

Utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas para alergia a las proteínas de la leche de vaca y su asociación con acidosis tubular renal

Roberto Cervantes Bustamante*
Carlos A Zapata Castilleja*
Víctor Hernández Bautista**
Flora Zárate Mondragón*
Maira Sánchez Pérez*
Ericka Montijo Barrios*
José F Cadena León
Monserrat Cazares Méndez
Jaime A Ramírez Mayans*

*Servicio de Gastroenterología y Nutrición.
**Servicio de Inmunología, Instituto Nacional de Pediatría,
Secretaría de Salud.

Este artículo debe citarse como: Cervantes Bustamante R, Zapata Castilleja CA, Hernández Bautista V, Zárate Mondragón F, Sánchez Pérez M, Montijo Barrios E, Cadena León JF, Cazares Méndez M, Ramírez Mayans JA. Utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas para alergia a las proteínas de la leche de vaca y su asociación con acidosis tubular renal.

Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2011;24:144-149

www.nietoeditores.com.mx

RESUMEN

Antecedentes: la alergia a las proteínas de la leche de vaca es una alteración con alta prevalencia mundial, se estima que entre 1 y 12% de la población la padece. Su diagnóstico es clínico y existen pruebas diagnósticas con sensibilidad y especificidad variable.

Objetivo: conocer la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas ante la sospecha clínica de alergia a las proteínas de la leche de vaca en dos grupos de niños mexicanos.

Pacientes y método: estudio observacional, prospectivo y comparativo que incluyó a 73 niños con sospecha clínica de alergia a las proteínas de leche de vaca atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría, de marzo de 2008 a noviembre de 2009. Se dividieron en dos grupos con criterios de inclusión específicos: grupo 1, 37 lactantes con límites de edad de 1 y 6 meses, no ablactados. Grupo 2, 36 lactantes con límites de edad de 7 y 13 meses, ablactados, de uno y otro sexo, con prueba de hidrogeniones negativa. Se excluyeron los pacientes con desnutrición, seropositividad para VIH, con antecedentes de enfermedades metabólicas o daño neurológico. Los exámenes de laboratorio realizados fueron: cuantificación de IgE total, precipitininas a la leche de vaca, prueba de prick, pHmetría intraesofágica de 24 horas, endoscopia y rectosigmoidoscopia. Se administró una fórmula de hidrolizado extenso de proteínas del suero o dieta elemental.

Resultados: las manifestaciones clínicas en los grupos 1 y 2 fueron, respectivamente: digestivas, 97.2 vs 100%; renales (acidosis tubular renal), 32 vs 33%; dermatológicas, 29 vs 41.6%; respiratorias, 27 vs 57.7%. Los resultados de laboratorio en los grupos 1 y 2 fueron, respectivamente: IgE positiva, 8.1 vs 8%; prueba de prick, 37.8 vs 33%; histología compatible, 40.5 vs 33%. La pHmetría intraesofágica en los grupos 1 y 2 resultó positiva en 8.1 vs 16.6%, respectivamente. El tratamiento con hidrolizado extenso de proteínas del suero en los grupos 1 y 2 tuvo éxito en 72.9 vs 91.6%, respectivamente.

Conclusiones: el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca es clínico y se acompaña, posteriormente,

de los hallazgos histológicos en el recto. La frecuencia de acidosis tubular renal asociada con alergia a las proteínas de la leche de vaca es muy elevada (32-33%), mientras que el reflujo gastroesofágico patológico asociado a la alergia es bajo (8-16%).

Palabras clave: alergia a las proteínas de la leche de vaca, reflujo gastroesofágico, acidosis tubular renal.

ABSTRACT

Background: Allergy to proteins in cow's milk is a disorder with high prevalence worldwide, it is estimated that between 1 and 12% of the population suffers. The diagnosis is clinical and diagnostic tests are available with variable sensitivity and specificity.

Objective: To determine the utility of various diagnostic tests with clinical suspicion of allergy to proteins in cow's milk in two groups of Mexican children.

Patients and methods: Observational, prospective and comparative study which included 73 children with suspected allergy to cow's milk proteins treated at the Gastroenterology and Nutrition Service of the National Institute of Pediatrics, March 2008 to November 2009. They were divided into two groups with specific inclusion criteria: group 1, 37 infants with age limits of 1 and 6 months, not being weaned. Group 2, 36 infants with age limits of 7 and 13 months, weaned, of both sexes, with proof of negative hydrogen ions. We excluded patients with malnutrition, HIV seropositivity, history of metabolic diseases and neurological damage. Laboratory tests were performed: determination of total IgE, precipitins to cow's milk, prick test, 24-hour intraesophageal pH monitoring, endoscopy and sigmoidoscopy. Administered a comprehensive formula of hydrolyzed whey protein or elemental diet.

Results: The clinical manifestations in groups 1 and 2 were, respectively: gastrointestinal, 97.2 vs 100%, kidney (renal tubular acidosis), 32 vs 33% skin, 29 vs. 41.6%, respiratory 27 vs 57.7%. Laboratory results in groups 1 and 2 were, respectively: positive IgE, 8.1 vs 8%, prick test, 37.8 vs 33%, histology, 40.5 vs 33%. The intraesophageal pH monitoring in groups 1 and 2 was positive in 8.1 vs 16.6%, respectively. Extensive treatment with hydrolyzed whey protein in groups 1 and 2 was successful in 72.9 vs 91.6%, respectively.

Conclusions: The diagnosis of allergy to proteins in cow's milk is clinical and is supported by the histological findings in the rectum. The frequency of renal tubular acidosis associated with allergy to proteins in cow's milk is very high (32-33%), whereas gastroesophageal reflux disease associated with allergies is low (8-16%).

Key words: protein allergy cow's milk, gastroesophageal reflux, renal tubular acidosis

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es una alteración con muy alta prevalencia mundial, se estima que entre 1 y 12% de la población la padece.¹ La prevalencia en México se desconoce; sin embargo, es posible que entre 5 y 7% de la población la padezca.

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es la causa más común de alergia a alimentos en lactantes.^{2,3} Se define como una reacción inmunitaria a las proteínas de la leche de vaca, acompañada de signos y síntomas clínicos.^{4,5}

Las reacciones adversas a los alimentos pueden ser de dos tipos: la primera es la hipersensibilidad con respuesta inmunitaria mediada por IgE y representa de 10 a 25% de los casos. El segundo tipo de reacciones son las no mediadas por IgE, que son las más frecuentes y representan de 75 a 90% de los casos.^{1,6,7,8}

Las manifestaciones clínicas de esta alergia pueden ser gastrointestinales (50-90%),^{9,10,11} respiratorias (20-30%),^{9,10,12,13,14} dermatológicas (30-70%),^{9,11} neurológicas^{9,10,11} y sistémicas.^{11,12,13} Entre los métodos diagnósticos, la prueba de supresión del alergeno y la respuesta clínica favorable a ésta es suficiente para su confirmación. También existen pruebas complementarias que se dividen según la reacción de hipersensibilidad involucrada, las mediadas por IgE: medición de IgE total, pruebas cutá-

neas y prueba de radioalergoabsorción (RAST);¹⁵⁻²¹ y las no mediadas por IgE, como las biopsias esofágicas, gástricas, duodenales y rectales, prueba de parche, precipitinas a la leche de vaca, pruebas de función celular y de permeabilidad intestinal. Estas últimas pruebas no tienen elevada sensibilidad ni especificidad.²² Hasta el mayor alcance de nuestra revisión de la bibliografía mundial no existe referencia acerca de la asociación entre alergia a las proteínas de la leche y la acidosis tubular renal.

OBJETIVO

Conocer la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas ante la sospecha clínica de alergia a las proteínas de la leche de vaca en dos grupos de niños mexicanos y establecer la asociación entre alergia a las proteínas de la leche de vaca y la acidosis tubular renal y la asociación de esta alergia con el reflujo gastroesofágico patológico.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo y comparativo efectuado en 73 niños con sospecha clínica de alergia a las proteínas de la leche de vaca con evaluación clínica por tres gastroenterólogos pediatras del servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría de marzo de 2008 a noviembre de 2009.

Los pacientes se dividieron en dos grupos con criterios de inclusión específicos. La distribución por edad y sexo de los 73 pacientes se muestra en el **Cuadro 1**. El grupo 1 incluyó a 37 pacientes, 21 de sexo femenino, con límites de edad de 1 y 6 meses (media 3.39 ± 1.7), no ablactados. El segundo grupo incluyó a 36 pacientes, 24 de sexo femenino con límites de edad de 6 y 13 meses (media 8.1 ± 1.2 meses), ablactados, prueba de hidrogeniones negativa para absorción intestinal deficiente de lactosa. En ambos grupos se obtuvo el consentimiento informado de los padres y se excluyeron los pacientes con desnutrición moderada o severa, seropositividad para VIH y otras inmunodeficiencias, enfermedades metabólicas, endocrinas y daño neurológico. Se eliminaron del estudio los pacientes que no cumplieron con el tratamiento recomendado o que no acudían a las citas de control.

En todos los pacientes se realizó una historia clínica completa, aunque para fines del estudio sólo se registraron: edad, género, peso, talla, manifestaciones clínicas (regurgitaciones, irritabilidad, crisis de llanto, distensión abdominal, rectorragia, diarrea, disquezia, laringoespasmo, broncoespasmo, dermatitis atópica, urticaria). Los análisis de laboratorio incluyeron: cuantificación de IgE total, precipitininas a la leche, prueba de prick en piel (caseína y proteínas del suero) que se consideró positiva cuando la pápula o el eritema fueron mayores de 6 mm. La pHmetría intraesofágica de 24 horas se consideró positiva si reunía dos o más criterios de Boyle. Además, se realizaron endoscopia alta y rectosigmoidoscopia con toma de biopsias de esófago, antro, duodeno y recto con recuento de eosinófilos y se consideró positiva si se encontraban más de 15-20 eosinófilos por campo o más de 60 eosinófilos en seis campos.

Cuadro 1. Distribución por edad y género

Género	Grupo 1 (n=37)	Grupo 2 (n=36)
Masculino	16 (43.2%)	12 (33.3%)
Femenino	21 (56.8%)	24 (66.7%)
Edad (meses)	3.39 ± 1.7	8.1 ± 1.2

Todos los pacientes se alimentaron con un hidrolizado extenso de proteínas del suero. Los casos que después de 14 días no mostraron una mejoría superior a 50% se consideraron como fracaso y se les cambió la alimentación por un hidrolizado extenso de caseína. En caso de falla con este último se recurrió a una dieta elemental. En algunos pacientes con pHmetría positiva se usó un inhibidor de la bomba de protones a dosis de 1 mg/kg/día y se valoró la evolución clínica.

A los pacientes que durante el estudio mostraron detención en su curva de peso y talla se les realizaron análisis de laboratorio para descartar acidosis tubular renal que incluyeron: gasometría venosa, bicarbonato en orina, pH de la orina, medición de sodio, potasio, calcio, magnesio y fósforo en sangre y orina.

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas en alergia a las proteínas a la leche de vaca

Manifestaciones Gastrointestinales	Grupo 1 (n=37)	Grupo 2 (n=36)
Regurgitaciones o vómitos	36 (97.3%)	36 (100%)
Irritabilidad	33 (89.1%)	27 (75%)
Distensión Abdominal	31 (83.7%)	27 (75%)
Disquezia	30 (81%)	21 (58%)
Diarrea	12 (32.4%)	12 (33%)
Rectorragia	11 (29.7%)	6 (16.6%)
Manifestaciones dermatológicas		
Dermatitis atópica	11 (29.7%)	15 (41.6%)
Manifestaciones respiratorias		
Laringoespasmo	10 (27%)	15 (41%)
Broncoespasmo	7 (18.9%)	6 (16.6%)
Apnea	2 (5.4%)	0 (0%)

A los pacientes que se les confirmó el diagnóstico de acidosis tubular renal, se les prescribió tratamiento con citratos y se les realizó un ultrasonido renal y cistouretrografía.

RESULTADOS

A todos los pacientes se les administró, de inicio, una fórmula extensamente hidrolizada de proteínas del suero con la que se obtuvo éxito terapéutico en el grupo 1 en 27 de los 37 pacientes (72.9%). En los 10 pacientes que no respondieron de forma satisfactoria, se les cambió la alimentación a una fórmula extensamente hidrolizada de caseína, con la que se obtuvo mejoría en ocho pacientes (80% de los casos que no respondieron). En los dos pacientes restantes se prescribió dieta elemental con resultado favorable en los dos casos. En el grupo 2 se obtuvo éxito en 33 de los 36 pacientes incluidos (91.6%). Sólo tres pacientes requirieron que se les prescribiera hidrolizado extenso de caseína. Las manifestaciones clínicas gastrointestinales, dermatológicas y respiratorias se incluyen en el **Cuadro 2**. Las alteraciones del peso y talla y las alteraciones renales se muestran en el **Cuadro 3**.

Cuadro 3. Alteraciones en el peso y la talla

	Grupo 1 (n=37)	Grupo 2 (n=36)
Detención del aumento de peso o talla	14 (37.8%)	15 (41.6%)
Acidosis tubular renal	12 (32.4%)	12 (33%)
Acidosis tubular renal proximal	10 (83%)	9 (75%)
Acidosis tubular renal distal	2 (16%)	3 (25%)

Los resultados de los análisis de laboratorio y gabinete se enlistan en el Cuadro 4 y los reportes histopatológicos en el **Cuadro 5**.

DISCUSIÓN

En los 73 pacientes incluidos en el estudio hubo predominio de pacientes de género femenino (55 pacientes) y se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que difiere con lo publicado en la bibliografía mundial, en la que no se menciona que exista predominio de esta alteración en el sexo femenino (**Cuadro 1**). La edad promedio del grupo 1 fue de 3.39 meses y del grupo 2 de 8.1 meses. Las ma-

nifestaciones clínicas gastrointestinales (regurgitación, irritabilidad constante, distensión abdominal, disquezia y rectorragia) ocurrieron en 97% de los pacientes del grupo 1 y en 100% de los pacientes del grupo 2. Este alto porcentaje de signos y síntomas gastrointestinales concuerda con lo publicado en la bibliografía mundial, porque se reportan en 80-90% durante el primer mes de vida.^{9,10,11} La mayor manifestación dermatológica fue la dermatitis atópica: 29.7 vs 41.7% (grupo 1 y 2, respectivamente), lo que confirma que la afectación de la piel en pacientes con alergia a proteínas de la leche de vaca es muy frecuente, por lo que este estudio tiene resultados similares a los publicados por otros autores,^{9,11} sin embargo, muchos médicos generales, pediatras y dermatólogos no buscan esta asociación por la falta de sospecha clínica y no interrogar a los pacientes en relación con los signos y síntomas digestivos, respiratorios o cutáneos (**Cuadro 2**). Las manifestaciones respiratorias^{10,13,14} sucedieron en 27% de los pacientes del grupo 1 vs 41.7% de los pacientes del grupo 2 (**Cuadro 2**). Pue-

Cuadro 4. Pruebas diagnósticas en alergia a las proteínas de la leche de vaca

	Grupo 1 (n=37)	Grupo 2 (n=36)
IgE total positiva	3 (8.1%)	3 (8.3%)
Precipitininas positivas	4 (10.8%)	3 (8.3%)
Prick positivo	14 (37.8%)	12 (33.3%)
pHmetría positiva	3 (8.1%)	6 (16.6%)

de observarse cómo a mayor edad aumentan los signos y síntomas frecuentemente asociados con alergia a las proteínas de leche de vaca, por esto es recomendable que en todo lactante menor con laringoespasmo, broncoespasmo, asma u otros síntomas respiratorios, se descarte esta alergia y no siempre atribuirlos a reflujo primario e iniciar erróneamente tratamiento con procinéticos e inhibidores de la bomba de protones, puesto que no se resolverá el problema sino hasta que se administren fórmulas extensamente hidrolizadas o dietas elementales.²³⁻³³

La acidosis tubular renal es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica y disfunción tubular de

la regulación del equilibrio ácido-base y la función glomerular se encuentra conservada o discretamente alterada.

Esta alteración es secundaria a diversas causas. Existen dos tipos: acidosis tubular proximal (tipo II) y distal (tipo I). La tipo II es secundaria a una reducción en la absorción de bicarbonato en el túbulo proximal, lo que produce bicarbonaturia y acidosis metabólica. Esta alteración puede ser única o formar parte del síndrome de Fanconi, que está integrado por la triada clásica de glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia. Esta última es la causa de la hipofosfatemia y el raquitismo. La acidosis tubular distal se caracteriza por disminución en la excreción de hidrogeniones con acidosis metabólica secundaria. No existen cifras de prevalencia

Cuadro 5. Hallazgos histopatológicos

	Grupo I Positivo n=15	Grupo II Positivo n=12
Esófago	0 (0%)	0 (0%)
Estómago	0 (0%)	0 (0%)
Duodeno	2 (13%)	3 (25%)
Recto	13 (87%)	9 (75%)

en México de esta enfermedad, pero consideramos que es más frecuente de lo que se piensa. No existe evidencia publicada de la relación entre alergia a las proteínas de la leche de vaca y acidosis tubular renal. La alergia a las proteínas de la leche de vaca es una enfermedad sistémica y puede afectar cualquier órgano o sistema, incluso al riñón.^{34,35}

En este estudio, la acidosis tubular renal se diagnosticó en 32.4% de los pacientes del grupo 1 y 33.3% del grupo 2 (**Cuadro 3**). Nuestro grupo ha reportado esta asociación durante los últimos 25 años, por lo que en todo niño con sospecha o diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca debe realizarse un seguimiento adecuado de las curvas de peso y talla y si existe detención en alguna de ellas, debe considerarse esta posibilidad diagnóstica, como sucedió en estos dos grupos, que al efectuar un estudio renal completo, se diagnosticó acidosis tubular renal en 12 de 37 pacientes del grupo I y en 12 de 36 pacientes del grupo II, con predominio de la acidosis de tipo proximal, en 83% en el grupo 1 y en 75% en el grupo 2. El tratamiento de estos pacientes fue con fórmulas extensamente hidrolizadas o con dieta elemental.

La ablactación se inició después de los seis meses de edad con una dieta libre de leche y sus derivados durante 12 a 18 meses; además, se incluyeron citratos o bicarbonato de sodio a dosis de 8-25 mEq/día, con lo que se logró que se recuperaran en sus curvas percentilares de peso y talla. El tratamiento para la acidosis tubular renal se mantendrá, aproximadamente, 4 a 6 años.^{34,35} De los análisis diagnósticos mediados por IgE, los anticuerpos IgE estuvieron elevados en 8.1% de los pacientes del grupo 1 vs 8.3% de los pacientes del grupo 2. Estas cifras coinciden con lo publicado por otros autores. Sin embargo, estos análisis de laboratorio se consideran poco sensibles y específicos para el diagnóstico de alergia a las proteínas de leche de vaca.¹⁵ La prueba de prick en piel (para caseína y proteínas del suero), a pesar de ser un método diagnóstico poco recomendable en pacientes menores de seis meses de edad, debido a su inmadurez inmunológica, resultó positiva en 14 pacientes del grupo 1 (37.8%) y en 12 pacientes del grupo 2 (33.3%), **Cuadro 4**. Estos resultados coinciden con los publicados en la bibliografía mundial, donde se reportan con una sensibilidad de 49 a 88% y una especificidad de 58 a 90%.¹⁶⁻²¹ De los análisis de laboratorio no mediados por IgE, las precipitininas a la leche resultaron positivas en 10.8% en el grupo 1 vs 8.3% en el grupo 2. Esta prueba mide anticuerpos IgG, es poco sensible y específica por lo que no es útil para el diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca.^{16,36-40}

Los reportes histopatológicos resultaron positivos en 40.5 vs 33.3% de los grupos 1 y 2, respectivamente. El rectosigmoides fue la región más afectada con 13 de 15 casos (87%) y el duodeno con 2 de 15 pacientes (13%) en el grupo 1. En el grupo 2, el rectosigmoides tuvo afectación en 9 de 12 pacientes (75%) y el duodeno en 3 de 12 casos (25%).

Estos resultados corresponden con la bibliografía mundial, en la que se recomienda que siempre, ante la sospecha clínica de alergia a las proteínas de la leche de vaca, realizar una rectosigmoidoscopia con toma de biopsias, por ser el sitio en donde se encuentra el mayor infiltrado de eosinófilos (más de 15-20 eosinófilos por campo o 60 eosinófilos en seis campos) en comparación con el esófago, antro y duodeno, como se demostró en este estudio (**Cuadro 5**).⁴¹⁻⁴⁵ La pHmetría intraesofágica de 24 horas resultó positiva para reflujo gastroesofágico patológico en 8.1% de los pacientes del grupo 1 vs 16.7% de los pacientes del grupo 2, resultados muy por debajo de

los publicados por Vandenplas, Iacono y Salvatore, quienes reportaron frecuencias de reflujo patológico de 40-50% en niños con alergia a las proteínas de la leche. No se encontró una explicación para esta diferencia tan notoria, además de la diferencia de poblaciones.^{46,47,48} El tratamiento se inició en todos los casos con una fórmula hidrolizada extensa de proteínas del suero, con lo que se obtuvo éxito terapéutico en el grupo 1 en 27 de 37 pacientes (72.9%); en los 10 casos que no respondieron, se cambió la alimentación a una fórmula extensamente hidrolizada a base de caseína con la que 8 de 10 pacientes (80%) mejoraron. Sólo en dos pacientes fue indispensable administrar dieta elemental, con éxito en ambos casos. En el grupo 2 se logró éxito terapéutico en 33 de 36 pacientes (91.6%) a quienes se les trató con hidrolizado extenso de proteínas del suero. Sólo tres pacientes requirieron el cambio a fórmula con hidrolizado extenso de caseína. En todos los casos se suspendió de forma total la leche y sus derivados por un periodo de 12 a 18 meses. El tratamiento de este grupo de lactantes fue conforme a los consensos internacionales que recomiendan que en todo paciente con sospecha clínica o diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca, se debe iniciar el tratamiento con una fórmula extensamente hidrolizada (proteínas del suero o caseína) o dieta elemental. Las fórmulas de soya y la leche de cabra no están indicadas como primera elección del tratamiento del paciente con alergia a las proteínas de la leche de vaca.²³⁻³³

CONCLUSIONES

La alergia a las proteínas de la leche de vaca es una alteración de elevada frecuencia en nuestro medio. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son digestivas, seguidas de las renales (acidosis tubular renal), dermatológicas, respiratorias y sistémicas. La acidosis tubular renal se encontró asociada con esta alergia en 32% de los casos. En todo paciente con sospecha clínica de alergia a las proteínas de la leche de vaca el diagnóstico es clínico. De los diferentes métodos diagnósticos, la rectosigmoidoscopia con toma de biopsia es el más apropiado.

En nuestro estudio, la frecuencia de reflujo gastroesofágico patológico diagnosticado por pHmetría intraesofágica de 24 horas fue menor que lo reportado en la bibliografía. En todo paciente con reflujo gastroesofágico con evolución no satisfactoria, antes de considerar la posibilidad de falla al tratamiento médico, se debe buscar alguna falla en el diagnóstico clínico (aler-

gia a las proteínas de la leche de vaca, acidosis tubular renal, entre otras).

REFERENCIAS

1. Sampson H. Food allergy: Part II. Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-989.
2. Cow's milk allergy. In: Guandalini S. Essential pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition. New York: McGraw-Hill, 2005;175-192.
3. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:221-229.
4. 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.
5. Sampson HA. Food allergy. Part I: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-728.
6. Vanto T, Sinikka. Prediction of the development of tolerate to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218-222.
7. Food Allergy. en: Kleinman RE, ed. Pediatric Nutrition Handbook. 5th ed. E k Grove: American Academy of Pediatrics, 2004;593-607.
8. Mokhous P. The problems of the child with food allergies. *Allerg Immunol (Paris)* 2003;3:7-8.
9. 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.
10. American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-349.
11. Magazzù G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cows milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(Suppl):65-68.
12. Walker-Smith J. Cow's milk allergy: a new understanding from immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6)(Suppl 3):S81-S83.
13. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:332-335.
14. Sami B. Clinical expressions of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl 3):41-44.
15. ESPGAN Working group. Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:108-112.
16. 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):436-451.
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 Allergy 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. 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.
 23. Lee YH. Food-processing approaches to altering allergenic potential of milk-based formula. *J Pediatric* 1992;121:S47-50.
 24. European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Hydrolyzed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-111.
 25. ESPGAN Committee on Nutrition. Comment on antigen-reduced infant formulae. *Acta Paediatr* 1993;82:314-319.
 26. Sampson HA, Bernhisel-Broadben J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991;118:71-74.
 27. Hill DJ, Cameron DJS, Francis DEM, Gonzalez-Andanza AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386-394.
 28. Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991;118:71-74.
 29. Oldaeus G, Bjorksten B, Einarsdottir R, Kjellman NIM. Antigenicity and Allergenicity of cow milk hydrolysates intended for infant feeding. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:1156-1164.
 30. Sampson HA, James JM, Benhissel-Broadben J, Yang E, Scanlon SM. Safety of amino acid derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992;90:463-465.
 31. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Safety of a new ultrafiltered whey hydrolysate formula in children with cow milk allergy: a clinical investigation. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:53-59.
 32. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database System Rev* 2003(4):CD003664.
 33. Ramírez Mayans JA, García Campos M. Fórmulas a base de proteínas hidrolizadas. En: Manual de fórmulas lácteas, sustitutos y complementos.
 34. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediatr Mex* 2006;27(5):268-278.
 35. Battle D, Flores G. Underlying defects in distal renal tubular acidosis: New understandings. *Am J Kidney Dis* 1996;27:896-915.
 36. 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.
 37. Niggemann S, Reibel UW. The atopy match test (APT) a useful test for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-285.
 38. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):923-929.
 39. 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.
 40. Soury D, Barratt G, Ah-Leung S, Legrand P, et al. Skin localization of cow's milk proteins delivered by a new ready to use atopy patch test. *Pharmaceutical Research* 2005;22(9):1530-1536.
 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. Kokkonen J, Karttunen TJ. Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: an indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:42-46.
 43. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Whitington PF. Esophagitis in infants: morphometric histological diagnosis and correlation with measures of Gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990;98:1408-1414.
 44. Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, et al. Food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr* 2000;136:641-647.
 45. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-1512.
 46. 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.
 47. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-984.
 48. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822-827.