vaca pueden aparecer bajo diversas denominaciones:
  - caseinato de sodio
  - caseinato de calcio
  - caseinato potásico
  - caseinato magnésico
  - hidrolizado proteico
  - caseína
  - suero láctico
  - H4511 (caseinato cálcico)
  - H4512 (caseinato sódico)
  - Lactalbúmina
  - lactoglobulina.
5. En la elaboración de pan de panadería, pan de molde o de "Viena" se emplean este tipo de sustancias. Hay que tener especial atención con dichos productos, informándose debidamente en la panadería de consumo habitual.
6. Productos etiquetados como "no lácteos" contienen con frecuencia caseinato sódico

*Pacientes altamente sensibilizados puede presentar excepcionalmente reacción alérgica en relación con productos que contengan lactosa contaminada por la proteína de origen.*

Fig.1.11: Normas dietéticas para alérgicos a PLV (Fuente: SEICAP 2005).

**1.7. SEGUIMIENTO, PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN**

Se administrará la fórmula especial elegida hasta la edad de un año, en los niños diagnosticados antes de los 6 meses, o durante 6 meses de tratamiento en los mayores de esa edad. A partir de ese momento, se probará tolerancia a los 12, 18, 24 meses y, posteriormente, cada año (Coronel et al., 2009).

Se aconseja, en aquellos casos en los que las pruebas cutáneas e IgE específica estuviesen alteradas previamente, repetirlas antes de llevar a cabo la prueba de provocación. Cuando la IgE específica es superior a 5 kU/l, existe una alta probabilidad, en torno al 95%, de que persista la alergia, sin embargo, cuando es  $< 2$  kU/l se garantiza un 50% de éxito en la provocación (Coronel et al., 2009; Lapeña y Naranjo, 2013). Por el contrario, no se llevará a cabo la provocación en aquellos casos en los que las pruebas alérgicas continúen siendo positivas (por encima de valores referidos previamente) y/o el paciente haya realizado en el último mes transgresiones en la dieta que se acompañaran de clínica (Coronel et al., 2009).

**PRONÓSTICO.**

El pronóstico en cuanto a tolerancia clínica es favorable en la mayoría de lactantes y niños pequeños con hipersensibilidad inmediata a proteínas de leche de vaca, consiguiendo la tolerancia clínica de las proteínas de leche de vaca del 28-56% al año de edad, del 60-77% a los 2 años y del 71-87% a los 3 años y el 90% a los 6 años (Plaza, 2013), siendo el 10% de los niños con APLV mediada por IgE todavía alérgicos después de los 8 años.

Otra posible influencia en la evolución es la genética. Los niños que comienzan pronto con síntomas respiratorios, con sensibilización a múltiples alimentos y, posteriormente, a neumóalérgenos, suelen tener una APLV más prolongada. Estos datos justifican que el modelo de la marcha alérgica puede aparecer en determinados fenotipos y no en todos los individuos atópicos. La alergia a proteínas de leche de vaca es, en muchos casos, la evidencia de una predisposición genética que se va a expresar en el futuro con nuevas enfermedades alérgicas. Se ha observado que aproximadamente la mitad de los niños con alergia a proteínas de leche de vaca desarrollan alergia a otros alimentos y hasta un 28% presentan alergia a inhalantes antes de los 3 años de edad (Plaza, 2013).



En los polisensibilizados a LV, huevo, soja y trigo, desaparece sobre la juventud; en cambio, los alérgicos al pescado y frutos secos suelen permanecer toda la vida (Coronel et al., 2009).

Se consideran factores de mal pronóstico: antecedentes familiares positivos de enfermedad atópica (asma, rinitis, dermatitis atópica), síntomas respiratorios, síntomas intensos en el momento del diagnóstico, persistencia de alergia a los 5 años, alta sensibilización a caseína, existencia de sensibilizaciones concomitantes a otros alimentos, niveles altos de IgE al diagnóstico y descenso lento o ausente de IgE. Más recientemente se han implicado más factores como: exposición sintomática con dosis menores de 10 ml de leche, inicio de los síntomas antes del mes, prick-prick test a leche fresca superior a 10 mm y gravedad en la dermatitis atópica (Coronel et al., 2009; Lapeña y Naranjo, 2013).

#### PREVENCIÓN DE LA ALERGIA

La prevención de la alergia no es fácil debido a varios factores. En primer lugar, porque estamos tratando diferentes fenotipos y eso hace que la población sea extremadamente heterogénea. En segundo lugar, los objetivos de la prevención tienen que estar muy claros. ¿Queremos una prevención primaria, secundaria o terciaria? El alérgeno incluido también es importante, ya que algunos son más fáciles de evitar que otros y la evolución natural de la reacción a un alérgeno específico puede ser distinta que la relativa a otro. La alergia a la leche de vaca en general mejora con la edad, mientras que la reacción a otros alérgenos, no. Es bien sabido que los antecedentes familiares también intervienen, y lo examinaremos después. Por último, el estado atópico de la madre, es decir, si la madre es alérgica o no, también tiene importancia.

La prevención primaria es la más completa, lo que significa que el objetivo es evitar que el niño se sensibilice; en consecuencia, no tendrá ningún signo inmunológico de sensibilización y, desde luego, no tendrá síntomas. Para ello, si es posible, hay que intervenir en las primeras etapas de la vida, evidentemente ANTES de que el lactante se sensibilice.

La prevención secundaria intenta prevenir la aparición de síntomas en una persona que ya se ha sensibilizado. Este objetivo se puede alcanzar mediante la evitación de alérgenos y es más fácil cuando los alérgenos pueden identificarse claramente, la

persona se ha sensibilizado a sólo uno o unos pocos alérgenos y éstos pueden evitarse con facilidad.

Por último, la prevención terciaria es lo que la mayoría de los médicos tienen que abordar y se ocupa de evitar la progresión de los síntomas de la alergia en las personas alérgicas ya conocidas.

La prevención primaria se está reconsiderando a raíz de las nuevas investigaciones, pero todavía no está muy claro. A efectos prácticos, los Comités de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría, ESPGHAN y de la Asociación Española de Pediatría, han hecho unas recomendaciones basadas en estudios clínicos y que han sido revisadas por la Sección de Pediatría de la Academia Europea de Alergia. Las investigaciones actuales tienen lugar a distintos niveles:

- *No restringir la dieta materna durante el embarazo o la lactancia.* No hay evidencia de que evitar la leche, huevo, cacahuete u otros alérgenos potenciales durante el embarazo ayuda a prevenir alergia, mientras que los riesgos de la desnutrición materna y el potencial daño al bebé puede ser significativo (Chan and Cummings, 2013). (Evidencia II-2B). Existen pruebas de que la ingesta de probióticos por la madre puede reducir los síntomas de la alergia en los lactantes (Goicoechea et al., 2009).
- *Lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida.* La lactancia materna previene la alergia, así como proporciona la nutrición infantil óptima y otros beneficios. Sin embargo, la duración total de la lactancia materna (al menos seis meses), pueden ser más protectora que la lactancia materna exclusiva durante seis meses (Chan and Cummings, 2013; Grimshaw et al., 2012; Coronel et al., 2009). (Evidencia II-2B).
- *Elegir la fórmula a base de leche de vaca hidrolizada, si es necesario.* Para las madres que no pueden o deciden no amamantar, existe evidencia limitada de

que la fórmula de leche de vaca hidrolizada tiene un efecto preventivo contra la dermatitis atópica en comparación con una fórmula de leche de vaca intacta. La fórmula hidrolizada de caseína es probable que sea más eficaz que la de suero parcialmente hidrolizada en la prevención de la dermatitis atópica. Fórmulas a base de aminoácidos no se han estudiado para la prevención de alergias, y no hay ningún papel para la fórmula de soja en la prevención de la alergia. No está claro si estas fórmulas tienen un efecto protector para las condiciones alérgicas distintas de la dermatitis atópica (Chan and Cummings, 2013). (Evidencia IB).

Para los lactantes con alto riesgo de alergia (con al menos uno de los padres o un hermano con enfermedad alérgica documentada): si necesitan un suplemento para la lactancia materna, se recomienda utilizar una fórmula extensamente hidrolizada hasta los 4 meses de edad. A partir de los 4 meses, el niño de alto riesgo puede ser alimentado como el que no tiene riesgo de alergia (Lapeña y Naranjo, 2013).

La leche que no sea de vaca como la soja, cabra, oveja...no debe darse como medida de prevención de la alergia (ESPGHAN).

- *No demorar la introducción de alimentos sólidos más allá de 6 meses de edad.* Retrasar la introducción del cacahuete, pescado o huevos no impide, y pueden incluso aumentar el riesgo de desarrollar alergia a los alimentos (Chan and Cummings, 2013; Fleischer et al., 2013). (Evidencia II-2B).

- *Se necesita más investigación sobre la introducción temprana de alimentos concretos para prevenir la alergia.*

La inducción de tolerancia mediante la introducción de alimentos sólidos a los cuatro o seis meses de edad está actualmente bajo investigación y no se puede recomendar de momento. Los beneficios de este enfoque deben ser confirmados en un ensayo prospectivo riguroso (Chan and Cummings, 2013; De Silva et al., 2013). (Evidencia II-2B).

- *La investigación actual en las respuestas inmunológicas parece que sugieren que la ingestión regular de un alimento recién introducido (por ejemplo, varias veces por semana y con un puré suave coherencia para evitar la asfixia) es importante para*

*mantener la tolerancia.* Sin embargo, el hacer de rutina el prick o la IgE específica en sangre antes de la primera ingestión es desaconsejado debido al alto riesgo de resultados falsos positivos potencialmente confusos (Chan and Cummings, 2013). (Evidencia II-2B).

Junto con estas medidas se deben realizar otras no dietéticas; la más importante es evitar la exposición al humo del tabaco desde el embarazo (Lapeña y Naranjo, 2013; Goicoechea et al., 2009; Grimshaw et al., 2012).

#### *USO DE PROBIÓTICOS.*

En una consulta de expertos, la FAO y la OMS definen los probióticos como "microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso para la salud del huésped". En los dos últimos decenios, los probióticos han surgido como una importante estrategia terapéutica que actúa modulando la flora microbiana intestinal, con eficacia demostrada en diversas enfermedades. Se han estudiado muchos microorganismos diferentes en lo que respecta a su utilidad potencial como probióticos en una amplia variedad de patologías. La mayor parte de los estudiados están presentes de forma natural en el aparato digestivo humano. Se utilizan cepas de diferentes especies bacterianas, habitualmente miembros de las especies grampositivas. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los usados más habitualmente como probióticos. También se han atribuido efectos beneficiosos para la salud del huésped a ciertas cepas pertenecientes a otros géneros como *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Escherichia* o a mezclas probióticas que contienen varias cepas microbianas (FAO/WHO. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001).

Existen varias características generalmente aceptadas que definen a las bacterias probióticas:

- Son microorganismos.
- Se mantienen viables y estables en el cultivo, manipulación y conservación antes de su utilización.
- Sobreviven a la digestión gástrica, biliar y pancreática.

- Son capaces de provocar una respuesta del huésped una vez que entran en el ecosistema microbiano intestinal.
- Proporcionan un beneficio funcional o clínico al huésped cuando se consumen.

Para resumir brevemente su historia, podríamos describir tres generaciones de probióticos:

- A. Primera generación: probióticos donde las células bacterianas no son sometidas a ningún tratamiento.
- B. Segunda generación: probióticos entéricos, protegidos del pH gástrico ácido.
- C. Tercera generación: probióticos encapsulados, con potenciación de sus características.
- D. Está en fase de desarrollo la 4<sup>a</sup> generación que incluye compuestos inmovilizados sobre probióticos absorbidos o biopelículas formadas por probióticos.

Las bifidobacterias absorbidas colonizan eficazmente la mucosa intestinal y ejercen un efecto protector más fuerte que los análogos no absorbentes. Aunque los probióticos se están desarrollando siguiendo este esquema, todavía están por descubrir las propiedades y mecanismos de las bien conocidas cepas Bb12 y LGG, y la investigación está centrada en el conocimiento del modo en que estas cepas actúan sobre diferentes grupos de destino y diferentes enfermedades.

Los efectos saludables de las bacterias probióticas condujeron a su aplicación en diferentes patologías humanas. La mayor parte de los datos de eficacia se refieren a la diarrea. Además, se observó que los probióticos alivian los síntomas debidos a intolerancia a la lactosa o a infecciones vaginales y se han estudiado en la prevención de enfermedades atópicas. El interés por los probióticos en los trastornos alérgicos surgió al haber demostrado que reducen las citocinas inflamatorias y mejoran la permeabilidad intestinal in vitro. Estos efectos serían deseables en el tratamiento de los trastornos alérgicos. Por tanto, se han diseñado diversos estudios para examinar la eficacia de los

probióticos en muchas enfermedades alérgicas, como eccema, rinitis alérgica, asma y alergias alimentarias.

Sus mecanismos de acción se pueden clasificar en tres grados de actividad:

1. Pueden interactuar con los otros microorganismos del aparato digestivo, por ejemplo, evitando el crecimiento de bacterias patógenas.
2. Pueden interactuar directamente con la capa de moco intestinal y el epitelio e influir así potenciando la función de barrera (induciendo la secreción de mucina, péptidos antibacterianos, sustancias citoprotectoras como las proteínas de choque térmico (hsps); potenciando el funcionamiento de las uniones estrechas, inhibiendo procesos apoptóticos, induciendo la secreción de quimiocinas epiteliales...).
3. Intervienen en la modulación de los sistemas inmunitarios tanto de la mucosa como sistémicos, facilitando así la maduración (aumentando citocinas antiinflamatorias y suprimiendo citocinas proinflamatorias; modulando la respuesta Th1-Th2 hacia la tolerancia al antígeno; aumentando la concentración de células productoras de IgA en la lámina propia y favoreciendo la secreción de IgA secretora en la capa mucosa de la luz).

Es importante señalar que cada cepa de probiótico tiene propiedades específicas. Aunque existen mecanismos de acción compartidos, los efectos beneficiosos para la salud de una cepa no se pueden extrapolar a otras; incluso cepas estrechamente relacionadas pueden tener efectos fisiológicos diferentes. Por tanto, para una indicación determinada es preciso seleccionar el probiótico más eficaz. El efecto clínico beneficioso del tratamiento probiótico por tanto, depende de numerosos factores, como tipo de bacteria, pauta de administración, método de administración y otros factores subyacentes del huésped, como la edad y la dieta. Todavía es necesario determinar la selección de la cepa probiótica, la dosis y la cronología de administración más beneficiosas. La mayor parte de los estudios realizados con probióticos utilizan cepas aisladas o en ocasiones combinadas con los normales del yogur, como *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus*. Se ha descrito que los

efectos probióticos dependen de la cepa y, por esta razón, se ha planteado la hipótesis de que, a más probióticos, más efectos beneficiosos; pero se sabe menos sobre la eficacia de las mezclas de cepas de probióticos, en particular sobre si la combinación de cepas diferentes da lugar a efectos aditivos o incluso sinérgicos. Las mezclas de probióticos parecen ser eficaces en una amplia gama de criterios de valoración. Entonces, la cuestión es si las combinaciones son buenas o malas. Según un número escaso de estudios, los probióticos multicepa parecen demostrar mayor eficacia que las cepas aisladas, incluidas las cepas que son componentes de las propias mezclas. Sin embargo, no está claro si ello se debe a interacciones sinérgicas entre cepas o es una consecuencia de la mayor dosis de probiótico utilizada en algunos estudios. Se necesitan más estudios (<http://www.alerni.es/curso-online/alergias-alimentarias-en-la-infancia/modulo-2/modt02slide46>).

Los probióticos pueden ayudar a disminuir la gravedad de la dermatitis atópica y de la alergia alimentaria. La mayor parte de los estudios clínicos se han centrado en pacientes pediátricos. Tomados en conjunto, algunos de estos estudios muestran un ligero efecto beneficioso sobre el placebo para el tratamiento de la dermatitis atópica. Sin embargo, algunos de los estudios no demuestran beneficio alguno. Hay gran cantidad de datos contradictorios sobre los efectos preventivos y terapéuticos de los probióticos en las enfermedades atópicas. Los resultados de los metaanálisis y de las revisiones sistemáticas que combinan los resultados de estudios de diferentes tipos de probióticos para examinar sus efectos en cualquier enfermedad deben interpretarse con precaución. También debemos aceptar las dificultades de diagnosticar la alergia y las enfermedades alérgicas que tienen muchos fenotipos, como el asma y el eccema atópico y no atópico. (<http://www.alerni.es/curso-online/alergias-alimentarias-en-la-infancia/modulo-2/modt02slide42>).

#### *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG):*

Entre todos los probióticos, *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* es una de las cepas más estudiadas y mejor caracterizadas que tienen un efecto beneficioso en la salud humana. Su taxonomía fue identificada por Goldin y Gorbach, de ahí su nombre LGG. Entre sus efectos beneficiosos se encuentran:

- Menor incidencia y menor duración de la diarrea (Szajewska et al., 2007; Johnston et al., 2011).
- Menor incidencia de infecciones respiratorias (Hojsak et al., 2010).
- Mayor producción de anticuerpos después de una infección viral (Szajewska et al., 2001).
- Potenciación de la concentración de anticuerpos específicos de la vacuna (Isolauri et al., 1995).
- Puede disminuir el riesgo y alivio de los síntomas de eccema atópico si se administra en el momento del nacimiento y a madres embarazadas (Kalliomaki et al., 2001).
- Se ha descrito como tratamiento de la alergia (Majamaa et al., 1997) cuando se administra a madres lactantes de niños con eccema/dermatitis atópica debida a la alergia a la leche de vaca.
- Puede equilibrar la generación de citocinas posiblemente implicadas en la alergia a leche de vaca mediada y no mediada por IgE, lo que puede contribuir a la regulación a la baja de los procesos inflamatorios (Pohjavouri et al., 2004; Ghadimi et al., 2008; Donato et al., 2010).

En los últimos 15 años se han llevado a cabo más de 10 estudios aleatorizados controlados con placebo. Tomados en conjunto, los resultados indican que LGG produce mejorías significativas de los síntomas intestinales y cutáneos, buena función de la barrera intestinal y una adquisición acelerada de tolerancia a las proteínas de la leche de vaca (Majamaa et al., 1997; Viljanen et al., 2005; Brouwer et al., 2006; Baldassarre et al., 2010; Nermes et al., 2011; Berni-Canani et al., 2012). Según el estudio llevado a cabo por Berni-Canani et al., el número de lactantes que adquirieron tolerancia a las proteínas de la leche de vaca fue significativamente mayor en el grupo de LGG en comparación con el grupo de control. Otros estudios demostraron que LGG solo tiene efecto en los lactantes cuyo eccema se debe a una alergia a las proteínas de leche de vaca.

*Conclusión:* se necesitan más estudios centrados en la dosis, la vía de administración y el grupo de población específicos para aclarar los potenciales efectos beneficiosos de LGG.



## ***CAPÍTULO 2:***

### ***OBJETIVOS***

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---

**OBJETIVOS**

Estudiar la incidencia de alergia IgE mediada frente a proteínas de leche de vaca en los últimos 14 años (desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre 2013) en el Área de Salud de Mérida.

Conocer la incidencia y prevalencia de niños con APLV IgE mediada con título superior a 3.6 KU/l o clase III (frente a proteínas de leche de vaca y/o sus fracciones proteicas: L-lactoalbúmina, B-lactoglobulina o caseína) y con clínica compatible en nuestra Área de Salud y observar si existe relación con algunos factores de riesgo asociados.

Comprobar la influencia del hidrolizado de alto grado de caseína (Nutramigen®) administrado en biberón de apoyo, durante los primeros días de vida en recién nacidos, en el desarrollo posterior de APLV IgE mediada.

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---

## ***CAPÍTULO 3:***

### ***POBLACIÓN DE ESTUDIO***

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---

**POBLACIÓN DE ESTUDIO**

En nuestro estudio se incluyeron todos los niños nacidos en la Maternidad del Hospital de Mérida (Área de Salud de Mérida) desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2013, ambos incluidos.

Todos aquellos que no nacieron en dicho hospital o aquellos que nacieron fuera de la fecha del estudio, aunque pertenecieran al Área de Salud de Mérida, fueron excluidos.

Los datos fueron obtenidos del registro de incidencias de partos del Hospital de Mérida durante esos 14 años, recogándose una muestra total (n) de 22134 niños.

Estos datos fueron recogidos en dos fases:

- 1<sup>a</sup>) Del 01 enero del 2000 al 31 de diciembre del 2009, con un total de 15743 niños.
- 2<sup>a</sup>) Del 01 enero del 2000 al 31 de diciembre del 2013, con un total de 22134 niños.

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---



## ***CAPÍTULO 4:***

# ***MATERIAL Y MÉTODOS***

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de los últimos 14 años (desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2013, ambos incluidos).

El estudio estuvo dividido en dos fases:

1ª) Del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2009.

2ª) Del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2013.

Se obtuvo un tamaño muestral total (n) de 22134 (1ª Fase: 15743; 2ª Fase: 22134).

En ambas fases se estudió la incidencia de niños a los que por sospecha de APLV se les realizó IgE específica a proteínas de leche de vaca y/o sus fracciones proteicas (L-lactoalbúmina, B-lactoglobulina o caseína) y cuyos resultados fueron iguales o superiores a 0.36 kU/l o clase I.

Se compararon resultados (incidencia de IgE específica por clases: mayor o igual I y mayor o igual III) antes y después de la introducción del hidrolizado de alto grado de caseína Nutramigen® (más del 95% de los péptidos con peso molecular inferior a 1000 dalton) usado en nuestro Servicio de Neonatología para la preparación de biberones de apoyo o pirata desde el año 2004 (fecha de corte el 31 de diciembre del 2004).

Posteriormente, en ambas fases se seleccionó a un subgrupo de niños que cumplían criterios diagnósticos de APLV o sus fracciones proteicas (1ª Fase: n=60 y 2ª Fase: n=82). A todos ellos se les estudió de manera individual, a través de la historia clínica (en papel o informatizada a través del sistema informático JARA a nivel de Atención Primaria y/o Especializada) o por contacto directo y/o vía telefónica (hablando directamente con sus padres y/o con su pediatra de Atención Primaria). Se recogieron los siguientes datos: sexo, fecha de nacimiento, ingreso en el Servicio de Neonatología en los primeros días de vida por cualquier motivo, tipo de parto (eutócico o cesárea), lactancia materna, duración de la lactancia materna, ingesta de biberón de apoyo o pirata, alergias alimentarias asociadas (huevo u otros alimentos), hipersensibilidad a neumoalérgenos, dermatitis atópica y antecedentes familiares de primer grado con atopia (asma, rinitis o dermatitis atópica) y/o alergias alimentarias.

	1ª FASE (n=60)	2ª FASE (n=82)
SEXO		
FECHA NACIMIENTO		
INGRESO NEONATOLOGÍA		
TIPO DE PARTO		
LACTANCIA MATERNA		
DURACIÓN LACTANCIA MATERNA (MESES)		
BIBERÓN PIRATA O APOYO		
ALERGIA HUEVO		
ALERGIA OTROS ALIMENTOS		
HIPERSENSIBILIDAD NEUMOALÉRGENOS		
DERMATITIS ATÓPICA		
ANTECEDENTES FAMILIARES (ATOPIA Y/O ALERGIA ALIMENTOS)		

Tabla 4.1: Datos recogidos en nuestro estudio.

Los criterios diagnósticos de inclusión consistieron en:

- I. Haber nacido en el Hospital de Mérida durante las fechas del estudio (1ª Fase: Del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2009, ambos incluidos y 2ª Fase: Del 01 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2013, ambos incluidos).
- II. Mostrar clínica compatible con APLV IgE mediada a través de signos o síntomas digestivos, cutáneos o respiratorios en relación con la ingesta de leche de fórmula adaptada directamente o a través de lactancia materna.
- III. Demostración de sensibilización con IgE sérica específica a proteínas de leche de vaca y/o sus fracciones proteicas (alfalactoalbúmina, betalactoglobulina y/o caseína) mediante técnica de Inmuno cap® (hasta el 23/04/2004 de Pharmacia Diagnostics Spain, que pasó a Sweden Diagnostics Spain hasta el 15/05/2008 y a Phadia Spain hasta el 26/10/2012 pasando a formar parte de Thermofisher hasta la actualidad) con valores iguales o superiores a 3.6 kU/l o clase III. De esta manera aumentamos nuestra especificidad (alcanzamos más del 98%).

Los criterios diagnósticos de exclusión consistieron en:

- I. Haber nacido en un Hospital distinto al Hospital de Mérida (Hospitales privados, de otras Áreas de Salud, otra Comunidad...) aunque fuera dentro de las fechas del estudio.
- II. No cumplir el requisito de tener clínica compatible con APLV IgE mediada (citados en los criterios de inclusión) a pesar de tener Inmuno cap® con valores iguales o superiores a 3.6 kU/l o clase III.
- III. Imposibilidad de confirmar los datos por: falta de respuesta telefónica, haber sido dado de baja en nuestro sistema informático por cambio de Comunidad o Área, ausencia de datos en historia clínica a nivel de Atención Primaria o Especializada...

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Haber <i>nacido</i> en el <i>Hospital de Mérida</i> (01/01/2000 al 31/12/2013)	Haber <i>nacido</i> en <i>otro hospital</i> distinto al de Mérida
Mostrar <i>clínica</i> (digestiva, cutánea o respiratoria) compatible con APLV tras ingesta de leche de fórmula o materna	<i>No</i> mostrar <i>clínica</i> compatible
<i>Sensibilización</i> con IgE sérica específica a proteínas de leche de vaca y/o sus fracciones proteicas (alfalactoalbúmina, betalactoglobulina y caseína) con valores $\geq 3.6$ kU/l o <i>clase III</i>	<i>Imposibilidad de confirmación de datos</i> (falta respuesta telefónica, baja en JARA, ausencia datos en historia clínica...)

Tabla 4.2: Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Se partió de un tamaño muestral inicial de 76 pacientes en la 1ª Fase y 102 pacientes en la 2ª Fase pero, tras someterlos a cribado, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos, se obtuvo un tamaño muestral (n) en la 1ª Fase de 60 pacientes (el 21% fueron excluidos) y en la 2ª Fase de 82 pacientes (excluyéndose el 20.6%).

Análisis estadístico

Los datos se expresan mediante media y desviación estándar ( $\pm$  SD) o mediante la mediana y rango intercuartil (RI) para las variables cuantitativas según su distribución, y mediante número de casos (n) y porcentajes (%) para las variables categóricas. La representación gráfica de las variables categóricas se realiza mediante diagrama de barras y diagrama de sectores.

La normalidad en la distribución de los valores para las variables cuantitativas se analizó mediante el estadístico de Saphiro-Wilk, considerándose que las variables siguen una distribución Normal para valores de  $p > 0.05$ .

La diferencia entre grupos para variables cuantitativas se realiza mediante el estadístico t-student para datos independientes o mediante la U de Mann-Whitney según si siguen o no una distribución Normal; se utilizó el estadístico Chi-Cuadrado para variables categóricas.

La incidencia acumulada (IA) se calcula mediante la relación entre el número de casos aparecidos durante el periodo de estudio y el total de pacientes en riesgo durante ese periodo. El Riesgo Relativo (RR) se calcula mediante la fracción de riesgo entre los casos aparecidos entre los pacientes expuestos y no expuestos, entendiéndose como paciente expuesto a los correspondientes al periodo anterior al 2005 en el que no se administraba leche hidrolizada, y pacientes no expuestos a los posteriores a este periodo tras la introducción de leche hidrolizada en el hospital.

El intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para la diferencia de riesgos entre ambos grupos se obtiene mediante al prueba de Wald. La significación estadística del Riesgo Relativo se obtiene aplicando el método Chi-Cuadrado de Mantel-Haenszel.

Se considera estadísticamente significativo una  $p \leq 0.05$ .

Los datos se analizan mediante el programa estadístico SPSS Statistics versión 18 para Windows. El cálculo del Riesgo, Diferencias de Riesgos y Riesgo Relativo, así como sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística se obtienen mediante la macro! COR para SPSS Statistics versión 18 y superiores<sup>1</sup>.

1. Domenech JM. Macro! COR for SPSS Statistics. Cohort Study (Risk): Association Measures [computer program]. V2009.07.03. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2009. Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.

## ***CAPÍTULO 5:***

### ***RESULTADOS***

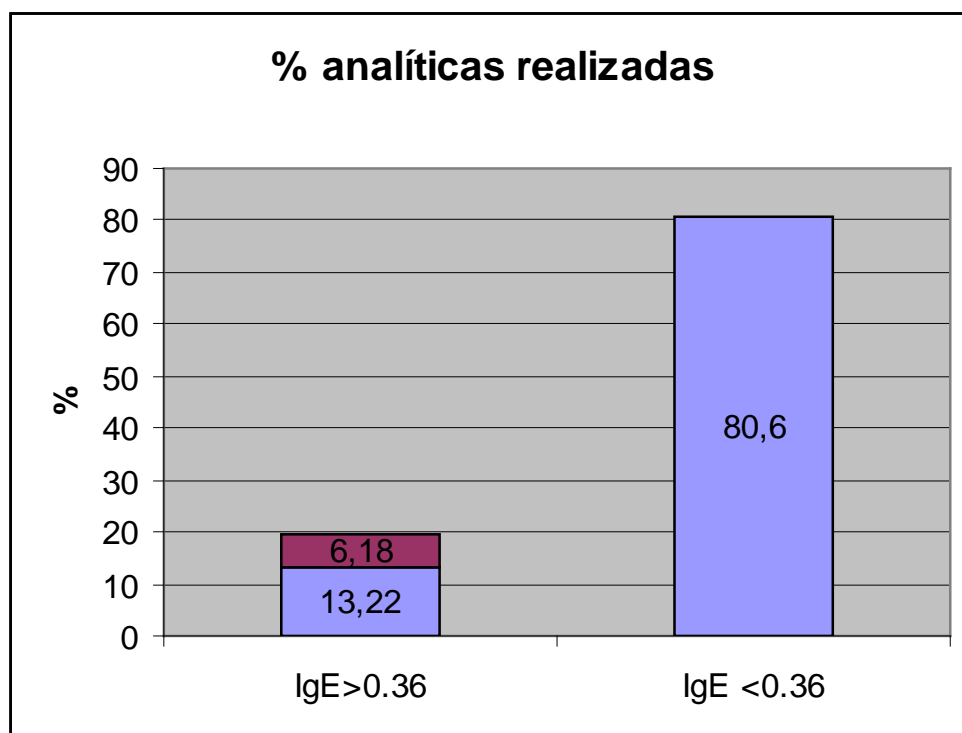




**RESULTADOS DE LA PRIMERA FASE DEL ESTUDIO:**

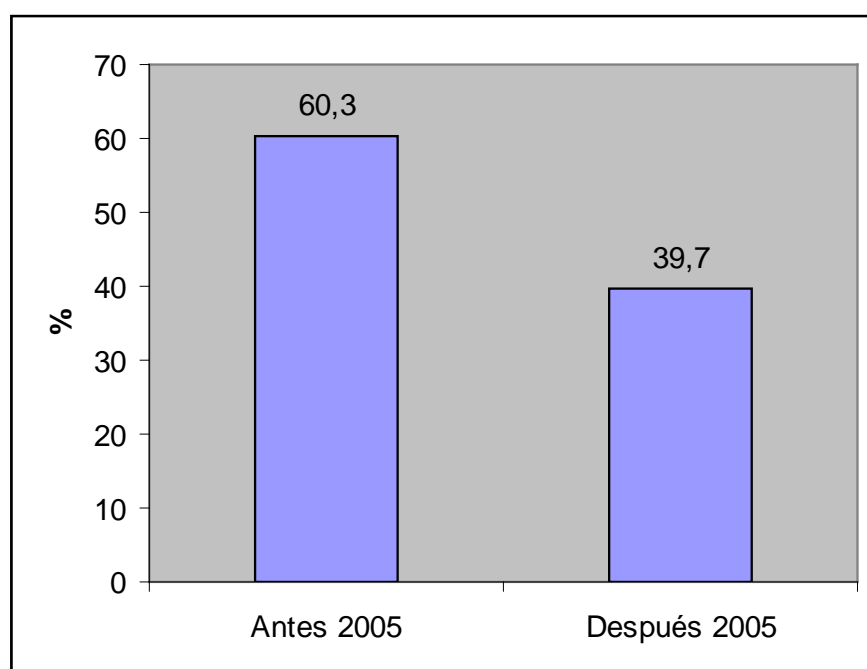
De los 15743 niños nacidos entre el 01 de enero del 2000 y el 31 de diciembre del 2009 (ambos incluidos), se llevó a cabo la determinación de IgE específica a PLV en algún momento del estudio a un total de 970 niños. Sólo en 189 de ellos se comprobó la existencia de IgE específica mayor o igual a 0.36 kU/l o clase 1, lo que supone un 19,4% del total.

En 60 de ellos, el 6,18%, la IgE específica fue mayor o igual a 3.6 kU/l o clase  $\geq$  a III. De ello se deduce que es muy importante llevar a cabo un diagnóstico preciso de dicha enfermedad puesto que, en nuestro caso, en un 80,6% de los niños no se comprobó la elevación de la IgE específica a PLV. Sin embargo, lo que no podemos descartar es que estemos ante una alergia a PLV no IgE mediada.



Gráfica 5.1: porcentaje de analíticas realizadas y resultados obtenidos.

De estos 189 niños con IgE específica frente a PLV igual o superior a 0.36 kU/l en la analítica de sangre, 114 (60,3%) nacieron antes del 01 de enero del 2005 (previo introducción de biberón de apoyo con HA en nuestro servicio de neonatología) y 75 de ellos (39,7%) nacieron a partir del 01 de enero del 2005 (posterior a la introducción del biberón de apoyo con HA en nuestro Servicio de Neonatología).

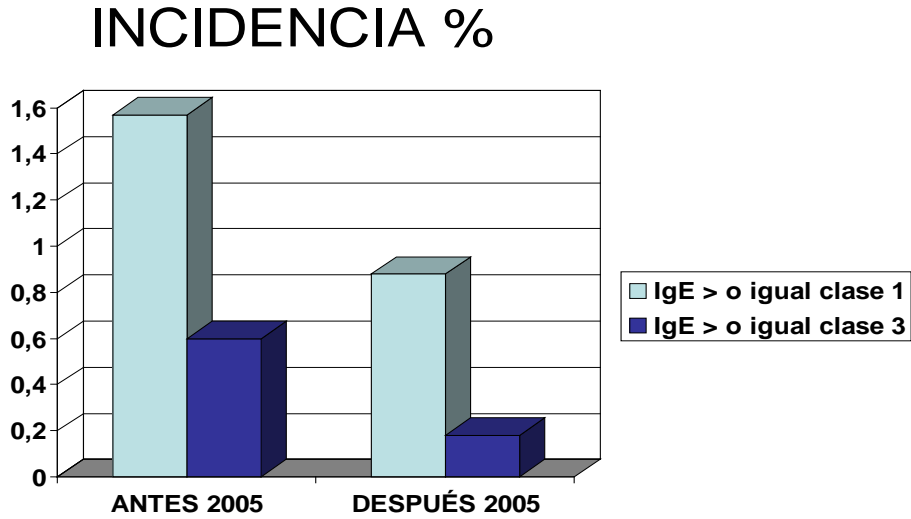


Gráfica 5.2: porcentaje de analíticas IgE positivas según fecha de nacimiento niños (antes y después del 2005).

La incidencia de IgE específica a PLV con clase igual o superior a 0.36 kU/l antes del 2005 fue de 1,57% con descenso posterior a ese año al 0,88%.

La incidencia de IgE específica a PLV con clase igual o superior a 3.6 kU/l antes del 2005 fue del 0,6% con descenso posterior a ese año al 0,18 %.

Tras someter los datos obtenidos a análisis con Chi cuadrado se observa que existe diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) para ambos grupos antes y después del 2005 en la reducción de la incidencia.



Gráfica 5.3: Incidencia de IgE específica por clases (mayor o igual I y mayor o igual III) y por año de nacimiento (antes y después 2005).

		Periodo		Total
		Antes 2005	Después 2005	
IgE	<0.36	7114	8440	15554
	>0.36	114	75	189
Total		7228	8515	15743

P <0.001 Chi cuadrado

Tabla 5.1: Tabla de contingencia de pacientes alérgicos antes y después de 2005.

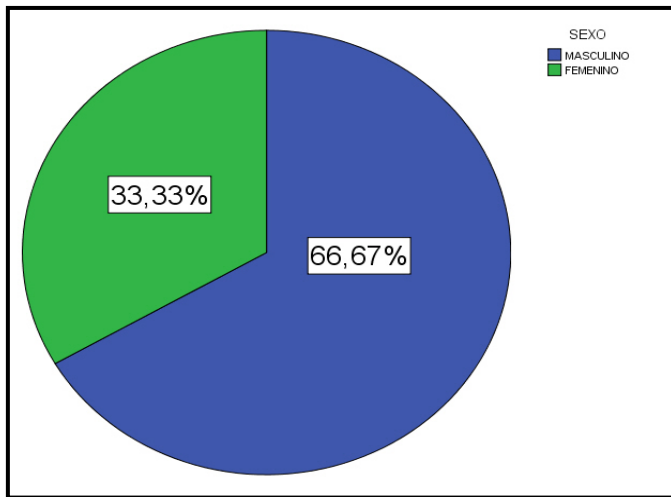
		Periodo		Total
		Antes 2005	Después 2005	
Alérgico	No	7184	8499	15683
	Sí	44	16	60
Total		7228	8515	15743

P <0.001 Chi cuadrado

Tabla 5.2: Tabla de contingencia de pacientes según valores de IgE antes y después de 2005.

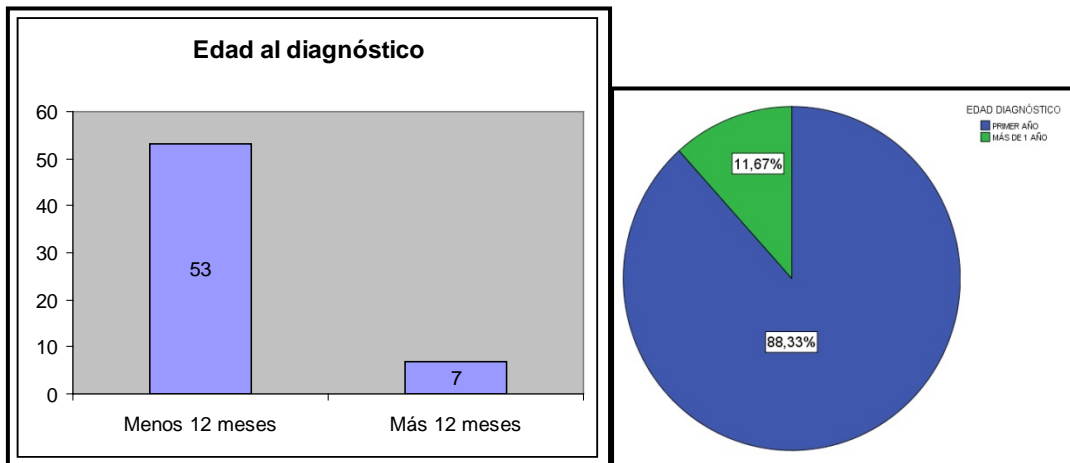
De los 60 niños seleccionados con los criterios diagnósticos de inclusión (tabla 4.2.) establecidos para APLV IgE mediada en nuestro estudio (mostrar clínica compatible con APLV IgE mediada a través de signos o síntomas digestivos, cutáneos o respiratorios en relación con la ingesta de leche de fórmula adaptada y demostración de sensibilización con IgE sérica específica a proteínas de leche de vaca o sus fracciones proteicas, caseína, lactoalbúmina y betaglobulina, con valores iguales o superiores a 3.6 kU/l o clase III) etc. se concluyó lo siguiente:

- 40 eran de sexo masculino (66,67%) frente a 20 que eran de sexo femenino (33,33%).



Gráfica 5.4: Clasificación por sexo.

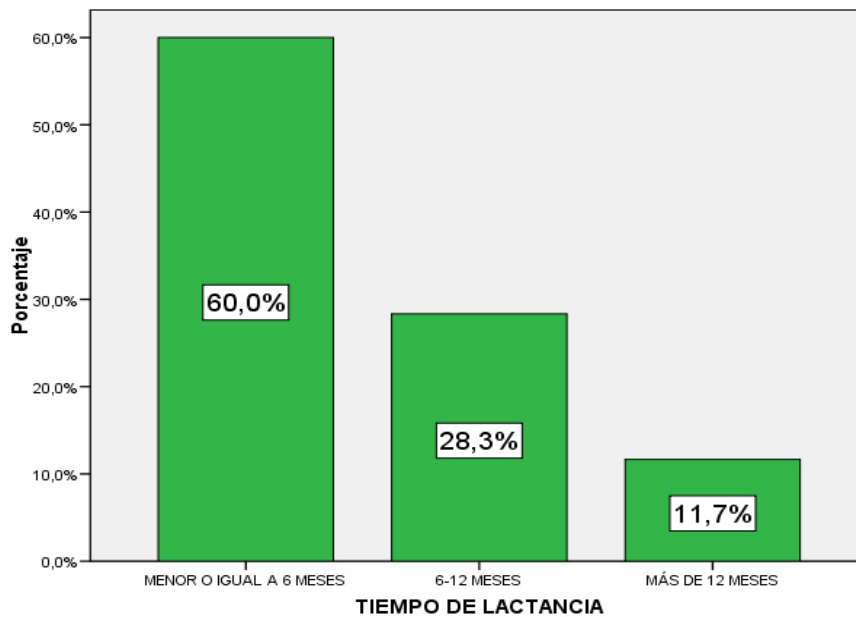
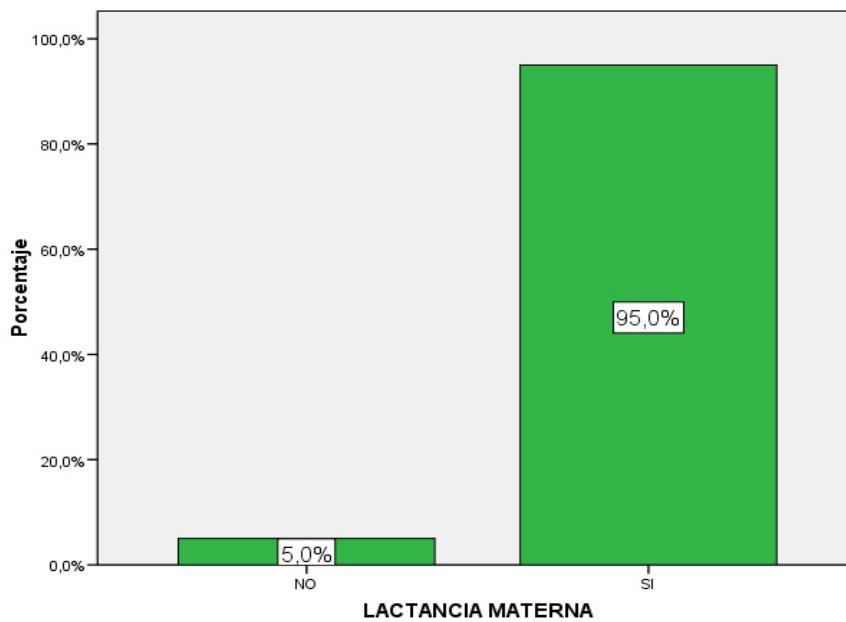
- La edad al diagnóstico fue menor o igual a 12 meses en 53 de ellos (88,3%) siendo superior al año en 7 (11,67%).



Gráfica 5.5: Clasificación numérica y en porcentaje en función de la edad al diagnóstico.

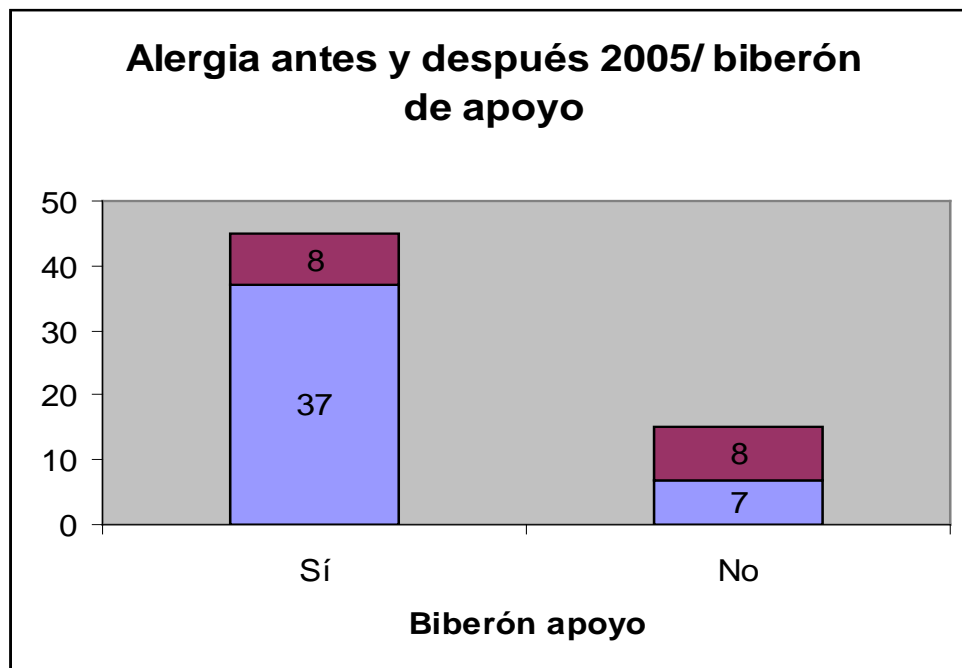
- El 95% de ellos habían sido alimentados con lactancia materna en los primeros meses de la vida (el 60 % la mantuvo  $\leq$  6 meses, el 28,3% la tomó de 6 -12 meses y el 11,78% más de 12 meses) frente al 5% que inició su alimentación con lactancia artificial. Del total, se comprobó que el 75% de ellos recibieron biberón de apoyo en los primeros días de su vida frente al 25% que no lo hicieron.

Gráfica 5. 6: Clasificación en función del tipo de alimentación recibida.



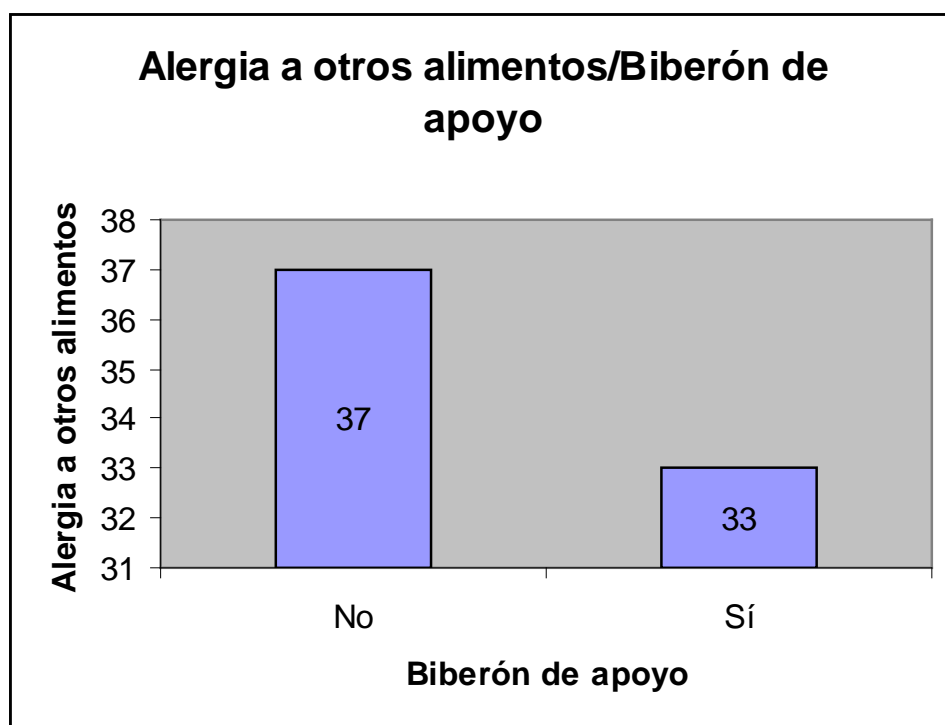
Gráfica 5.7: Clasificación en función de la duración de la lactancia materna.

- La incidencia de APLV IgE mediada en el primer año de vida en los 10 años del estudio de este subgrupo fue de 0,33% (excluyéndose a los 7 pacientes que no se diagnosticaron en el primer año de vida) y del 0,38% incluyéndose a los mismos, siendo en los primeros 5 años del 0,6% y en los segundos 5 años del 0,18% (total de nacimiento en los primeros 5 años de 7228 y en los segundos 8515). Este descenso de incidencia coincide con la administración de leche hidrolizada en nuestro Servicio de Neonatología en los biberones de apoyo (punto de corte 01 enero del 2005).
  
- Recibieron biberón de apoyo en algún momento del estudio y por causas diversas 45 de los 60 niños (75%), mientras que 15 no lo hicieron (25%).
  
- Las frecuencias relativas y absolutas de APLV IgE mediada son claramente superiores en el período de tiempo sin el uso del hidrolizado de proteínas. El descenso se consigue principalmente en el grupo de niños que reciben biberón de apoyo (37 niños frente a 8) mientras que el grupo de niños enfermos que no reciben biberón de apoyo permanece casi igual (7 antes del 2005 frente a 8 después del 2005).



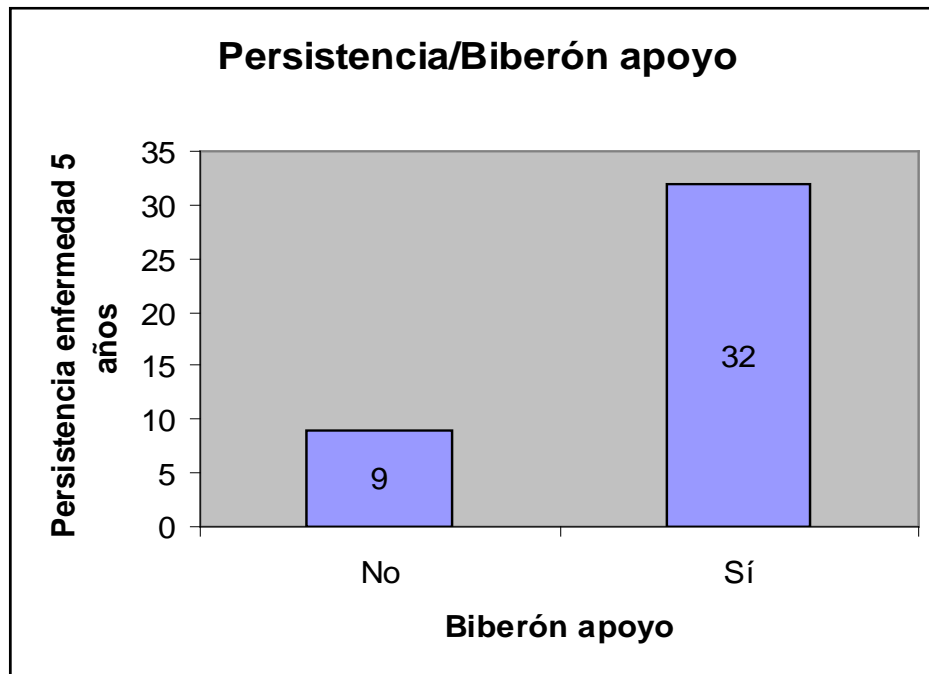
Gráfica 5.8: Desarrollo o no de APLV entre los que tomaron biberón de apoyo clasificados según nacidos antes y después del 2005.

- Observamos que la presencia de antecedentes familiares de primer grado de atopia (dermatitis atópica, rinitis, asma o hipersensibilidad a neuroalérgenos) y/o alergia alimentaria en el grupo que no recibe biberón de apoyo es algo más alta que en el grupo con biberón de apoyo (26,6% frente al 15,6%).
- No se aprecian diferencias sustanciales en cuanto a la presencia de alergia al huevo u otros alimentos o hipersensibilidad a inhalantes en los niños estudiados entre el grupo que recibió biberón de apoyo y el que no lo recibió (33% y 37% respectivamente).



Gráfica 5.9: Desarrollo o no de otras alergias alimentarias entre los que tomaron biberón de apoyo.

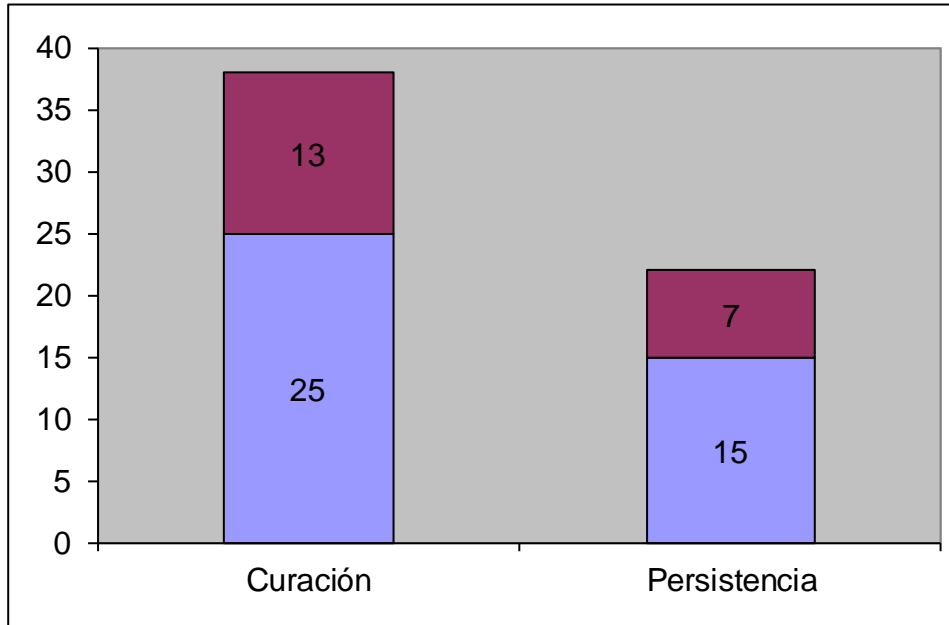
- No vemos que la ingesta de biberón de apoyo suponga mayor incidencia de alergia a otros alimentos o inhalantes pero sí mayor persistencia de la enfermedad (APLV) a los 5 años de seguimiento.



Gráfica 5.10: Persistencia de APLV a los 5 años entre los que tomaron biberón de apoyo.

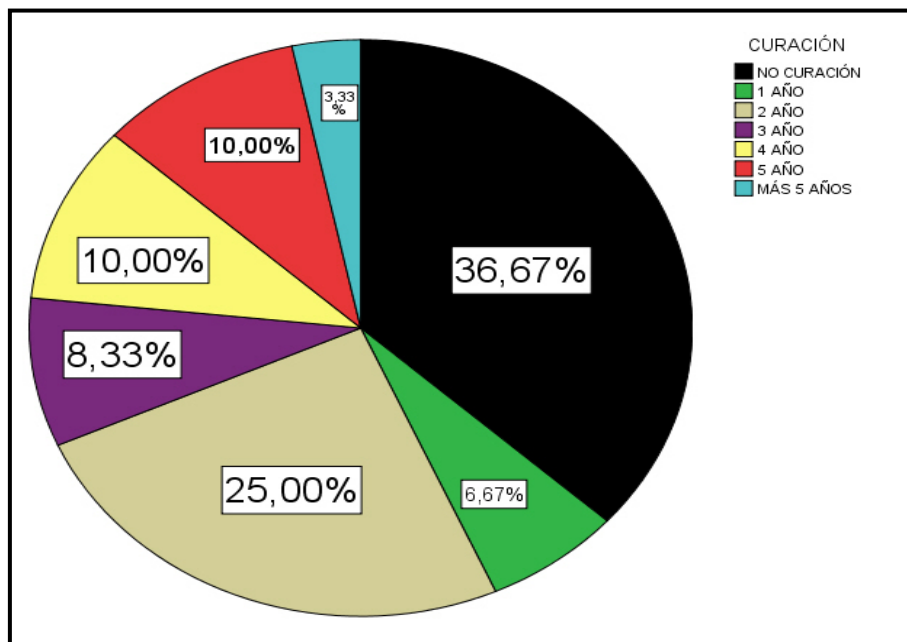
- En la mayoría de los casos, la clínica se ponía de manifiesto tras las primeras horas o días (normalmente menos de 7 días) tras la introducción de leche de fórmula o vaca en su dieta.
- Se comprobó una curación espontánea de la patología mediante prueba de provocación abierta acompañada de análisis previo de los niveles de IgE específica con valores en descenso o inferiores a 0.36 KU/l en 38 de ellos (63,3%), de los cuales, 25 eran varones (65,7%) y 13 eran mujeres (34,3%).
- En 22 de ellos (36,7%) persiste la clínica a fecha del 31 de diciembre del 2009, momento en el que se finaliza el estudio, siendo 15 varones (68,2%) y 7 mujeres (31,8%).





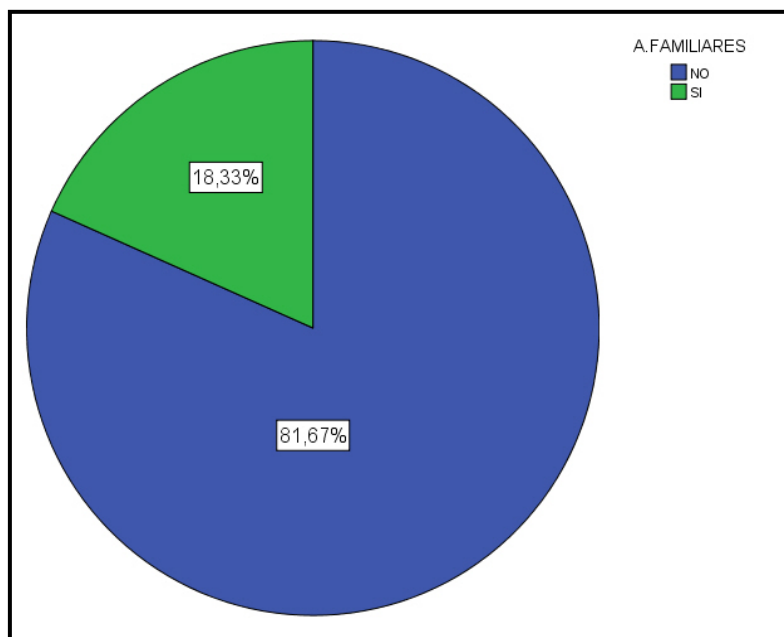
Gráfica 5.11: Clasificación en función de la curación o no y el sexo.

- La edad al alta fue menor o igual a 12 meses en 4 (10,5%), de 12 a 24 meses en 15 (39,5%), de 24 a 36 meses en 5 (13,2%), de 36 a 48 meses en 6 (15,8%), de 48 a 60 meses en 6 (15,8%) y mayor a 60 meses en 2 (5,2%).



Gráfica 5.12: Clasificación en función de la curación o no y la edad a la que se consigue.

- Entre los antecedentes personales que se tuvieron en cuenta en 13 de ellos existía hipersensibilidad a neumoalérgenos (21,6%) y en 41 dermatitis atópica (68,4%).
- Con respecto a otras alergias alimentarias en 19 de ellos se asociaba IgE elevada a otros alimentos, siendo exclusiva para el huevo en 5 (26,3%), huevos y otros alimentos en 9 (47,4%) y otros alimentos excluidos el huevo en 5 (26,3%).
- La persistencia de APLV mayor de 5 años se asocia con mayor frecuencia a otras alergias alimentarias o hipersensibilidad a neumoalérgenos.
- En cuanto a los antecedentes familiares, en 49 de ellos no existía familiar de primer grado con atopia o alergia alimentaria (81,6%) frente a 11 que sí lo presentaban (18,4%).

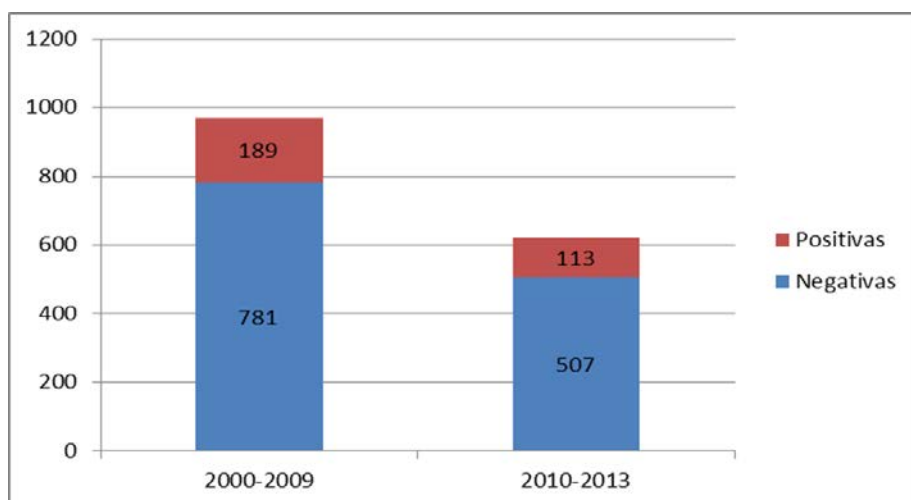


Gráfica 5.13: Clasificación en función de los antecedentes familiares de atopia y/o alergia alimentaria.

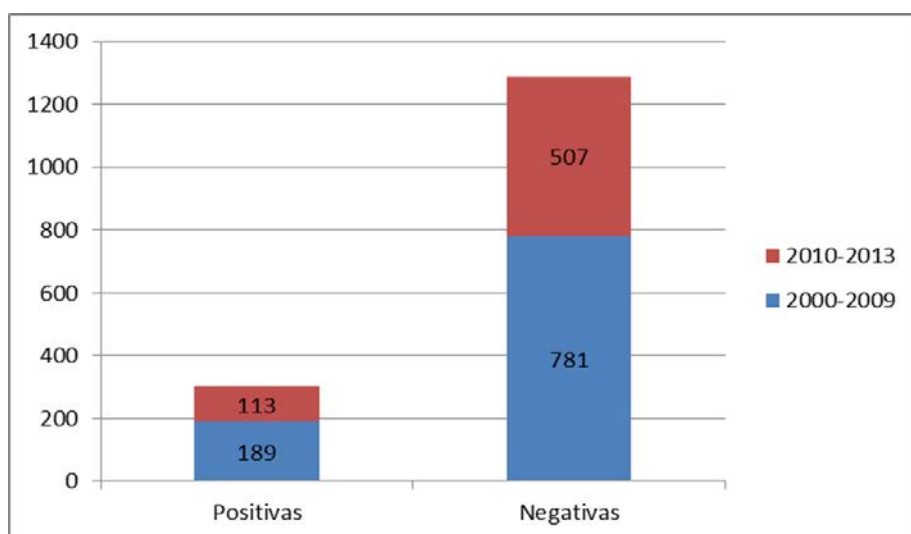
**RESULTADOS DE LA SEGUNDA FASE DEL ESTUDIO:**

De los 6391 niños nacidos entre el 01 de enero del 2010 y el 31 de diciembre del 2013 (ambos incluidos), se llevó a cabo la determinación de IgE específica a PLV y sus fracciones proteicas en algún momento de su vida a un total de 620 niños. Sólo en 113 de ellos se comprobó la existencia de IgE específica mayor o igual a 0.36 kU/l o clase 1, lo que supone un 18.2% del total, siendo 507 negativas, el 81.8%.

Comparando los datos de estos últimos 4 años (2010-2013) con nuestro estudio previo (2000-2009) tenemos que, en estos últimos 4 años, se han solicitado por año más analíticas ante la sospecha de APLV con resultados prácticamente similares (positivas 18.2% vs 19.4% y negativas 81.8% vs 80.6%).

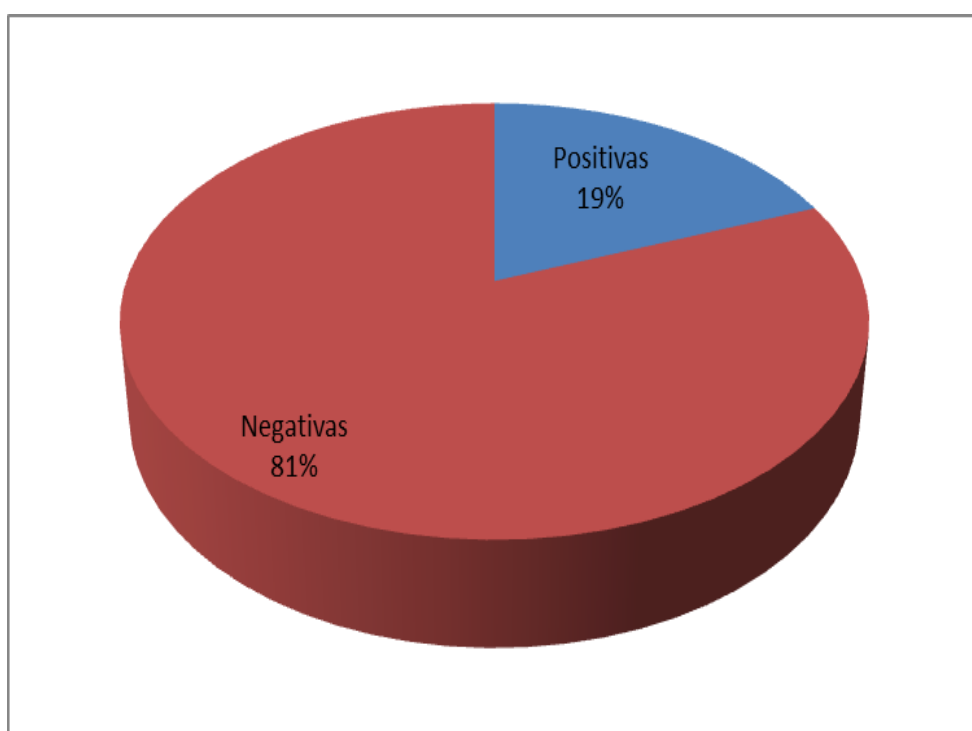


Gráfica5.14: Clasificación numérica de solicitud de analíticas en las dos fases del estudio y sus resultados.



Gráfica5.15: Clasificación numérica en función de los resultados de analíticas en las dos fases del estudio

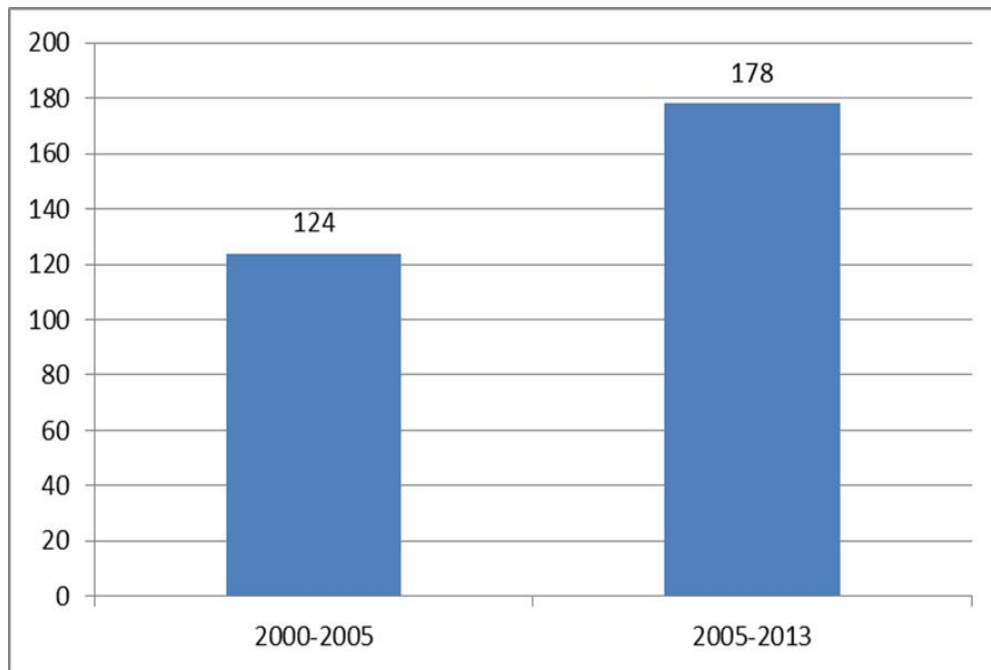
Si comparamos los datos del global del estudio (2000-2013) tenemos que de los 22134 niños nacidos en este período se les practicó la determinación de IgE específica a PLV y sus fracciones proteicas en algún momento de su vida a un total de 1590 siendo positivas sólo 302 de ellas (19%) y negativas 1288 (81%). De nuevo se deduce que, es muy importante llevar a cabo un diagnóstico preciso de dicha enfermedad.



Gráfica 5.16: Clasificación en porcentaje de los resultados del total de analíticas solicitadas.

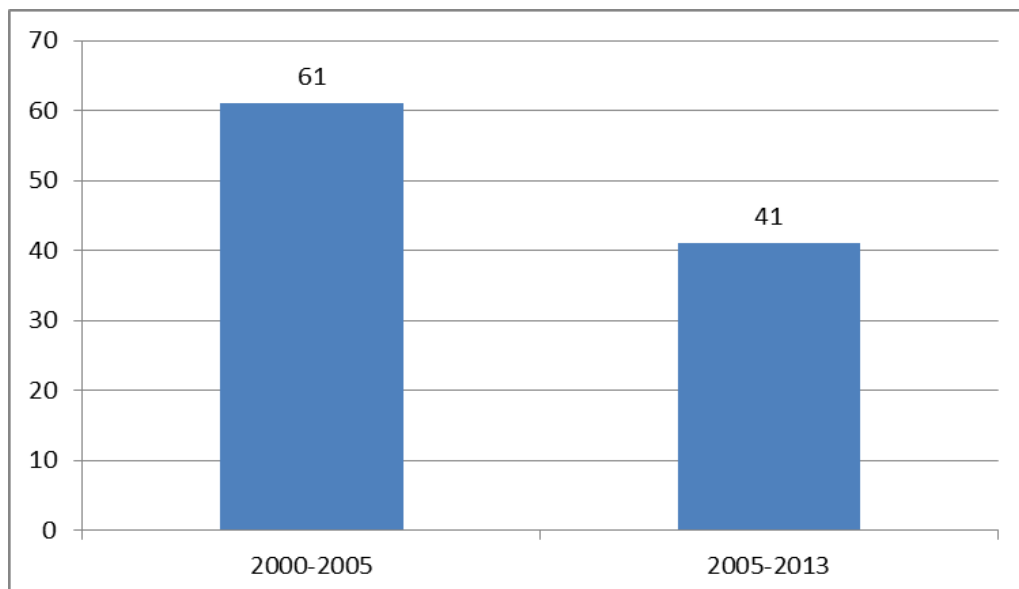
Los niños que dieron positivos en las determinaciones de IgE específica se clasificaron en dos grupos en función de sus niveles o clases:

1. Mayores o iguales a clase I (0.36 kU/l): 302 (de estos, 124 habían nacido antes del 2005 y 178 después del 2005).



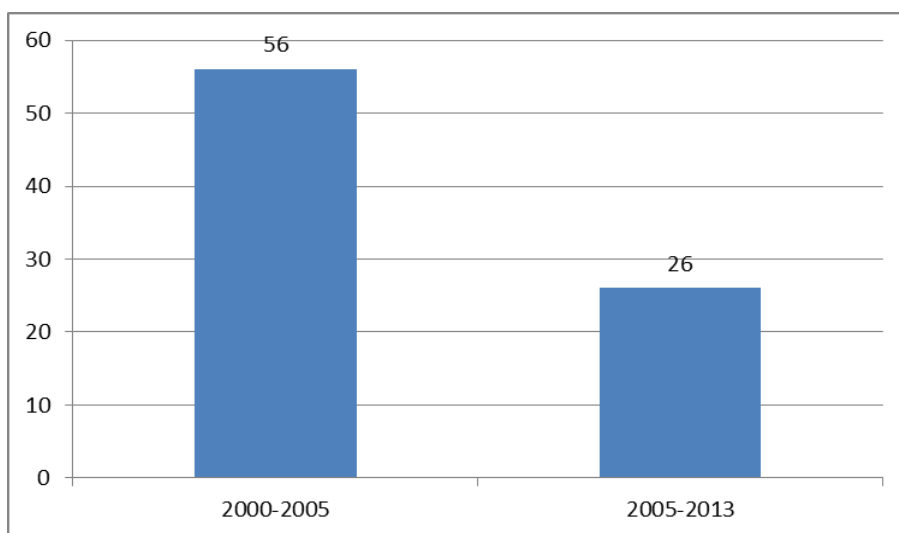
Gráfica 5.17: Total de positivos clasificados por año de nacimiento (antes o después 2005)

2. Mayores o iguales a clase III (3.6 kU/l): 102 (de estos, 61 habían nacido antes del 2005 y 41 después del 2005).



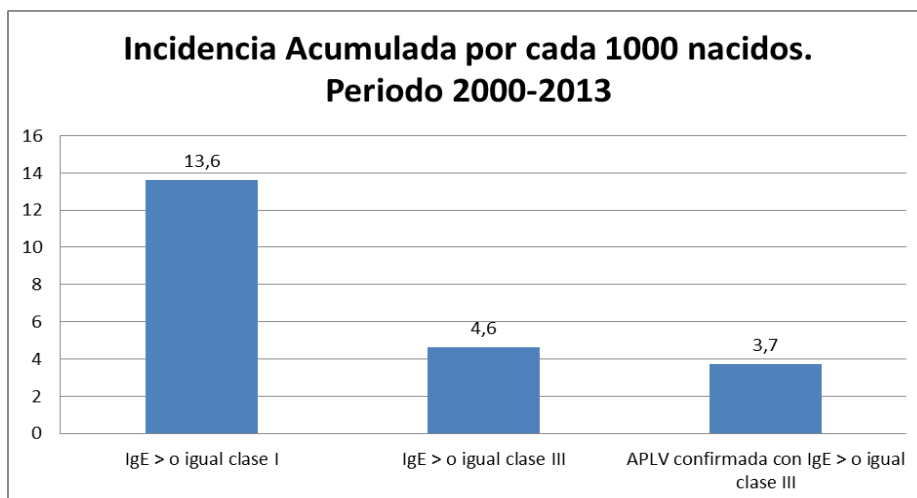
Gráfica 5.18: Total de positivos mayor o igual a clase III clasificados por año de nacimiento (antes o después 2005).

En este segundo grupo, es donde se lleva a cabo todo nuestro estudio tras cumplir los criterios de inclusión descritos previamente (Tabla 4.2.), obteniéndose un tamaño muestral total de 82 niños de los cuales, 56 fueron nacidos antes del 2005 y 26 después del 2005.



Gráfica 5.19: Total de positivos mayor o igual a clase III con criterios de inclusión clasificados por año de nacimiento (antes o después 2005).

En esta gráfica se muestra la incidencia acumulada de niños con analíticas positivas ante la sospecha de APLV por mil, desglosado en función de la clase (mayor o igual a I y mayor o igual a III) y en último lugar la incidencia de enfermos de APLV confirmados con los criterios de inclusión de nuestro estudio previamente descritos.



Gráfica 5.20: Incidencia acumulada de niños con analíticas positivas por 1000 nacidos clasificada por clases.

Cuando se estudian independientemente los dos grupos de niños nacidos del 2000-2005 frente a los nacidos del 2005-2013 se obtiene una incidencia de alergia IgE mediada de clase  $\geq$  I del 1.7% frente a la clase  $\geq$  III confirmados del 0.7% y su descenso a partir del 01 de enero del 2005 a 1,19% en el grupo de clase  $\geq$  I y 0,17% en el los de clase  $\geq$  III. Es importante destacar que la disminución de la misma en los últimos años ha coincidido con la introducción de hidrolizado de proteínas de alto grado en los biberones de apoyo en Nuestra Unidad de Neonatología.

**SUBGRUPO DE ESTUDIO.**

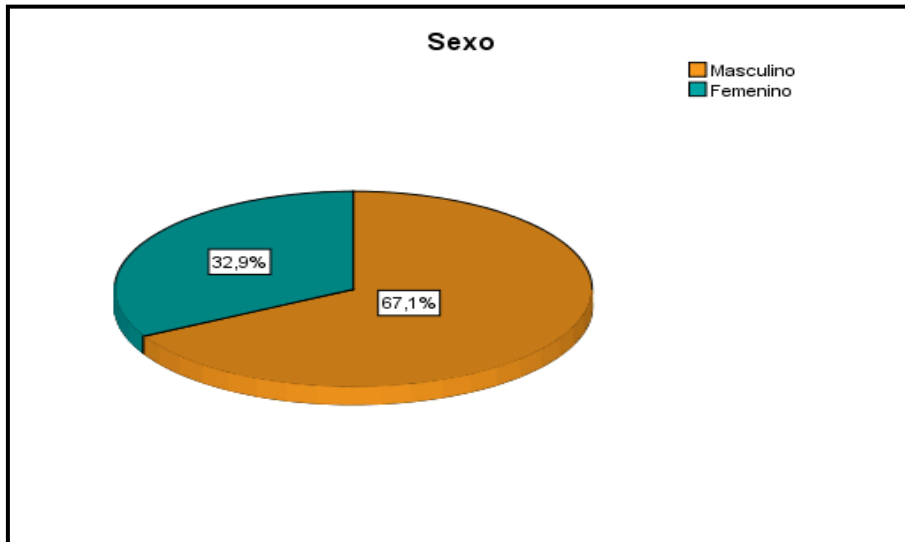
De los 82 niños seleccionados con los criterios diagnósticos establecidos para APLV IgE mediada en nuestro estudio recogidos en la tabla 4.2 (mostrar clínica compatible con APLV IgE mediada a través de signos o síntomas digestivos, cutáneos o respiratorios en relación con la ingesta de leche de fórmula adaptada y demostración de sensibilización con IgE sérica específica a proteínas de leche de vaca o sus fracciones proteicas, caseína, lactoalbúmina o betaglobulina, con valores iguales o superiores a 3,6 KU/l o clase III) se concluyó lo siguiente:

Antes del 2005 hubo 56 niños diagnosticados de APLV mayor o igual a clase III de un total de 7228 y después del 2005 solo 26 de un total de 14906. El riesgo antes del 2005 es de 7.6 casos por cada 1000 nacidos mientras que después del 2005 es de 1.7 casos por cada 1000 nacidos. Lo que supone una diferencia de riesgo de 0.6 (IC 95% 0.38 a 0.81). Por tanto, tomar leche no hidrolizada en biberón pirata podría aumentar más de 4 veces el riesgo de desarrollar de APLV mayor o igual a grado III, 4.4 (IC 95% 2.79 a 7.07).

		Periodo del estudio		Total
		Antes 2005	Después 2005	
Alergia	No	7172	14880	22052
	Sí	56	26	82
Total		7228	14906	22134

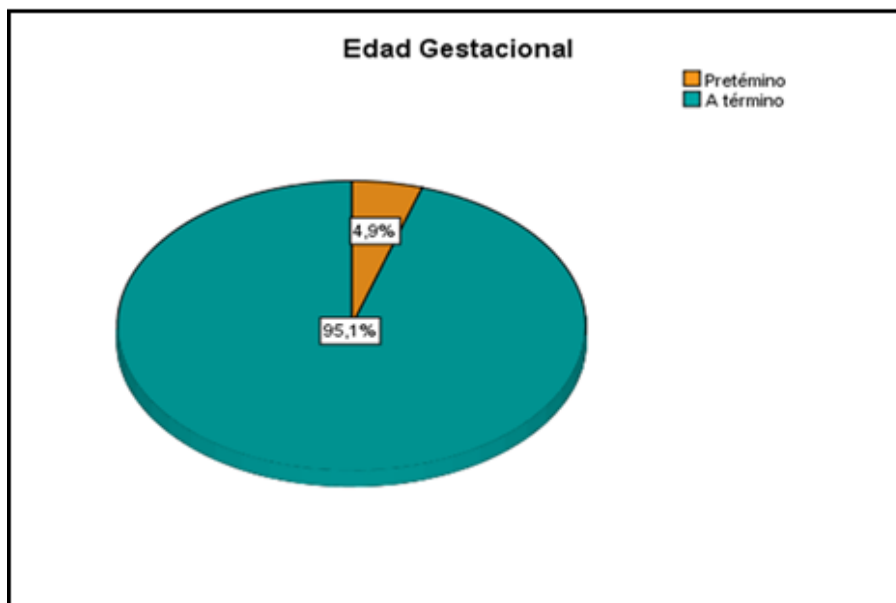
Tabla 5.3: Tabla de contingencia de pacientes según valores de IgE antes y después del 2005 (2ª Fase).

- SEXO: 55 eran de sexo masculino (67,1%) frente a 27 que eran de sexo femenino (32,9%).



Gráfica 5.21: Clasificación porcentual por sexo.

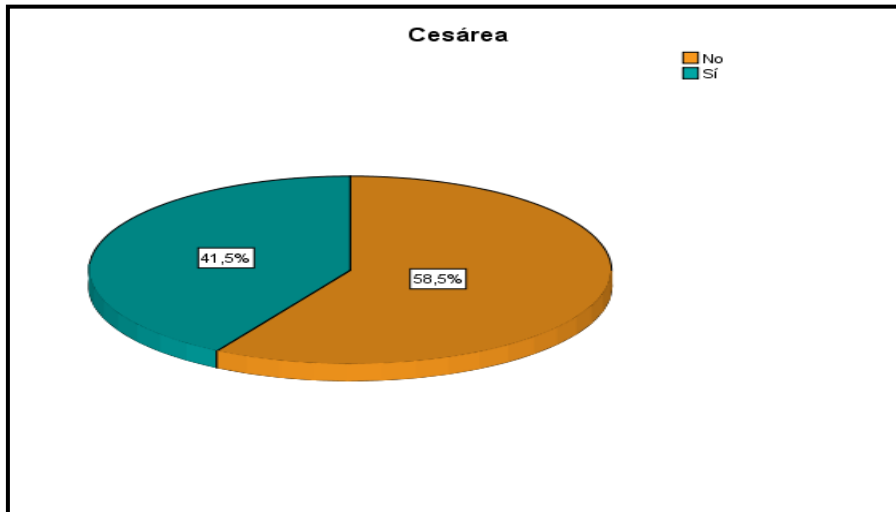
- EDAD GESTACIONAL: 4 de ellos (4,9%) fueron pretérminos (<37 semanas de gestación) y 78 (95,1%) fueron nacidos a término (>37 semanas de gestación).



Gráfica 5.22: Clasificación porcentual por edad gestacional

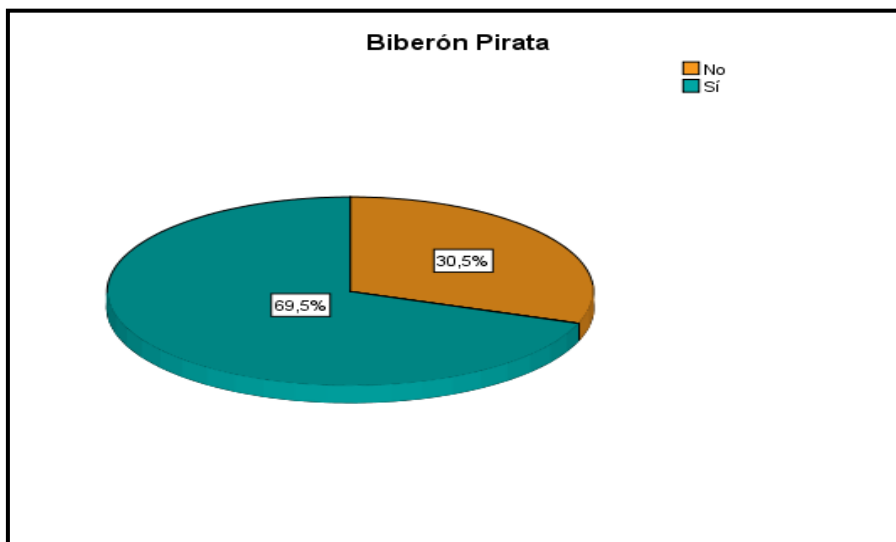


- **NACIDOS POR CESÁREA:** 34 de ellos (41,5%) fueron nacidos por cesárea frente a 48 (58,5%) que nacieron por parto vaginal.



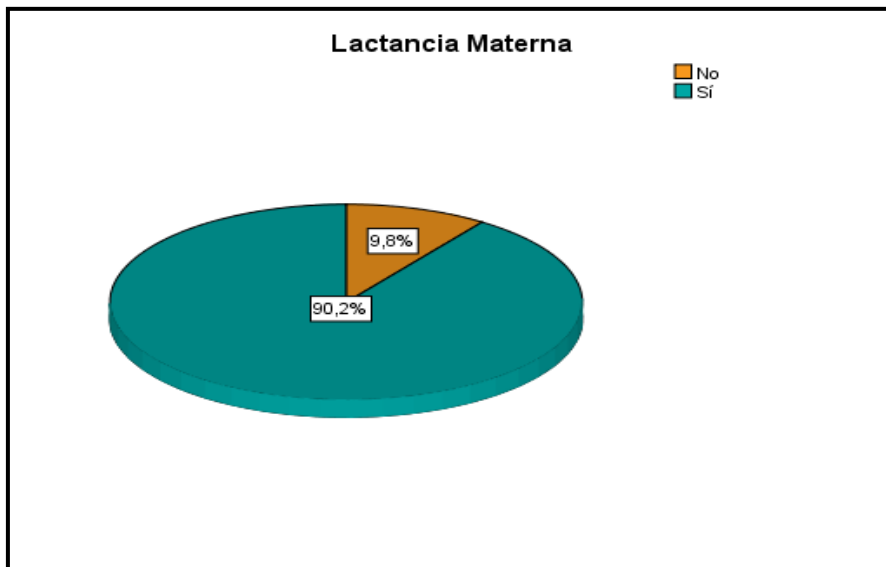
Gráfica 5.23: Clasificación porcentual por tipo de parto.

- **BIBERÓN DE APOYO O PIRATA:** 57 de estos niños (69,5%) precisaron ayuda con biberón en los primeros días de vida por motivos varios (ingreso en la Unidad de Neonatología, insuficiente producción materna...) mientras que 25 de ellos (30,5%) no lo precisaron.



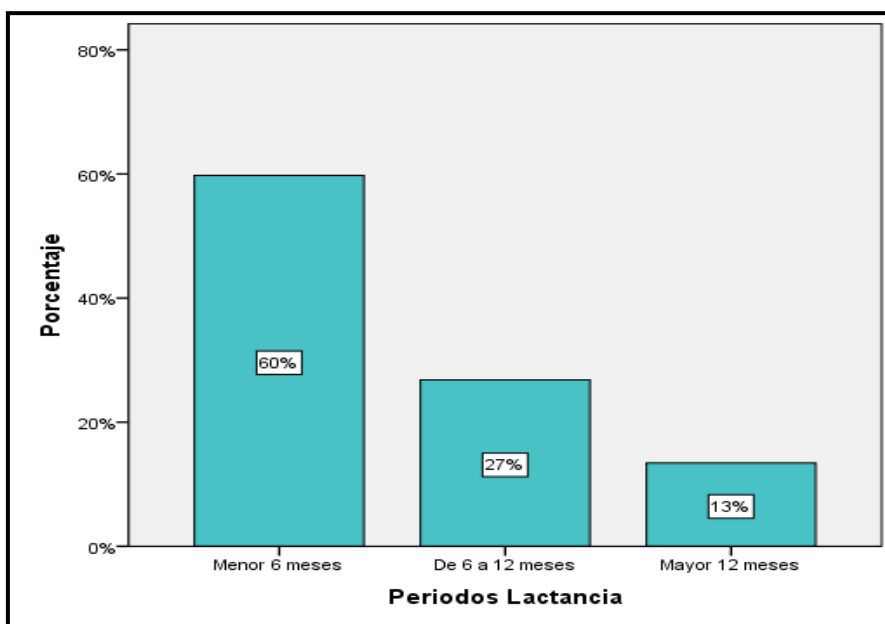
Gráfica 5.24: Clasificación porcentual en función de la toma o no de biberón de apoyo o pirata.

- **LACTANCIA MATERNA:** 74 de los niños (90,2%) recibieron lactancia materna en los primeros días o meses de vida frente a 8 (9,8%) que recibieron alimentación con leche de fórmula exclusivamente.



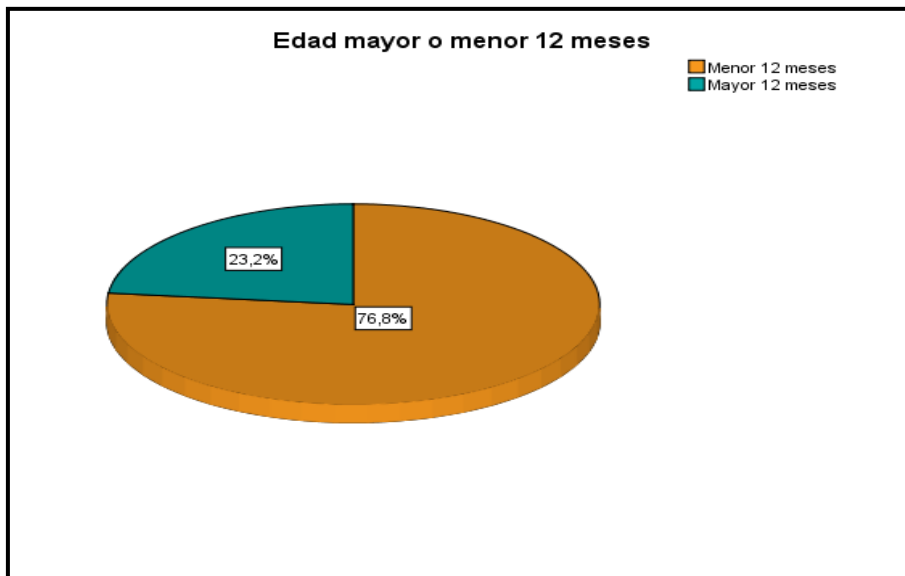
Gráfica 5.25: Clasificación porcentual en función si recibió o no lactancia materna.

- **DURACIÓN DE LA LACTANCIA MATERNA:** 60% de los niños recibieron lactancia materna menos de 6 meses, el 27% lo hizo de 6 a 12 meses y el 13% más de 12 meses.



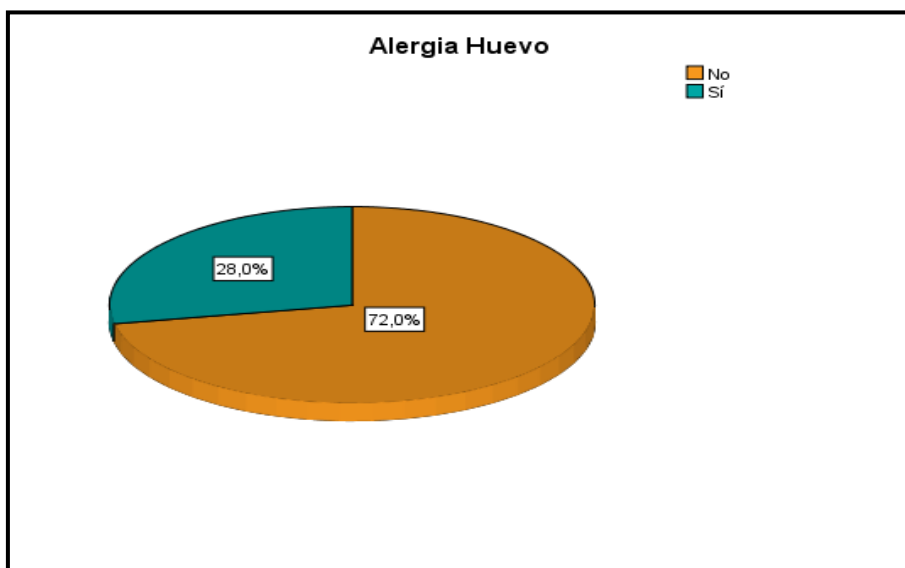
Gráfica 5.26: Clasificación porcentual de la duración de la lactancia materna.

- **EDAD AL DIAGNÓSTICO:** 63 (76,8%) se diagnosticaron en los primeros 12 meses de vida mientras que en 19 (23,2%) se hizo a partir de los 12 meses de vida.



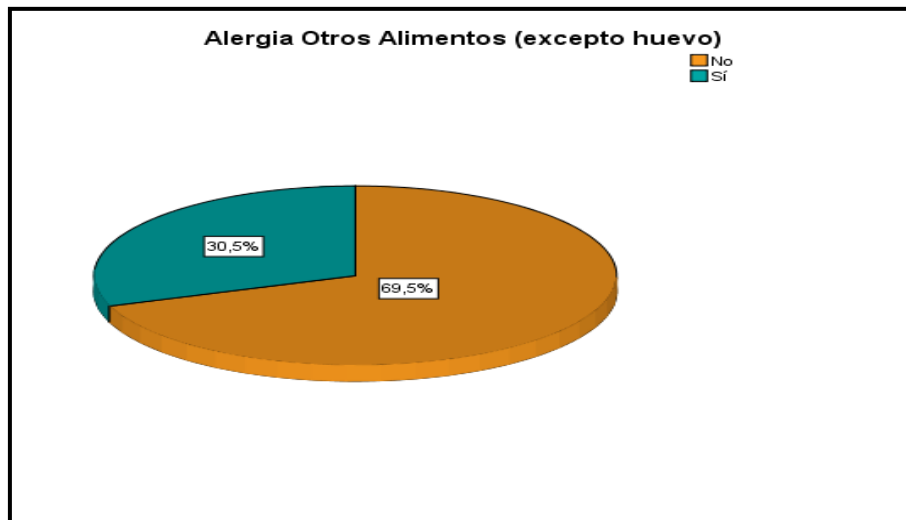
Gráfica 5.27: Clasificación porcentual de la edad al diagnóstico.

- **ALERGIA ALIMENTARIA AL HUEVO:** 23 niños (28%) resultaron ser alérgicos al huevo frente a 59 (72%) que no lo fueron a fecha de fin del estudio.



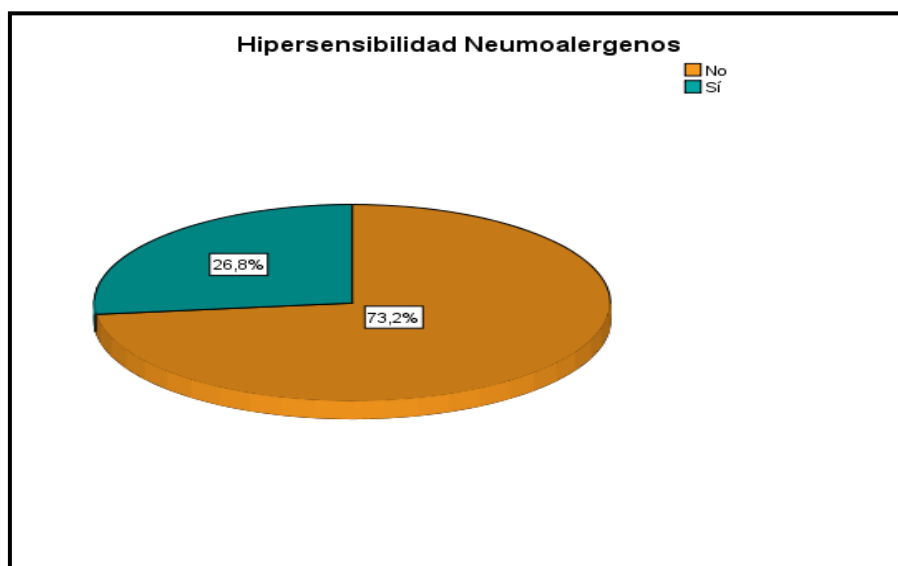
Gráfica 5.28: Clasificación porcentual de la asociación con alergia alimentaria al huevo.

- **OTRAS ALERGIAS ALIMENTARIAS (EXCEPTO EL HUEVO):** 25 niños (30,5%) debutaron con otras alergias alimentarias diferentes del huevo en algún momento del estudio frente a 57 (69,5%) que no lo hicieron.



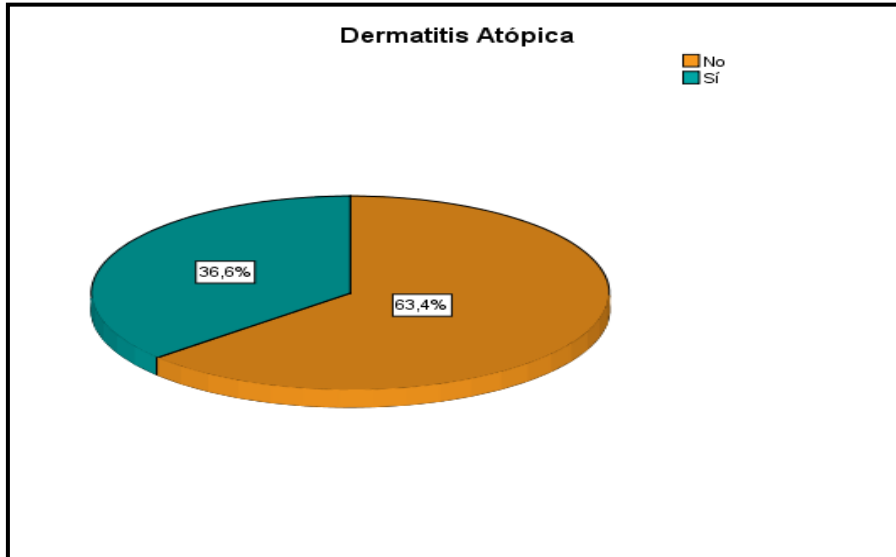
Gráfica 5.29: Clasificación porcentual de asociación a otras alergias alimentarias excepto huevo.

- **HIPERSENSIBILIDAD A NEUMOALÉRGENOS:** 22 de los niños (26,8%) mostraron clínica o analítica compatible con hipersensibilidad a neumoalérgenos mientras que 60 (73,2%) no lo hicieron.



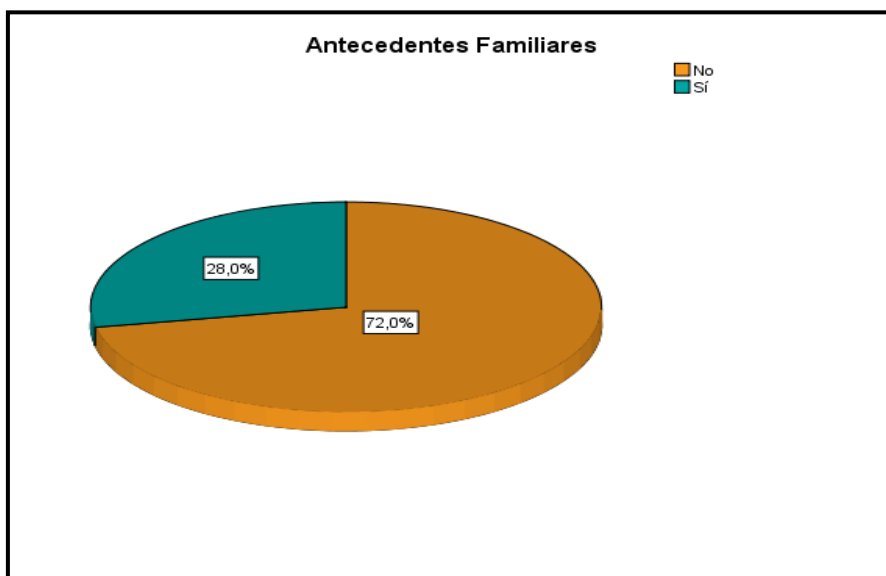
Gráfica 5.30: Clasificación porcentual de la asociación con hipersensibilidad a neumoalérgenos.

- **DERMATITIS ATÓPICA:** 30 niños (36,6%) tenían dermatitis atópica frente a 52 (63,4%) que no la desarrollaron.



Gráfica 5.31: Clasificación porcentual de la asociación con dermatitis atópica.

- **ANTECEDENTES FAMILIARES:** 23 de ellos (28%) presentaban antecedentes familiares de primer grado compatible con atopia (asma, rinitis o dermatitis atópica) y/o alergias alimentarias frente a 59 (72%) que no los tenían.



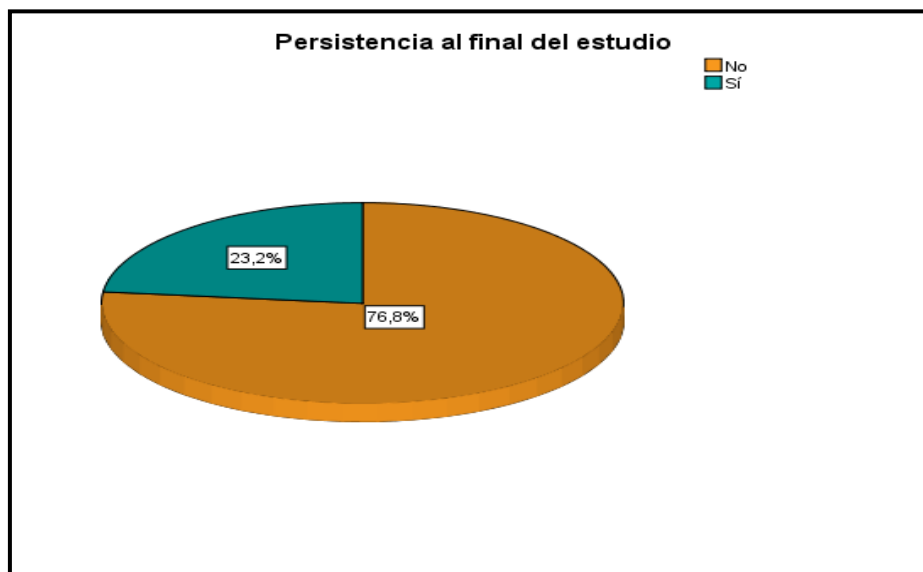
Gráfica 5.32: Clasificación porcentual de la asociación con antecedentes familiares de atopia y/o alergia alimentaria.

- **PERSISTENCIA A LOS 5 AÑOS DE VIDA:** en 25 de ellos (30,5%) la patología persistía a los 5 años de vida mientras que 57 (69,5%) se curaban antes de esa edad.



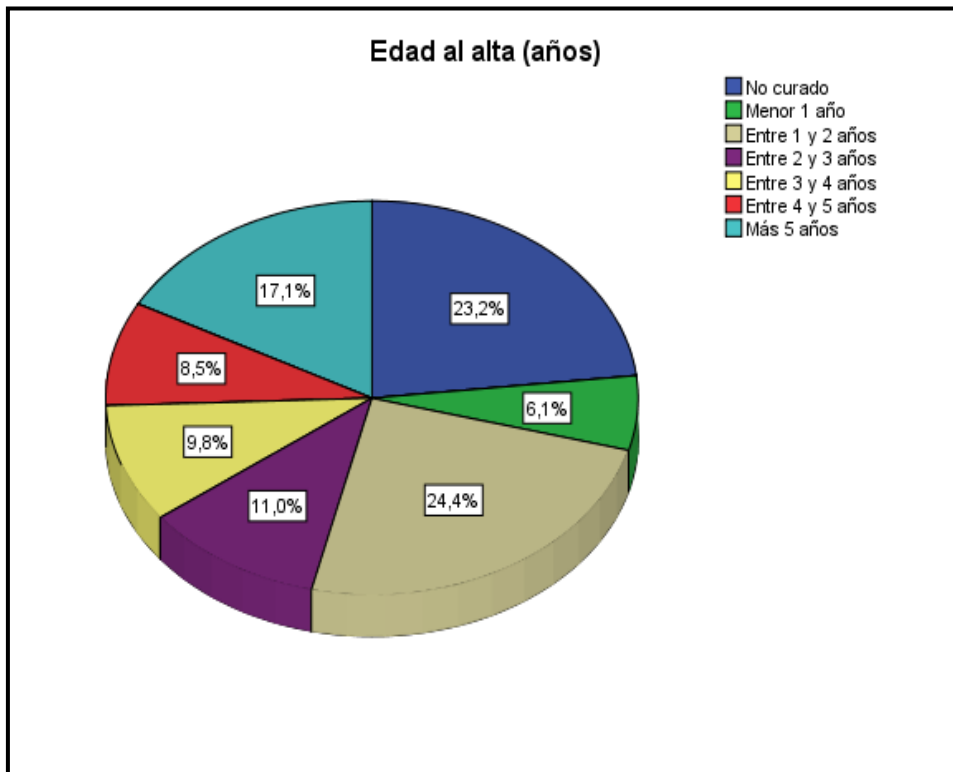
Gráfica 5.33: Clasificación porcentual de la persistencia de APLV a los 5 años de vida.

- **PERSISTENCIA DE LA PATOLOGÍA AL FINALIZAR EL ESTUDIO:** a fecha de fin del estudio (31 de diciembre del 2013) 19 de los niños (23,2%) seguían siendo enfermos mientras que 63 de ellos (76,8%) se curaban.



Gráfica 5.34: Clasificación porcentual de la persistencia de APLV al finalizar el estudio.

- EDAD DE CURACIÓN O ALTA: con menos de 12 meses se curaban 5 de nuestros pacientes (6,1%), entre 12-24 meses se curaban 20 (24,4%), entre 24-36 meses se curaban 9 (11%), entre 36 y 48 meses se curaban 8 (9,8%), entre 48 y 60 meses se curaban 7 (8,5%), con más de 60 meses 14 (17,1%) y no se curaron 19 (23,2%).



Gráfica 5.35: Clasificación porcentual en función de la curación o no y la edad al alta.





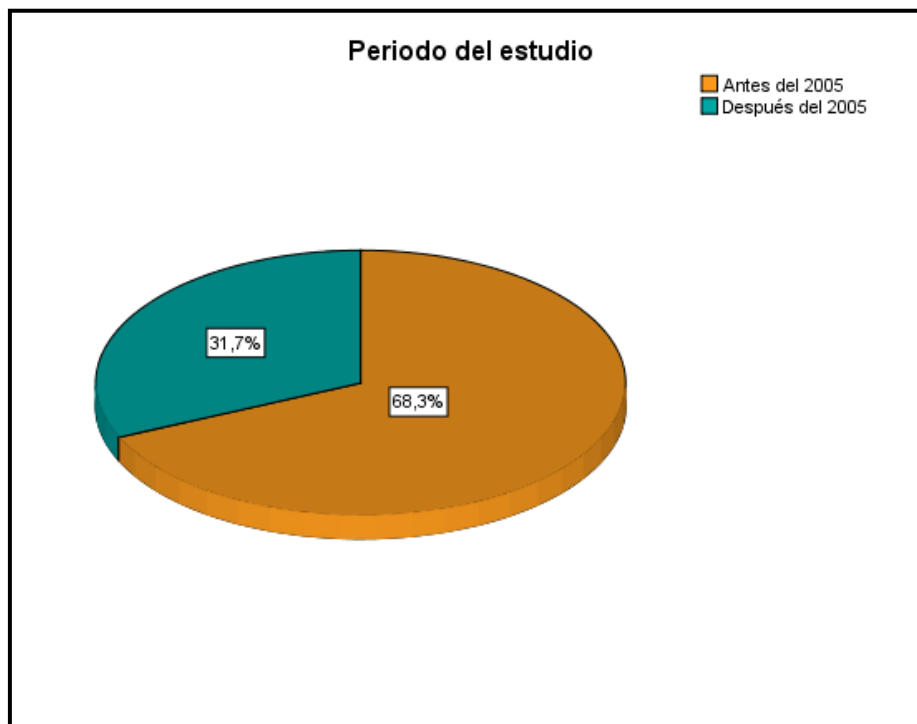
**COMPARACIÓN DE DATOS ANTES Y DESPUÉS DEL AÑO 2005.**

Ahora analizaremos los datos comparándolos en dos grupos:

- a) 1 enero del 2000 al 31 de diciembre del 2004 (5 años).
- b) 1 enero del 2005 al 31 de diciembre del 2013 (9 años).

El primer grupo corresponde a aquellos niños nacidos antes de la introducción de nuestra medida preventiva en las Unidades de Neonatología del Hospital de Mérida y el segundo grupo incluye a los nacidos después de la introducción de nuestra medida preventiva. Consideramos dicha medida preventiva a la aplicación de biberón de apoyo con hidrolizado de alto grado de caseína en los primeros días de vida.

- El primer grupo estaba constituido por 56 de los niños (68,3%) mientras que el segundo grupo lo constituían solo 26 (31,7%).



Gráfica 5.36: Clasificación en función del porcentaje de APLV antes y después del 2005.

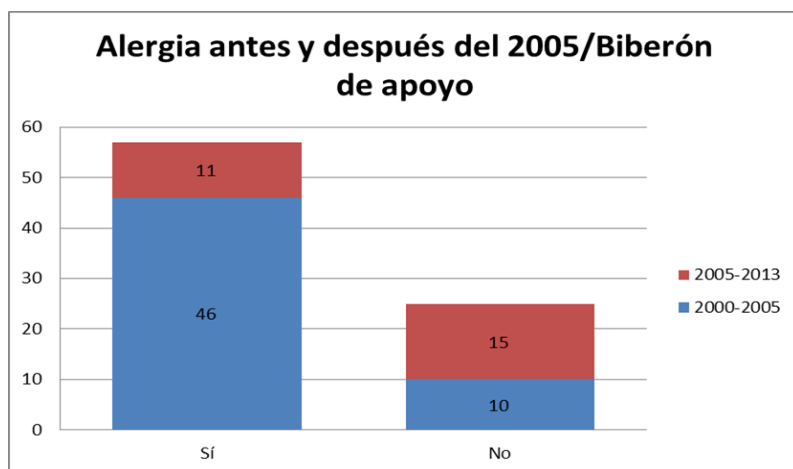
- Para la comparación entre ambos grupos en cuanto al tiempo de duración de lactancia materna, edad al diagnóstico y edad al alta, se utilizó la U de Mann-Whitney tras comprobar la distribución asimétrica de los subgrupos y se concluyó lo siguiente:
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la duración de la lactancia materna: 6.0 (3.0 a 9.0) vs 5.0 (0.8 a 7.8);  $p=0,312$ .
  - Tampoco hubo diferencia significativa con respecto a la edad al diagnóstico: 6.0 (4.0 a 8.5) vs 6.0 (2.8 a 12.8);  $p=0,972$ .
  - La edad al alta tampoco presentó diferencia significativa entre ambos grupos: 48.0 (18.5 a 60.0) vs 29.0 (15.0 a 50.8);  $p=0,145$ .
- Para la comparación del resto de variables se utilizó Chi-cuadrado obteniéndose los siguientes resultados:
- No hubo diferencias en cuanto al sexo antes y después del 2005 (sexo masculino antes del 2005 fue de 66,1% y después del 2005 de 69,2%; sexo femenino antes 2005 de 33,9% y después del 2005 de 30,08%;  $p=0,777$ ) ni la edad al diagnóstico (menos de 12 meses antes 2005 82,1% vs 65,4% después del 2005; más de 12 meses antes del 2005 17,9% vs 34,6% después del 2005;  $p=0,094$ ).
  - Tampoco la hubo con respecto a la edad gestacional (3,6% de pretérminos antes del 2005 vs 7,7% después del 2005; a término 96,4% antes del 2005 vs 92,3% después del 2005;  $p=0,420$ ) ni al nacimiento por cesárea (nacidos de parto vaginal antes del 2005 fue el 57,1% vs el 61,5% después del 2005 y nacidos por cesárea antes del 2005 fue 42,9% vs 38,5% después del 2005;  $p=0,707$ ).
  - No se hallaron diferencias significativas en cuanto a alergia alimentaria al huevo (32,1% antes del 2005 vs 19,2% después del 2005;  $p=0,226$ ), hipersensibilidad a neumoalérgenos (32,1% antes del 2005 vs 15,4% después del 2005;  $p=0,111$ ), dermatitis atópica (42,9% antes del 2005 vs a 23,1% después del 2005;  $p=0,084$ ), presentar antecedentes familiares

de primer grado de atopia y/o alergia alimentaria (26,8% antes del 2005 vs 30,8% después del 2005;  $p=0,709$ ).

- Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables: haber recibido lactancia materna (73% antes del 2005 vs 27% después del 2005;  $p=0,006$ ), haber tomado biberón de apoyo o pirata (80,7% antes del 2005 vs 19,3% después del 2005;  $p<0,001$ ) y el padecer otras alergias alimentarias excluidas el huevo (84% antes del 2005 vs 16% después del 2005;  $p=0,043$ ).

Antes del 2005 se diagnosticaron muchos más enfermos (56 APLV mayor o igual a grado III) durante un período de tiempo de sólo 5 años, frente a después del 2005 (26 APLV mayor o igual a grado III) cuyo período de tiempo abarcó 9 años.

Antes del 2005 recibieron biberón de apoyo o pirata el 82,14% de los enfermos frente al 42,3% de los enfermos que lo hicieron después del 2005. El haber recibido biberón de apoyo o pirata en esos primeros años (2000-2005) podría asociarse con mayor riesgo de enfermedad (46 de los niños enfermos lo tomaron frente a 10 que no lo hicieron). Sin embargo, en el segundo grupo de estudio (2005-2009) hubo más enfermos diagnosticados que no tomaron dicho biberón con respecto a los enfermos que sí lo hicieron (15 frente a 11). Esto significa, que además del biberón de apoyo o pirata como factor de riesgo, deben de existir otros factores que aún desconocemos.



Gráfica 5.37: Relación entre ingesta de biberón de apoyo o pirata y desarrollo o no de APLV clasificados por fecha de nacimiento (antes y después del 2005).

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---

## ***CAPÍTULO 6:***

### ***DISCUSIÓN.***

*ESTUDIO DESCRIPTIVO E INTERVENCIONISTA SOBRE ALERGIA A PROTEÍNAS DE  
LECHE DE VACA IGE MEDIADA EN NIÑOS DEL ÁREA DE SALUD DE MÉRIDA.*

---

**INCIDENCIA. SOBREDIAGNÓSTICO.**

La APLV es la segunda causa de alergia alimentaria en España en la infancia después de la alergia al huevo, aunque en menores de dos años es la primera (Fernández Rivas M, 2009). Conocer su incidencia es muy difícil porque los estudios epidemiológicos a nivel mundial realizados tienen diferencias metodológicas importantes con una variabilidad de cifras de incidencia de APLV en el primer año de vida que oscila desde 0,3 a 7,5%.

Hay pocos datos epidemiológicos sobre la APLV a nivel mundial y en nuestro país, siendo el estudio de Fernández Rivas (Alergológica-2005) de los pocos encontrados. En concreto, en la Comunidad de Extremadura no tenemos ningún estudio al respecto hasta la fecha (sólo se menciona en Alergológica-2005), por lo tanto, no disponemos de datos para compararlo con el presente trabajo.

Tampoco tenemos conocimiento de que en otros hospitales españoles se realice la toma de biberón de apoyo con hidrolizado de alto grado para poder comparar los datos con este trabajo de investigación. Sería importante también poder hacerlo con niños de otras zonas próximas geográficamente, donde no se usa dicho hidrolizado en biberones de apoyo.

Entre los diferentes estudios epidemiológicos internacionales en el realizado por Host y Holken, 1990, se encuentra una incidencia de APLV IgE mediada del 1,2% en el primer año de vida.

Según el metaanálisis realizado por Rona et al., 2007, se afirma que un número relativamente pequeño de alimentos son los responsables de la mayoría de los episodios de alergia alimentaria. Los alimentos incluidos en su informe son los que cuentan con el máximo de informes publicados: leche de vaca, huevos de gallina, cacahuetes, pescado, marisco y “cualquier alimento”. Por tanto, excluyeron del informe la fruta, la verdura, las semillas, los frutos secos, los cereales y la carne. Pudieron observar que: existe una gran variabilidad entre los distintos estudios; la variabilidad de los estudios es mayor entre los pacientes más jóvenes que entre los más mayores y la prevalencia global de alergia referida por los sujetos es de aproximadamente el 12%. En comparación con la prevalencia de las personas de la población sintomática y sensibilizada (PPC o IgE) frente a cualquier alimento, podemos ver que el valor es mucho menor, de alrededor del 3%. La prevalencia de las alergias alimentarias comunicadas por los propios sujetos

fueron muy superiores a las calculadas basándose en cualquiera de las evaluaciones objetivas, como la PPC, la IgE y las provocaciones alimentarias.

La frecuencia de reacciones adversas frente a proteínas de leche de vaca oscila entre 1-17,5% en los preescolares, 1-13,5% entre 5 y 16 años y 1-4% en adultos; tras la realización de pruebas de provocación oral con leche, los valores bajan a 0,5-2%, 0,5% y menos del 0,5%, respectivamente. En un estudio de cohortes realizado en España (Sanz et al., 2001), con seguimiento de 1.633 neonatos durante 1 año, se constató una incidencia de reacciones adversas a leche de vaca en 56 lactantes (3,3%), confirmándose APLV mediante provocación, sólo en 6 casos (0,36%). Se realizó otro estudio en nuestro país, por García Ara et al., en la Maternidad del Hospital de La Paz (2000-2001) donde se recogieron 5356 niños de los cuales, 185 fueron enviados al Servicio de Alergia de dicho hospital por sospecha de APLV, diagnosticándose como tal a 101 (54,6%). Siendo la incidencia para ese área de salud de 1.9%, de los cuales, 59 eran varones (58,4%) y 41 mujeres (40,6%).

En nuestro estudio, también se pone de manifiesto que el índice de sospecha de APLV es mucho mayor de lo que luego es confirmado por clínica más prick-test y/o analítica, o prueba de provocación. Así, del total de sueros analizados con IgE específica a proteínas de leche de vaca o sus fracciones sólo el 18,2% fueron positivas (mayor o igual a 0.36 kU/l). De ello se deduce que es muy importante llevar a cabo un diagnóstico preciso de dicha enfermedad puesto que en nuestro caso, en un 81% de los niños sospechosos de APLV no se comprobó la elevación de la IgE específica a PLV. Sin embargo, lo que no podemos descartar es que estemos ante una alergia a PLV no IgE mediada, habría por tanto que, estudiar cada niño en particular y su clínica.

Otro dato interesante es que cada año se tiende a solicitar en nuestra Área de Salud más analíticas por sospecha APLV siendo los resultados similares. Por tanto, es muy importante confirmar el diagnóstico, ya que de un total de 1590 niños con sospecha de APLV, solo por analítica se redujo a 302 (19%). De éstos, si estudiáramos cada caso en particular con historia y provocación, probablemente el porcentaje se reduciría hasta más del 50%, siendo mayor el descenso a medida que la clase de alergia disminuye (en la clase mayor o igual a III se produjo una reducción del 20% cuando se estudió cada caso y en la clase mayor o igual a II hasta el 2008 se produjo una reducción del 46% de



los supuestos enfermos). Por tanto, cuanto menor sean los niveles de IgE específica, mayor es el riesgo de que estemos ante una sensibilización subclínica y no ante una verdadera alergia alimentaria. Algunos autores han encontrado buena correlación entre niveles de IgE específica y resultados de la prueba de provocación. En APLV se ha observado que un nivel de IgE específica para leche  $\geq 3.5$  kUI/L tiene una especificidad del 98% (Lapeña y Naranjo, 2013; García et al., 2003). En nuestro estudio hemos considerado el punto de corte en 3.6 kUI/L por su buena especificidad (>98%).

Si consideramos enfermo a todo aquel niño con sospecha clínica y analítica positiva en nuestro estudio, tendríamos una incidencia acumulada de APLV mayor o igual a clase I del 13,6%; para clase mayor o igual a III del 4,6%. Sin embargo, como he explicado anteriormente, dado el alto índice de sospecha no confirmado mediante prueba de provocación, estos datos no serían reales. En el caso del grupo mayor o igual a clase III sí pudo confirmarse y la incidencia final fue del 3,7% (dentro de la media de los estudios publicados en la literatura, aunque en éstos se incluyen a todos los niveles de IgE). Nuestra incidencia de alergia IgE mediada en el primer año de vida tiene unos valores intermedios-bajos (1,3% APLV mayor o igual a clase I y 0,3% clase mayor o igual a III) con respecto a otros estudios previos (incidencia oscila del 0,3 al 7,5%). Tenemos que distinguir en nuestro estudio la incidencia de alergia IgE mediada antes del 1 enero 2005 de clase mayor o igual a 1 (1,7%) frente a la clase mayor o igual a 3 confirmados (0,7%) y su descenso a partir del 1 de enero del 2005 hasta finalizar nuestro estudio (1,19%; 0,17% respectivamente).

Cuando diferenciamos entre nacidos antes y después del 2005 (2000-2005 y 2005-2013) en nuestro subgrupo de estudio, se obtiene un riesgo de APLV mayor o igual a clase III en el primer grupo de 7,6/1000 nacidos y en el segundo de 1,7/1000 nacidos. Se obtiene, por tanto, una diferencia de riesgo de 0,6 siendo estadísticamente significativa. De aquí podría deducirse que el uso de biberón pirata de hidrolizado de caseína como medida preventiva es eficaz. El hecho de no tomar hidrolizado de alto grado de caseína en biberón de apoyo como se hacía en el primer grupo (2000-2005) podría suponer un incremento del riesgo, en más de 4 veces, de desarrollar APLV mayor o igual a clase III en este grupo con respecto al otro (2005-2013, donde los biberones de apoyo se realizaban con hidrolizado de alto grado de caseína).

**SEXO.**

Al igual que en la mayoría de los estudios de la literatura (incluido el estudio español realizado en el Hospital de La Paz, García-Ara et al., 2003), el sexo masculino es el que predomina en nuestro estudio (67,1%).

**EDAD GESTACIONAL Y TIPO DE PARTO.**

En nuestro caso, la mayoría de nuestros pacientes fueron nacidos a término, no encontrándose diferencias significativas con respecto a la edad gestacional.

Se comprueba alta incidencia de alergia en los niños nacidos por cesárea, al igual que en el estudio realizado en Pamplona entre los años 1998-2002 (Sánchez-Valverde et al., 2009). También hay más incidencia en los ingresados en las primeras horas de vida por cualquier otro motivo diferente a la cesárea. En estos niños, existe más riesgo de exposición durante período corto de tiempo a proteína de leche de vaca (sobre todo en los que en un futuro sólo tomarán lactancia materna) y ello parece ser factor predisponente a desarrollar la enfermedad.

El 41,5% de los enfermos de nuestro estudio nacieron por cesárea no encontrándose diferencia significativa con respecto a los nacidos por parto vaginal. El nacimiento por cesárea algunos autores lo relacionan con un aumento de la incidencia de alergia a PLV porque puede modificar la flora intestinal de estos niños, al no colonizarse por el canal del parto. Al mismo tiempo, al separarse de su madre durante unas horas, corren el riesgo de tomar biberón pirata y estar sometidos a PLV en pequeñas cantidades de forma esporádica, aumentando así también el riesgo de desarrollo de la patología. Son necesarios más estudios para confirmar estos datos.

**BIBERÓN DE APOYO O BIBERÓN PIRATA.**

En un estudio prospectivo realizado en Italia, desde junio de 1997 hasta diciembre de 1999 (Cantani y Micera, 2005) en 143 niños se observó que el 93% habían recibido biberón de apoyo en maternidad, siendo 14,3% alimentados desde el nacimiento con fórmula de inicio. El 100% presentaron sintomatología en los primeros momentos del contacto con la leche de fórmula.

En el Hospital Virgen de Camino en Pamplona el estudio realizado por F. Sánchez-Valverde et al. (1998 y 2002) incluyó a 225 niños. El 73,9% de estos niños habían sido

expuestos de forma esporádica a la proteína de la leche de vaca durante sus primeros días de vida. En los nacidos por cesárea habían estado expuestos el 92,5% frente al 50% de los niños nacidos por parto vaginal. Se concluyó que el parto por cesárea constituía un factor de riesgo para la APLV mediada por IgE, pero no aumentaba el riesgo de marcha alérgica en estos niños. Desde el punto de vista nutricional, y con respecto a una posible marcha alérgica, una dieta de fórmula altamente hidrolizada parece ser la mejor opción para evitar el estímulo antigénico. Esto podría deberse a que, en los nacidos por cesárea, la madre se separaba del niño en las primeras horas y tenían más posibilidades de recibir leche de fórmula en estos primeros momentos para posteriormente no volver a exponerse hasta la edad media de 4 meses, momento en el que desarrollaban la APLV. Algunos autores han razonado que es mucho más perjudicial exponer al lactante de forma esporádica a la proteína de leche de vaca en los primeros días de vida que empezar con la fórmula alimentaria y continuar con ella, lo que parece que induce a tolerancia.

En nuestro estudio, las frecuencias relativas y absolutas de APLV IgE mediada son claramente superiores en el período de tiempo sin el uso del hidrolizado de proteínas. Antes del 2005 se diagnosticaron más pacientes (56 APLV con niveles de IgE mayor o igual a clase III) durante un período de tiempo de sólo 5 años, frente a después del 2005 (26 APLV con niveles de IgE mayor o igual a clase III) cuyo período de tiempo abarcó 9 años. El descenso se consigue principalmente en el grupo de niños que reciben biberón de apoyo. Antes del 2005 recibieron biberón de apoyo o pirata el 82,14% de los enfermos frente al 42,3% de los enfermos que lo hicieron después del 2005. El haber recibido biberón de apoyo o pirata en esos primeros años (2000-2005) podría asociarse con mayor riesgo de enfermedad (46 de los niños enfermos lo tomaron frente a 10 que no lo hicieron). Sin embargo, en el segundo grupo de estudio (2005-2009) hubo más enfermos diagnosticados que no tomaron dicho biberón con respecto a los enfermos que sí lo hicieron (15 frente a 11). Esto significa, que además del biberón de apoyo o pirata como factor de riesgo, deben de existir otros factores que aún desconocemos.

#### LACTANCIA MATERNA.

Según la literatura, la lactancia materna es un factor preventivo de APLV cuando se toma de forma exclusiva en los primeros meses de la vida. Sin embargo, cuando se

administra de forma intermitente y ocasional leche de fórmula en niños alimentados con lactancia materna exclusiva, podría ser factor de riesgo para desarrollar APLV. Esto no ocurriría en los niños alimentados con fórmula desde el nacimiento porque estarían sometidos a la ingesta continua y prolongada de proteínas de leche de vaca.

La mayoría de nuestros enfermos (90,2%) recibieron alimentación con lactancia materna en los primeros meses de la vida. La duración de la misma fue: 60% menos de 6 meses, 27% 6-12 meses y 13% más de un año.

#### EDAD AL DIAGNÓSTICO:

En la mayoría de los estudios consultados, la edad al diagnóstico es más frecuente en el primer año de vida, al igual que en nuestro estudio (76,8%) coincidiendo con la ingesta por primera vez de proteínas de leche de vaca (biberón apoyo o introducción de leche con cereales).

#### ANTECEDENTES FAMILIARES.

En el estudio prospectivo realizado en Italia por Cantani y Micera (2005), de 143 niños, existían antecedentes familiares en el 82,8% de los diagnosticados de APLV.

Sin embargo, en el estudio multicéntrico realizado en España (Sanz Ortega et al., 2001) también se estudió la existencia de antecedentes familiares de primer grado de enfermedad atópica como factor de riesgo para desarrollo posterior de APLV y se observó probabilidad muy baja según fueran uno o dos familiares afectos, siendo de 1,8 y 3,6% respectivamente, lo cual planteaba ciertas dudas sobre la rentabilidad de las medidas preventivas en este grupo de riesgo.

En nuestro caso, solo el 28% de los enfermos tenía antecedentes familiares de primer grado de atopia (asma, rinitis, dermatitis atópica) y/o alergias alimentarias asociadas.

#### TOLERANCIA.

En el estudio de Moneret-Vautrin (2004), se observa que la mayoría de los niños alérgicos a huevo y/o leche, tratados con inmunoterapia, consiguen una recuperación real, llegando a consumir las cantidades habituales de leche y huevo de una dieta equilibrada. Sin embargo, no ocurre lo mismo con los alérgenos que no son de consumo diario, como el cacahuete, donde aún queda mucho por avanzar. También hay que

considerar la inmunoterapia epicutánea (EPIT), que se perfila cada vez más como una estrategia muy segura y eficaz para tratar la alergia en animales y humanos, evitando el riesgo de reacciones alérgicas sistémicas. Aplicando EPIT, Dupont y Boissieu (2002) observaron una tendencia hacia la mejoría, con umbrales que aumentaron de 1,77 a 23 ml de leche ( $p = 0,18$ ) en sujetos tratados en comparación con el grupo placebo. Se pudo observar que, para los 3 alérgenos (leche, huevo y cacahuete) a mayor dosis de exposición mayor es la frecuencia de respuestas. También parece que se necesita una mayor cantidad de proteínas de leche de vaca que de huevos o cacahuetes para provocar una respuesta.

El objetivo del estudio de Bindslev et al., (2002) fue investigar si podía desarrollarse un modelo estadístico para calcular la ‘dosis umbral’ de alimento capaz de provocar reacciones alérgicas en los pacientes sensibles. Se define la dosis umbral como aquella que produce reacciones alérgicas en una proporción dada (pequeña) de pacientes sensibles utilizando los datos de estudios publicados. Los resultados demostraron que las dosis a las que el 1% de las personas alérgicas reaccionarían serían de 0,28 mg para la leche de vaca.

La mayoría de los niños superan la alergia a la leche, aunque los cálculos previos de que la edad promedio de tolerancia se situaba en los 4 años de edad estaban basados en estudios muy pequeños. Los mejores datos proceden de un extenso estudio americano realizado en más de 800 niños que fueron sometidos a seguimiento para comprender mejor la evolución natural de la alergia a la leche mediada por IgE (Skripak et al., 2007). La mediana de edad para superar la alergia a la leche estaba en torno a los 10 años de edad, significativamente más tardía de lo que habían sugerido los estudios previos. Además, aunque muchos creían poco posible la tolerancia si no se había alcanzado en la edad de la enseñanza secundaria, este estudio demostró que la mitad de los niños todavía alérgicos a los 12 años superaron la alergia a los 16 años, lo que destaca la importancia del seguimiento y de la reevaluación para el desarrollo de tolerancia. Una limitación de este estudio es que la población procedía en parte de un centro especializado, lo que puede haber sesgado los datos hacia casos más graves.

Aunque no es posible establecer una relación entre los resultados de las pruebas y la intensidad de los síntomas, la concentración sérica de IgE específica puede tener valor

pronóstico. En el estudio de Sicherer and Sampson (1999) vemos que los niños con valores más bajos de IgE específica en suero tenían más probabilidades de vencer la alergia con la edad que quienes tenían valores más altos. El estudio se llevó a cabo en niños que en el momento del diagnóstico de la APLV tenían como media 1,8 años de edad y todos eran menores de 2 años. El diagnóstico se confirmó mediante una prueba de provocación alimentaria oral en doble ciego. En el momento de la presentación se extrajo sangre para determinar los niveles de IgE sérica específica frente a la LV. Estos pacientes fueron objeto de seguimiento hasta alcanzar como media 11,8 años de edad, momento en que se observó que el 80% de los que tenían valores relativamente bajos ( $<14.3$  kU/l;  $p=0.02$ ) de IgE específica en el momento del diagnóstico toleraban la provocación alimentaria oral con LV. La mayoría (75%) de los que habían tenido niveles elevados ( $>20.2$  kU/l;  $p=0.04$ ) seguían siendo alérgicos a la LV. Saber esto es importante para poder aportar a los padres cierta información sobre el pronóstico.

En España, un estudio realizado en el Hospital Infantil Gregorio Marañón (Alonso et al., 2010), muestra resultados muy optimistas con un porcentaje de éxito de tolerancia del 88% en general y en pacientes con alta sensibilización del 81%. Los porcentajes de éxito con huevo son similares.

La evolución natural de la alergia no mediada por IgE está mucho menos estudiada que la mediada por IgE. En lo que respecta al grupo específico de niños con FPIES (protein-induced enterocolitis síndrome) causado por la leche, un extenso estudio de cohortes israelí reveló una prevalencia del 0,35%, y el seguimiento mostró que el 50% toleraban la leche con la edad de un año, el 75% a los 18 meses, 89% a los 2 años y el 95% a los 3 años de edad. No existen otros estudios sólidos de la evolución natural del desarrollo de tolerancia en la alergia a la leche no mediada por IgE (Katz et al., 2011).

Aunque saber que existe una excelente posibilidad de superar la enfermedad es un consuelo para los pacientes, también es útil poder predecir cuándo ocurrirá. Si hay intervenciones para acelerar el desarrollo de tolerancia, lo mejor sería centrarlas en los niños con probabilidad de tener una evolución prolongada de la alergia. El estudio Skripak et al. (2007), que investigó la evolución natural de la alergia a la leche, pudo detectar factores predictivos de tolerancia o de persistencia. En él se observó que el valor de la prueba de IgE específica en el momento del diagnóstico inicial era útil para

diferenciar a los niños con una evolución probablemente transitoria y desarrollo precoz de tolerancia de aquellos con alergia más persistente. Además, la coexistencia de asma y rinitis alérgica también predijo un desenlace más lento.

En nuestro estudio, se curaron el 76,8% de los pacientes persistiendo la enfermedad al finalizar el estudio en el 23,2%. En los primeros 5 años de vida se curaron el 59,7% (6,1% en el primer año, 24,4% en el segundo, 11% en el tercero, 9,8% en el cuarto y 8,5% en el quinto) y en el 17,1% se consiguió a una edad superior a los 5 años. Hay que tener en cuenta, que nuestro subgrupo de estudio está constituido por un nivel de IgE específica elevado (mayor o igual a III) y ello puede ser la causa de que se tarde más en la tolerancia o curación de los pacientes con respecto a los estudios publicados en la literatura.

La provocación en nuestros niños fue diferente según el profesional que la llevara a cabo. En nuestro hospital, tanto pediatras como alergólogos tratamos y hacemos dicha prueba. Los criterios son parecidos, pero la mayoría de los pediatras esperamos a descensos  $\leq$  a clase I para su provocación. La inducción de la tolerancia, por el momento, no se hace en nuestro hospital sino en nuestro hospital de referencia (Hospital Materno Infantil de Badajoz) o en hospitales de Madrid.

#### FENOTIPOS DE TOLERANCIA.

El tratamiento actual se basa en la eliminación completa de la leche, lo cual se ha postulado que acelera el desarrollo de tolerancia natural, y en evitar la inflamación digestiva subclínica que podría inhibir el crecimiento normal. El cumplimiento de esta dieta es muy difícil, debido a la presencia de leche en muchos alimentos preparados. Las personas con alergia alimentaria pueden generar anticuerpos IgE específicos contra epítomos de conformación (dependientes de una estructura terciaria) y contra epítomos secuenciales. Los niños que superan la alergia a la leche tienen anticuerpos IgE específicos de la leche dirigidos principalmente a epítomos de conformación, mientras que los niños con alergia persistente a la leche tienen una porción significativa de sus anticuerpos IgE dirigidos a epítomos secuenciales específicos. En el estudio de Nowak-Wegrzyn JACI 2006 (se evaluó a pacientes con alergia a la leche para ver si toleraban productos lácteos cocidos y de 100 niños alérgicos a la leche, 77 toleraron la leche

hervida, mientras que sólo 23 mostraron reacción. Este trabajo indica que hay 2 fenotipos de niños alérgicos a la leche (muy probablemente relacionado con el epítipo al que se une la IgE que poseen). Un grupo son tolerantes a la leche hervida sin consecuencias aparentes, lo que no ocurre en el otro grupo. Estos últimos, con el fenotipo más grave, mostraron también más propensión a presentar reacciones graves en las provocaciones con leche no hervida y tuvieron pruebas alérgicas generalmente más altas. Hay otra cuestión relativa al desarrollo de tolerancia: ¿existen ya indicios de que los niños con el fenotipo más leve de alergia a la leche podrían superar dicha alergia más precozmente que aquellos con el fenotipo más grave y de que el consumo de leche hervida podría acelerar este proceso? Se continuó el estudio por Kim et al. (2011) y después de un período de 5 años, los niños tenían muchísimas más probabilidades de haber superado completamente la alergia a la leche si inicialmente eran tolerantes a la leche hervida. No obstante, cuando esos niños con alergia leve a la leche consumen leche hervida, también desarrollan tolerancia con mucha mayor rapidez que sus controles comparables, la mayoría de los cuales sería de esperar que tuvieran el mismo fenotipo pero no estaban consumiendo leche hervida. Esta es una buena prueba (aunque limitada por la falta de un grupo de control ideal) de que el consumo de leche hervida puede ayudar a inducir tolerancia.

La desensibilización a los pólenes y a los ácaros del polvo es una modalidad de tratamiento bien establecida, por lo que no es de sorprender que se haya aplicado el mismo principio a las alergias alimentarias. Utilizando varios protocolos diferentes, distintos grupos han tratado de inducir tolerancia a alérgenos como leche, huevos y frutos secos mediante exposición repetida, regular (habitualmente diaria) y lentamente creciente al alérgeno. Esto ha tenido un cierto éxito, aunque muchos de los estudios iniciales sobre alergia a la leche no estaban controlados y seleccionaban niños con alergia a la leche más leve, que ya tenían probabilidad de desarrollar tolerancia a la leche rápidamente. Con el tiempo se han llevado a cabo mejores estudios, algunos aleatorizados controlados más sólidos (Skripak et al., 2008) y también un metaanálisis Cochrane que se mostró cautamente positivo acerca del tratamiento pero destacó que podrían producirse reacciones adversas, aunque poco frecuentes, y también destacó la falta de datos de inducción de tolerancia más que de desensibilización.



Aunque este tratamiento está comenzando a introducirse en la práctica clínica, todavía no existe una directriz formal que lo recomiende, y el consenso general es que hacen falta más datos sobre eficacia, seguridad y efectos a largo plazo. El valor potencial de la inducción de tolerancia oral queda reflejado en otro estudio italiano (Longo G et al., 2008) donde en lugar de seleccionar niños con alergia leve a la leche, seleccionaron deliberadamente los casos de alergia más grave y, por tanto, aquellos con la máxima posibilidad de beneficiarse del proceso. Seleccionaron a 60 niños que habían tenido reacciones graves y reacciones con dosis bajas de leche. Los asignaron aleatoriamente a evitación estricta de la leche o a un protocolo de inducción de tolerancia oral específica, que requería una estrecha supervisión hospitalaria. En el grupo de control, con evitación estricta de la leche, como era de esperar, todos los niños siguieron siendo alérgicos después de un año. En el grupo de ITOE el problema siguió afectando a algunos de los pacientes, pero no a todos ellos. En un grupo importante, del 36%, pudieron retirar la restricción de la dieta, mientras que otros fueron incapaces de tolerar el tratamiento y en las revisiones sistemáticas se han señalado una serie de reacciones lo bastante graves como para necesitar adrenalina.

En nuestro estudio no se han registrado los fenotipos de tolerancia de los pacientes.

#### CLINICA.

Según el estudio de Rance et al., (2005) realizado en 182 escolares franceses se comprobó que la mayoría de las manifestaciones de la alergia a la leche son digestivas (41%). En cambio, las manifestaciones de otros alérgenos alimentarios se producen principalmente en la piel (huevos, cacahuets, etc.). En este grupo, la mayor parte de las anafilaxias se debieron también a la LV (13,7%), seguida del marisco y los frutos secos.

Aunque la mayor parte de las reacciones alérgicas a la leche son leves, pueden ser graves o incluso poner en peligro la vida. Las reacciones alérgicas mortales a los alimentos son raras y en su casi totalidad se deben a los frutos secos aunque se han descrito reacciones mortales a la leche. La calidad de vida de los niños con alergia alimentaria está deteriorada: existe todavía un riesgo importante de reacción alérgica debido a la ingestión de pequeñas cantidades del alérgeno procedentes de fuentes

ocultas (alimentos elaborados, fármacos, etc.). Un estudio español (Boyano-Martínez et al., 2009) tomó 88 niños con APLV con una media de edad de 32,5 meses. El 40% tuvieron una reacción en el año previo (53% leve, 32% moderada y 15% severa). La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo en el hogar (47%) en circunstancias de la vida diaria (85%). Niveles de IgE específicos a la leche de vaca fueron mayores en niños con reacciones severas que en aquellos con reacciones moderada (mediana, 37,70 vs 7,71 KUA / L;  $p = 0,04$ ) o leve (3,37 KUA / L;  $p = 0,04$ ). La frecuencia de reacciones graves fue 10 veces mayor en los niños asmáticos, aunque también se dieron reacciones graves en no asmáticos. Bock et al. (2007), estudiaron la incidencia de muertes causadas por anafilaxia en EEUU y observaron que la incidencia en 2001 era la misma que la acumulada en los 5 años siguientes (32 muertes en 2001 y 31 muertes entre 2001-2006). Se menciona que la edad de los pacientes desciende con respecto al año anterior, y se muestra que la leche fue causa más frecuente de choque anafiláctico durante el segundo período (4 frente a 1). La mayor parte de los casos (17) se debieron a ingestión de cacahuets. Todas las muertes presentaban antecedentes de asma. En 4 casos se usó adrenalina correctamente. La mayoría de los casos se produjeron en casa, seguido de los restaurantes. Dos muertes ocurrieron en campamentos de verano.

En nuestro estudio, la mayoría de los síntomas clínicos fueron leves o moderados, cutáneos (eritema peribucal, urticaria...) e inmediatos a la ingesta de leche de vaca. La mayoría se dieron en casa o en hospital coincidiendo con la primera o segunda ingesta de proteínas de leche de vaca en forma de biberón de ayuda o con la introducción de la papilla de cereales.

#### OTRAS ALERGIAS ASOCIADAS. DERMATITIS ATÓPICA.

Posible influencia en la evolución de la APLV es la genética. Los niños que comienzan precozmente con síntomas respiratorios, con sensibilización a múltiples alimentos y, posteriormente, a neumoalérgenos, suelen tener una APLV más prolongada. Estos datos justifican que el modelo de la marcha alérgica puede aparecer en determinados fenotipos y no en todos los individuos atópicos. La alergia a proteínas de leche de vaca es, en muchos casos, la evidencia de una predisposición genética que se va a expresar en

el futuro con nuevas enfermedades alérgicas. Se ha observado que aproximadamente la mitad de los niños con alergia a proteínas de leche de vaca desarrollan alergia a otros alimentos y hasta un 28% presentan alergia a inhalantes antes de los 3 años de edad.

En nuestro estudio, entre los antecedentes personales de nuestros enfermos destacaba la alergia alimentaria al huevo en el 28%, la asociación con otras alergias alimentarias excluidas el huevo se encontró en el 30,5% y la hipersensibilidad a neumoalérgenos con síntomas de asma o rinitis en el 26,8%. El 36,6% presentó dermatitis atópica.

#### PREVENCIÓN.

El Estudio GINI que significa German Infant Nutritional Intervention (para la prevención de la alergia) en 2008 investigó el efecto preventivo de la alimentación con fórmulas parcialmente hidrolizadas y fórmulas extensamente hidrolizadas en lactantes de alto riesgo. Es el estudio más grande hasta la fecha sobre esta cuestión y fue financiado por la Unión Europea. Es un estudio prospectivo, multicéntrico e intervencionista. A las madres que decidían dar el pecho se las animaba a hacerlo, pero las que decidían no darlo aceptaban que sus hijos se asignaran al azar a recibir una de varias leches maternizadas: 1) fórmula de leche de vaca, 2) fórmula parcialmente hidrolizada (Beba-HA®), 3) fórmula extensamente hidrolizada de caseína (Nutramigen®) y 4) fórmula extensamente hidrolizada de suero de leche (Hipp-HA®). En total, a 2252 lactantes se les asignó una leche artificial en algún momento durante sus primeros 4 meses de vida. Los resultados se evaluaron a los 1 y 3 años de vida. Lo que se buscaba era conocer si había diferencias entre el consumo de dichas fórmulas y los siguientes parámetros: dermatitis atópica, urticaria, alergias alimentarias en el tubo digestivo, asma o necesidad de regular la medicación antiasmática. Los resultados concluyeron que la caseína extensamente hidrolizada es la que otorgó el máximo efecto protector, sobre todo en aquellos con antecedentes familiares positivos, que son los que presentan mayor riesgo. El efecto protector también se observó en los asignados a la fórmula parcialmente hidrolizada, pero principalmente en aquellos sin mayor riesgo de alergia, es decir, en los que carecían de antecedentes familiares positivos. Se logró un efecto menos protector en los sujetos con antecedentes familiares positivos. Una

observación sorprendente fue que la fórmula extensamente hidrolizada de suero no sólo no proporcionó protección frente a la dermatitis atópica a los niños de la población general, sino que incluso aumentó ligeramente el riesgo en los sujetos con antecedentes familiares positivos. El motivo de estos resultados no resulta evidente a partir de este estudio.

#### INTRODUCCIÓN ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA.

Exponemos los resultados de 5 estudios respecto al desarrollo de alergias en relación con el momento en que tuvo lugar la introducción de la alimentación complementaria o diversificación de los alimentos. No fueron estudios de intervención, lo que significa que los investigadores no dijeron a los participantes qué alimentos podían ingerir y cuáles evitar. En el primer estudio (Kajosaari et al., 1983) de 135 lactantes con antecedentes familiares de atopia. 1) Un grupo se alimentó con lactancia materna exclusivamente durante los seis primeros meses. 2) En el segundo grupo se introdujeron sólidos a los 3 meses de edad. A partir de los 6 meses, la dieta fue similar en ambos grupos. La introducción de alimentos sólidos a los 3 meses de vida provocó un aumento de la alergia alimentaria y la dermatitis atópica al año de edad, frente a aquéllos en que los alimentos se introdujeron a los 6 meses.

Los resultados del segundo estudio (Ferguson et al., 1994) fueron muy extensos, con un total de 1265 niños y 10 años de seguimiento. Muestra que la introducción de sólidos en los primeros 4 meses de vida dió lugar a una mayor incidencia de dermatitis atópicas. Los resultados mostrados corresponden a los 2 años de edad. En concreto: la prevalencia de la dermatitis atópica fue del 13,7% entre los niños que no recibieron ningún alimento sólido en los primeros 4 meses de vida. Esto se siguió de una prevalencia del 17% entre los niños que recibieron 1 a 3 productos alimenticios en los 4 primeros meses y, finalmente, de una prevalencia del 21,5% entre los que recibieron 4 ó más productos alimenticios diferentes. Estas prevalencias fueron significativamente diferentes entre sí, con una  $p < 0,05$ . En otras palabras, la alergia no sólo está relacionada con la introducción precoz de los alimentos sino también con el número de alimentos distintos introducidos.

El tercer estudio (Wilson et al., 1998) fue de 674 niños seguidos durante 1 año. Los resultados indican que la probabilidad de tener cuadros respiratorios en cualquier

momento durante la infancia se reduce considerablemente si el niño se alimenta exclusivamente de leche materna durante las primeras 15 semanas.

El cuarto, es un estudio de seguimiento de niños prematuros que se evaluaron periódicamente hasta cumplir 1 año de edad (Morgan et al., 2004). Se observó que los lactantes que habían recibido como alimentación complementaria 4 ó más productos alimenticios antes de las 17 semanas de edad vieron aumentado el riesgo de presentar dermatitis atópica unas 3,49 veces.

El quinto, muestra los resultados de un estudio de seguimiento de niños a 5 años (Zutavern et al., 2004). No hubo indicios de que la introducción tardía de sólidos protegiera de la aparición de sibilancias preescolares, sibilancias transitorias, atopia o eccema. Por el contrario, se observó un mayor riesgo estadísticamente significativo de eccema en relación con la introducción tardía del huevo y la leche después de los 8 meses de edad.

Por último, el estudio Zutavern et al. (2008) investigó si la introducción diferida de sólidos (después de los 4 ó 6 meses) protegía o no contra el desarrollo de eccema o dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica, alergia alimentaria o sensibilización a productos inhalables a la edad de 6 años. Contó con 2073 niños. La introducción diferida de sólidos (pasados los 4 ó 6 meses) no se asoció a menos posibilidades para cualquiera de los síntomas investigados. Por el contrario, la sensibilización alimentaria fue más frecuente en los niños en que los sólidos se introdujeron después. La relación entre el momento de introducción de los alimentos sólidos y el eccema no estuvo clara. No se observó ningún efecto protector al introducir tardíamente los sólidos, ni con las dietas menos diversas en los primeros 4 meses de vida. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los niños sin síntomas cutáneos o alérgicos precoces, el eccema fue significativamente más frecuente en los niños alimentados con dietas más diversas en los 4 primeros meses. Esto podría significar que los lactantes que no presentan síntomas de alergia en las primeras etapas de la vida pueden protegerse retrasando la ingesta alimentaria, mientras que los que presentan síntomas en dichas etapas no pueden. No existe ninguna diferencia en el riesgo de presentar alergia con independencia de la edad en que se introdujo el alimento. También sucedió así con las sibilancias. Sin embargo, la introducción precoz del huevo provocó un aumento significativo del eccema. La introducción del huevo antes de los 8 meses aumentó significativamente la prevalencia

del eczema del 30,5% al 39,3%. Se observó una tendencia, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,35$ ), cuando la leche se introdujo antes de los 6 meses de edad.

Por tanto, los resultados indican que aplazar la introducción de los sólidos más allá del sexto mes de vida no protege frente a ninguna de las definiciones de dermatitis atópica o sensibilización atópica. Tampoco hubo indicios de que la introducción diferida de los sólidos protegiera frente a la dermatitis atópica y la sensibilización atópica en los hijos de padres atópicos.

Las últimas declaraciones de consenso con respecto a la edad de introducción de la alimentación complementaria son las siguientes:

- El Comité de Reacciones Adversas a los Alimentos del Colegio Americano de Alergia e Inmunología, de acuerdo con la OMS, opina que a los 6 meses.
- La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) opina que entre los 4-6 meses, nunca antes de los 4 meses de edad.
- La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) entre los 4-6 meses, nunca antes de las 17 semanas de vida.

Anteriormente la Academia Americana de Pediatría recomendaba el retraso de lácteos, huevo y frutos secos para los niños atópicos. Sin embargo, ahora estas pautas se han revisado para adaptarse a las guías de la EAACI y ESPGHAN. Desafortunadamente, muchos todavía creen que debe favorecerse el retraso de los alimentos con un alto potencial alérgico. No obstante, la investigación que promueve esos retrasos está desfasada. Ahora las pautas se acercan a las de la EAACI-ESPGHAN y recomiendan introducir huevos, lácteos, frutos secos, soja y trigo a los 4-6 meses. Según estudios publicados por Snijder et al, Zutavern et al, entre otros, el retrasar la introducción del huevo de 8 meses a un año, agrava el asma y el eccema a la edad de 2,5 y 7 años. Al igual que introducir el pescado a partir del año se asocia con mayor riesgo de alergia al mismo.

Con respecto al gluten, según la ESPGHAN sería prudente evitar tanto la introducción precoz del gluten ( $< 4$  meses) como la tardía ( $>7$  meses), e introducirlo gradualmente

mientras todavía se le está dando el pecho al niño, ya que esto puede reducir el riesgo de celiaquía, aunque esto también está siendo cuestionado en los últimos estudios.

Por tanto, aunque son propuestas interesantes, el principio de alimentación precoz para prevenir el desarrollo de alergia a los alimentos todavía no se ha demostrado. En estos momentos no hay evidencia suficiente para poner en práctica esta teoría.

### USO DE PROBIÓTICOS

Los estudios observacionales muestran diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre los lactantes atópicos y los lactantes no atópicos. Generalmente, los niños atópicos tienen un menor número de bifidobacterias y más clostridios que los no atópicos. Se han realizado ensayos para investigar la capacidad de los probióticos para prevenir la enfermedad alérgica en lactantes de alto riesgo. Estos estudios se han centrado principalmente en dermatitis atópica y no en la alergia a alimentos y han ofrecido resultados conflictivos. Esto puede explicarse por las diferencias de diseño de los estudios, uso de distintas cepas y/o dosis de probióticos, características genéticas de las poblaciones estudiadas. Además, todos los estudios dieron el probiótico al bebé después del parto, además de la madre tomarlo durante el embarazo, por lo que cualquier efecto observado puede ser debido a la ingestión directa por el niño en lugar de a través de la vía materna. Sin embargo, un estudio más reciente ha demostrado un efecto sobre la enfermedad alérgica con la suplementación materna.

Los probióticos no parecen tener un efecto protector en lactantes de riesgo alto o normal (De Silva et al, 2014).

Los estudios recientes con tecnologías de última generación han aportado información adicional sobre el papel de la microflora intestinal en el desarrollo de la alergia. Se ha demostrado que la diversidad de la flora es un elemento clave para explicar por qué una diversidad menor se asocia al desarrollo de alergia lo que señala un papel fundamental del equilibrio de la flora intestinal nativa para la maduración de la inmunidad humana hacia el modo no atópico.

Son necesarios un mayor conocimiento de los efectos de las cepas de los probióticos y un estudio más profundo de los mecanismos de las diferentes manifestaciones de la enfermedad atópica para la validación de cepas específicas con potencial antigénico.

Todavía hay que determinar la selección de la cepa probiótica, la dosis y la cronología de administración más beneficiosa. Nuevos estudios aclararían también si existen algunos subgrupos de enfermedades alérgicas sensibles y el modo en que estos subgrupos se beneficiarían de la suplementación con ciertas cepas de probióticos.



## ***CAPITULO 7:***

# ***CONCLUSIÓN***



**CONCLUSIÓN:**

1. La incidencia de APLV no es alta en nuestra Área de Salud (1,3%  $\geq$  en niveles de IgE específica clase I y 0,3%  $\geq$  en niveles de IgE específica clase III) con respecto a otras cifras publicadas (hasta el 7,5%).
2. Debido a la edad en que tienen lugar las primeras manifestaciones (primer semestre de la vida) y el tratamiento que requiere (exclusión de proteínas de leche de vaca y el uso de dietas especiales), es muy importante realizar un correcto diagnóstico de APLV del lactante. Se debe evitar el sobrediagnóstico, ya que de estudios previos y del nuestro propio se deduce que, sólo se diagnostican como alérgicos aproximadamente al 50% de los niños con sospecha fundada de APLV cuando se utiliza un protocolo adecuado. Por ello, debe realizarse un estudio alergológico a todos los lactantes con sospecha fundada de APLV antes de instaurar una dieta de sustitución que, en muchas ocasiones, es innecesaria.
3. Las frecuencias relativas y absolutas de APLV IgE mediada son claramente superiores en el período de tiempo sin el uso del hidrolizado de proteínas. Antes del 2005 se diagnosticaron muchos más pacientes (56  $\geq$  clase III) durante un período de tiempo de sólo 5 años, frente a después del 2005 (26  $\geq$  clase III) cuyo período de tiempo abarcó 9 años.
4. El descenso se consigue principalmente en el grupo de niños que reciben biberón de apoyo. Antes del 2005 recibieron biberón de apoyo o pirata el 82,14% de los enfermos frente al 42,3% de los enfermos que lo hicieron después del 2005. El haber recibido biberón de apoyo o pirata en esos primeros años (2000-2005) podría asociarse con mayor riesgo de enfermedad (46 de los niños enfermos lo tomaron frente a 10 que no lo hicieron). Sin embargo, en el segundo grupo de estudio (2005-2009) hubo más enfermos diagnosticados que no tomaron dicho biberón con respecto a los enfermos que sí lo hicieron (15 frente

- a 11). Esto significa, que además del biberón de apoyo o pirata como factor de riesgo, deben de existir otros factores que aún desconocemos.
5. Entre los dos subgrupos (nacidos del 2000-2005 y 2005-2013) se encontró diferencia estadísticamente significativa para el haber recibido lactancia materna los primeros meses de la vida, la ingesta de biberón de apoyo o pirata y el padecer otras alergias alimentarias excluidas el huevo. Para el resto de factores de estudio (sexo, edad gestacional, tipo parto, duración lactancia materna, edad al diagnóstico, alergia alimentaria al huevo, hipersensibilidad a neumoalérgenos con asma o rinitis, dermatitis atópica y antecedentes familiares de atopía y/o alergia alimentaria) no se hallaron diferencias significativas.
  6. Se deberían tener en cuenta los factores predictivos de tolerancia o de persistencia en el momento del diagnóstico inicial para diferenciar a los niños con una evolución probablemente transitoria y desarrollo precoz de tolerancia de aquellos con alergia más persistente.
  7. Conseguir alcanzar la tolerancia es una necesidad para estos niños. Inducir la tolerancia artificial en pacientes con alergia persistente, incluso en anafilácticos es posible. En el momento actual los procedimientos empleados hacen necesaria su realización en unidades con personal entrenado y medios suficientes para el control de las reacciones graves que puedan surgir.
  8. Harían falta más estudios para confirmar todos estos datos y sobre todo, poder comparar nuestro trabajo de investigación con el de una población similar que no utilizara el biberón pirata con hidrolizado de alto grado de caseína en su Unidad de Maternidad, para conocer si realmente es efectivo o no. Nuestro trabajo de investigación tiene como limitaciones que se basa fundamentalmente en un subgrupo de estudio muy específico. Sería también importante poder aumentar el estudio a clases más bajas de alergia a proteínas de leche de vaca y comprobar que los datos son similares para aumentar su sensibilidad.

## ***Bibliografía***

Agostoni C, Fiocchi A, Riva E Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, Lodi F, D\_Auria E, Zuccotti G, Giovannini M, 2007. “Growth of infants with IgE mediated cow’s milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period”, in *Pediatr Allergy Immunol*, 18:599–606.

Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, 2004. “Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells”, in *J Exp Med*; 199:1567–1575.

Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J, 2008. “Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy?” in *Allergy*; 63:720-7.

Allen KJ, Davidson GP, Day AS, Hill DJ, Kemp AS, Peake JE, 2009. “Management of cow’s milk protein allergy in infants and young children: an expert panel perspective”, in *J Paediatr Child Health*;; 45:481-6.

Alonso-Lebrero E, Fuentes Aparicio V, Zapatero Remón L, 2010. “Inducción de tolerancia en alergia a alimentos” in *Bol Pediatr.*; 50:80-86.

Alvaro M, Giner MT, Vázquez M, Lozano J, Domínguez O, Piquer M, 2012. “Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year”, in *Eur J Pediatr*. Sep; 171(9):1389-95.

Ammar F, De Boissieu D, Dupont C, 1999. “Allergy to protein hydrolysates. Report of 30 cases”, in *Arch Pediatr*. Aug; 6(8):837-43.

Ananth Thygarajan and Arvil W Burks, 2008. “American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease”, in *Current Opinion in Pediatrics.*; 20:698-702.

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, 2000. "Hypoallergenic infant formulae", in *Pediatrics.*; 106 (2):346–349.

Asher I, Boner A, Chuchalin A, et al., 2000. "Prevention of allergy and asthma : interim report", in *Allergy*; 55(11):1069-88.

Bahna SL, 2008. "Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention", in *Ann Allergy Asthma Immunol.* Nov; 101(5):453-9.

Bahna SL, 2002. "Cow's milk allergy versus cow milk intolerance", in *Ann Allergy Asthma Immunol.* Dec; 89(6 suppl 1):56-60.

Bahna SL, 2001. "Unusual presentations of food allergy", in *Ann Allergy Asthma Immunol.*; 86: 414–420.

Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C, 2010. "Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone", in *J Pediatr.*; 156(3):397-401.

Ballabriga A, Moya M, Martín Esteban M, Dalmau J, Doménech E, Bueno M, et al, 2001. "Recomendaciones sobre el uso de fórmulas para el tratamiento y prevención de las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca", en *An Esp Pediatr.*; 54: 372-9.

Bamboas ZM, Stableford JA, Plitas G, Burt BM, Nguyen HM, Welles AP, Gonen M, et al, 2009. "Human Liver Dendritic Cells Promote T-Cell Hyporesponsiveness", in *J Immunol*; 182:1901-11.

Benhamou AH, Tempia MGS, Bolli DC, Eigenmann PA, 2009. "An overview of cow's milk allergy in children", in *Swiss Medical Weekly*; 139(21-22):300–307.

Besler M, Eigenmann P, Schwartz RH, 2002. "Allergen Data Collection-Update: Cow's milk", in *Internet Symposium on Food Allergens*; 4(1):19-106.

Beretta B, Conti A, Fiocchi A, Gaiaschi A, Galli CL, et al, 2001. “Antigenic determinants of bovine serum albumin”, in *Intern Arch Allergy Immunol.*; 126:188–195.

Berin MC, Sicherer S, 2011. “Food allergy: mechanisms and therapeutics”, in *Curr Opinion Immunol.*; 23:794-800.

Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH, Sampson HA, 1991. “Allergenicity of orally Administered immunoglobulin preparations in food-allergic children”, in *Pediatrics.*; 87: 208–214.

Berni-Canani R., Nocerino R, Terrin G et al, 2012. “Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: A randomized trial”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 129:580-2.

Berseth CL, Mitmesser SH, Ziegler EE, Marunycz JD and Jon Vanderhoof, 2009. “Tolerance of a standard intact protein formula versus a partially hydrolyzed formula in healthy, term infants”, in *Nutrition Journal*; 8:27.

Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, 2004. “Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology”, in *Allergy*; 59: 690–697.

Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M, 2002. “Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistica analysis of published data in the literature?” in *Allergy*; 57:741-746.

Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA, 2007. “Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 119:1016-8.



Bock SA, Sampson HA, 2010. “Evaluation of food allergy”, In: Leung D, Sampson HA, Geha R, Szefler S. *Pediatric allergy: principles and practice*. 2nd edition. Saunders Elseviers; pp. 477-86.

Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS, 2004. “Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescent enrolled in a health maintenance organization”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 113:536–542.

Bone J, Claver A, Guallar I; Plaza AM, 2009. “Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment”, in *Allergo et Immunopathol.*; 37(1):36-42.

Bonomi F, Fiocchi A, Frokiaer H, et al, 2003. “Reduction of immunoreactivity of bovine beta-lactoglobulin upon combined physical and proteolytic treatment”, in *J Dairy Res.*; 70:51–59.

Boyano-Martinez T, Garcia Ara C, Pedrosa M, Diaz-Pena JM, Quirce S, 2009. “Accidental allergic reactions in children allergic to cow’s milk proteins”, in *J Allergy Clin Immunol*; 123(4):883-888.

Boyce JA, Assa’ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al, 2010. “Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 126: 51-58.

Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peaje JE, Brown AF, 2006. “Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults”, in *Arch Dis Child*; 91: 159–163.

Branum AM, Lukacs SL, 2009. “Food allergy among children in the United States”, in *Pediatrics*; 124:1549-55.

Bright I Nwaru; Maijaliisa Erkkola; Suvi Ahonen; Minna Kaila; Anna-Maija Haapala; Carina Kronberg-Kippilä et al, 2010. “Age at the Introduction of Solid Food During the First Year and Allergic Sensitization at Age 5 years”, in *Pediatrics*; 125:50-59.

Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grübl A, von Berg A, et al, 2009. “Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI Study”, in *J Investig Allergol Clin Immunol.*; 19:180–187.

Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA, Kauffman HF, Duiverman EJ, 2006. “No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial”, in *Clin Exp Allergy.*; 36(7):899-906.

Brown SGA, 2004. “Clinical features and severity grading of anaphylaxis”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 114: 371–376.

Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al, 2012. “ICON: Food allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 129:906-20.

Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, et al; for the Consortium of Food Allergy Research (CoFAR), 2012. “Oral Immunotherapy for Treatment of Egg Allergy in Children”, in *New Engl J Med.*; 367:233-243.

Burks AW, Laubach S, Jones SM, 2008. “Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 121:1344–1350.

Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P, 2010. “Cow’s milk protein allergy in children: a practical guide”, in *Ital J Pediatr.*; 36: Calder PC, Krauss-Etschmann S, de Jong EC, Dupont C, Frick JS, Frokiaer H, et al,

2006. “Early nutrition and immunity-progress and perspectives”, in *Br J Nutr.* Oct; 96(4):774-90.

Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Lucarelli S, Miceli SS, et al, 2007. “Correlation between skin prick test using commercial extract of cow’s milk protein and fresh milk and food challenge”, in *Pediat Allergy Immunol.*; 18:583–588.

Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, Vita D, Barberio G, De Luca R, et al, 2009. “A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow’s milk allergy”, in *Allergy Asthma Proc 2009*; 30:443-8.

Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al, 2013. “Formula selection for management of children with cow’s milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study”, in *J Pediatr.*; 163:177-7.

Cantani A, Micera M, 2005. “Neonatal cow milk sensitization in 143 case-reports: role of early exposure to cow’s milk formula”, in *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.*; 9:227-230.

Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, D’Amico D, Alabrese L, Iacono G, 2000. “Intolerance to hydrolysed cow’s milk proteins in infants: clinical characteristics and dietary treatment”, in *Clin Exp Allergy.*; 30:1597–1603.

Carvajal Urueña I, Díaz Vazquez C, Cano Garcinuño A, García Merino A, Morell Bernabé JJ, Pascual Pérez JM et al y Grupo de Estudio Aplicaciones de Phadiatop infant en la Alergia Infantil (APiA), 2010. “Perfil de sensibilización alérgica en niños de 0 a 5 años con sibilancias o dermatitis atópica”, en *An Pediatr (Barc.)*; 72(1):30-41.

Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B, 2005. “The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges”, in *Clin Exp Allergy*.; 35: 268–273.

Chan ES, Cummings C and Canadian Paediatric Society Community Paediatrics Committee, 2013. “Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants”, in *Paediatr Child Health*; 18(10):545-9.

Chapman MD, Pome´s A, Breiteneder H, Ferreira F, 2007. “Nomenclature and structural biology of allergens”, in *J Allergy Clin Immunol*.; 119: 414–420.

Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Vila L, Beyer K, Sampson HA, 2001. “Identification of IgE and IgG binding epitopes on beta and kappa casein in cow´s milk allergic patients”, in *Clin Exp Allergy*; 31:1256-62.

Cehade M, Mayer L, 2005. “Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities”, in *J Allergy Clin Immunol*; 115:3-12.

Codreanu F, Morisset M, Cordebar V, Kanny G, Moneret-Vautren DA, 2006. “Risk of allergy to food protein in topical medicinal agents and cosmetics”, in *Eur Ann Allergy Clin Immunol*.; 38:126–130.

Collado MC et al, 2007. “Development of new probiotics by strain combinations: is it possible to improve the adhesion to intestinal mucus?”, in *J Dairy Sci*.; 90(6):2710-6.

Coronel Rodríguez C, Espín Jaime B, Guisado Rasco MC, 2009. “Alergia a alimentos. Alergia a proteínas de leche de vaca”, en *Pediatr Integral*; XIII (8):721-734.

Corvo M, Montalti MG, Startari R, Zoja A, Fiocchi A, 2005. “The problem of colics in infants”, in *Pediatr Med Chir*.; 27: 55–61.

Costa AJ, Sarinho ES, Motta ME, Gomes PN, de Olivera de Melo SM, da Silva GA, 2011. “Allergy to cow’s milk proteins: what contribution does hypersensitivity in skin test have to this diagnosis?”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; Feb; 22:133-8.

Crittenden RG, Bennett LE, 2005. “Cow’s milk allergy: a complex disorder”, in *J Am Coll Nutr.*; 24 (Suppl): 582–591.

Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ, 2002. “CD4 regulatory T cells in autoimmunity and allergy”, in *Curr Opinion Immunol.*; 14:771–778.

Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A y el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría, 2008. “Alergia a proteínas de leche de vaca: prevención primaria. Aspectos nutricionales”, en *An Pediatr (Barc.)*; 68(3):295-300.

De Goicoechea Manzanares E, Torres Peral R, Lorente Toledano F, 2009. “Guía para el tratamiento de lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca: Ficha comparativa de las fórmulas especiales disponibles en el mercado español”, en *Bol Pediatr*; 49: 3-15.

De Jong MH, Scharp-van VTM, Der Linden A, Alberse R, Heymans HSA, Brunekreef B, 2002. “The effect of brief neonatal exposure to cows’ milk on atopic symptoms up to age 5”, in *Arch Dis Child*; 86:365–369.

De Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al and Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group, 2014. “Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review”, in *Allergy*.

Documento consenso sobre recomendaciones para una escolarización segura del alumnado alérgico a alimentos y/o látex. 2013. Gobierno de España. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Donato KA, Gareau MG, Wang YJ, Sherman PM, 2010. “Lactobacillus rhamnosus GG attenuates interferon- $\gamma$  and tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced barrier dysfunction and pro-inflammatory signalling”, in *Microbiology*; 156(11):3288-97.

Dupont C, Kalach N, Soullaines P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH, 2010. “Cow’s milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity”, in *J Allergy Clin Immunol*; 125:1165-7.

Dupont C, de Boissieu D, 2002. “Treatment of severe cow’s milk protein allergy using Neocate”, in *Allerg Immunol (Paris)*; March; 34(3):85-90.

Du Troit G, Meyer R, Shah N, Heine RG, Thomson MA, Lack G, Fox AT, 2010. “Identifying and managing cow’s milk protein allergy”, in *Arch Dis Educ Pract*; Oct; 95(5):134-144.

Echeverría Zudaire LA, Del Olmo de la Lama MR, Santana Rodríguez C, 2013. “Anafilaxia en pediatría”, en *Protocolo diagnóstico y terapéutico en pediatría 2013*; 1:63-80.

Echeverría L, Pérez B, 2003. “Sensibilización frente a caseína y persistencia de la alergia a la leche de vaca. Implicaciones para el pronóstico y tratamiento”, en *An Pediatr Contin.*; 1:27-9. Vol. 1 N°1.

Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y, 2012. “Natural Course and Risk Factors for Persistence of IgE-Mediated Cow’s Milk Allergy”, in *J Pediatr.*; 161: 482-487.

Escribano Burgos C, Martín Muñoz F, 2001. “Reacciones adversas a alimentos”. En: García-Sicilia López J, Almaraz Garzón ME, Ares Segura S, Muñoz Hiraldo ME, Parra Martínez MI, Ramos Boluda E, Acitores Suz E, Alonso García LA editores. *Manual práctico de pediatría en Atención Primaria*. La Paz. Universidad

Autónoma de Madrid. 1ª Edición. Madrid: Edita Publicación de libros médicos, S.L.U. 2001. p. 355-359.

FAO/WHO, 2001. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria.

Fergusson DM, Horwood LJ, 1994. “Early solid food diet and eczema in childhood: a 10-years longitudinal study”, in *Pediatr Allergy Immunol.* 5(Suppl6):44-7.

Fernández-Benítez M, 2003. “Métodos diagnósticos en alergia. Técnicas in vivo e in Vitro”. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Inmunología clínica y alergología.* Madrid: Ediciones Ergon. p.153-167.

Fernández Rivas M, 2009. “Food Allergy in Alergológica-2005”, in *J investig Allergol Clin Inmunol*; 19(2): 37-44.

Ferreira Correa F, Vieira MC, Reis Yamamoto D, da Graca Leite Speridiao P, Batista de Moraes M, 2010. “Open challenge for the diagnosis of cow’s milk protein allergy”, in *J pediatr (Rio J)*; 86(2):163-166.

Fiocchi A, Brozek J, Schünemann HJ, Bahna SL, Von Berg A, Beyer K, et al, 2010. “World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines”, *Pediatr Allergy Immunol.*; 21: 1-125.

Fiocchi A, Assa’ad A and Bahna S, 2006. “Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document”, in *Ann Allergy Asthma Immunol.*; 97:10–21.

Fiocchi A, Martelli A, 2006.” Dietary management of food allergy”, in *Pediatr Ann.*; 35: 755–756.

Fleisher DM, Sperge JM, Assa'ad AH, Pongracic JA, 2013. "Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions", in *J Allergy Clin Immunol Practice* 2013; 1:29-36.

Fleisher DM, Bock SA, Spears GC, Wilson CG, Miyazawa NK, Gleason MC, et al, 2010. "Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy", in *J Pediatr.*; Oct 27.

Frank R. Greer, Scott H. Sicherer, A. Wesley Burks and the Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology, 2008. "Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas", in *Pediatrics*; 121:183-191.

Friedman NJ, 2010. "Prevention and natural history of food allergy". In: Leung D, Sampson HA, Geha R, Szeffler S. *Pediatric allergy: principles and practice*. 2nd edition. Saunders Elseviers; 494-504

Frisner H, Rosendal A, Barkhoit V, 2000. "Identification of immunogenic maize proteins in a casein hydrolysate formula", in *Pediatr Allergy Immunol*. My; 11(2): 106-10.

García-Ara C, Pedrosa M, Belver MT, Martín-Muñoz MF, Quirce S, Boyano-Martínez T, 2013. "Efficacy and safety of oral desensitization in children with cow's milk allergy according to their serum specific IgE level", in *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr; 110(4):290-4.

García C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodríguez M, Cerdá JC, Félix R, 2007. "Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis", in *Allergol Immunopathol.*; 35: 15–20.

García Ara MC, Boyano Martínez MT, Díaz Pena JM, Martín Muñoz F, Pascual Marcos C, García Sánchez G et al, 2003. "Incidencia de alergia a proteínas de leche



de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados”, en *An Pediatr.*; 58(2):100-105.

García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Munoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M, 2001. “Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows’ milk protein in the infant”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 107: 185–190.

Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, Winkler P, Heller KJ, Schrezenmeir J, 2008. “Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects”, in *Immunobiology*; 213(8):677-92.

Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, 2008. “Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas”, in *Pediatrics*; 121: 183-91.

Grimshaw K, et al., 2012. “ Food allergy prevention”, in *Current Allergy & Clinical Immunology*; March 25(1): 18-23.

González Jiménez, D, 2011. “Más allá de la dieta de exclusión. Tratamiento mediante desensibilización en pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca”, en *Bol Pediatr.*; 51: 245-50.

Halken S, 2004. “Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention”, in *Pediatr Allergy Immunol.* Jun; 15 Suppl 16: 4-5, 9-32.

Heine RG, 2008. “Allergic GI motility disorders in infancy and early childhood”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; 19: 383–391.

Herz U, 2008. “Immunological basis and management of food allergy”, in *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 47 Suppl 2: 54-7.

Hill DJ, Duke AM, Hosking CS, Hudson IL, 1988. “Clinical manifestations of cows’ milk allergy in childhood. The diagnostic value of skin tests and RAST”, in *Clin Allergy.*; 18: 481–490.

Hojsak I, Snovak N, Abdovic S et al, 2010. “Lactobacillus GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”, in *Clin Nutr.*; 29:312-6.

Host A, Halken S, 2010. “Approach to feeding problems in the infant and young child”. In: Leung D, Sampson HA, Geha R, Szefer S. *Pediatric allergy: principles and practice*. 2nd edition. Saunders Elsevier; 487-93

Host et al, 2008. “Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children (review update)”, in *Pediatr. Allergy Immunol.*; 19:1-4.

Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, et al, 1999. “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”, in *ArchDis Child.*; 81: 80–84.

Host A, 1994. “Cow’s milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects”, in *Pediatr Allergy Immunol* 5 (suppl 5: 5-36).

Host A, Halken S, 1990. “A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life”. *Allergy*; 45:587-596.

Host A, Halken S, 2004. “Hypoallergenic formulas—when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication!”, in *Allergy*. Aug; 59 Suppl 78:45-52.

Host A, 2002. “Frequency of cow’s milk allergy in childhood”, in *Ann Allergy Asthma Immunol*. Dec; 89(6 Suppl 1):33-7.

Iacono G, Di Prima L, D’Amico D, Scalici C, Geraci G, Carroccio A, 2006. “The ‘red umbilicus’: a diagnostic sign of cow’s milk protein intolerance”, in *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 42: 531–534.

Ibáñez Sandín MD, 2008. “Alergia a alimentos”. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J. *Fundamentos clínicos para atención primaria. Pediatría extrahospitalaria*. 4ª edición. Ediciones Ergon, 343-350.

Infante Pina D, Tormo Carnice R y Conde Zanduetta M, 2003. “Empleo de leche de cabra en pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca”, en *An Pediatr (Barc.)*; 59(2):138-142.

Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T, 1995. “Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG”, in *Vaccine*; 13(3):310-2.

Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW, 2000. “Effectiveness of casein hydrolysis feedings in infants with colic”, in *Acta Paediatr*. Jan; 89(1):18-21.

James J, 2003. “Respiratory manifestations of food allergy”, in *Pediatrics*; 111: 1625–1630.

Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson H, 2002. “B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow’s milk allergy”, in *J Allergy Clin Immunol*; 110:293-7.

Jarvinen-Seppo et al., 2013. “Milk allergy: Clinical features and diagnosis”, in: *Uptodate*, Sicherer, SH (Ed), UpToDate, Wellesley MA.

Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al, 2001. “A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force”, in *Allergy*; 56: 813-24.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, 2004. “Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, 2003”, in *J Allergy Clin Immunol*. 113-832.

Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO et al, 2011. “Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhoea”, in *Cochrane Database Syst Rev* 2011. 11:CD004827.

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, 2005. “The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 115:483–523.

Kaczmarek M, Wasilewska J, Lasota M, 2005. “Hypersensitivity to hydrolyzed cow’s milk protein formula in infants and Young children with atopic eczema/dermatitis syndrome with cow’s milk protein allergy”, in *Rocz Akad Med Białymst*; 50:274-8.

Kalliomaki et al, 2001. “Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial”, in *Lancet*. 357(9262):1076-1079.

Kate Grimshaw, 2012. “Food allergy prevention”, in *Current Allergy and Clinical Immunology*. March; Vol 25, N°1: 18-23.

Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, 2011. “The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study”, in *J Allergy Clin Immunol.* Mar; 127(3):647-53.

Katz Y1, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, Leshno M, 2010. “Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.* Jul; 126(1):77-82.

Kayosaari M and Saarinen V, 1983. “Prophylaxis of atopic disease by six months total solid food elimination”, in *Acta Paediatr Scand*; 72:411-414).

Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al, 2012. “The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy”, in *J Allergy Clin Immunol*; 129:448-55.

Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day S, et al, 2008. “Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion”, in *Med J Aust.* Jan 21; 188(2):109-12.

Killig C, Werfel T, 2008. “Contact reactions to food”, in *Curr Allergy Asthma Rep.*; 8:209–214.

Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA, 2011. “Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children”, in *J Allergy Clin.*; 128(1):125-31.

Kirchlechner V, Dehlink E, Szepfalusi Z, 2007. “Cow's milk allergy: guidelines for the diagnostic evaluation”, in *Klin Padiatr.*; 219: 201–205.

Kneepkens et al, 2009. “Clinical Practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy” in *Eur J Paediatr.*; 168:891-896.

Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al, 2012. “Diagnostic Approach and Management of Cow’s-Milk Protein Allergy in Infants and Children”, in *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*; 55: 221-9.

Krane Kvenshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R, 2010. “Can conjunctival provocation test facilitate the diagnosis of food allergy in children?”, in *Allergol Immunopathol (madr)*. Nov-Dec; 38(6):321-6.

Land MH, Kim EH, Burks AW, 2011. “Oral desensitization for food hypersensitivity”, in *Immunol Allergy Clin North America*; 31 (2): 367-76.

Lapeña López de Armentia S, Naranjo Vivas D, 2013. “Alergia a proteínas de leche de vaca”, en *Pediatr Integral*; XVII(8): 554-563.

Levy MB, Elizur A, Goldberg MR, Nachshon L, Katz Y, 2014. “Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy”, in *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jan; 112(1):58-63.

Levy Y, Segal N, Garty B, Danon YL, 2007. “Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel”, in *Pediatr Allergy Immunol*. Nov; 18(7):589-93.

Li XM, Brown L, 2009. “Efficacy and mechanisms of action of traditional Chinese medicines for treating asthma and allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 123: 297–306.

Li XM, 2007. “Traditional Chinese herbal remedies for asthma and food allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 120: 25–31.

Li XM, 2001. “Food Allergy Herbal Formula-1 (FAHF-1) blocks peanut-induced anaphylaxis in a murine model”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 108: 639–646.

Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, 2010. “The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 126:477-80.

Lieberman JA, Sicherer SH, 2011. “Diagnosis of food allergy: epicutaneous skin tests, in vitro tests, and oral food challenge”, in *Curr Allergy Asthma Rep*; 11:58-64.

López-Expósito I, López-Fandiño R, Molina Hernández E, 2013. “Alergia a alimentos”, en *Alimentación, nutrición y salud*. Vol. 20, Nº 1. p. 1-8.

Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A Ronfani L, Ventura A, 2008. “Specific oral tolerance induction in children with very severe cow’s milk-induced reactions”, in *Allergy Clin Immuno.*; 121;343-7.

Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB, 1994. “Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects”, in *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jul; 19(1):22-6.

Majamaa H, Isolauri E, 1997. “Probiotics: a novel approach in the management of food allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 99:179-85.

Martelli A, De Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A, 2002. “Beef allergy in children with cow’s milk allergy. Cow’s milk allergy in children with beef allergy”, in *Ann Allergy, Asthma & Immunology*. 89:38–43.

Martín Esteban M, Bone Calvo J, Martorell Aragonés A, Nevot Falcó S, Plaza Martín AM, 1998. “Adverse reactions to cow’s milk proteins”, in *Allergol Immunopathol*; 26:171-194.

Martínez-Fernández J, Miguel Valor N, Perote Alejandro A (coordinadores), 2011. “Alergias alimentarias ¿y ahora qué?” in Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-

Cuétara. Asociación Española de Alérgicos a Alimentos y Látex (AEPNAA). Madrid, 2011.

McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, et al, 2012. “The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; 23: 230-9.

Mehl A, Niggemann B, Keil T, Wahn U, Beyer K, 2012. “Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow’s milk and hen’s egg allergy in children: does one replace the other?”, in *Clin Exp Allergy.*; 42: 1266-72.

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B, 2006. “The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 118: 923–929.

Mehr SS, Kemp AS, 2008. “Feeding choice for children with immediate allergic reactions to cow’s milk protein”, in *Med J Australia.*; 189: 178–179.

Meyer R, 2008. “New guidelines for managing cow’s milk allergy in infants”, in *J Fam Health Care.*; 18(1):27-30.

Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codreanu F, Kanny G, 2006. “Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow’s milk”, in *Allergy.*; 61: 507-508.

Monerett Vautrin Dan and Kansy G, 2004. “Update on threshold doses of food allergens: implications for patients and the food industry”, *Current Opinion in Allergy Clin Immunol.*; 4: 215-219.

Moreno García L, 2010. “Alergia a las proteínas de leche de vaca”, en *Bol SPAO.*; 4: 55-67.



Morgan, P Williams, F Norris, C Williams, M Larkin, and S Hampton, 2004. “Eczema and early solid feeding in preterm infants”, in *Arch Dis Child*. Apr; 89(4): 309–314.

Mukoyama T, Nishima S, Arita M, Ito S, Urisu A, et al, 2007. “Guidelines for diagnosis and management of pediatric food allergy in Japan”, in *Allergol Int.*; 56:349–361.

Muraro A et al, 2004. “Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part 1: Immunologic background and criteria for hypoallergenicity”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; 15:103-111.

Muraro A et al, 2004. “Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part 2: Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; 15:195-205.

Muraro A et al, 2004. “Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part 3: Critical review of published peerreviewed observational and interventional studies and final recommendations”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; 15: 291-307.

Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT, 2011. “Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow’s milk allergy”, in *J Allergy Clin Immunol*. Jun; 127(6): 1622–1624.

Narisety SD, Skripak JM, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, Wood RA, 2009. “Open Label Maintenance Following Milk Oral Immunotherapy (MOIT) for IgE Mediated Cow’s Milk Allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 124:610-2.

Narisety SD, Keet CA, 2012. “Sublingual vs Oral Immunotherapy for Food Allergy: Identifying the Right Approach”, in *Drugs*; 72:1977-89.

Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ et al, 2011. “Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis”, in *Clin Exp Allergy*; 41:370-7.

Ngamphaiboon J, Chatchatee P, Thongkaew T, 2008. “Cow’s milk allergy in Thai children”, in *Asian Pac J Allergy Immunol*. Dec; 26(4):199-204.

Niggemann B, von BA, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, et al, 2008. “Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow’s milk protein allergy”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; 19: 348–354.

Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K, 2006. “Specific oral tolerance induction in food allergy”, in *Allergy*; 61:808-811.

Nilson C, Oman H, Halldén G, Lija G, Lundberg M, Härfast B, 1999. “A case of allergy to cow’s milk hydrolyasate”, in *Allergy*. Dec; 54(12):1322-6.

Nodake Y, Fukumoto S, Fukassawa M, Sakakibara R, Yamasaki N, 2010. “Reduction of the immunogenicity of beta-lactoglobulin from cow’s milk by conjugation with a dextran derivate”, in *Biosci Biotechnol Biochem.*; 74(4):721-6.

Nowak-Wegrzyn A, 2015. “Food protein-induced enterocolitis síndrome (FPIES)”, in: Uptodate, Sicherer, SH (Ed), UpToDate, Wellesley MA.

Nowak-W grzyn A, Sampson HA, 2011. “Future therapies for food allergies”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 127:558-73.

Nowak-Wegrzyn A, Assa’ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, 2009. “Work Group report: oral food challenge testing”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 123:365-83.

Orsi M, Fernández A, Follett FR, Marchisone S, Saieg G, Busoni VB et al, 2009. “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. Cow’s milk protein allergy.

Proposed guidelines for the management of children with cow's milk protein allergy", in *Arch Argent Pediatr.*; 107(5):459-470.

Osborn DA and Sinn J, 2006. "Formulas containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants", in *Cochrane Database Sys. Rev.*4: CD003664.

Ouwehand AC et al, 2000. "The mucus binding of *Bifidobacterium lactis* Bb12 is enhanced in the presence of *Lactobacillus* GG and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*", in *Lett Appl Microbiol.*; 30(1):10-3.

Pabst O, Mowat AM, 2012. "Oral tolerance to food protein", in *Mucosal Immunol.*; 5:232-9.

Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, et al, 2010. "Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study", in *Ann Allergy Asthma Immunol.*; 105:376-81.

Pascual Marcos MJ, Sarría Osés J, Prieto Bozano G, 2003. "Reacciones adversas a proteínas de leche de vaca". En: Ruíz Domínguez JA, Montero Reguera R, Hernández González N, Guerrero-Fernández J, Galán De Dios J, Romero Albillos A, López Valero GN editores. *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría*. 4ª edición. Hospital Infantil La Paz. Universidad Autónoma de Madrid: Edita Publicación de Libros Médicos, S.L.U. 2003. p.499-500.

Patriarca G, et al, 2003. "Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results", in *Aliment Pharmacol Ther.*; 17:459-465.

Plaza Martín AM, 2003. "Alergia a proteínas de leche de vaca. En: Coordinador general Alfonso Delgado Rubio. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. Inmunología clínica- alergología y neumología.. Madrid: Ediciones Ergon. p.55-66.

Plaza Martin AM, Martín Mateos MA, Giner Muñoz MT, Sierra Martínez JI, 2001. “Challenge testing in children with allergy to cow’s milk proteins”, in *Allerol Immunopathol* (Madr.); 29:50-4.

Pizzuti D, Senzolo M, Buda A, Chiarelli S, Giacomelli L, Mazzon E, et al, 2011. “In vitro model for IgE mediated food allergy”, in *Scand J Gastroenterol*. Feb; 46(2):177-87.

Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tiittanen M, Vaarala O, Savilahti E, 2004. “Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy”, in *J Allergy Clin Immunol*. 114(1):131-6.

Prescott SL, 2005. “The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: Summary of allergy prevention in children”, in *Med J Aust*.; 182: 464–467.

Rance F, Kany G, Dutau G et al, 1999. “Food hypersensitivity in children: Clinical aspects and distribution of allergens”, in *Pediatr Allergy Immunol*.; 10: 33-8.

Rance F, Grandmollet X and Grandjean H, 2005. “Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France”, in *Clin Exp Allergy*.; 35: 167-72).

Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, et al, 2010. “The effect of a partially hydrolysed formula base don rice protein en the treatment of infants with cow’s milk protein allergy”, in *Pediatr Allergy Immunol*.; Jun; 21(4):577-85.

Restani P, Ballabio C, Di Lorenzo C, Tripodi S, Fiocchi A, 2009. “Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events”, in *Anal Bioanal Chem*.; Jul 5.

Restani P, Ballabio C, Fiocchi, 2006. “A Milk allergens: chemical characterization, structure modifications and associated clinical aspects”, in Pizzano R ed. *Immunochemistry in dairy research*. Research Signpost, Kerala.; 61–76.

Restani P, Ballabio C, Cattaneo A, Isoardi P, Terracciano L, Fiocchi A, 2004. “Characterization of bovine serum albumin epitopes and their role in allergic reactions”, in *Allergy*.; 59 (Suppl 78):21–24.

Restani P, Beretta B, Fiocchi A, Ballabio C, Galli CL, 2002. “Cross-reactivity between mammalian proteins”, in *Ann Allergy Asthma Immunol.*; 89 (6 Suppl 1): 11–15.

Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, et al, 1999. “Cross reactivity between milk proteins from different animal species”, in *Clin Exp Allergy*.; 29:997–1004.

Rona RJ, Kel T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: A metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:638-46.

Rosenfeldt V, 2003. “Effect of prebiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 111: 389–395.

Ross G, Crittenden and Luoise E Bennett, 2009. “Cow’s milk allergy: a complex disorder”, in *Journal of the American College of Nutrition*, vol.24.nº6. p.582-591.

Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E, 2005. “Clinical course and prognosis of cow’s milk allergy are dependent on milk-specific IgE status”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 116: 869–875.

Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra S, 2003. “IgE and non-IgE food allergy”, in *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jun; 90(6 Suppl 3):71-76.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, et al, 2005. “Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 115: 584–591.

Sampson HA, 1999. “Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 103:717-28.

Sampson HA, 2004. “Current reviews of allergy and clinical immunology”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 113: 805-19.

Sánchez-Valverde F, Gil F, Martínez D, Fernández B, Aznal E, Oscoz M, 2009. “El impacto del parto por cesárea y del tipo de alimentación en la alergia a la leche de vaca en lactantes y el desarrollo posterior de la marcha alérgica en la niñez. Hospital Virgen del Camino, Pamplona (España)”, in *Allergy*; 64:884-889.

Santos AF, Lack G, 2012. “Food allergy and anaphylaxis in pediatrics: update 2010-2012”, in *Pediatr Allergy Immunol.*; 23: 698-706.

Sanz Ortega J, Martorell Aragonés A, Michavila Gómez A, Nieto García A y Grupo de Trabajo para el Estudio de la Alergia Alimentaria, 2001. “Estudio de la incidencia de alergia mediada por IgE frente a la proteína de la leche de vaca en el primer año de vida”, en *An Esp Pediatr.*; 54:536-539.

Schoetzau A, Gehring U, Franke K, Grübl A, Koletzko S, Von Berg A et al and the GINI Study Group, 2002. “Maternal compliance with nutritional recommendations in an allergy preventive programme”, in *Arch Dis Child.*; 86:180–184.

Senti G, Graf N, Haug S, Ruedi N, von MS, et al, 2009. “Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 997-1002.

Sicherer SH, et al., 2013. “Milk allergy: Management”, in: *UpToDate*, Wood RA (Ed), UpToDate, Wellesley MA.

Sicherer SH, 2011. “Epidemiology of food allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 127:594-602.

Sicherer SH, Sampson HA, 2010. “Food allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 125: S116-25.

Sicherer SH, Sampson HA, 2009. “Food allergy: recent advances in pathophysiology and treatment.”, in *Annu Rev Med.*; 60:261-77.

Sicherer SH, Sampson HA, 2007. “Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 120:491-503.

Sicherer SH, Noone SA, Muñoz-Furlong A, 2001. “The impact of childhood food allergy on quality of life”, in *An Allergy Asthma Immunol.*; 87:461-4.

Sicherer SH, Sampson HA, 1999. “Cow’s milk protein-specific IgE concentration in two age groups of milk-allergic children and in children achieving clinical tolerance”, in *Clin Exp Allergy.*; 29:507-12.

Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al, 2008. “A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow’s milk allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 122:1154-60.

Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA, 2007. “The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy”, in *J Allergy Clin Immunol.* Nov; 120(5):1172-1177.

Sojo Aguirre A, Silva García G, 2003. “Reacciones adversas a alimentos. Alergia alimentaria. Alergia a proteínas de leche de vaca”. En: Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre

A editores. *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHN*. Tomo I. Madrid: Ediciones Ergon, 2011. p. 292-302.

Solinas C, Corpino M, Maccioni R, Pelosi U, 2010. “Cow’s milk protein allergy”, in *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, October; 23:76-79.

Spitzauer S, 1999. “Allergy to mammalian proteins: at the borderline between foreign and self?”, in *Int Arch Allergy Immunol.*; 120:259–269.

Sporik R, Hill DJ, Hosking CS, 2000. “Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children”, in *Clin Exp Allergy.*; 30:1540-6.

Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, y cols., 2007. “Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction”, in *Allergy*; 62(11):1261-1269.

Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D, 2007. “Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children”, in *Aliment Pharmacol Ther.*; 25:871-81.

Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armańska M, Mikołajczyk W, 2001. “Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhoea in infants”, in *J Pediatr.*; 138(3):361-5.

Szajewska H, Mrukowicz JZ, 2001. “Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhoea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials”, in *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 33 Suppl 2:17-25. Review.

Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, Loureiro G, Chieira C, 2007. “Goat’s milk allergy”, in *Allergol Immunopathol. (Madr).*; 35: 113–116.



Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al., 2004. “A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much?”, in *Clin Exp Allergy*; 34:689-95.

Terheggen-Lagro SW, Khouw IM, Schaafsma A, Wauters EA, 2002. “Safety of a new extensively hydrolysed formula in children with cow’s milk protein allergy: a double blind crossover study”, in *BMC pediatr*. Oct 14; 2:10.

Terracciano L, Bouyugue GR, Sarratud T, Veglia F, Martinelli A, Fiocchi A, 2010. “Impact of dietary régime on the duration of cow’s milk allergy: a random allocation study”, in *Clin Exp Allergy*. Apr; 40(4):637-42.

Thaller T, Mutz I, Giardi L, 2004. “Could whey be responsible for the development of cow’s milk allergy in newborns and infants?”, in *Klin Padiatr*. Mar-Apr; 216(2):87-90.

Thompson-Chagoyan OC, Vieites JM, Maldonado J, Edwards C, Gil A, 2010. “Changes in faecal microbiota of infants with cow’s milk protein allergy—a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study”, in *Pediatr Allergy Immunol*. Mar; 21(2 Pt 2): 394-400.

Tiffani Hays, Robert A. Wood, 2005. “A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention”, in *Archives of pediatrics and adolescent medicine*. Sept; 159:810-816.

Tormo Carnicier R, Martin de Carpi J, 2003. “Alergia e intolerancia a proteínas de la leche de vaca”. En: SEGHNPAEP. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 2ª edición. Madrid: Ediciones Ergon, 2010. p. 3-9.

Tormo R, 2008. “Alergia e intolerancia a la proteína de la leche de vaca”. En: SEGHNPAEP. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. Madrid: Ediciones Ergon, 2008. p.11-17.

Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, Staiano A, Dupont C, 2007. “Guidelines for the diagnosis and management of cow’s milk protein allergy in infants”, in *Arch Dis Child.*; 92: 902–908.

Vanto T, Helppilä S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, Koskinen P, 2004. “Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow’s milk hypersensitivity”, in *J Pediatr.* Feb; 144(2):218-22.

Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T et al, 2005. “Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial”, in *Allergy*; 60:494-500.

Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld APLV, Kukler J, Duiverman EJ, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, 2006. “Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention”, in *Eur J Clin Nutr.*; 60: 1384-1390.

Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al, 2008. “Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI)”, in *J Allergy Clin Immunol.* Jun; 121(6):1442-7.

Walker-Smith J, 2003. “Cow’s milk allergy: a new understanding from immunology”, in *Annal Allergy Asthma Immunol.*; 90:81–83.

Wang J, Sampson HA, 2012. “Treatments for food allergy: how close are we?”, in *Immunol Res.*; 54:83-94.

Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA, 1997. “Clinical reactivity to beef in children allergic to cow’s milk”, in *J Allergy Clin Immunol.*; 99:293–300.

Weiner HL, et al., 2011. “Oral Tolerance”, in *Immunol.Rev.* May 241(1):241-259.

Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, et al, 1998. "Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study", in *BMJ*; 316; 21-25.

Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al, 2013. "The natural history of milk allergy in an observational cohort", in *J Allergy Clin Immunol.*; 131: 805-12.

Wood RA, 2003. "The natural history of food allergy", in *Pediatrics.*; 111: 1631-1637.

World Allergy Organization, 2010. "Diagnosis and Rationale against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines", in *World Allergy Organization Journal*; 3(4):57-161

Zapatero L1, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI, 2008. "Oral desensitization in children with cow's milk allergy", in *J Investig Allergol Clin Immunol.*; 18(5):389-96.

Zutavern A et al, 2008. "Timing of solid food introduction in relation to E, A, AR and food and inhalant sensitization at the age of 6 yaeras: results from a prospectiv birth cohort study LISA", in *Pediatrics*; 121 (1):44-52.

Zutavern A, Von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al, 2004. "The introduction of solids in relation to asthma and eczema", in *Arch Dis Child.*; 89:303-308.

