

ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE ENTERA DE VACA

MAIRA PATRICIA SÁNCHEZ PÉREZ M.D.¹, CARLOS ALBERTO VELASCO BENÍTEZ M.D.²

RESUMEN

La prevalencia de alergia alimentaria (AA), es del 10 al 15%; y la de intolerancia a los alimentos, del 85 al 90%. En lactantes, la causa más común de AA, es la alergia a la proteína de la leche entera de vaca (APLEdeV). Hay mayor riesgo de presentar APLEdeV ante la presencia de antecedentes de atopia o exposición temprana a las proteínas de la leche entera de vaca (PLEdeV). El inicio de los síntomas está asociado a la ingesta del alérgeno, en este caso a la PLEdeV, bien sea por leche materna en una mamá que se encuentre lactando y en su alimentación ingiera PLEdeV o por ingesta de fórmulas infantiles o directamente PLEdeV. Se propone un diagnóstico y manejo unificado e interdisciplinario entre el dermatólogo, el alergólogo y el gastroenterólogo pediatra. El diagnóstico de la APLEdeV, es dependiente de la severidad de las manifestaciones clínicas, del tiempo de evolución y de los factores de riesgo asociados: el estándar de oro, son las pruebas orales de reto doble ciego placebo controladas. El manejo incluye una adecuada relación médico-paciente-padres, dieta de eliminación en la madre lactante, continuidad en la leche materna, recomendaciones del inicio de la ablactación, en algunas ocasiones fórmulas infantiles especiales, y excepcionalmente, medicamentos. En general, el pronóstico de los niños con APLEdeV es muy bueno.

Palabras clave: Alergia alimentaria, Alergia a la proteína de la leche entera de vaca, Diagnóstico, Manejo, Niños

1 Pediatra. Gastroenteróloga. Fundación ValledelLili, Cali, Colombia. Grupo de Investigación GASTROHNUP.

2 Pediatra. Gastroenterólogo y Nutriólogo. Profesor titular. Universidad del Valle. Cali, Colombia. Grupo de Investigación GASTROHNUP.

Recibido para publicación: enero 15, 2009

Aceptado para publicación: abril 15, 2009

SUMMARY

Allergy to the protein of the whole cow's milk
The prevalence of food allergy (FA), is around 10-15%; and of food intolerance, 85-90%. In infants, the FA cause commonest, is the allergy to the protein of the whole cow's milk (APWCM). There is greater risk of presenting antecedents of atopic or early exhibition to proteins of the whole milk of cow (PWCM). The beginning of the symptoms is associate to the ingestion of the allergen, in this case to the PWCM, or is by maternal milk in a mother who is breastfeeding and in her feeding she directly ingests PWCM or by ingestion of infantile formulas or PWCM. One sets out a diagnosis and management unified and interdisciplinary between the dermatologist, the allergologist and the gastroenterologist pediatric. The diagnosis of the APWCM, is depending of the severity of the clinical manifestations, the time of evolution and the factors of risk associate: the gold standard, placebo is the oral tests of double challenge blind controlled. The treatment includes a suitable relation doctor-patient-parents, diet of elimination in the nursing mother, continuity in maternal milk, recommendations of the beginning of the new foods, in some occasions special infantile formulas, and exceptionally, drugs. In general, the prognosis of the children with APWCM is very good.

Key words: Food allergy, Allergy to the protein of the whole cow's milk, Diagnosis, Management, Children

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de alergia alimentaria (AA), definida como la reacción inmunológica resultante de la ingesta de un alimento o de un aditivo alimentario, debido a una reacción de hipersensibilidad inmunológica mediada por IgE, es aproximadamente

del 10 al 15%; y la intolerancia a los alimentos, que incluye cualquier respuesta anormal a un alimento o a un aditivo alimentario, reacción de hipersensibilidad con respuesta inmunológica mediada por IgE, del 85 al 90%¹. En cualquiera de los casos, son consideradas reacciones adversas a los alimentos, es decir, como cualquier reacción clínica luego de la ingesta de ciertos alimentos². En lactantes, la causa más común de AA, es la alergia a la proteína de la leche entera de vaca (APLEdeV)^{3,4}, cuya sensibilización puede ocasionarse *in utero*, por ingesta de leche materna y/o de sucedáneos de la leche^{5,6}, seguida de la alergia a las proteínas de la soya, el pescado, el huevo y los cereales⁷. Hay mayor riesgo de presentar APLEdeV cuando hay antecedentes de atopia o exposición temprana a las proteínas de la leche entera de vaca (PLEdeV), siendo las más alergénicas, la betalactoglobulina, la caseína y la alfa lactoalbúmina¹⁻⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que la prevalencia en la población infantil de la AA es del 1-3% y disminuye a medida que el niño crece⁸. La prevalencia de AA en niños venezolanos, es del 13.5%⁹. A nivel mundial, la incidencia de la APLEdeV es del 1-12% y la prevalencia en países desarrollados entre el 2 y 5%¹⁰; en niños holandeses, la prevalencia es del 2.8%¹¹; en niños daneses durante el primer año de vida, en los años 90's, se reportó una prevalencia del 2.2%¹², y en niños mexicanos, entre un 5 y 7%¹³. En general, cuando no hay antecedentes de padres atópicos, la incidencia de alergias es del 12%, del 20% cuando hay un padre atópico, del 32% cuando hay un atópico sibilante, del 43% cuando son ambos padres, y del 72%, cuando ambos padres tienen igual tipo de enfermedad alérgica¹⁴.

FISIOPATOLOGÍA

No hay que olvidar que los niños con APLEdeV, tienen un perfil con predominio Th2 (incremento en los niveles de IL-4, IL-5 e IL-13), versus los niños sanos que tienen una respuesta tipo Th1 (niveles incrementados de IFN-g, IL-4 bajo, IL-5 e IL-13)⁴.

Para entender los mecanismos fisiopatológicos de la APLEdeV, es necesario recordar algo acerca de las reacciones inmunes; son 4 los mecanismos principales, que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad¹⁵:

Tipo I o de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE. La unión del alérgeno a la IgE ocasiona la liberación de histamina y factores granulocíticos quimiotácticos, considerados como mediadores inflamatorios, con producción de anticuerpos específicos, y afinidad por mastocitos y basófilos. Estas reacciones son consideradas como inmediatas, ya que se presentan en las primeras dos horas luego de la ingesta de la proteína agresora, provocando síntomas a nivel de los órganos o sistemas donde se han localizado las células plasmáticas, como vómito, diarrea, rinitis, sibilancias, urticaria y anafilaxia.

Tipo II o de reacción citotóxica. La unión del alérgeno a los anticuerpos circulantes IgG e IgM y ocasionalmente a la IgA isotipo, activan la cascada del complemento con destrucción de la célula a la que se ha unido el antígeno. A este tipo de reacción se le responsabiliza de los casos raros de trombocitopenia secundaria a la APLEdeV.

Tipo III o por complejos inmunes. El ejemplo clásico de este tipo de reacción, es la enfermedad celíaca, en donde los complejos inmunes circulantes generalmente son retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial, siendo los responsables del depósito sobre el endotelio y los tejidos, las elevadas concentraciones de estos inmunocomplejos, siendo generadas lesiones histológicas severas por la activación de aminas vasoactivas. Por lo general, este tipo de reacción tipo III es retardada, y los síntomas se presentan luego de horas o días como en la colitis o sangrado de tubo digestivo, artritis o vasculitis cutánea y el síndrome de Heiner (hemosiderosis).

Tipo IV o reacción mediada por células. La unión del alérgeno con el linfocito T, activan la liberación de citocinas dando inicio a la cascada alérgica. Se puede presentar junto con reacciones tipo III en el síndrome de Heiner y en algunos pacientes con enteropatías, ocasionando incluso atrofia de vellosidades. La reacción tipo IV es retardada, iniciándose luego de 36 a 72 horas luego del contacto con el alérgeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general el inicio de los síntomas está asociado a la ingesta del alérgeno, en este caso a la proteína de la leche entera de vaca (PLEdeV), bien sea por leche materna en una mamá que se encuentre lactando y en su alimentación ingiera PLEdeV o por ingesta de fórmulas infantiles o directamente PLEdeV, y no va más allá de una semana en los niños menores al año de edad¹⁶. En el 82% de los casos, las primeras manifestaciones clínicas se presentan en los primeros 4 meses de vida y en el 95%, en el primer año de vida¹⁷, y en algunos casos, la única manifestación puede ser simplemente la irritabilidad¹⁸. Dependiendo de la severidad y el tiempo de la reacción, las manifestaciones clínicas, pueden presentarse de tres maneras¹⁹:

Inmediata. Antes de 30 minutos y se caracteriza por reacciones locales en piel como urticaria, rash, síndrome alérgico oral, angioedema facial, anafilaxia y elevación de la IgE.

Mediata. Luego de unas horas y se ocasiona por reacciones no mediadas por la IgE, por lo general con síntomas gastrointestinales.

Tardía. Se presenta entre el día 1 y 5, siendo la participación de la respuesta mediada por la IgE incierta, caracterizada por síntomas gastrointestinales y/o respiratorios y/o cutáneos, como rinitis, eczema, urticaria, angioedema y anafilaxia (asociados a la IgE) y hemorragias pulmonar, malabsorción con atrofia de vellosidades, proctocolitis eosinofílica, enterocolitis y esofagitis (no asociados a la IgE).

Entre el 50 y 60%, las manifestaciones clínicas son digestivas^{11,18,19}; entre un 20 y 30%, respiratorias; en el 30 al 70%, cutáneas^{17,18,20,21}; pero también pueden ser neurológicas^{17,19} y sistémicas²⁰ (Tabla 1). Vandempas et al. describen unos signos y síntomas a considerar como de alarma (Tabla 2)²². De los síntomas gastrointestinales, tan sólo una pequeña proporción es mediada por IgE²³. Con relación a RGE y APLEdeV, en los últimos años, se ha descrito que en más del 50% de los casos, pueden coexistir^{14,17}: Iacono et al., por ejemplo, describen que más del 40% de

Tabla 1.
Manifestaciones clínicas en niños con APLEdeV

Digestivas		
Diarrea crónica	Diarrea con moco y sangre	Náuseas
Vómito	Dolor abdominal	Distensión abdominal
Disquesia	Sangrado oculto	Sialorrea
Hematemesis	Melena	Rectorragia
Enteropatía perdedora de proteínas		Estreñimiento
Regurgitación frecuente		
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (¿esofagitis eosinofílica?)		
Síndrome de malabsorción intestinal		
Respiratorias		
Rinconjuntivitis	Broncoespasmo	Laringoespasmo
Asma	Cianosis	Tos crónica
Neumopatía	Apnea	
Síndrome de muerte súbita		Síndrome de Heiner
Neurológicas		
Pseudoconvulsiones	Irritabilidad	Llanto nocturno
Disturbios del sueño		
Cutáneas		
Urticaria aguda	Angioedema	
Sistémicas		
Choque anafiláctico	Retardo ponderoestatural	Anemia

Tabla 2.
Signos y síntomas de alarma en APLEdeV

Órgano comprometido	Signos y síntomas
Tubo digestivo	Falla para crecer debido a diarrea crónica y/o rechazo al alimento y/o vómito Anemia por deficiencia de hierro debido a pérdidas de sangre oculta o microscópica Hipoalbuminemia Hallazgos endoscópicos/histológicos de colitis severa o enteropatía
Piel	Dermatitis exudativa o atópica severa con hipoalbuminemia o falla para crecer o anemia por deficiencia de hierro
Tracto respiratorio (no relacionado con infección)	Laringoedema agudo o bronquial Obstrucción con dificultad respiratoria
Sistémicas	Anafilaxis

los niños con esofagitis presentan APLEdeV^{17,24,25}, Vandendyck, reporta una prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) diagnosticada por pHmetría, en el 50% de los niños con APLE deV¹⁶ versus el 10% de niños sanos²⁶; Nielsen et. al, igualmente encuentran asociación entre ERGE e hipersensibilidad a la LEdeV²⁷, y Velasco et al. no encuentran asociación entre los parámetros de la phmetría y síntomas digestivos y/o respiratorios en niños con ERGE²⁸, como tampoco síntomas otorrinolaringológicos y esofagitis²⁹. Al día de hoy, se considera un cuadro denominado esofagitis eosinofílica, con síntomas dependientes de la edad muy similares a los niños con ERGE, con una apariencia endoscópica distintiva y un cuadro histológico con una extensa infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica (figura 1)^{30,31}. En ciertos casos de estreñimiento, el clínico debe considerar la posibilidad de alergia como mecanismo causal y si es posible tratar de evitar el o los antígenos del cual se sospecha³². Entre las manifestaciones más frecuentes de la APLEdeV están la urticaria aguda y el angioedema, presentes en un 50 a 60% de los casos¹⁸. El eczema de la dermatitis atópica, por lo general se inicia en la infancia, caracterizándose por una distribución típica, con prurito intenso de manera crónica^{17,21}. Los niños con APLEdeV,

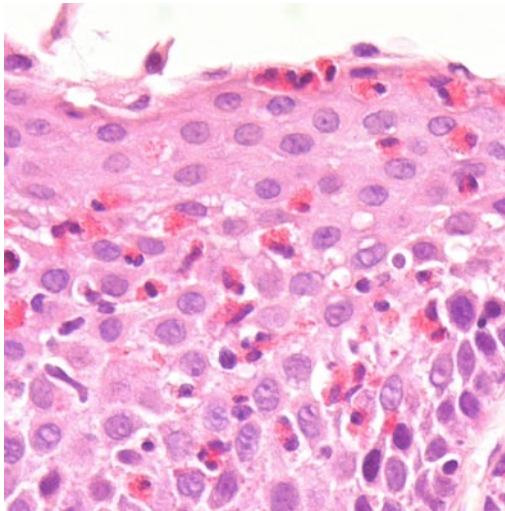


Figura 1. Mayor aumento, coloración Hematoxilina/Eosina: mucosa escamosa superficial del esófago, con predominantes eosinófilos intraepiteliales con presencia de microabscesos superficiales

en menos del 1% consultan a un servicio de urgencias por choque anafiláctico (expresión cutánea, respiratoria, gastrointestinal y cardiovascular como hipotensión, colapso vascular y disritmias cardiacas)²⁰. El retardo en el crecimiento y desarrollo, se ha entendido como una consecuencia de los diagnósticos retardados, así como secundarios al rechazo al alimento, al síndrome de malabsorción intestinal, al vómito y a la diarrea persistente²⁰.

DIAGNÓSTICO

Niggemann et al. proponen un diagnóstico y manejo unificado e interdisciplinario entre el dermatólogo, el alergólogo y el gastroenterólogo pediatra (Tabla 3)³³. El diagnóstico de la APLEdeV, es dependiente de la severidad de las manifestaciones clínicas, del tiempo de evolución y de los factores de riesgo asociados. El estándar de oro al día de hoy, son las pruebas orales de reto doble ciego placebo controladas³⁴, cuya sensibilidad y especificidad son superiores al 95%; sin embargo, no permiten establecer el tipo de reacción alérgica asociada, además de ser costosas y dependientes de tiempo, deben ser realizadas en un

Tabla 3.
Diagnóstico y manejo unificado e interdisciplinario para alergia alimentaria

1. Historia clínica (síntomas en la piel, aparato gastrointestinal, y/o del sistema respiratorio)
2. Historia alimentaria (ablactación, actual, reacciones previas de intolerancia, dieta de eliminación)
3. Examen físico (peso, talla, piel, tórax, abdomen)
4. Pruebas para IgE (niveles específicos séricos de IgE, prueba de escarificación)
5. Dieta diagnóstica de eliminación (eliminación específica, dieta oligo-alérgica, dieta de eliminación materna)
6. Retos orales (abiertos versus doble ciego, retos placebo controlados)
7. Opcional: pruebas diagnósticas específicas (biopsia intestino delgado ante sospecha de enteropatías, prueba del parche atópico en eczema)
8. Dieta de eliminación específica terapéutica (bajo supervisión de suplementación dietética, energética y de micronutrientes)
9. Aprovechamientos experimentales (inducción oral específica, agentes inmunomoduladores, terapia anti-IgE)

medio intrahospitalario y no son recomendadas en todos los casos²⁰, por lo que se convierte en una alternativa importante, la prueba de supresión del alérgeno y su respuesta clínica³⁵. La historia clínica nos va a permitir conocer acerca de antecedentes familiares como atopia en padres o hermanos, así como acerca de la alimentación: inicio de fórmulas derivadas de la PLEdeV, frecuencia, cantidad, asociación con síntomas, eventos, y estado inmunológico.

Hay algunos exámenes de laboratorio que pueden ser complementarios y se relacionan con reacciones de hipersensibilidad: pueden ser pruebas mediadas por anticuerpos específicos como la IgE (pruebas cutáneas y RAST) que sirven para identificar el agente responsable, y pruebas no mediados por anticuerpos.

Pruebas cutáneas. En la epidermis y dermis es introducida una mínima cantidad de alérgeno como extractos glicerinados, que por lo general se encuentran a una concentración de 1:10 o 1:20; y esbozan, la aplicación práctica de las reacciones de hipersensibilidad tipo I y tipo IV de Gell y Coombs. Tienen una sensibilidad del 69% y una especificidad del 91% con un diámetro cutáneo superior a 3 mm, con valor predictivo negativo (VPN) mayor a la exactitud predictiva positiva (VPP), siendo de aplicación segura, pero en algunos casos se han reportado reacciones en piel o por inhalación³⁵. La prueba cutánea más utilizada es la prueba de escarificación (“*skin prick test*”), con un VPN superior al 95% y un VPP inferior al 50%, sirve para descartar reacciones de anticuerpos específicos, y para el diagnóstico etiológico de asma, rinitis, y alergia a los alimentos³⁶.

RAST (Radioalergosorbent tests). Tiene una especificidad entre el 88 y 90%, una sensibilidad del 58% y un VPP entre el 90 y 95%. Fue introducida por primera vez en el año 1974 para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata frente a alérgenos de alimentos como IgE específica, es una prueba de ensayo *in vitro* y similar al ELISA, e identifica anticuerpos específicos contra las PLEdeV como la alfa lactoalbúmina, la betalactoglobulina y la

caseína alfa s1, alfa s2 y beta, con valores de corte estandarizados superiores a 25 KUA/litro, incluso en pacientes que toman antihistamínicos³⁷.

Pruebas no mediadas por IgE. Pueden ser invasivas con endoscopia digestiva para la toma de biopsias e interpretación histológica y no invasivas como la prueba del parche atópico, de la función celular, de las precipitinas, de la permeabilidad intestinal, de los eosinófilos y del FNT-alfa, entre otras.

Histología: La panendoscopia alta diagnóstica que puede macroscópicamente identificar esofagitis difusa^{37,38} (figura 2) y tomar biopsias para el análisis histológico³⁹ y la rectosigmoidoscopia⁴⁰/biopsia transrectal con pistola de succión, son los métodos de mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de APLEdeV, y excepcionalmente exámenes más sofisticados dentro del estudio del sangrado oculto desconocido como la cápsula endoscópica⁴¹. A nivel de intestino delgado el patólogo debe reportar más de 60 eosinófilos en 6 campos de alto poder y/o más de 15 a 20 eosinófilos por campo con más del 25% de infiltrado inflamatorio y presencia de eosinófilos intraepiteliales más abscesos eosinofílicos en las criptas. En el colon se debe encontrar macroscópicamente eritema focal, mucosa friable, hiperplasia folicular linfoide (75% de los casos) y vasculitis alérgica³⁸ (figura 3) y a nivel microscópico, infiltrado local de eosinófilos en todos los compartimentos^{41,42}.

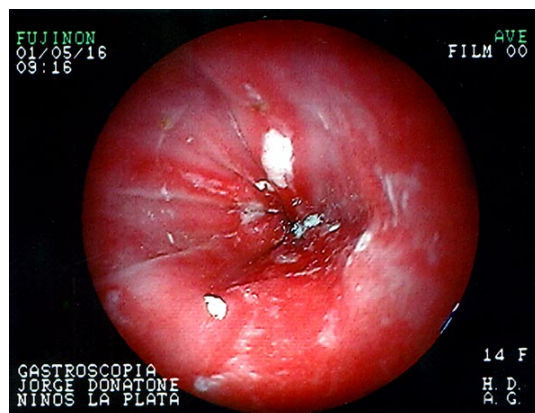


Figura 2. Esofagitis difusa a la panendoscopia alta diagnóstica

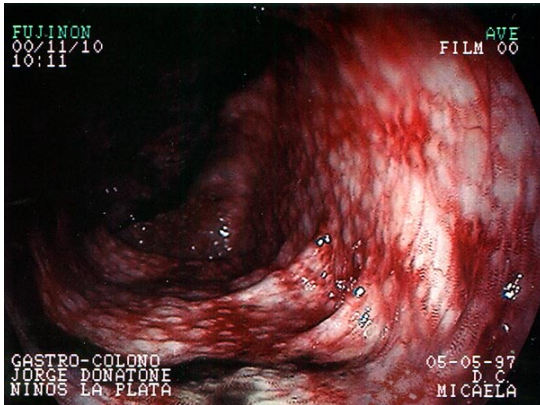


Figura 3. Vasculitis alérgica a la rectosigmoidoscopia

Prueba del parche Atópico (*Atopy Patch Test*):

Tiene una sensibilidad del 76%, una especificidad entre el 93 y 95% y un valor predictivo del 88%. Está diseñada para detectar reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV, e indicada para el diagnóstico de dermatitis atópica, APLEdeV y alergia a otros alérgenos⁴⁴. Su especificidad se incrementa en conjunto con pruebas mediadas por la IgE y se reporta un menor número de riesgo de reacciones anafilácticas³⁵.

Prueba de las precipitinas y anticuerpos aglutinantes: No indica necesariamente sensibilización, pues su medición está determinada por la IgG, y puede ser negativa en casos de hipersensibilidad primaria.

Prueba de la función celular: Es relevante ante la presencia de manifestaciones gastrointestinales retardadas. Entre ellas están, la prueba *in vitro* de transformación y estimulación de linfoblastos, y la prueba de inhibición de la migración de leucocitos. Están en relación directa con el estado de activación de niños con APLEdeV persistente y aumento de IL-3 e IL-4, así como en niños tolerantes con IL-10, IFN-gamma y expresión CD25⁴⁴.

Prueba de la permeabilidad intestinal: Evalúa la integridad del epitelio intestinal. Es una prueba más sensible al ser comparada con la interpretación histológica por toma de biopsias endoscópicas, en la determinación de anomalías patológicas mínimas de la mucosa intestinal. Puede ser realizada en las diferentes etapas de estudio de un niño con

sospecha alérgica, a saber: previo a cualquier biopsia intestinal, luego de dietas de eliminación, durante la monitorización hacia los valores normales, durante las pruebas de reto, para detectar anomalías de la permeabilidad intestinal y luego del daño a la mucosa ocasionado por la ingesta de alimentos agresores. En niños con APLEdeV con una alimentación normal, el cociente lactulosa/manitol está aumentado en relación con las anomalías intestinales de la mucosa, que pueden ir desde una mínima inflamación hasta grados variables de atrofia de las vellosidades.

Pruebas de los eosinófilos, de la alfa 1-antitripsina y del FNT-alfa:

Algunos estudios reportan que estas pruebas pueden estar alteradas en niños con APLEdeV y dermatitis atópica: hay incremento del TNF-alfa, proteína catiónica eosinofílica, y de alfa-1 antitripsina en heces; se interpreta que la concentración elevada de proteína eosinofílica catiónica en las heces, se asocia con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, y la liberación de FNT-alfa con reacciones de tipo retardado⁴⁵.

TRATAMIENTO

Relación médico-paciente-padres. Atendiendo a las normas de calidad de atención del niño con alergia alimentaria, Hu et al. identificaron unas inquietudes mínimas requeridas en los padres de estos niños que deben ser resueltas y que se describen en la tabla 4³⁶.

Dieta de eliminación en la madre lactante. La madre que se encuentre lactando a su hijo debe realizar una dieta de eliminación de los alimentos reconocidos como alérgicos, así como de LEdeV y sus derivados lácteos como yogurt, kumis, queso, mantequilla, y carne bovina, entre otros⁴⁶. Esto se ve sustentado porque se ha detectado en la leche materna bectalactoglobulina de la LEdeV hasta en el 95% de madres lactantes; incluso se ha reportado sensibilización a otras proteínas de alimentos en lactantes con leche materna exclusiva, esto por un mecanismo poco claro, así como por proteínas inhaladas y contaminación por la manipulación de los alimentos^{43,47}.

Tabla 4.
Informaciones requeridas por los padres de niños con alergia alimentaria

¿Qué es anafilaxis? ¿Qué no es anafilaxis?
 Reconocimiento de los síntomas de reacción alérgica, registro de eventos
 ¿Cómo ocurren las exposiciones accidentales? ¿Cómo manejar las situaciones de riesgo?
 ¿Cómo alimentar al niño, más que lo que hay que evitar? Mantenimiento de la nutrición
 ¿Cómo evitar alérgenos comunes?: etiquetas, compras, preparación, eventos sociales, comidas fuera de casa y en viajes. ¿Dónde encontrar productos libres de alérgenos?
 ¿Cuándo y cómo dar el inhalador?. Revisión de técnicas en cada visita
 ¿Cómo educar a otros familiares, a otros cuidadores y a los adultos que pueden ofrecerle comida al niño?
 Riesgos y ventajas de las pruebas cutáneas y retos orales. Interpretación de resultados
 ¿Cuándo se requieren controles y porqué?
 ¿Dónde conseguir más información? Por ejemplo; sesiones guiadas de educación, organizaciones, cómo ponerse en contacto con la clínica
 ¿Cómo educar al niño?
 Información importante sobre alergias, su relación con el asma, el eczema y la alergia alimentaria, historia natural de la alergia alimentaria

Leche materna. Debe ser indicada exclusiva, al menos durante los primeros seis meses de vida, sobre todo cuando se han identificado en la familia antecedentes atópicos en la primera línea de consanguinidad^{10,11,14,20,48} o marcadores de alto riesgo para alergia como niveles elevados de IgE en el cordón umbilical y suero¹⁰. Se sustenta esta decisión ya que los niveles de IgA del calostro y de la leche materna madura evitan el ingreso de antígenos a la superficie intestinal⁴⁹. Al lactante que se alimenta exclusivamente con leche materna, a quien se le realiza dieta de eliminación en la madre y no responde clínicamente luego de un tiempo prudente, se le retira la leche materna y se le ofrece una fórmula extensamente hidrolizada y/o una fórmula elemental^{5,6,49,50}.

Ablactación. El destete debe plantearse por encima del sexto mes de vida. Ciertos alimentos reconocidos como potencialmente alergénicos deben evitarse: las frutas cítricas como naranja, mandarina, limón,

toronja, fresa, y frambuesa, y la LEdeV y los derivados lácteos, deben ofrecerse solo hasta luego de los 18 meses de edad; el huevo debe indicarse hasta luego de los 2 años de edad y el pescado posterior a los 3 años de edad^{21,48,50}.

Fórmulas infantiles especiales. Las fórmulas infantiles especiales (FIE) con proteína de origen vegetal como la soya no están indicadas, ya que se ha encontrado reacción cruzada hasta en un 70% de niños con APLEdeV⁵¹. Estaría indicada en niños mayores de 6 meses, con IgE elevada, con síntomas respiratorios y ausencia de síntomas digestivos, eventualidad casi nula, debido a que hay que recordar que durante el primer mes de vida más del 90% de los lactantes presentan síntomas gastrointestinales^{49,51}. Las FIE indicadas serían las que son desnaturalizadas por calor o por degradación mediante proteasas gastrointestinales, y esto por tratamiento de las proteínas de los alimentos o glicoproteínas (PM entre 10 y 60 kDa) con el objetivo de disminuir su alergenicidad, y esto por medio térmico^{43,50}, hidrólisis enzimática⁵⁰ o combinación de hidrólisis, manejo térmico y/o ultrafiltración (Tabla 5). Estas FIE son toleradas en cerca del 90% de los casos, y síntomas como dolor abdominal tipo cólico mejoran entre la primera y segunda semana de ser usadas²¹. Algunas de estas FIE con péptidos residuales pueden provocar reacciones adversas⁵². El estándar ideal de no alergenicidad, lo poseen las FIE con aminoácidos libres o fórmulas elementales, que están indicadas

Tabla 5.
Características de las Fórmulas infantiles especiales

Tratamiento térmico

A 75°C por 15 segundos (pasteurización), no reduce la alergenicidad
 A 121°C durante 20 minutos, destruye la alergenicidad de la betalactoglobulina y algunas inmunoglobulinas
 La alfa lacto-albúmina se renaturaliza con el enfriamiento
 No afecta a la caseína

Hidrólisis enzimática

Por medio de enzimas proteolíticas (tripsina, quimotripsina y pepsina)
 Convierten los polipéptidos a poco inmunogénicos, a pesos moleculares menores a 1500 kDa
 Pueden ser extensamente hidrolizados (85-94% con PM <1500 kDa) o parcialmente hidrolizados (50% con PM <1500 kDa)

en aquellos niños que no responden a las FIE hidrolizadas o semielementales^{51,52}.

Medicamentos. Debido a la asociación entre APLEdeV y ERGE en un 40 a 60%, está indicado el uso de procinéticos, antagonistas de la histamina e inhibidores de la bomba de protones^{14,53}. Excepcionalmente se requieren medicamentos como antihistamínicos, ketotifeno, cromoglicato disódico, inhibidores de leucotrienos o corticoides, y deben ser reservados a las reacciones inmediatas de hipersensibilidad, y en algunas ocasiones algunos de ellos pueden ser utilizados en el manejo de niños con hiperplasia linfoidea que no responde al manejo dietario⁵³.

PRONÓSTICO

En general, el pronóstico de los niños con APLEdeV es muy bueno, sobre todo si hay un oportuno diagnóstico y adecuado manejo. La reacción a diferentes epítopes alérgicos diferencian a los niños que pierden la reactividad a la LEdeV¹⁶. Aproximadamente el 80% de los niños con APLEdeV tolera las PLEdeV luego de por lo menos un año de tratamiento, y el 20% restante, requiere entre 15 y 36 meses de manejo⁵⁰. El futuro de la APLEdeV se resume en la tabla 6⁵⁴.

Tabla 6.
Futuro de la APLEdeV

<p>Péptidos tolerogénicos Epítopes recombinantes Vacunas anti IgE y DNA Modificaciones genéticas o químicas de las estructuras antigénicas de los alimentos anti-IL-5 humanizada Mesilato de imatinib (inhibidor de tirosin cinasa) Antagonistas de CCR3 Inhibidores de IL-4/IL-13 anti IL-5 (mepolizumab) Probióticos</p>	<p></p>
--	---------

Referencias

- Vanto T, Sinikka. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144:218-222
- Kleinman RE. Food Sensitivity. In: American Academy of Pediatrics, editors. *Pediatric Nutrition Handbook*. Fifth edition. Library of Congress: USA 2004: 593-607
- Guandalini S. Cow's milk allergy. In: Guandalini S. *Essential pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. Mcgraw Hill 2005: 175-192
- Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 221-229
- Machteld M, Tiemessen MS. Cow's milk-specific T cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: Key role for IL-10 *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 932-939
- Murch S. Food allergies. In: Guandalini S, editor. *Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition*. Taylor & Francis: London 2004: 319-346
- Sánchez MP. Alergia a la proteína de leche de vaca. En: Velasco CA, editor. *Temas sobre Gastrohepatología y Nutrición Pediátrica*. Gastrohnap Ltda. Editorial: Cali 2008: 115-130
- Sabrá A. Diagnóstico clínico de alergia alimentaria. En: Velasco CA, editor. *Revisiones de temas sobre Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Gastrohnap Ltda. Editorial: Cali 2008: 23-28
- Barboza F. Aspectos clínicos de la alergia alimentaria. En: Velasco CA, editor. *Revisiones de temas sobre Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Gastrohnap Ltda. Editorial: Cali 2008: 19-22
- Seidman EG, Singer S. Alergia alimentar e gastroenteropatía eosinofílica. En: Targa C, De Carvalho E, Rodrigues L, editores. *Gastroenterología e Hepatología em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento*. Medsi: Rio de Janeiro 2003: 153-160
- Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S87- S94
- Host A, Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990; 45: 587-596
- Sánchez MP, Cervantes R, Bacarreza D, Montijo E, Zárate F, Mata N, et al. Actualidades en alergia a la proteína de leche de vaca. *Revista de Enfermedades infecciosas en Pediatría* 2007; 21: 51-59
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-984
- Ruiter B. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 303-310
- Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 3): S81-S83
- Huang J, Walker WA. Food allergic enteropathy. In: Huang

- J, Walker WA, editors. Review of pediatric gastroenterology disease and nutrition. BC Decker Inc: Hamilton 2005: 145-146
18. Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S251-S257
 19. Magazzú G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (Suppl): 65-68
 20. Sami B. Clinical expressions of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (Suppl 3): 41-44
 21. Lio PA. Atopic dermatitis and food allergies: true, true and related? *Arch Dis Child* 2007; 92: ep56-ep60
 22. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koltzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007; 92: 902 - 908
 23. Pabón MM, Ulloa C, Quintero OJ, Olmos CE. Alergia a la proteína de la leche de vaca en lactantes: manifestaciones gastrointestinales. En: Vera JF, Suárez MA, Briceño GD, editores. *Guías de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Basadas en la Evidencia*. Editorial Distribuna: Bogotá 2006: 395-406
 24. Heine R, Donald JS, Cameron F, Chung Ch, Hill D, Catto-Smith AG. Esophagitis in distressed infants: Poor diagnostic agreement between esophageal pH monitoring and histopathological findings. *J Pediatr* 2002; 140: 14-19
 25. Gold BD, Co J, Colletti RB. What outcome measures are needed to assess gastroesophageal reflux disease in children? What study design is appropriate? What new knowledge is needed? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: S72-S75
 26. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 834-840
 27. Nielsen RG, Bindsvlev C, Kruse S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 383-391
 28. Velasco CA, Valencia AG, Sánchez MP. Asociación entre síntomas digestivos y/o respiratorios y parámetros de la pHmetría intraesofágica ambulatoria de 24 horas en niños. *Rev Colombia Médica* 2006; 38: 14-18
 29. Velasco CA, Pérez ML, Sánchez MP. pHmeter in children with gastroesophageal reflux disease and otolaryngology symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: E17 (Abstract)
 30. Hu W, Grbich C, Kemp A. Parental food allergy information needs: a qualitative study. *Arch Dis Child* 2007; 92: 771-775
 31. Cleghorn G. Esofagitis eosinofílica. En: Velasco CA, Rodríguez J, editores. *Tópicos pediátricos en gastroenterología, hepatología y nutrición*. Gastrohup Ltda. Editorial: Cali 2008: 49-58
 32. Belkind J. Alergia y estreñimiento. *Rev Gastrohup* 2006; 8 (Supl 1): 18-22
 33. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399-404
 34. Canani RB, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. The diagnosis of food allergy in children. *Curr Op Pediatr* 2008, 20: 584-589
 35. Verstege A. The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1220-1226
 36. García-Ara C. Cow's milk specific immunoglobulin IgE levels as predictors of clinical reactivity in the follow up of cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 866-870
 37. Donatone JO. Imágenes en endoscopia digestiva. Velasco CA, editor. *Enfermedades digestivas en niños*. Segunda edición. Programa Editorial Universidad del Valle: Cali 2006: 639-648
 38. Gershman G, Ament M. Diagnostic upper endoscopy technique. In: Gershman G, Ament M, editors. *Practical pediatric gastrointestinal endoscopy*. Blackwell Publishing: Oxford 2007: 60-101
 39. Gershman G, Ament M. Pediatric colonoscopy. In: Gershman G, Ament M, editors. *Practical pediatric gastrointestinal endoscopy*. Blackwell Publishing: Oxford 2007: 132-170
 40. Seidman EG, Guilhen AM, Dirks MH. Wireless capsule endoscopy. In: Winter HS, Murphy MS, Mougnot JF, Cadranet S, editors. *Pediatric gastrointestinal endoscopy*. Textbook and atlas. BC Decker Inc: Hamilton 2006: 97-102
 41. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 16-22
 42. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118: 923-929
 43. Soury D, Barratt G, Ah-Leung S, Legrand P, Chacun H, Ponchel G. Skin localization of cow's milk proteins delivered by a new ready to use atopy patch test. *Pharmaceutical Research* 2005; 22: 1530-1536
 44. Ruitter B. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 303-310
 45. Shreffler W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 226-233

46. Garcia-Careaga M, Kerner JÁ. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 526-535
47. Assa'ad A, Sutton S. Allergy and immunological disorders in children. In: Ekvall SW, Ekvall VK, editors. *Pediatric nutrition in chronic diseases and developmental disorders. Prevention, assessment, and treatment. Second edition.* Oxford University Press: Oxford 2005: 208-214
48. Jarvinen KM. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 2000; 48: 457-462
49. Román E, Cilleruelo ML. Modificaciones de las formulas infantiles para lactantes: preparados especiales. *Rev Gastrohnp* 2007; 9 (Supl 1): 21-27
50. Kuipers EJ, Meuwissen SGM. The efficacy and safety of long-term omeprazole treatment for gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 795-798
51. Ramírez JA, García M. Fórmulas a base de proteínas hidrolizadas. En: *Manual de Fórmulas Lácteas, sustitutos y complementos nutricionales usados en pediatría. Tercera edición* 2007: 1-94
52. Bishop J, Furman M, Thomson M. Omeprazole for gastroesophageal reflux disease in the first 2 years of life: A dose-finding study with dual-channel pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 50-55
53. García CA, Fangundes U. Alergia a alimentos. En: Velasco CA, editor. *Enfermedades digestivas en niños. Segunda edición.* Programa Editorial Universidad del Valle: Cali 2006: 469-474
54. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R. Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy.[see comment]. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 131-136