

Métodos diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca. Revisión cualitativa de la literatura

José Francisco Cadena-León,* Roberto Cervantes-Bustamante, Erica Montijo-Barrios,*
 Víctor Hernández-Bautista,*** Flora Zárate-Mondragón,* Sergio Díaz-Madero,*
 Jaime A Ramírez-Mayans******

RESUMEN

Aproximadamente 5 a 15% de lactantes menores de 24 meses presentan algún tipo de reacción de hipersensibilidad inmunológica contra las fórmulas derivadas de la leche de vaca; sin embargo, sólo 2 a 3% se comprueban por pruebas diagnósticas mediados por anticuerpos IgE. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo celular participan en la alergia a la proteína de la leche de vaca, sin embargo el mecanismo exacto aún sigue sin describirse en su totalidad. Actualmente las pruebas de supresión-reto son el estándar de oro para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca con una sensibilidad y especificidad de 95%. **Objetivo:** Valorar la sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivos y negativos de las pruebas diagnósticas para alergia a la proteína de la leche de vaca en lactantes menores de 36 meses de edad. **Métodos:** Revisión de ensayos clínicos aleatorizados, descriptivos y de revisión acerca de los métodos de diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca en un periodo comprendido de 1996-2006. Se llevó a cabo la evaluación de la calidad de las publicaciones usando la escala de Jadad y la escala de Jovell.

Resultados: Las pruebas cutáneas con una pápula de diámetro > 3 mm, tienen una sensibilidad de 43 a 72% y una especificidad 62 a 91%. Las pruebas de RAST con niveles plasmáticos de 5KUL una sensibilidad de 49 a 88% y especificidad 58 a 90%. La prueba de parche atópico mostró una sensibilidad 44.8 a 76% y una especificidad 93.8%. Cuando se usa en combinación con pruebas cutáneas presenta una sensibilidad 100% y una especificidad de 50%, con un valor predictivo negativo de 100% y valor predictivo positivo de 76%. Los estudios de proliferación de linfocitos no presentaron un valor diagnóstico significativo. El uso combinado de FNT alfa e interleucinas: IL-4, IL-5 e IL-13 puede ayudar a determinar los mecanismos inmunológicos de alergia/hipersensibilidad. Se ha demostrado tolerancia a la proteína de la leche de vaca en edades de 12 meses 45 a 50%, de un 60 a 75% a los 24 meses y de 85 a 90% a los 36 meses. **Conclusiones:** No es posible realizar un diagnóstico de certeza a APLV con las diferentes pruebas. La presencia de atopía, dermatitis atópica, edad de aplicación de la prueba, y modificaciones dietéticas pueden alterar los resultados. No encontramos estudios realizados en México o Latinoamérica, son necesarios estudios aleatorizados controlados en nuestra población. La prueba de supresión-reto sigue siendo el estándar de oro para diagnóstico.

Palabras clave: Alergia a la proteína de la leche de vaca, alergia alimentaria en pediatría, hipersensibilidad a la proteína de la leche de vaca.

* Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría (INP).

** Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición, INP.

*** Jefe del Servicio de Inmunología Clínica, INP.

**** Director Médico INP.

ABSTRACT

Approximately 5 to 15% of infants present an adverse reaction to formulas containing cow's-milk protein, but only 2 -3% can be diagnosed by IgE-mediated response tests. T cell mediated hypersensitivity reactions against cow's-milk protein have been described, although the precise mechanisms have not been completely eluded. The double-blind, placebo-controlled cow's milk protein challenge test is still considered the gold standard for the diagnosis. **Aim:** To value the diagnostic sensitivity, specificity and predictive value of the different tests for cow's milk protein allergy/hypersensitivity in children up 36 months of age. **Methods:** A qualitative review of randomized controlled trials, retrospective studies, cohorts and reviews was performed. We searched articles published between 1996 to 2006 that evaluated the diagnostic value of cow's milk protein allergy in infants (age < 2 years) using MEDLINE, PubMed, EMBASE, DARE, Bandolier, OVID, Science-Direct, EBSCO, LILACS , ARTEMISA and IMBIOMED. The Jovell scale was used to assess the quality of the publications. **Results:** IgE-mediated reaction tests: skin and prick tests have a sensitivity of 43-72% and a specificity of 62-91% when the reaction is > 3 mm. RAST > 5KU/L has a sensitivity of 49-88% and a specificity of 58-90%. The patch test (cell mediated) has a sensitivity of 44.8% and a specificity of 93.8%. Lymphocyte proliferation tests have no value. TNF alfa, IL-4, IL-5 and IL-13 might have a role to determine the underlying mechanisms involved in the allergic/hypersensitivity reaction. **Conclusions:** There is no single diagnostic test for cow's milk protein allergy/hypersensitivity. The double-blind, placebo-controlled cow's milk protein challenge test is still considered the gold standard.

Key words: Cow's milk allergy, food allergy in children, cow's milk hypersensitivity.

INTRODUCCIÓN

La alergia a la proteína de la leche de vaca se define como una reacción de hipersensibilidad inmunológica mediada por anticuerpos IgE a las proteínas de la leche de vaca: beta-lactoglobulina, alfa-lactoalbúmina o caseína. Se ha descrito la participación de otras reacciones de hipersensibilidad principalmente tipo III y IV, sin embargo el mecanismo exacto sigue sin describirse en su totalidad.^{1-3,5}

En el mundo, un 5 a 15% de los lactantes menores de 2 años presentan algún tipo de reacción de hipersensibilidad contra las fórmulas derivadas de la leche de vaca; sólo 2 a 3% se pueden comprobar por pruebas mediados por anticuerpos IgE.^{3,4}

El uso de pruebas complementarias en paralelo o en serie tiene el objetivo de aumentar la probabilidad diagnóstica en los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos inmunológicos mediados por anticuerpos IgE representan el 60% de los desórdenes alérgicos relacionados con la proteína de la leche de vaca, sin embargo se ha descrito una importante participación de las demás reacciones de hipersensibilidad (*Cuadro I*).⁶

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD GELL Y COOMBS**Tipo I hipersensibilidad inmediata mediada por IgE o anafiláctica**

La interacción antígeno-anticuerpo en la superficie de los mastocitos y basófilos previamente sensibilizados provoca liberación de mediadores inflamatorios, como la histamina y factores granulocíticos quimiotácticos. Estas reacciones inmediatas son las mejor estudiadas, se generan en menos de 2 horas después de la ingesta de la proteína o alergeno. Los síntomas están relacionados con el órgano o sistema donde se ubican las células plasmáticas: vómito, diarrea, dolor abdominal, rinitis, broncoespasmo, urticaria, angioedema, hipotensión, síncope y anafilaxia.

Tipo II reacción citotóxica.

Los anticuerpos circulantes IgG e IgM y ocasionalmente IgA isotipo, se unen a los alergenos, que como consecuencia activan la cascada del complemento con la consecuente destrucción de la célula a la cual está unida el antígeno. Este tipo de reacción es responsable de casos raros de trombocitopenia inducida por la proteína de la leche de vaca.

Tipo III complejos inmunes. Reacción tipo Arthus

Requiere la formación de complejos antígeno-anticuerpo específicos (IgM, IgG, IgA e IgE) y el complemento. El impacto de estos complejos en vasos de pequeño calibre, inicia un proceso inflamatorio (vasculitis), el cual dependiendo del grado y extensión de la lesión, determina las manifestaciones clínicas. Frequentemente asociado a sangrados gastrointestinales inducidos por proteína de la leche de vaca, enfermedades pulmonares crónicas (síndrome de Heiner) en casos más raros, artritis, vasculitis cutánea.

Tipo IV reacción retardada mediada por células.

Los alergenos contactan directamente a los linfocitos T, activando la liberación de citocinas e iniciando una cascada alérgica. También es una reacción retardada, la cual inicia 36-72 horas después del contacto con el alergeno. Es la más rara y difícil de documentar, puede presentarse con las reacciones tipo III en el síndrome de Heiner y algunos pacientes con gastroenteropatías.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de los síntomas coincide con la introducción temprana, frecuente o inadecuada, de fórmulas derivadas de la leche de vaca, excepcionalmente con leche materna asociado a consumo de lácteos por la madre durante la lactancia. Los síntomas se presentan desde la primera semana del inicio de la fórmula en 85% de pacientes menores de 1 año de edad (*Cuadro I*).⁹⁻¹¹

La premurez, enfermedad hipoxica-isquémica, resecciones intestinales, desnutrición, diarrea toxicogénica, enterocolitis necrosante, deficiencia de IgA son factores de riesgo para la sensibilización a la proteína de la leche de vaca.¹²

De acuerdo al tiempo de inicio de los síntomas se clasifica en:

- I. *Inmediata*. Se presenta dentro de los primeros 30 minutos, con reacciones locales dérmicas: urticaria (rash, síndrome alérgico oral), angioedema fácil, anafilaxia, con elevación de IgE.
- II. *Mediata*. Se basa en una reacción no mediada por IgE, acompañada de síntomas gastrointestinales desarrollados unas horas posterior a la ingesta del alergeno.
- III. *Tardía*. Se desarrolla uno a 5 días posterior al consumo, con manifestaciones gastrointestinales, acompañado o no de síntomas respiratorios o cutáneos. La participación de la respuesta mediada por IgE es incierta.

La tolerancia a la alergia a la proteína de la leche de vaca se alcanza en 40 a 50% en el primer año de

la vida, 60-75% en los 24 meses y 85 a 90% en el tercer año de edad.⁴

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

Se presentan en 50-80% de los casos, en el primer año de vida, principalmente como reflujo gastroesofágico, llanto y/o irritabilidad, distensión abdominal, diarrea, cólicos, disquesia y sangrado de tubo digestivo (rectorragia y/o hematemesis) mediado principalmente por reacciones de hipersensibilidad tipo III y IV.¹¹

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La dermatitis atópica, la urticaria y el angioedema se presentan en 50 a 60% de los lactantes con APLV. Acompañado generalmente de síntomas gastrointestinales.^{8,12,13}

Cuadro I. Reacciones de hipersensibilidad y manifestaciones asociadas.

Hipersensibilidad	Manifestaciones clínicas
Mediada por IgE	
Cutánea	Urticaria Angioedema Rash morbiliforme Síndrome de alergia oral Reflujo gastroesofágico Cólicos/irritabilidad. Vómitos. Disquesia/estreñimiento Rinitis Broncoespasmo. Laringoespasmo Otitis media crónica Choque anafiláctico.
Gastrointestinal	
Respiratorio	
Generalizado	
Mediada IgE y células	
Cutánea	Dermatitis atópica Esofagitis eosinofílica. Gastroenteritis eosinofílica. Colitis alérgica Asma
Gastrointestinal	
Respiratorio	
Mediada por células	
Cutánea	Dermatitis atópica/contacto Dermatitis herpetiforme Enterocolitis inducida por proteínas de leche de vaca Proctocolitis inducida por proteínas de leche de vaca Síndromes de enteropatía inducida por proteínas de leche de vaca. Hemosiderosis pulmonar (síndrome de Heiner).
Gastrointestinal	
Respiratorio	

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

Las manifestaciones respiratorias se describen con una frecuencia 20 a 30% de lactantes con APLV. La rinoconjuntivitis es la manifestación más frecuente caracterizada por rinorrea, estornudos, congestión nasal y eritema conjuntival, asociada con otras manifestaciones gastrointestinales y/o cutáneas.

El síndrome de Heiner es una rara forma de hemosiderosis inducida por la ingesta de proteína de leche de vaca, con una reacción de hipersensibilidad tipo III, Arthus (complejos inmunes).^{8,12,13}

ANAFILAXIA

El choque anafiláctico se presenta en menos del 1% de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias, con expresión cutánea, respiratoria, gastrointestinal y cardiovascular: hipotensión, colapso vascular y disritmias cardíacas.^{12,13}

DETENCIÓN DE PESO Y TALLA

La falla al crecimiento es secundaria al rechazo de alimento, diarrea con síndrome de malabsorción de nutrientes, vómitos.¹⁴ También se ha relacionado la presencia de acidosis tubular renal en lactantes con APLV.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con una historia clínica completa, examen físico y la presencia de factores de riesgo: prematuridad, eventos de hipoxia-isquemia intestinal, atopia, inmunodeficiencias primarias y secundarias, infecciones/enterocolitis necrosante.

El cuadro clínico inicia con la introducción de fórmulas derivadas de leche de vaca generalmente durante la primera semana, siendo el tubo digestivo el órgano de choque inicial, en algunos casos la presencia de eccema y a largo plazo detención de crecimiento.

En el caso de la alergia a la proteína de la leche de vaca, el estándar de referencia son las pruebas de supresión-reto en estudios doble ciego-placebo controlados. La supresión consiste en la eliminación de la proteína o alergeno causante de los síntomas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas diagnósticas las podemos dividir según el tipo de reacción de hipersensibilidad inmunológica: *Mediados por anticuerpos específicos IgE y no mediados por anticuerpos IgE*.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MEDIADAS POR IgE.

- Pruebas cutáneas. (Skin Test).
- Radioallergosorbent Test (RAST).
 1. **Pruebas cutáneas (Skin/Prick Test).** Tienen una sensibilidad 69% y especificidad de 91% con la presencia de una pápula mayor de 3 mm. Los resultados en lactantes menores de 1 año son negativos debido a su inmadurez inmunológica y que no son mediadas por anticuerpos IgE. Además de ser útiles en el diagnóstico de alergias alimentarias específicas y relacionadas con atopia.¹⁷⁻²²
 2. **Radioallergosorbent Test (RAST).** Detección serológica de anticuerpos específicos IgE contra las proteínas de la leche de vaca: alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseína. ej: CAP-System FEIA. con valores de corte estandarizados > 2.5 KUA/L, se reportan con una sensibilidad 58% y especificidad 88-90%, con valores predictivos positivos 95%.²³⁻²⁸

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO MEDIADAS POR IgE

Los métodos diagnósticos los podemos dividir en no invasivos e invasivos:

Métodos no invasivos:

- Prueba de parche atópico.
- Pruebas de función celular.
- Precipitinas y anticuerpos aglutinantes.
- Eosinófilos y FNT.

Métodos invasivos.

- Endoscopia y toma de biopsias.

MÉTODOS NO INVASIVOS

1. **Prueba de parche atópico (Atopy Patch Test).** Mide reacciones de hipersensibilidad retardada o tipo IV, la lectura se realiza a las 48 y 96 horas, se refiere una especificidad 93-95% y sensibilidad de 76% con un valor predictivo positivo de 88%.^{20,29-33}

En la actualidad es el estudio que ha reportado mayor especificidad para el diagnóstico cuando se realiza en conjunto con pruebas mediadas por IgE. Con menor riesgo de reacciones anafilácticas.³¹ La prueba de parche en un estudio sólo pudo excluir las pruebas de reto en un 0.5-14%.

2. **Pruebas de función celular.** Han cobrado relevante importancia en las manifestaciones gastrointestinales retardadas y son para uso de investigación.

- Prueba *in vitro* de transformación de linfoblastos.
- Prueba de estimulación de linfoblastos.
- Prueba de inhibición de migración de leucocitos.

Se ha relacionado con un estado de activación persistente en pacientes con APLV un aumento de IL-4 e IL-3 y en pacientes tolerantes con IL-10 e IFN-gamma y expresión de CD25.³⁴⁻³⁷

3. Precipitinas y anticuerpos aglutinantes. Su medición es determinada por anticuerpos IgG, no indican necesariamente sensibilización, pueden estar ausentes en pacientes con hipersensibilidad primaria.

4. Eosinófilos, alfa 1-antitripsina y FNT-alfa. Una prueba de reto positiva a la proteína de la leche de vaca en lactantes con dermatitis atópica se ha asociado con aumento de TNF-alfa, y proteína catiónica eosinofílica, además de *alfa-1 antitripsina en heces*. Una elevada concentración de proteína eosinofílica catiónica en las heces se asoció con reacciones inmunológicas mediadas por IgE, mientras que la liberación de FNT-alfa se ha asociado con reacciones de tipo retardado.³⁸⁻⁴¹

MÉTODOS INVASIVOS.

La videopanendoscopia diagnóstica, acompañada de rectosigmoidoscopia, permite valorar las características de la mucosa esofágica, gástrica, duodenal y del recto y la toma de biopsias para el estudio histopatológico.

Los hallazgos histopatológicos incluyen: la presencia de > 60 eosinófilos por 6 campos de alto poder, más de 20 células por campo y más de 25% de infiltrado inflamatorio, eosinófilos intraepiteliales y abscesos eosinofílicos en criptas en el intestino delgado, que se pueden encontrar en 30-40% de los casos. A nivel del recto la presencia de eritema focal, mucosa friable, hiperplasia folicular linfoide, se han presentado hallazgos histológicos de infiltrados locales de eosinófilos en todos los compartimentos.⁴²

OBJETIVO

Valorar la sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivos y negativos de las pruebas diagnósticas para alergia a la proteína de la leche de vaca en lactantes menores de 36 meses de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo la búsqueda de la literatura con publicaciones en inglés y español, en MEDLINE, PubMed,

EMBASE, DARE, Bandolier, OVID, Science-Direct, EBSCO, LILACS, ARTEMISA e IMBIOMED de un periodo comprendido de 1996-2006. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados, cohorte y de revisión en pacientes menores de 36 meses sin diferencia de género, con diagnóstico de APLV con prueba de supresión-reto positiva comparadas con otras pruebas diagnósticas y pacientes con manifestaciones de APLV con pruebas diagnósticas positivas. A través de la búsqueda exhaustiva en las bases de datos antes mencionadas, se localizaron todos los artículos que hablaron sobre métodos diagnósticos de alergia a la proteína de la leche de vaca.

En forma arbitraria, los autores o asesores decidimos definir las diferentes variables: muestra, sensibilidad, especificidad, variables dependientes, independientes, especificidad y sensibilidad.

Se llevó a cabo la evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad, de acuerdo a lo adecuado de la asignación de la maniobra, así como utilizando los estatutos CONSORT. Se utilizó la Escala de Jovell para clasificación de estudios.

RESULTADOS

Pruebas mediadas por anticuerpos IgE (Cutáneas/RAST)

En los pacientes de 2 meses a 3 años con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca y pruebas de supresión-reto positivas sólo un 15 a 33% presentaron manifestaciones de tipo inmediato, y reacciones de hipersensibilidad mediados por anticuerpos específicos IgE positivas.

Vanto y cols. (1999) en una muestra con 301 pacientes menores de 1 año con presencia de dermatitis atópica encontraron una sensibilidad y especificidad utilizando RAST (0.7KUL) 58%/88%, Prick test (> 3 mm) 69%/88% prueba de parche 18%/87%. Con un valor predictivo positivo para RAST 70% y valor predictivo negativo 81%. Prick test con valor predictivo positivo 79% y valor predictivo negativo 85%, prueba de parche con valor predictivo positivo 40% y valor predictivo negativo 69%.

Majamaa y cols (1999) en un estudio prospectivo de 143 lactantes menores de 2 años encontraron la prueba de RAST con una sensibilidad y especificidad 26/94%, Prick test 14/98% y prueba de parche 44/71%. RAST con valor predictivo positivo y negativo 82/45%, Prick test 91/51% y la prueba de parche 63/52% respectivamente.

Niggemann y Reibel (2000) en otro estudio prospectivo con 75 niños y una edad media de 2.1 años (92%) presentaron eczema atópico, se realizaron pruebas de RAST, Prick test y prueba de parche con una

sensibilidad/especificidad RAST 86/29%, Prick test 83/70% prueba de parche 55/95%, con valores predictivos RAST VPP 62% y VPN 59%, Prick test VPP 79% y VPN 75% y prueba de parche VPP 93% VPN 60%.

Sporik y cols. (2000) en un estudio prospectivo utilizando las pruebas Dome-Hollister-Stier Spokane, WA, USA en 555 pacientes, refiere una sensibilidad de 88% y especificidad 100% con una pápula de 8 mm, sin embargo otros investigadores han encontrado una sensibilidad y especificidad similar con un diámetro mayor a 3 mm.

García-Ara y cols. (2001) en un estudio prospectivo con 170 lactantes menores de 1 año, 90 masculinos y 80 femeninos con una edad media de 4.8 meses utilizando el sistema CAP System FEIA describe una sensibilidad de 30% y especificidad 99% con valores de corte de 5KUL, con VPP de 95%, comparándolo con las pruebas cutáneas que presentaron una sensibilidad 72% y especificidad 62% (pápula > 3 mm) confirmando su utilidad para el diagnóstico.

En otro estudio García-Ara (2004) analizó los niveles específicos de anticuerpos IgE para separar a los pacientes tolerantes de los que presentaban alergia persistente a la proteína de la leche de vaca, en una muestra de 66 pacientes encontró que 68% se volvieron tolerantes con aumento de niveles de anticuerpos directamente proporcional con la edad, con valores de 1.5, 6 y 14 KU/L en edades de 13 a 18 meses presentando una especificidad de 90%.

Sampson y cols. (2001) realizaron un estudio prospectivo para determinar la utilidad de los anticuerpos IgE en 100 pacientes con una edad media de 3.8 años encontrando una especificidad de 94% y sensibilidad de 75%, respectivamente.

Fiocchi et al (2002) realizan un estudio prospectivo con 34 lactantes (media 2.2 años) con dermatitis atópica presentando una sensibilidad 90% y una especificidad 100% con 0% de falsos positivos y 10% de falsos negativos, presentando una serie altamente diagnóstica.

Verstege y cols. en un estudio prospectivo con 385 niños encontró un resultado positivo de 43% en pacientes con un diámetro mayor de 3 mm.

Las pruebas de determinación sérica de anticuerpos IgE (RAST), por CAP System FEIA fue el método más empleado. Utilizando valores de corte plasmáticos (2.5-5KUL) de anticuerpos IgE, encontramos una sensibilidad de 49% a 88% y una especificidad 58% a 90% dependiendo de los niveles séricos obtenidos, cuando se determinaron los valores de corte óptimos se obtuvo el mayor valor predictivo positivo de 95% con 5KUL.

PRUEBAS NO MEDIADAS POR IgE

La participación de la respuesta inmune celular ha cobrado vital importancia en el diagnóstico de alergia

a la proteína de la leche de vaca, debido a que se presentan en un 25 a 34% de pacientes con pruebas de reto positivas, con manifestaciones cutáneas y/o gastrointestinales.

Kalach y col. (2005) realizaron un estudio prospectivo en 49 lactantes de 34.3 ± 17 meses con dermatitis atópica 10% y manifestaciones gastrointestinales 40.8%, entre las dos pruebas del mercado: Dialler Test (APT ready-to-use) y Finn Chamber encontrando mayor sensibilidad en el APT 76% vs 44% con similar especificidad 93.8% ambos. Con VPP 95% vs 91.7% y VPN 71.4% vs 51.7%.

Cuando se realizó la prueba de parche cutáneo en pacientes con manifestaciones cutáneas, se mostró una especificidad de 95% para el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca, según un estudio de Niegemann y Reibel (2000) realizado doble ciego placebo controlado con 75 niños, con una sensibilidad de 55%.

Keskin et al (2005) con una muestra de 37 lactantes con una edad media de 11 meses, donde se realizaron pruebas complementarias: RAST, Prick test y prueba de parche, para el diagnóstico de APLV. El objetivo era valorar la utilidad de la prueba de parche en el diagnóstico de APLV.

Se encontró que el uso combinado de prueba de parche y pruebas cutáneas tuvieron una sensibilidad de 100% y valor predictivo negativo de 100%, con una especificidad de 50%, además de un valor predictivo positivo de 76%. El uso agregado de detección serológica de IgE no mejora dicho resultado.

Vanto y cols. (1999) con 301 pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con manifestaciones inmediatas (33%) y retardadas (25%) la prueba de parche no fue capaz de discriminar el tiempo de aparición entre ambas manifestaciones.

Los estudios de determinación de proliferación de linfocitos en un estudio de Hoffman y cols. (1997) demostraron no ser predictivos ni diagnósticos de la reactividad clínica en alergia a la proteína de la leche de vaca y el papel que juegan actualmente en el diagnóstico molecular de alergia a la proteína de la leche de vaca continúan siendo parte del abordaje en la investigación experimental y permanecen en estudio.

Acerca del papel que juegan las citocinas en la respuesta de alergia a la proteína de la leche de vaca encontramos un estudio de Tiemessen y col. (2004) donde se asoció con una respuesta celular específica de células T, con activación de IL-4, IL-3 y en pacientes que presentaron tolerancia se relacionó con presencia de IL-10, IFN gamma y mayor expresión de CD25, como también lo señala Ruiter y cols. en un estudio de investigación para epítopes de células T para alfa-1 caseína.

Dario et al (2003) en un estudio prospectivo con 41 pacientes con una edad de 1 mes a 7 años con sos-

pecha de APLV realizan la determinación de proliferación de linfocitos y secreción de FNT alfa, las cuales en combinación permiten identificar aquellos pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad inmediata de aquéllos con manifestaciones tardías.

La hiperplasia nodular linfoide se ha asociado a alergia a la proteína de la leche de vaca en un 30-40% de los casos, así como la determinación de eosinófilos mayores de 60 en 6 campos y más de 15-20 por campo de alto poder.

DISCUSIÓN

La capacidad diagnóstica de cada tipo de prueba fue determinada por los resultados de sensibilidad y especificidad, así como la elaboración de valores predictivos positivos y negativos. Sin embargo, éstos son dependientes de la prevalencia en cada población, el proceso de selección y las edades del diagnóstico, las cuales podrían ser factores limitantes de dichos estudios. La asociación con dermatitis atópica y las modificaciones previas de la dieta «supresión de proteína de leche de vaca» son factores que parecen aumentar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos en las pruebas diagnósticas mediadas por anticuerpos IgE.

Los grupos europeos en Finlandia, Alemania, Suecia, así como Turquía, Japón y Estados Unidos fueron las sedes donde se han realizado mayores estudios en poblaciones lactantes menores de 3 años, no encontramos estudios realizados en población latinoamericana.

Las pruebas diagnósticas mediadas por IgE (RAST/Prick test) mostraron una sensibilidad entre 60-75% con una especificidad 60-95% mayor en pacientes con eczema, lo cual es útil para descartar el fenómeno alérgico o de sensibilización. Además permite diferenciar a los pacientes tolerantes y persistentes, determinando valores de corte plasmáticos óptimos (5KUL) con VPP 95% (RAST) o tamaño de la pápula > 3 mm (Prick test).

La capacidad de determinar la probabilidad de los pacientes enfermos con pruebas positivas (VPP) se estimó en un 60-76% para las pruebas IgE dependientes.

La prueba de parche atópico mostró ser una herramienta útil en el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en pacientes con y sin manifestaciones atópicas cutáneas, sobre todo en conjunto con las pruebas cutáneas con una sensibilidad de 100% con una especificidad de 50%.

Quizás el uso combinado de las pruebas RAST, Prick test y ATP en pacientes menores de 1 año de edad permita elaborar un adecuado diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad, aumentando la prevalencia de la alergia a la proteína de la leche de

vaca y mejorando los valores predictivos positivos y negativos.

Queda establecida la necesidad de estudios aleatorizados controlados en la población latinoamericana, que compare la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas con el estándar de referencia que es la prueba de supresión.

CONCLUSIONES

El método diagnóstico de elección sigue siendo la prueba de supresión para pacientes con sospecha de alergia a la proteína de la leche de vaca.

Son necesarios estudios controlados aleatorizados en población latinoamericana, que comparan la capacidad diagnóstica de las diferentes pruebas complementarias.

El pronóstico es bueno en la mayoría de los pacientes, se estima una resolución de la sintomatología a los 12 meses de 45 a 50%, 60 a 75% a los 24 meses y de 85 a 90% a los 36 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lebrero EA, Fernández ML, Somoza AM. Alergia a alimentos en niños. *Allergol Inmunol Clin* 2001; 16 (Extraordinario Núm 2): 96-115.
- Plaza MAM. *Alergia a proteínas de leche de vaca*. Protocolos de España 2004.
- Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6) (Supplement 1): 33-37.
- Heine RG, Elsayed S, Hosking CS, Hill DJ. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2002; 2(3): 217-225.
- Sami LB. Is it milk allergy or lactose intolerance? *Immunol Allergy Clin North Am* 1996; 16(1).
- Madrazo de la Garza JA, Exiga GE. Práctica clínico quirúrgica. Alergia intestinal en pediatría. *Rev Med IMSS* 2004; 42(5): 506-517.
- Avila CL, Hidalgo CEM, del Río NBE, Sierra MJ. Alergia a la proteína de la leche de vaca. *Rev Alergia México* 2005; 52(5): 206-212.
- Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S540-7.
- Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6)(Suppl 3): S81-S83.
- Dupont C, Boissieu D. Formula feeding during cow's milk allergy. *Minerva Pediatr* 2003; 55(3): 209-216.
- Magazzù G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (Suppl): 65-68.
- Sami B. Clinical expressions of food allergy. *Ann allergy Asthma Immunol* 2003; 90(Suppl 3): 41-44.
- Sicherer SH. Determinants of systemic manifestations of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S251-7.
- Brown HM. The spectrum of milk intolerance syndromes. *J Nutrition Environ Medicine* 2002; 12(3): 153-175.
- Sicherer SH. Food allergy: When and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 226-234.
- Vanto T et al. The patch test, skin Prick test and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999; 54(8): 837-842.

17. Majamaa H et al. Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin Prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999; 54(4): 351-436.
18. Saarinen KM, Soumalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin Prick test and patch test and serum eosinophil cationic protein and cow's milk specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(3): 423-429.
19. Keskin O et al. Evaluation of the utility of the atopy patch testing, skin Prick testing and total and specific IgE assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2005; 94(5): 553-560.
20. Verstege A et al. The predictive value of the skin Prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9): 1220-1226.
21. Sporik RO, Hill DJ, Hosking CD. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1540-1546.
22. Sampson HA. Utility of food specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-896.
23. García-Ara C et al. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity cow's milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 185-190.
24. García-Ara C et al. 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(6): 866-870.
25. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Savilahti E, Arato A. Serum immunoglobulin E, IgA and IgG antibodies to different cow's milk proteins in children with cow's milk allergy: Association with prognosis and clinical manifestations. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4): 255-261.
26. Ahlstedt S, Holmquist I, Kober A, Perborn H. Accuracy of specific IgE antibody assays for diagnosis of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6)(Suppl 1): 21-25.
27. Jarvinen K et al. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2): 293-297.
28. Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. The atopy patch tests for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 2003; 142: 203-205.
29. Niggemann S, Reibel UW. The atopy match test (APT) a useful test for the diagnosis of food allergy in children with atop dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 281-285.
30. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 923-929.
31. Kalach N, Soulaine P, de Boissieu D, Dupont C. A pilot study of the usefulness and safety of a ready to use patch test (Dialler test) versus a Comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(6): 1321-1326.
32. 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(9): 1530-1536.
33. Hoffman K, Ho D, Sampson H. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(3): 360-366.
34. Jarvinen K, Suomalainen H. Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(4): 243-254.
35. Tiemessen M et al. 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(5): 932-939.
36. Ruiter B et al. Characterization of T cell epitopes in alpha s1-casein in cow's milk allergic atopic and non atopic children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(3): 303-310.
37. Bengtsson U et al. Eosinophil cationic protein and histamine after intestinal challenges in patients with cow's milk intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(2): 216-221.
38. Majamaa H, Aittoniemi J, Miettinen A. Increased concentration of fecal (alpha) 1-antitrypsin is associated with cow's milk allergy in infants with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(4): 590-592.
39. Hidvegi E, Cserhati E, Kereki E, Arato A. Higher serum eosinophil cationic protein levels in children with cow's milk allergy. *J Pediatr Nutr* 2001; 32(4): 475-479.
40. Shreffler W. Evaluation of basophil activation in food allergy: present and future applications. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2006; 6(3): 226-233.
41. Turunen S, Tuomo JK, Jorma K. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004; 145: 606-611.
42. Jadad AR et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.

Dirección para correspondencia:
Dr. José F. Cadena León.
Insurgentes Sur 3700-C
Col. Insurgentes-Cuicuilco
Delegación Coyoacán 04530
Tels: 10840900 ext. 1516.

XXXI Congreso Nacional de Pediatría



Acapulco 2010

Mayo 2, 3, 4 y 5

Sede: Centro Internacional Acapulco
Informes: www.congresosdepediatria.com