

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN

**“NIVELES DE CALPROTECTINA FECAL EN PACIENTES CON ALERGIA
A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA QUE PRESENTAN COLITIS Y
AQUELLOS CON OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS. (CONSULTA
DE GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL
METROPOLITANO DE QUITO DURANTE OCTUBRE 2015 A JUNIO
2017)”**

Andrea Carolina Vásquez Montalvo

Director: Dr. Mario Acosta

Quito, 2018

Agradecimiento

Primero quisiera agradecer a mi familia. A mis padres por darme todas las herramientas necesarias para salir adelante. Por impulsarme a ser cada día mejor. Enseñarme que el éxito solo llega con mucho esfuerzo y dedicación y que sin importar cuantas veces uno se caiga lo más importante es poder levantarse con la cabeza en alto. Gracias por todos los sacrificios que han hecho para poder hacer que yo llegue a donde estoy. El camino no ha sido fácil, hemos tenido muchas dificultades y obstáculos que hemos tenido que superar pero siempre han estado ahí para mi.

Vale gracias por ser esa alegría en mi vida, por siempre hacerme ver lo bueno de las cosas y hacerme reír aun en los peores momentos. A pesar de ser la hermana menor has sido un ejemplo para mi . Gracias por ayudarme en tantas cosas desde deberes, redacciones, tesis, hasta problemas de la vida. Eres la mejor hermana del mundo.

China gracias por estar conmigo en las buenas, las malas y las peores. Y por supuesto gracias por ayudarme con este trabajo. Desde la pregunta más odiada “¿Cómo va esa tesis?” hasta esos días en los que me ayudaste a organizar mis ideas y me diste el empujón que necesitaba para terminar todo.

A mi director de tesis, gracias por su tiempo y guía a lo largo de este trabajo. Agradezco haber tenido la oportunidad de trabajar con usted. Gracias por ayudarme a conseguir un logro más en mi vida.

Dedicatoria

Le dedico este trabajo a mis padres, sin ellos nada de esto hubiera sido posible. Gracias por ser una guía y un apoyo tanto en mi vida académica como personal. Los dos son un ejemplo a seguir. Todos los logros en mi vida son gracias a ustedes y para ustedes.

Tabla de Contenidos

Agradecimiento.....	2
Dedicatoria	3
Lista de Figuras	7
Lista de Tablas.....	8
Abreviaturas	11
Resumen	12
Abstract	14
Capítulo I.....	16
Introducción	16
Capítulo II	18
Revisión Bibliográfica.....	18
Definiciones	18
Epidemiología	19
Fisiopatología.....	21
Manifestaciones Clínicas	25
Desórdenes alérgicos alimentarios mediados por células	26
Desórdenes mixtos mediados por IgE y mediados por células	30
Desórdenes adicionales que se pueden atribuir a alergia	31
Diagnóstico	32
Calprotectina Fecal.....	37
Tratamiento y Pronóstico	39

Capítulo III.....	42
Metodología	42
Justificación.....	42
Planteamiento Del Problema.....	43
Hipótesis.....	44
Objetivos	44
Objetivo General	44
Objetivos Específicos	44
Operacionalización De Variables Del Estudio.....	45
Universo y Muestra.....	46
Universo Espacial y Temporal:	46
Unidad de Estudio:	46
Tipo de muestra:	46
Criterios De Inclusión	47
Criterios de Exclusión	47
Tipo de Estudio	47
Procedimientos de Recolección de Información.....	47
Plan De Análisis De Datos.....	48
Aspectos Bioéticos	49
Capítulo IV	50
Resultados.....	50
Capítulo V	54
Discusión	54
Capítulo VI.....	59

Conclusiones y Recomendaciones.....	59
Conclusiones	59
Recomendaciones.....	59
Figuras y Tablas	61
Figuras	61
Tablas	68
Capítulo VII	77
Referencias	77

Lista de Figuras

Figura 1

Frecuencias de edad en meses de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017..... **60**

Figura 2

Sexo de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....**61**

Figura 3

Porcentaje de presentación de las distintas manifestaciones clínicas de los pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017..... **62**

Figura 4

Distribución de valores de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....**63**

Figura 5

Niveles de calprotectina fecal por percentiles en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y sin colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....**64**

Figura 6

Distribución de los valores de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y sin colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....**65**

Figura 7

Curva COR de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con manifestaciones de colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....**66**

Lista de Tablas

Tabla 1

Medidas de dispersión de la edad en meses de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....67

Tabla 2

Porcentajes y frecuencias del sexo de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201767

Tabla 3

Frecuencias y porcentajes de presentación de colitis alérgica como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201768

Tabla 4

Frecuencias y porcentajes de presentación de irritabilidad como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201768

Tabla 5

Frecuencias y porcentajes de presentación de cólico como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....68

Tabla 6

Frecuencias y porcentajes de presentación de diarrea como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....69

Tabla 7

Frecuencias y porcentajes de presentación de vómito como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....69

Tabla 8

Frecuencias y porcentajes de presentación de reflujo como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201769

Tabla 9

Frecuencias y porcentajes de presentación de estreñimiento como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....70

Tabla 10

Frecuencias y porcentajes de presentación de mala ganancia ponderal como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....70

Tabla 11

Niveles de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y con otros con distintas manifestaciones. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....71

Tabla 12

Media de Calprotectina fecal en las diferentes manifestaciones de alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....71

Tabla 13

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para calprotectina fecal en pacientes con APLV. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201772

Tabla 14

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para calprotectina fecal en pacientes con APLV con manifestaciones de colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201772

Tabla 15

Niveles de calprotectina fecal por percentiles en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y sin colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201772

Tabla 16

Prueba de U de Mann-Whitney en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 201773

Tabla 17

Variables de resultados de la prueba de curva ROC de niveles de calprotectina fecal en pacientes con colitis alérgica . Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....73

Tabla 18

Puntos de corte de calprotectina fecal y su sensibilidad y especificidad en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con manifestaciones de colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.....73

Abreviaturas

TLR: Receptores tipo toll

APLV: Alergia a la proteína de la leche de vaca

CF: Calprotectina fecal

IgE: Inmunoglobulina E

SF: Fórmula de soya

RAST: Test radioalergoabsorbente

FeH: Fórmulas extensamente hidrolizadas

FPIES: Food protein induced

Treg: Células T reguladoras

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

T_H2: Células T ayudadoras tipo 2

T_H1: Células T ayudadoras tipo 1

IgG: Inmunoglobulina G

NASPGHAN: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

CoMiSSTM: Cow's Milk-related Symptom Score

PLV: Proteína de leche de vaca

Resumen

Objetivos: Determinar si los niveles de CF son más elevados en pacientes cuya única manifestación clínica de APLV fue diarrea muco-sanguinolenta (colitis alérgica) en comparación con aquellos lactantes que presentaban otras manifestaciones clínicas.

Tipo de estudio: Estudio no experimental descriptivo transversal

Muestra: Lactantes entre un mes y un año de edad con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito durante el período comprendido entre octubre del 2015 a junio del 2017

Materiales y Métodos: Se realizó una carta dirigida al Dr. Fabián Vásconez, solicitando acceso a las historias clínicas de los pacientes con APLV que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito, durante el período comprendido entre octubre del 2015 y junio de 2017. Una vez obtenido dicho permiso escrito, y la aprobación del comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, se recolectaron 287 registros de pacientes con diagnóstico de APLV. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 229 registros válidos, los mismos que fueron exportados a una matriz en el sistema IBM SPSS versión 22 en donde se obtuvieron los resultados para los análisis: frecuencias, sensibilidad, especificidad, curva ROC.

Resultados: 73 pacientes, que corresponden al 31,9% de la población presentó colitis alérgica. La manifestación clínica más frecuente fue irritabilidad (54,6%).

En cuanto a los niveles de CF en pacientes con APLV con presencia de colitis se obtuvo una media de 189,70 mg/kg con un intervalo de confianza del 95% entre 152.58 y 226.82 mg/kg, mientras que los pacientes con APLV pero sin presencia clínica de colitis de manera global presentaron una media de 192.74mg/kg con un intervalo de confianza del 95% entre 168.70 y 216.78 mg/kg, diferencias no estadísticamente significativas. Se encontró que no hubo diferencias significativas entre los rangos promedios de los niveles de CF de los pacientes con APLV con colitis y aquellos con otras manifestaciones ($Z = -0,316$ y $P = 0,752$ ($P \geq 0,05$))

Conclusiones y Recomendaciones: No es posible establecer puntos de corte de CF para discriminar a niños con APLV que presentan colitis alérgica versus aquellos con otras manifestaciones. Los valores de las medias de CF entre los pacientes con colitis alérgica versus aquellos pacientes con otras manifestaciones no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. La manifestación clínica más frecuente en los pacientes con APLV fue la irritabilidad y el cuadro clínico menos frecuente fue la mala ganancia ponderal. Se recomiendan estudios posteriores de los factores extrínsecos e intrínsecos (anatómicos o funcionales) que influyen en los niveles de calprotectina fecal para establecer un punto de corte unificado en niños sanos y en niños con APLV tomando valores de CF tanto al momento del diagnóstico como después del tratamiento para considerar a la CF como un posible marcador para diagnóstico y seguimiento de la evolución de la patología.

Abstract

Objectives: Determine if fecal calprotectin (FC) levels are higher in patients whose only clinical manifestation of CMPA was muco-bloody diarrhea (allergic colitis) compared with those who presented other clinical manifestations.

Materials and Methods: A cross-sectional non-experimental study with 287 subjects between the ages of 1 to 12 months of age with a diagnosis of Cow's milk protein allergy (CMPA) that attended the Pediatric Gastroenterology outpatient clinic of the Hospital Metropolitano de Quito between the period of October 2015 to June 2016. A total of 229 subjects were included after applying inclusion and exclusion criteria. The data was analyzed in IBM SPSS version 22 system to obtain frequencies, sensitivity, specificity, ROC curve.

Results: Out of the 229 patients included in the study 31.9% (n=73) had allergic colitis. The most frequent clinical manifestation was irritability (54.6%). Regarding FC levels in patients with CMPA with presence of colitis, an average of 189.70 mg/kg was obtained (95% confidence interval between 152.58 and 226.82 mg/kg), while patients with CMPA without clinical presence of colitis presented an average of 192.74mg/kg (confidence interval of 95% between 168.70 and 216.78 mg kg) non-statistically significant differences. It was found that there were no significant differences between the average ranges of FC levels of patients with CMPA with colitis and those with other manifestations ($Z = -0.316$ and $P = 0.752$ ($P \geq 0.05$))

Conclusions and Recommendations: It was not possible to establish FC cut-off points to differentiate children with CMPA with allergic colitis from those with other manifestations. The values of FC between patients with allergic colitis versus patients with other symptoms did not have statistically significant differences. The

most frequent clinical manifestation in patients with CMPA was irritability and the less frequent symptom was poor weight gain. Further studies of factors that influence fecal calprotectin levels are recommended to establish a unified cut-off point in healthy children and in children with CMPA taking FC values both at diagnosis and after treatment to consider FC as a possible marker for diagnosis and follow up of this pathology.

Capítulo I

Introducción

La alergia alimentaria es un problema de Salud Pública que afecta tanto a niños como a adultos, a pesar de ello sigue siendo subestimado en la comunidad.

Hipócrates de Cos (430-437 AC) fue uno de los primeros que relató sobre una reacción adversa gastrointestinal inducida por la ingestión de la leche de vaca. Posteriormente a estas observaciones Lucrecio en *De Rerum Natura* comenta que “lo que es alimento para algunos es veneno para otros”, el término anafilaxia fue usado por primera vez en 1902 por Portier y Richet (Metcalf, Sampson, & Simon, 2011).

La World Allergy Organization (WAO) define cualquier reacción adversa a alimentos como una hipersensibilidad a alimentos, la cual se puede dividir en reacción mediada por un mecanismo inmune (alergia alimentaria) y reacción no mediada por un mecanismo inmune (intolerancia alimentaria). Las reacción de tipo alérgico a su vez puede ser dividida en reacción mediada por inmunoglobulina E (IgE) de inicio inmediato y reacción no mediada por IgE de inicio tardío. Basados solo en los síntomas clínicos, la diferenciación entre las reacciones mediados por IgE de las no mediados por IgE no es posible (Alessandro Fiocchi et al., 2010)

La prevalencia de la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) ha aumentado exponencialmente en las dos últimas décadas tanto en los países desarrollados como en nuestros países, siendo su estimación entre el 2 y el 7,5% (Vandenplas, Brueton, et al., 2007).

El diagnóstico de la APLV en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas no mediadas por IgE se basa principalmente en la clínica, la exclusión de otras etiologías y la prueba de provocación, por lo que sería de importancia encontrar una prueba que nos permita un diagnóstico y seguimiento más certero.

La calprotectina fecal (CF) es una proteína citosólica con acción immune proliferativa, inmunomoduladora y antimicrobiana. Los valores de CF estan incrementados en aquellos pacientes que presentan procesos inflamatorios, infecciosos o malignos del tracto gastrointestinal y se encuentran predominantemente en monocitos, neutrófilos y macrófagos así como en menor cantidad en linfocitos T y B. La CF ha sido utilizada recientemente como un marcador útil tanto en la respuesta al tratamiento como en el seguimiento de las enfermedades inflamatorias intestinales. Hay escasos trabajos publicados en la literatura sobre la utilidad de la CF como marcador tanto para el diagnóstico de la APLV, así como para el seguimiento de esta entidad clínica. Baldassarre y cols compararon los niveles de CF en treinta pacientes con APLV que tenían sangrado digestivo bajo con lactantes sanos de la misma edad y encontraron que los niveles de CF fueron significativamente más altos en los lactantes con colitis que en aquellos del grupo control (Baldassarre et al., 2010).

Al conocer la utilidad de este marcador en procesos inflamatorios se realizó el presente estudio para determinar si existe niveles de CF más elevados en aquellos pacientes cuya única manifestación clínica fue diarrea muco-sanguinolenta (proctocolitis alérgica) en comparación con aquellos lactantes que presentaban otras manifestaciones clínicas sin sangrado digestivo y que previamente fueron diagnosticados de APLV mediante la prueba del reto oral.

Capítulo II

Revisión Bibliográfica

Definiciones

Alergia Alimentaria

La alergia alimentaria se define como una reacción de tipo inmunológico que puede ser reproducible y es desencadenada al exponerse a una proteína alimentaria, mediada por los linfocitos T_H2. La alergia alimentaria no es una enfermedad, sino un espectro de trastornos clínico patológicos. Puede ser mediada o no mediada por Inmunoglobulina E (IgE) y también puede deberse a una mezcla de ambas (Koletzko et al., 2012; Montijo-Barrios et al., 2014).

Alergia A La Proteína De La Leche De Vaca

La APLV, se puede definir como una reacción adversa de tipo inmunológico a proteínas encontradas en la leche de vaca. Puede ser mediada por IgE, no mediada por IgE o mixta (Koletzko et al., 2012; Vandenplas, 2017).

Intolerancia Alimentaria

Es una reacción de tipo no inmunológica desencadenada por un alimento específico. La intolerancia a la leche de vaca se trata de una deficiencia enzimática que impide la correcta digestión de la lactosa, lo que conlleva a una producción excesiva de

gases que resulta en flatulencia, dolor abdominal, y ocasionalmente diarrea (Montijo-Barrios et al., 2014; Shukla, 1997).

Tolerancia

El término tolerancia se usa para indicar un estado de falta de respuesta inmunológica a un estímulo. Para alergia alimentaria, la tolerancia se usa más específicamente en referencia a la tolerancia oral. Todos los antígenos alimentarios son ajenos al sistema inmunitario humano; sin embargo, la mayoría de los alimentos no causan síntomas al ingerir, debido a la tolerancia oral. Se cree que un defecto en la tolerancia oral es la causa subyacente de la alergia alimentaria. Este es un proceso mediado por células T en el cual se llega a una homeostasis inmunológica local y sistémica frente a antígenos alimentarios (Burks, Laubach, & Jones, 2008).

Reacción Cruzada

Es una reacción de un anticuerpo ante un alérgeno similar al alérgeno original con el que se produce la respuesta inmunológica. Esto sucede cuando un alérgeno comparte una estructura o secuencia similar al alérgeno original que ocasiona la reacción adversa (Montijo-Barrios et al., 2014).

Epidemiología

La alergia alimentaria está en continuo aumento tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo, aproximadamente entre el 10 al 15% de

niños presentan síntomas de alergia alimentaria, aunque se estima que la prevalencia de las alergias mediada por IgE está entre un 6 a un 8% en niños menores de 3 años (Sampson, 2005). Por el contrario, no se sabe la verdadera prevalencia de la alergia alimentaria no mediada por IgE encontrándose al momento en aumento progresivo, principalmente en la última década. Los posibles factores para su aumento incluyen factores genéticos de desregulación epigenética del gen de expresión así como la exposición a toxinas y contaminantes, como factores dietéticos y a una exposición reducida a microorganismos medioambientales (Prescott & Saffery, 2011).

La APLV es una entidad clínica que cada vez es más frecuente, siendo en la actualidad uno de los principales motivos de consulta en los servicios de Gastroenterología Pediátrica. Su incidencia en el primer año de vida esta estimada entre el 2 al 7.5% (Høst, 2002), con una prevalencia entre el 1.9% y 4.9% en el primer año de vida (Vandenplas, 2017). Aproximadamente la mitad de los casos ocurren mientras el niño se encuentra siendo alimentado con lactancia materna exclusiva, lo que apoya la posibilidad de que las proteínas de la leche de vaca se transfieran a través de la leche materna (Aktaş et al., 2017). En la mayoría de pacientes los síntomas se desarrollan antes del primer año de edad y dentro de la primera semana después del consumo de leche de vaca (Beşer et al., 2014). Sin embargo la prevalencia real de esta enfermedad suele ser muy variable, debido a las diferencias metodológicas de investigación, métodos diagnósticos empleados y factores geográficos, lo que demuestra la importancia de una prueba diagnóstica confiable (Rona et al., 2007; Touraine, Ouzeau, Boullaud, Dalmay, & Bonnaud, 2002a; Vandenplas, Brueton, et al., 2007; Venter & Arshad, 2011).

La prevalencia de esta enfermedad ha ido aumentando, lo que puede explicarse por una disminución de la lactancia materna y el aumento de la alimentación con fórmulas a base de leche de vaca (Heine, Elsayed, Hosking, & Hill, 2002a; Solinas, Corpino, Maccioni, & Pelosi, 2010).

Fisiopatología

Hay 2 tipos principales de reacción alérgica a la proteína de la leche de vaca que van a estar diferenciados por el tiempo de inicio de la sintomatología con respecto a la respuesta de la APLV. La reacción de inicio inmediato suele ocurrir pocos minutos después de la ingesta, la reacción en este caso va a estar mediada por anticuerpos IgE específicos a la proteína alimentaria. La reacción tardía generalmente ocurre horas o días después de la ingesta del alérgeno y puede comprometer el tracto respiratorio con manifestaciones como congestión nasal, el tracto intestinal con sintomatología como vómito o diarrea, heces con sangre entre otros, a nivel de la piel puede presentarse eczema o eritema con o sin úlceras perianales. Estas reacciones son mediadas por células, como linfocitos, mastocitos y eosinófilos. En algunas condiciones alérgicas existen las formas mixtas, mediadas por inmunidad celular y anticuerpos IgE (Alessandro Fiocchi et al., 2010).

En la APLV mediada por IgE, los anticuerpos que circulan reconocen regiones moleculares específicas en la superficie del antígeno (epítopes). La leche de vaca contiene varias proteínas como la caseína, lactoalbúmina, albúmina, lactoferrina bovina, inmunoglobulinas bovinas las cuales pueden causar una reacción en el sistema inmune. Los alérgenos principales en la leche de vaca se distribuyen entre las fracciones del suero y caseína. Dentro de los alérgenos del suero podemos encontrar

a 4 proteínas principales: 1) La alfa-lactoalbúmina, cuyo rol en la APLV es controversial, su prevalencia varía entre el 0 al 80% de pacientes que reaccionan a esta proteína, 2) la beta-lactoglobulina, que es la más abundante en la leche de vaca, no se la encuentra en la leche humana por lo que era considerada como la causante de la APLV. Sin embargo se ha demostrado que otras proteínas como las caseínas también están involucradas en la etiología de esta enfermedad. Del 13 al 76% de los pacientes reaccionan a esta proteína, 3) La albúmina de suero bovino es responsable del 0 al 88% de los eventos de sensibilización; no obstante, los síntomas clínicos aparecen en un 20% de los pacientes. 4) Por último, las inmunoglobulinas bovinas rara vez son causantes de los síntomas clínicos en la APLV. En cuanto a los alérgenos de la caseína éstos consisten en 4 proteínas diferentes (alfa_{s2}, alfa_{s1}, beta y kappa caseína) que comparten poca homología secuencial. A pesar de esto la sensibilización simultánea a estas caseínas se observa con frecuencia. Los pacientes se sensibilizan con más frecuencia a las caseínas alfa (100%) y kappa (91,7%) (Alessandro Fiocchi et al., 2010; Restani, Ballabio, Di Lorenzo, Tripodi, & Fiocchi, 2009; Wal, 2004).

La APLV puede ser mediada por anticuerpos o mediada por células. Puede estar mediada por uno de estos 4 mecanismos básicos de reacción inmunológica: 1) Tipo I o hipersensibilidad mediada por IgE, 2) Tipo II (reacciones citotóxicas), 3) Tipo III (reacciones tipo Arthus), y 4) Tipo IV (reacciones tardías de células T). Las tipo I son las que mejor se han definido y representan las reacciones alérgicas inmediatas. Los otros 3 tipos son los llamados no mediados por IgE y no están bien comprendidos (Alessandro Fiocchi et al., 2010).

La supresión de la reacción alérgica a los antígenos de los alimentos se denomina tolerancia oral. El mecanismo exacto por el cual se adquiere tolerancia no está claro; sin embargo, los principales mecanismos inmunológicos incluyen delección clonal, anergia clonal, indiferencia clonal, supresión y apoptosis de células T (Alessandro Fiocchi et al., 2010).

El desarrollo de la tolerancia a la leche es una respuesta inmunológica tipo T_H1 . Después de la exposición de la mucosa intestinal a los antígenos de la leche, las células presentadoras de antígenos interactúan con linfocitos T y B subepiteliales. El reconocimiento de los antígenos por los receptores de las células T involucran moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Las células T y B activadas de los folículos linfoides migran por el sistema linfático a órganos diana. Si no se logra tolerancia las células T y B se activan y dan paso a una reacción inflamatoria en el órgano diana, lo que produce las manifestaciones clínicas de la APLV (Alessandro Fiocchi et al., 2010; Sabra et al., 2003).

El sistema inmune innato tiene la habilidad de modular las respuestas adaptativas inmunológicas a las proteínas alimentarias. En este proceso, las células dendríticas y los receptores tipo Toll (TLR) juegan un rol importante. Se ha demostrado que la microbiota intestinal ejerce diversos efectos en los TLR y las respuestas de las células T reguladoras (*Treg*). Los TLR pueden reconocer respuestas específicas asociadas a patógenos. Los mecanismos por los cuales los TLR influyen a las *Treg* no se entienden por completo. Las *Treg* promueven la tolerancia a los antígenos de la leche mediante la producción de citoquinas tolerogénicas que incluyen a la IL-10 y al factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Duez, Gosset, & Tonnel, 2006; Alessandro Fiocchi et al., 2010).

La APLV se cree que es el resultado ya sea del fracaso del desarrollo de procesos tolerogénicos normales o su posterior degradación. En el caso de la APLV mediada por IgE, la activación de células T ayudadoras tipo 2 (T_H2) específicas de la leche lleva a la producción de IgE específica para la leche. Las reacciones no mediadas por IgE pueden deberse a inflamación mediada por T_H1 . Una actividad disminuida de las Treg ha sido identificada como el mecanismo en ambos tipos de alergia. El desarrollo de la tolerancia en niños con historia de APLV ha sido asociado a una autoregulación de respuestas de Treg (Akdis et al., 2004; de Lafaille & Lafaille, 2002; Alessandro Fiocchi et al., 2010; Rook & Brunet, 2005).

Los eventos que suceden después de la exposición intestinal al alérgeno son complejos, ya que la digestión y el procesamiento de los alimentos puede modificar la alergenicidad de las proteínas bovinas. Los epítopes alergénicos intactos en las proteínas alimentarias van a interactuar con el sistema inmune de la mucosa. Las proteínas de la dieta que escapan la proteólisis pueden ser llevadas por células epiteliales. Una exposición temprana a dosis relativamente grandes de proteínas solubles puede promover tolerancia. Factores que modulan el riesgo de sensibilización incluyen: 1) naturaleza y dosis del antígeno, 2) eficiencia de la digestión proteica, 3) inmadurez del huésped, 4) ritmo de absorción de las proteínas de la leche, 5) procesamiento del antígeno en el intestino, 6) el medio inmunosupresivo de las placas de Peyer. El tipo de microbiota puede modular también el riesgo de sensibilización en infantes (Alessandro Fiocchi et al., 2004, 2010; Kellermann & McEvoy, 2001; Strobel & Mowat, 1998).

Manifestaciones Clínicas

En la APLV mediada por IgE por lo general predominan los síntomas respiratorios, cutáneos, angioedema o anafilactoides, se caracteriza además por presentar manifestaciones inmediatas en las primeras dos horas después de la ingesta de la leche. Mientras que en las no mediados por IgE o celular, las manifestaciones suelen ser gastrointestinales como vómito, falla de medro, diarrea y deposiciones con moco y sangre, las mismas que se presentan horas o días después de la ingesta de la leche. También se debe tomar en cuenta que se pueden tener los dos mecanismos en un solo paciente, esto es frecuente cuando el paciente sufre de dermatitis atópica o tienen síntomas gastrointestinales. En razón de que este segundo grupo no son mediadas por IgE, las pruebas de prick test e IgE específicas no tienen valor diagnóstico, por lo que la clínica junto con la prueba de provocación serán las únicas que nos permitirán llegar al diagnóstico (Ver Cuadro 1) (Caffarelli et al., 2010a; Alessandro Fiocchi et al., 2010; Heine, Elsayed, Hosking, & Hill, 2002b; Huang & Kim, 2012; Katz et al., 2010; Koletzko et al., 2012; Sánchez, Restrepo, Mopan, Chinchilla, & Cardona, 2014; Vandenplas, Brueton, et al., 2007).

Cuadro 1

Manifestaciones clínicas de pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Reacciones inmediatas	Reacciones tardías
Anafilaxis	Dermatitis atópica
Urticaria aguda	Diarrea crónica, vómito crónico , estreñimiento
Angioedema agudo	Anemia deficiente de hierro
Sibilancias	Reflujo gastroesofágico

Rinitis	Cólico infantil
Tos seca	Crecimiento deficiente
Vómito	Enteropatía perdedora de proteínas con hipoalbuminemia
Edema laríngeo	Síndrome de enterocolitis
Asma agudo con dificultad respiratoria severa	Gastroenteropatía esofágica o eosinofílica confirmada por biopsia

Cuadro tomado de Caffarelli, C., Baldi, F., Bendandi, B., Calzone, L., Marani, M., & Pasquinelli, P. (2010). Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian Journal of Pediatrics*, 36, 5. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-5>.

Desórdenes alérgicos alimentarios mediados por células

Las reacciones alérgicas alimentarias mediadas por células pueden incluir varias entidades entre las que se encuentran:

Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (FPIES)

Por lo general se manifiesta en la infancia y se resuelve a los 3 años de edad. La leche de vaca y la soya son los desencadenantes más comunes en niños alimentados con fórmula. Los síntomas se presentan 1 a 4 semanas después de la introducción de la soya o leche de vaca. En su forma aguda podemos ver manifestaciones como vómito incoercibles que pueden llevar a la deshidratación del niño y letargia, esto se puede presentar de 1 a 3 horas después de la ingesta de leche de vaca. La diarrea se puede presentar varias horas después del vomito. En su forma crónica con una ingesta continua del alérgeno los niños presentan pérdida de peso y estancamiento en la curva ponderal. Un 75% de los niños con FPIES no tienen una apariencia

saludable, el 15% pueden presentar hipotensión y requieren de hospitalización. Los hallazgos de laboratorio pueden incluir anemia, hipoalbuminemia, trombocitosis, y leucocitosis con desviación a la izquierda por lo que en ocasiones nos vemos obligados a descartar un cuadro séptico. También se ha reportado metahemoglobinemia y gas intramural. Se cree que es un mecanismo mediado por células. Se ha visto niveles aumentados de factor de necrosis tumoral alfa, células mononucleares y una disminución de la expresión de los receptores del factor de crecimiento transformante beta en la mucosa intestinal (Guandalini, Dhawan, & Branski, 2015; Leonard, 2013; Nowak-Wegrzyn & Muraro, 2009; Van Sickle, Powell, McDonald, & Goldblum, 1985).

Enteropatía inducida por proteínas alimentarias

Los niños presentan vómito, diarrea, malabsorción, mala ganancia ponderal y anemia. La proteína de leche de vaca es el agente causante más común especialmente en niños que han tenido contacto con la leche de vaca antes de los 9 meses de edad. Este síndrome también se ha descrito después de un episodio de gastroenteritis o en asociación a otros alimentos. En el estudio histológico del intestino delgado muestran atrofia de las vellosidades con infiltrados celulares. Los síntomas ceden con la eliminación del agente causal. Su resolución espontánea ocurre típicamente a los 2 años de edad (Guandalini et al., 2015; Kleinman, 1991; Nowak-Wegrzyn & Muraro, 2009).

Proctitis y proctocolitis inducida por proteínas alimentarias

Una de las manifestaciones de la alergia a la proteína de la leche de vaca es la colitis alérgica. Es una condición inflamatoria caracterizada por infiltración eosinofílica de

la mucosa colónica. Puede ser una patología muy severa o benigna dentro de las enfermedades gastrointestinales de los niños. La colitis alérgica o proctocolitis inducida por la proteína de la leche de vaca han sido reconocidas durante décadas. La proctocolitis inducida por proteínas alimentarias es la causa más común de sangrado rectal en lactantes menores de 6 meses (Troncone & Discepolo, 2009).

Se caracteriza por la presencia de sangre y moco en las heces en niños que de otra forma se encuentran aparentemente sanos. Los niños pueden encontrarse irritables o pueden tener una mayor frecuencia de movimientos intestinales. El agente causal suele ser la leche en la dieta materna en aquellos niños alimentados con lactancia materna. La dieta de eliminación en la madre lleva a la resolución de los síntomas en 72 horas. El problema por lo general se resuelve aproximadamente al año de edad (Guandalini et al., 2015; Lake, 2000).

Los síntomas por lo general se inician durante los primeros meses de vida, presentándose generalmente como cólicos y sangre fresca visible en heces sin afectación del estado general del paciente (Yu et al., 2013). En las biopsias se puede evidenciar una infiltración eosinofílica significativa en la lámina propia. El mecanismo involucrado parece ser un proceso mediado por linfocitos T. Se ha demostrado la expresión de CCL11 y CXCL13 pero no T_H1 , T_H2 o moléculas relacionadas a T_H17 (Ozen, Gulcan, Saricoban, Ozkan, & Cengizlier, 2015).

La presencia de heces con sangre y moco, después de haber sido descartada una enfermedad infecciosa debería hacernos pensar en una colitis por APLV. El estudio histopatológico de la mucosa colónica nos puede ayudar a confirmar el diagnóstico de colitis alérgica. Algunos de los hallazgos endoscópicos más comunes son eritema focal de la mucosa, equimosis, ulceraciones aftosas. Entre los hallazgos

histopatológicos se puede encontrar infiltración eosinofílica de la lámina propia, que ocasionalmente se asocia a nódulos linfoides (Yu et al., 2013). Desafortunadamente no hay una prueba diagnóstica específica. Si se sospecha de un desorden no mediado por IgE se requiere de estudios de laboratorio y endoscópicos para poder llegar a un correcto diagnóstico. La medición de proteína eosinofílica catiónica en heces, $\alpha 1$ antitripsina y calprotectina fecal han sido implementados en el diagnóstico de alergia alimentaria pero no existen datos específicos para la proctocolitis alérgica (Troncone & Discepolo, 2009). Debido al limitado valor de los test de laboratorio no invasivos el diagnóstico por lo general se hace como diagnóstico presuntivo, lo que lleva a un riesgo de sobrediagnóstico (Troncone & Discepolo, 2009). El diagnóstico de la colitis alérgica es un reto ya que carece de una definición clara, no existen guías y por lo tanto se mantiene como un diagnóstico de exclusión (Yu et al., 2013). En una encuesta a los miembros de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), se vio que el 84% indicaron que ellos cambiarían empíricamente la dieta del infante con sangrado rectal y diagnóstico presuntivo de colitis alérgica (Xanthakos et al., 2005).

Enfermedad celiaca

Es un desorden autoinmune que se da en personas genéticamente predispuestas con la ingesta de gluten. Originalmente se consideraba un síndrome de malabsorción de la infancia, aunque ahora se la reconoce como una condición común que puede ser diagnosticada a cualquier edad y afecta a varios órganos. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al grupo etario. En niños generalmente se presenta como diarrea, vómito, irritabilidad, anorexia, distensión abdominal, mala ganancia ponderal y estreñimiento (Green & Cellier, 2007).

Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos

Es una condición poco común causada por el consumo de leche de vaca que se caracteriza por presentar manifestaciones gastrointestinales, hematológicas y respiratorias. Entre las manifestaciones respiratorias se puede ver infiltrados pulmonares, tos, hemoptisis, congestión nasal, otitis media recurrente y disnea. Las manifestaciones gastrointestinales se presentan como cólicos, diarrea, sangre en heces, vómito y mala ganancia ponderal. También podemos encontrar anemia por déficit de hierro y hemosiderosis como manifestaciones hematológicas. Se puede encontrar IgG de leche de vaca y eosinofilia. Los síntomas remiten cuando se elimina el agente causante (Guandalini et al., 2015; Iyngkaran, Robinson, Prathap, Sumithran, & Yadav, 1978; Kleinman, 1991).

Desórdenes mixtos mediados por IgE y mediados por células

La dermatitis atópica (también conocida como eczema), esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica son desórdenes que son mediados por IgE y por células. En pacientes con dermatitis atópica las alergias alimentarias pueden llevar a un incremento del eritema y prurito de las lesiones eczematosas. La sintomatología mediada por IgE puede ocurrir dentro de los primeros minutos u horas de la ingesta de leche de vaca, mientras que las reacciones mediadas por células pueden tomar hasta varios días para manifestarse. La eliminación de las proteínas de leche de vaca llevan a una mejoría del paciente. La infiltración eosinofílica del tracto gastrointestinal puede ocasionar disfagia, dolor abdominal, vómito, mala ganancia ponderal e impactación alimentaria. La eliminación del agente causal puede resultar en una mejoría tanto clínica como histológica (Assa'ad et al., 2007; Eller, Kjaer,

Høst, Andersen, & Bindslev-Jensen, 2009; Guajardo et al., 2002; Guandalini et al., 2015; Sicherer & Sampson, 1999).

Desórdenes adicionales que se pueden atribuir a alergia

Reflujo gastroesofágico

Entre el 14 al 42% de los casos de reflujo gastroesofágico puede ser atribuido a APLV. En estos casos el reflujo por lo general puede estar acompañado de dermatitis atópica, diarrea, esofagitis o malabsorción. Una dieta de eliminación es beneficiosa para estos pacientes (Guandalini et al., 2015).

Cólico

Es un término que se utiliza para describir a lactantes entre 1-4 meses de edad que presentan períodos prolongados de llanto y malestar difícil de calmar, lo que genera ansiedad en los padres. En un ensayo clínico realizado por Iacono G., y cols en lactantes con cólicos alimentados con fórmula, se observó en alrededor del 71% la resolución de los síntomas cuando la proteína de la leche de vaca fue retirada de la dieta, y el 100% presentaron recaída clínica tras la reintroducción de la leche de vaca (Iacono et al., 1998).

Estreñimiento crónico

En algunos niños que no han respondido bien con laxantes, las dietas de eliminación de proteínas de la leche de vaca han resultado en la resolución del estreñimiento en un 28-68%, al reiniciar la dieta con leche de vaca estos pacientes presentaron recaída clínica de su estreñimiento (Iacono et al., 1998).

Diagnóstico

Actualmente el diagnóstico de APLV se basa en una historia clínica detallada de los síntomas, pruebas cutáneas de alergia y determinación de IgE específica a la proteína de la leche de vaca, dieta de eliminación y prueba de reto oral (Caffarelli et al., 2010). Se debe realizar una historia clínica completa tomando en cuenta tanto las manifestaciones clínicas del niño como los factores de riesgo que éste presenta. (Vandenplas, Koletzko, et al., 2007). Los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar alergia a la proteína de la leche de vaca son varios, como la predisposición genética para la alergia (es decir, la atopia), la ingestión temprana de pequeñas cantidades de leche de vaca, nacimiento por cesárea, lactancia materna por menos de tres meses, alergia materna y también factores relacionados con el microbioma intestinal (Álvaro et al., 2012; Savilahti & Savilahti, 2013).

La decisión de realizar o no exámenes como IgE, test radioalergoabsorbente (RAST) y skin prick test depende de la disponibilidad y rutinas; a pesar de esto, no están recomendados de manera rutinaria en las guías. La IgE total no es de mucha ayuda en el diagnóstico de APLV pero está relacionada con el desarrollo de tolerancia. Pruebas específicas de IgE y skin prik test pueden contribuir a confirmar un diagnóstico presuntivo aunque pueden haber falsos positivos. El test de parche no ha sido considerado como un test diagnóstico. Resultados negativos no excluyen alergia. Otros tests diagnósticos solo son posibles en laboratorios especializados o son indicados en condiciones clínicas distintas, como biopsias de la mucosa en pacientes que presentan sangre en heces. y son considerados como una buena alternativa para determinación de niveles de anticuerpos-IgG4 ya que estos demostrarían el contacto

del sistema inmune con los antígenos pero no sugieren una reacción alérgica (Vandenplas, 2017).

Otros hallazgos de laboratorio que se pueden encontrar en niños con APLV pueden incluir eosinofilia periférica así como eosinofilia en heces, IgE en suero ligeramente elevada, anemia microcítica. Estos resultados aunque no son específicos pueden apoyar al diagnóstico de APLV (Aktaş et al., 2017).

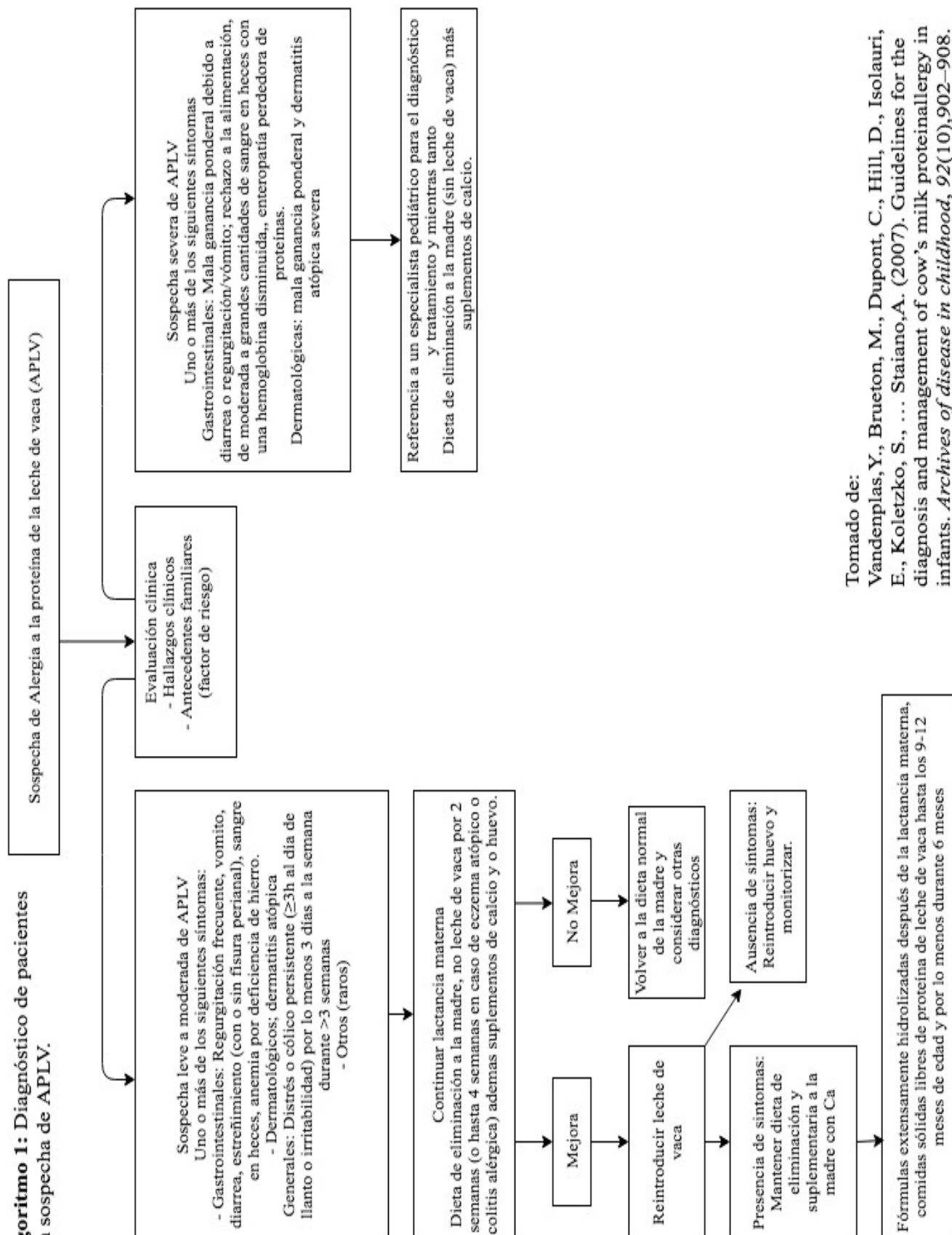
Se ha desarrollado un sistema de puntuación de síntomas relacionados con la leche de vaca CoMiSSTM (Cow Milk Related Symptom Score) para crear consciencia de los síntomas relacionados a la ingesta de la leche de vaca. El test de provocación oral es positivo en un 80% si los pacientes tienen un score inicial mayor a 12 que disminuye a la mitad después de consumir fórmulas extensamente hidrolizadas (FeH) (Vandenplas, 2017).

El valor predictivo negativo de la prueba cutánea / IgE específica para la reacción inmediata es excelente (> 95%) (Celik-Bilgili et al., 2005); sin embargo, un pequeño número de estos pacientes puede tener reacción clínica. Por lo tanto, en algunos casos a pesar de las pruebas de IgE negativas si hay una fuerte sospecha de APLV, una prueba de reto oral de alimentos es necesaria para confirmar la ausencia de alergia clínica. Por otro lado, aproximadamente el 60% de los niños con pruebas de IgE positivas tienen verdaderamente APLV (Celik-Bilgili et al., 2005; Mehl, Niggemann, Keil, Wahn, & Beyer, 2012; Peters, Gurrin, & Allen, 2012). Aunque algunos estudios han intentado demostrar que el diagnóstico de APLV podría ser dado por métodos diagnósticos moleculares y el skin prick test, hasta el momento el gold standard para el diagnóstico de APLV es el test de tolerancia oral a pesar del riesgo de obtener falsos positivos o falsos negativos (Ver Algoritmo 1). La mayoría

de las guías aceptan una prueba de reto oral abierta, aunque una prueba doble ciego es considerada como el Gold Standard para el diagnóstico de APLV (Ver Algoritmo 2) (Araruna et al., 2015; Vandenplas, 2017).

Entre los diagnósticos diferenciales que se deben tomar en cuenta tenemos entre otros: desórdenes metabólicos, anormalidades anatómicas, enfermedad celiaca y otras enteropatías raras, insuficiencia pancreática (como la fibrosis quística), reacciones adversas no inmunológicas a alimentos (como malabsorción de fructosa, o intolerancia a la lactosa), reacciones alérgicas a otros alérgenos (como huevos, soya, trigo, etc) u otras sustancias (como caspa animal, polvo entre otras), malignidad e infecciones (particularmente del tracto gastrointestinal y tracto urinario) y sepsis (Vandenplas, Koletzko, et al., 2007).

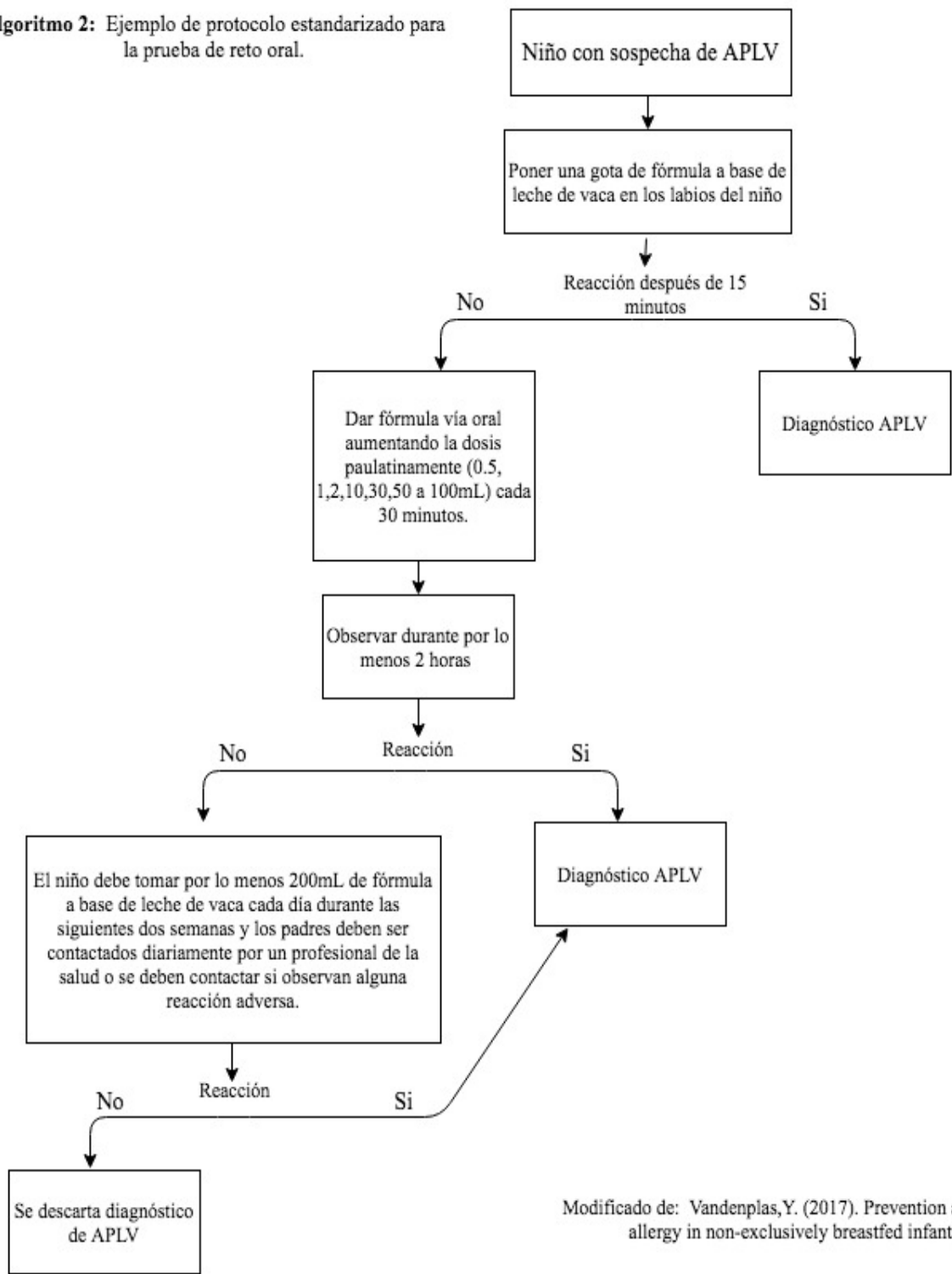
Algoritmo 1: Diagnóstico de pacientes con sospecha de APLV.



Tomado de:

Vandenplas, Y., Brueton, M., Dupont, C., Hill, D., Isolauri, E., Koletzko, S., ... Staiano, A. (2007). Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of disease in childhood*, 92(10), 902-908.

Algoritmo 2: Ejemplo de protocolo estandarizado para la prueba de reto oral.



Modificado de: Vandenplas, Y. (2017). Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*, 9(7), 731.

Calprotectina Fecal

La calprotectina es una proteína de 36kDa, que se une al calcio y al zinc, pertenece a la familia de proteínas S100 y se encuentra principalmente en los granulocitos, siendo éstas un 60% de las proteínas citosólicas. Disminuye la intensidad local de zinc al unirse a éste, de esta manera depriva a los microorganismos del zinc y adicionalmente inhibe enzimas dependientes del zinc (Beşer et al., 2014). También se puede encontrar en monocitos, macrófagos y células epiteliales. Tiene varias propiedades biológicas como antimicrobiano, actividades antiproliferativas e inmunomoduladoras. Es liberada durante la activación celular y muerte celular. La acumulación de neutrófilos en la mucosa como resultado de una respuesta inflamatoria conlleva a la liberación de calprotectina en las heces (Caviglia et al., 2018). Su liberación se activa mediante la interacción de monocitos activados y células endoteliales que aumentan el reclutamiento de leucocitos, por medio de quimiocinas proinflamatorias por las cuales los fagocitos promueven más extravasación de leucocitos en el sitio de inflamación. Cuando se mide CF ésta se correlaciona bien con la infiltración de neutrófilos en la mucosa intestinal. Su resistencia a la degradación bacteriana y su estabilidad en temperatura ambiente durante 7 días, se debe principalmente a las altas concentraciones de Ca^{2+} en el lumen intestinal, lo cual la hace resistente a la degradación proteolítica. Esta estabilidad hace de la CF un marcador ideal no solo para pacientes hospitalizados sino también para manejo de pacientes ambulatorios. Se ha visto que las concentraciones de calprotectina fecal (CF) están asociadas significativamente con inflamación colorrectal (Burri & Beglinger, 2014; Canani et al., 2004).

Los niveles de CF son un marcador sensible y no invasivo que determina una inflamación gastrointestinal activa en pacientes pediátricos (Beşer et al., 2014). En un estudio realizado por Asgarshirazi, se encontró que la media de CF en niños menores de 6 meses de edad alimentados exclusivamente con leche materna eran más altos en comparación a aquellos lactantes que estaban con alimentación mixta o con fórmula (Asgarshirazi, Shariat, Nayeri, Dalili, & Abdollahi, 2017). En otro estudio realizado en Turquía se evidenció que los niveles de CF fueron significativamente más elevados en pacientes con APLV comparados con el grupo control. Además los niveles de CF fueron significativamente más bajos después de la dieta de eliminación en estos pacientes (Beşer et al., 2014).

La calprotectina ha sido aislada en distintos fluidos corporales como plasma, saliva, heces, líquido sinovial entre otros. En un inicio la CF se reportaba en $\mu\text{g/mL}$. Sin embargo con la optimización de los kits de análisis fecales ahora la mayoría de la literatura reporta los resultados en μg de heces o mg/kg de heces. Este cambio en las unidades se propuso para poder disminuir los errores debido a efectos de dilución en casos de diarrea. La mayoría de los grupos de investigación han adoptado los puntos de corte de los fabricantes para los valores normales de CF, siendo estos entre 50 y 100 mg/kg de heces (Herrera, Christensen, & Helms, 2016).

La CF ha sido utilizada en el diagnóstico de varias patologías como síndrome de intestino irritable, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, displasia epitelial, atrofia de microvellosidades, enfermedad celiaca, enterocolitis necrotizante, APLV entre otras (Herrera et al., 2016). La CF tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad

de 79% para distinguir entre desórdenes orgánicos y no orgánicos (Burri & Beglinger, 2014).

Tratamiento y Pronóstico

Algunos padres someten a sus hijos a dietas innecesarias e inadecuadas sin un control médico apropiado. Esto puede causar desbalances nutricionales especialmente durante el primer año de vida. Por lo tanto, es importante un buen diagnóstico de la APLV para evitar riesgos de raquitismo, mineralización ósea deficiente, anemia, problemas en el crecimiento e hipoalbuminemia así como las reacciones clínicas inmediatas o gastroenteropatías crónicas que pueden llevar a malabsorción y afectación del estado nutricional (Araruna et al., 2015).

Al momento, la mejor estrategia para el manejo de los pacientes con APLV es evitar el consumo de la leche de vaca (Koletzko et al., 2012). Síntomas tales como sangrado rectal suelen desaparecer después de 72 a 96 horas de iniciada la dieta de eliminación (Aktaş et al., 2017). En los lactantes con síntomas moderados a severos, la proteína de la leche de vaca, los huevos y otros alimentos deben ser eliminados de la dieta de la madre si la historia sugiere una reacción alérgica. Por otra parte, el niño debe ser referido a un centro especializado. La dieta de exclusión de alimentos alergénicos dentro de la alimentación de la madre tiene que ser seguida por 4 semanas, si no hay mejoría la dieta debe ser suspendida. Si los síntomas mejoran, se recomienda que la madre ingiera grandes cantidades de leche de vaca durante una semana. Si se han producido síntomas, la madre seguirá la dieta de eliminación con la ingesta de suplementos de calcio. El niño puede ser destetado como se recomienda para niños sanos, pero la leche de vaca debe evitarse hasta los 9 a 12 meses de edad y

durante al menos 6 meses desde el inicio de la dieta. Si el volumen de la leche materna es insuficiente, debe administrarse fórmula completamente hidrolizada o fórmula de soya (FS) (si > 6 meses) (Caffarelli et al., 2010; Solinas et al., 2010).

Si se confirma el diagnóstico de APLV en niños antes del año de edad, se debe mantener una dieta de eliminación durante por lo menos 6 meses o hasta los 9 a 12 meses de edad. La mayoría de los niños con APLV toleran bien la leche de vaca al final del primer año; sin embargo, algunos siguen siendo intolerantes hasta los cinco años de edad (Aktaş et al., 2017). Los niños con reacciones inmediatas mediadas por IgE severas pueden permanecer con una dieta de eliminación durante 12 a 18 meses antes de ser sometidos a una nueva prueba de reto oral. Los factores que determinan la elección de una fórmula hidrolizada incluyen el potencial alergénico residual, la composición de la fórmula, los costos, la disponibilidad, la aceptación del infante y la presencia de datos clínicos que muestren la eficacia de la fórmula. La mayoría de pacientes toleran muy bien las fórmulas extensamente hidrolizadas; no obstante, el 10% de niños son alérgicos a estas fórmulas por lo que se les debe administrar fórmulas a base de aminoácidos las cuales son no alergénicas. Sin embargo, su uso está limitado por el alto costo y el sabor desagradable (Hill, Murch, Rafferty, Wallis, & Green, 2007; Kneepkens & Meijer, 2009; Koletzko et al., 2012).

En comparación con estas fórmulas, la FS provoca reacciones más frecuentemente en niños con APLV menores de 6 meses, pero no en los niños mayores. La FS induce principalmente síntomas gastrointestinales (Klemola et al., 2005).

Otra posibilidad alimentaria es el arroz. El arroz es hipoalergénico y, a menudo, está implicado en la aparición del síndrome de enterocolitis según un estudio realizado en lactantes australianos (Mehr, Kakakios, & Kemp, 2009; Özdemir, 2009). En los

niños italianos, la fórmula de arroz se ha demostrado que puede ser tolerada. Estudios más amplios a largo plazo se necesitan para aclarar el uso de la fórmula de arroz en lactantes con APLV. Comidas hechas en casa pueden ser una opción en la dieta después de los 4 meses de edad (A. Fiocchi et al., 2006).

Leches de otros mamíferos como burra o cabra no son nutricionalmente adecuados. Estudios Europeos han encontrado que la leche de cabra comúnmente provoca reacciones clínicas cruzadas en más de 90% de los niños con APLV (Bellioni-Businco et al., 1999; Pessler & Nejat, 2004), en el caso de la leche de burra la reacción cruzada se presenta en aproximadamente 15% (Monti et al., 2007) y tiene un alto costo.

La mayoría de los lactantes alérgicos a la proteína de la leche de vaca superan la alergia a la misma. Un estudio reporta que 45 a 50% lo supera al cabo de 1 año, 60 a 75% a los 2 años y 85 a 90% a los 3 años de edad (Caffarelli et al., 2010; Eigenmann, 2007; Høst, 2002b; Touraine, Ouzeau, Boullaud, Dalmay, & Bonnaud, 2002). El pronóstico depende de la edad del paciente y los títulos de IgE al momento del diagnóstico. Aunque la IgE total no es muy útil en el diagnóstico de la APLV, los niveles de IgE están relacionados con el desarrollo de la tolerancia. A menores niveles de IgE más rápido se desarrollará la tolerancia a las proteínas de la leche de vaca (Shek, Soderstrom, Ahlstedt, Beyer, & Sampson, 2004; Vandenplas, 2017).

Capítulo III

Metodología

Justificación

En la práctica pediátrica de los últimos 10 años la APLV se ha convertido en un diagnóstico frecuente (Alessandro Fiocchi et al., 2010), considerando no solamente la carga genética de la misma, sino también los cambios trascendentales en las prácticas de la lactancia, el uso de antibióticos, la vía de parto, entre otras (Gómez Morales, 2017). Una de las dificultades diagnósticas es la amplia sintomatología que se presenta, especialmente en la forma no mediada por IgE (Caffarelli et al., 2010) y puede ser confundida con otras molestias propias de los lactantes (Hyman et al., 2006) lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento. Una de las formas de presentación de la APLV no mediada por IgE es la colitis alérgica. En su forma clásica, los lactantes presentan episodios de diarrea muco-sanguinolenta, sin otra sintomatología presente y con un crecimiento y desarrollo adecuado (Yu et al., 2013).

Esta amplia variedad en la sintomatología representa un reto para el profesional de la salud al hacer el diagnóstico, y hace necesario la utilización de métodos auxiliares para confirmar el diagnóstico e iniciar el manejo nutricional adecuado.

Al momento la prueba considerada como el gold standard es la prueba de reto oral y dieta de eliminación (Koletzko et al., 2012). Esta prueba dependiendo del protocolo establecido puede ser muy molesta, requiere de hasta 8 semanas de exclusión de alérgenos (incluida la leche materna) y su posterior reintroducción, para establecer

causalidad, y por lo tanto establecer el diagnóstico de APLV no mediada por IgE (Alessandro Fiocchi et al., 2010; Koletzko et al., 2012).

Algunos estudios han demostrado la utilidad de marcadores no inmunológicos para el diagnóstico de la APLV con resultados favorables (Belizón et al., 2016). Su utilidad y sensibilidad aún no está demostrada en cada escenario sintomático de la APLV, por lo que se requieren más estudios. El presente trabajo permitirá determinar los niveles de calprotectina fecal en pacientes con APLV no mediados por IgE que previamente fueron diagnosticados de esta enfermedad mediante prueba de reto oral. El objetivo del estudio es evaluar la utilidad diagnóstica de la CF en lactantes menores de un año. Adicionalmente se determinará si existen diferencias significativas en los niveles de CF entre aquellos lactantes en que el único síntoma es la presencia de deposiciones mucosanguinolenta con respecto al grupo de lactantes en que presentan otros síntomas como vómito, estreñimiento, irritabilidad, cólico o mala ganancia de peso. Esto nos permitiría disponer de una prueba diagnóstica complementaria en APLV no mediada por IgE con la cual podríamos confirmar el diagnóstico sin la necesidad de pruebas invasivas o incómodas para el paciente e iniciar un tratamiento precoz.

Planteamiento Del Problema

¿Existen diferencias entre los valores de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con compromiso de la mucosa colónica con aquellos sin afectación colónica?

Hipótesis

Los paciente con colitis alérgica presentan mayores niveles de calprotectina fecal que aquellos pacientes con otras manifestaciones de APLV.

Objetivos

Objetivo General

Determinar los niveles de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con afectación de la mucosa colónica versus aquellos sin afectación de la misma.

Objetivos Específicos

Determinar el cuadro clínico más frecuente dentro del grupo de pacientes con APLV que no presentan colitis alérgica.

Determinar la frecuencia de presentación de colitis alérgica en los pacientes con APLV.

Establecer un punto de corte para los niveles de calprotectina fecal en pacientes con APLV que presentan manifestaciones de colitis alérgica.

Operacionalización De Variables Del Estudio

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO	INDICADOR	ESCALA
Nivel de calprotectina fecal	Proteína presente en alta concentración principalmente en monocitos y neutrófilos. Su concentración aumenta en presencia de procesos inflamatorios de la mucosa intestinal; pudiéndose cuantificar por métodos de ELISA	Cuantitativa continua	Media, mediana, desviación estándar.	mg/kg de heces
Vómito	Expulsión violenta del contenido del estómago por la boca.	Cuantitativa nominal	Proporción	1= Si 2=No
Irritabilidad	Inquieto, quejumbroso, impaciente.	Cuantitativa nominal	Proporción	1=Si 2=No
Mala ganancia ponderal	Dificultad para ganar peso adecuado en un período de tiempo.	Cuantitativa nominal	Proporción	1=Si 2=No
Estreñimiento	Dificultad persistente para defecar o sensación de que la defecación es incompleta y/o movimientos intestinales infrecuentes.	Cuantitativa nominal	Proporción	1=Si 2=No
Diarrea	Mayor frecuencia, fluidez y a menudo, volumen de las deposiciones.	Cuantitativa nominal	Proporción	1=Si 2=No
Reflujo	Paso del contenido del estómago hacia el esófago	Cuantitativa nominal	Proporción	1=Si 2=No
Colitis alérgica	Condición inflamatoria caracterizada por infiltración eosinofílica de la pared colónica que se caracteriza por sangre visible en heces	Cualitativa nominal	Proporción	1= Sí 2= No

Universo y Muestra

Universo Espacial y Temporal:

Lactantes entre 1 mes y un año de edad con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito durante el período comprendido entre octubre del 2015 a junio del 2017.

No es necesario hacer un cálculo del tamaño muestral ya que se trata de un universo total.

Unidad de Estudio:

Lactantes entre 1 mes y un año de edad con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito durante el período comprendido entre octubre del 2015 a junio del 2017, que cumplen con los criterios de inclusión.

Tipo de muestra:

Dentro de la base de datos proporcionada por el Dr. Fabián Váscquez, Gastroenterólogo Pediatra de la consulta externa del Hospital Metropolitano de Quito, se recolectó un total de 287 registros de pacientes con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca en el período comprendido entre octubre del 2015 a Julio del 2017.

Criterios De Inclusión

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- *Lactantes entre 1 mes y 12 meses de edad*
 - *Atendidos en la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito entre octubre del 2015 a junio del 2017.*
 - *Con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca mediante prueba de reto oral.*
 - *Que aceptan la medición de calprotectina fecal.*

Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión para el estudio fueron:

- *Niños mayores de un año o menores de 1 mes de edad.*
- *Niños con inmunocompromiso congénito o adquirido.*
- *Niños con otras patologías gastrointestinales concomitantes.*

Tipo de Estudio

Estudio no experimental descriptivo transversal

Procedimientos de Recolección de Información

Se realizó una carta dirigida al Dr. Fabián Vásconez, solicitando acceso a las historias clínicas de los pacientes con APLV que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito, entre el período comprendido entre octubre del 2015 y el junio del 2017. Una vez obtenido dicho permiso escrito y la aprobación del comité de Bioética de la Facultad de Medicina de

la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, se recolectaron 287 registros de pacientes con diagnóstico de APLV. Posteriormente se procedió a la realización de una lista de cotejo. Dentro de la lista de cotejo constaban las variables: Nivel de calprotectina fecal y las manifestaciones clínicas del paciente (vómito, irritabilidad, mala ganancia ponderal, estreñimiento, diarrea, reflujo y colitis alérgica) creadas en una base inicial de Excel. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 229 registros válidos, los mismos que fueron exportados a una matriz en el sistema IBM SPSS versión 22 en donde se obtuvieron los resultados para los análisis: frecuencias, sensibilidad, especificidad, curva ROC.

Plan De Análisis De Datos

El análisis de la base de datos se realizó con el software de análisis predictivo IBM SPSS, de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Para el análisis descriptivo univariado de las variables cuantitativas se utilizó media, mediana y error estándar de la media. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes.

Mediante gráficos estadísticos se determinó la distribución cuantitativa de los niveles de calprotectina fecal en los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica.

Mediante la curva ROC se determinó la sensibilidad y especificidad de la prueba, así como puntos de corte de sus valores en pacientes con diagnóstico de APLV y con colitis alérgica.

Aspectos Bioéticos

Procedimiento: La identidad de los pacientes se mantuvo anónima, asignando códigos para que los autores puedan identificarlos. No fue necesaria la aplicación de un consentimiento informado.

Se recolectó los datos de las historias clínicas de los pacientes con APLV que acudieron a la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito entre octubre del 2015 y junio del 2017.

Riesgos: Al ser un estudio retrospectivo y sin ningún tipo de intervencionismo no se considera que existen riesgos sobre la población a estudiarse.

Confidencialidad: La información que se recolectó será mantenida en absoluta confidencialidad. Los nombres de los pacientes fueron reemplazados por códigos para mantener en anonimato la identidad de los pacientes. Solo los autores del estudio tuvimos acceso a los datos de las historias clínicas.

Capítulo IV

Resultados

De los 287 pacientes con APLV, 229 fueron considerados como registros como válidos, en los cuales la edad mínima fue de 1 mes y la máxima de 12 meses de edad, con una media de 2,69 meses y una desviación estandar de 1,87 (Ver Tabla 1, Figura 1). 51,1% fueron hombres y el 48,9% mujeres (Ver Tabla 2, Figura 2).

Se determinó la frecuencia de las manifestaciones clínicas de los pacientes con APLV con afección de la mucosa colónica y sin afección de la misma. De estos, 73 pacientes, es decir el 31,9% de la población presentó colitis alérgica (Ver Tabla 3). Las otras manifestaciones a estudiarse fueron: irritabilidad que se presentó en un 54,6% es decir 125 pacientes (Ver Tabla 4); la manifestación clínica de cólico estuvo presente en 83 pacientes dando un 38% (Ver Tabla 5); diarrea como clínica de 70 pacientes lo que da un porcentaje del 30,6% (Ver Tabla 6); vómito en un 25,3% es decir 58 pacientes (Ver Tabla 7); reflujo estuvo presente en 55 pacientes lo que representa un 24% (Ver Tabla 8); estreñimiento en un 10,5% que corresponde a 24 pacientes (Ver Tabla 9) y la mala ganancia ponderal que estuvo presente solo en 13 pacientes, que es un 5,7% de la población (Ver Tabla 10) (Ver Figura 3).

En cuanto a los niveles de CF en pacientes con APLV con presencia de colitis la media fue de 189,70 mg/kg con un intervalo de confianza del 95% entre 152.58 y 226.82 mg/kg, mientras que los pacientes con APLV pero sin presencia clínica de colitis de manera global presentaron una media de 192.74mg/kg con un intervalo de

confianza del 95% entre 168.70 y 216.78 mg/kg, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Ver Tabla 11).

Con respecto a la media de CF en las diferentes manifestaciones clínicas de APLV se encontró que la media de CF en pacientes que presentaban irritabilidad fue de 188,12 mg/kg, en los pacientes con reflujo ésta fue de 185.57mg/kg, con cólico como manifestación clínica la media fue de 212.64mg/kg, con vómito tuvo una media de 174.10 mg/kg, con diarrea de 174.74 mg/kg, los pacientes con estreñimiento tenían una media de 201.13mg/kg, y por último en los pacientes con mala ganancia ponderal se obtuvo una media de 194.62 mg/kg (Ver Tabla 12).

Para poder determinar si la distribución de los valores de CF en nuestra población de pacientes con APLV es normal y medir el grado de concordancia que existe entre la distribución de los niveles de CF y una distribución teórica específica, se realizaron pruebas de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con lo que se rechazó la prueba de normalidad de la variable CF, por lo tanto podemos decir que la distribución de los niveles de CF en nuestros pacientes con APLV no tuvieron un comportamiento normal (Ver Tabla 13 y Figura 4). De igual manera al contrastar los valores de calprotectina en pacientes con APLV que presentan clínica de colitis se observó que al exponerlos a una prueba de Kolmogorov-Smirnov tuvieron la misma conducta antes mencionada (Ver Tabla 14).

Al momento de analizar los niveles de CF por percentiles se observó que la distribución de los pacientes con APLV que presentaron colitis comparados con aquellos con otras manifestaciones, evidenciaron valores similares entre ellos, es así como en el percentil 5 los pacientes con APLV con colitis obtuvieron un promedio de niveles de CF de 35,5 mg/kg mientras que los que no presentaron colitis de 45

mg/kg; en el percentil 10 los pacientes con APLV con colitis tuvieron un promedio de niveles de CF de 46,2mg/kg mientras que los pacientes que no tenían clínica de colitis de 50 mg/kg; en el percentil 25 los pacientes con manifestaciones de colitis alérgica obtuvieron un promedio de niveles de CF de 70 mg/kg y en los pacientes con otras manifestaciones fue de 80 mg/kg; en el percentil 50, 75 y 90 se obtuvo un promedio de los niveles de CF de 150, 250 y 400 mg/kg respectivamente en los tres grupos; finalmente en el percentil 95 se encontró niveles de 586 mg/kg en el grupo de pacientes con APLV con colitis y 528 mg/kg en los pacientes sin colitis (Ver Tabla 15 y Figura 5).

Debido a que la población estudiada no pasó las pruebas de normalidad, se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney en lugar de la T de Student para comparar los rangos promedios de los niveles de CF de los pacientes con APLV con colitis y aquellos con otras manifestaciones y se obtuvo una $Z = -0,316$ y $P = 0,752$ ($P \geq 0,05$) lo cual sustentó que no hay diferencia significativa en los rangos promedios de los dos grupos de pacientes (Ver Tabla 16). Mientras que en el diagrama de cajas que comparó las medianas y los cuartiles se observó que las dos poblaciones presentaron valores similares y se observó valores aislados de CF sobre los 400mg/kg distribuidos con tendencia similar en los dos grupos (Ver Figura 6).

Se realizó una curva ROC para con la ayuda de la sensibilidad y especificidad seleccionar un punto de corte (Ver Figura 7). Sin embargo al ver la curva y la significación asintótica (que en este caso es de 0,753 es decir $>0,5$) se pudo ver que el área bajo la curva ROC fue mayor a 0,5 es decir no nos serviría para establecer los puntos de corte (Ver Tabla 17) . De tal forma que si se toma un valor aleatorio como por ejemplo, 47 mg/kg la sensibilidad de este punto de corte sería del 90%

pero su especificidad sería del 7%; de la misma manera al buscar un nivel de calprotectina con una buena especificidad como por ejemplo 414,50 mg/kg que tiene un especificidad del 93%, la sensibilidad bajaría a un 6 % (Ver Tabla 18).

Capítulo V

Discusión

Los resultados de este estudio demostraron que en la población estudiada no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de CF de pacientes con APLV con manifestaciones de colitis alérgica versus aquellos que presentan otra sintomatología. La CF al ser un marcador inflamatorio se esperaría que esté más elevada en aquellos pacientes con clínica evidente de inflamación intestinal como lo es la presencia de sangre en heces (colitis alérgica); no obstante, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre aquellos pacientes con manifestaciones clínicas de inflamación colónica y aquellos con otras manifestaciones. Según los resultados de nuestro estudio podríamos decir que la CF no nos serviría como una prueba discriminatoria entre pacientes con APLV con manifestaciones de colitis y aquellos con otras manifestaciones.

Cabe mencionar que otros estudios sí han encontrado diferencias significativas entre las medias de CF y las diferentes manifestaciones clínicas. Un estudio realizado en el 2016 por Belizón et al., encontró que existía una relación estadísticamente significativa entre las medias elevadas de CF y la presencia clínica de rectorragia y diarrea con una media de 655.4mg/kg y 587.4 mg/kg respectivamente. En el estudio también se analizaron otras manifestaciones clínicas, pero no se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de CF y los síntomas de reflujo (media 346,24 mg/kg), mala ganancia ponderal (media 371,57mg/kg) o la presencia de irritabilidad (media 392 mg/kg) (Belizón et al., 2016). Mientras que en

los resultados obtenidos en nuestra investigación obtuvimos una media de CF en pacientes con colitis de 189 mg/kg, y en los pacientes con diarrea de 174,74 mg/kg; sin embargo, estos valores no tenían una relación estadísticamente significativa. En nuestro estudio tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa con otros síntomas y los niveles de calprotectina fecal. Es decir, la CF sería un marcador inflamatorio que se eleva en la APLV independientemente de la clínica del paciente sin que sea necesario que el niño presente sintomatología evidente de inflamación del tracto gastrointestinal.

En el presente estudio se pudo observar que la media de CF en pacientes con APLV de manera global fue más elevada que los puntos de corte de niños sanos expuestos en otros trabajos de investigación. En un artículo publicado en el 2017 en el cual se estudiaron los niveles de CF en niños Koreanos sanos menores de 4 años se observó que en el grupo etario de 6 a 12 meses presentaron una media de CF de 78,5 mg/kg (Song, Lee, Choi, & Jeong, 2017) siendo nuestra media de CF en pacientes diagnosticados con APLV de 191,2 mg/kg. Aunque no se trata de la misma población, estos resultados podrían permitirnos inferir que la CF podría ser útil como un marcador inflamatorio para discriminar entre niños sanos y niños con manifestaciones clínicas de APLV.

Los síntomas de la APLV no son específicos, lo que hace del diagnóstico un reto para el clínico. Los exámenes complementarios por lo general incluyen estudios serológicos, radiológicos o endoscópicos que son invasivos o exponen al paciente a radiación. Los marcadores de inflamación sistémicos no son específicos para condiciones inflamatorias intestinales y no se correlacionan bien con la actividad de la enfermedad. Las guías actuales enfatizan en la endoscopia y biopsia para la

valoración de inflamación gastrointestinal. Sin embargo la endoscopía es invasiva y no siempre está disponible. La ventaja principal de los marcadores fecales es su contacto directo con la mucosa, lo cual permite detectar condiciones inflamatorias intestinales de manera más precisa que aquellos marcadores en suero (Burri & Beglinger, 2014). En nuestro estudio la manifestación clínica más frecuente en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca fue la irritabilidad, siendo este un síntoma muy inespecífico y sin embargo es el síntoma que más se presenta en niños con APLV, al ser éste un síntoma tan inespecífico el diagnóstico de esta patología en estos niños sería un verdadero reto. Es así como este estudio nos podría llevar a considerar a la CF como un marcador que nos ayudaría a diagnosticar pacientes con sintomatología inespecífica que puede ser confundida con otras patologías, como por ejemplo aquellos pacientes con vómito que pueden confundirse con reflujo gastroesofágico, pacientes con cólicos que podría ser un cólico de lactante o APLV, y aquellos pacientes que presentan irritabilidad como principal manifestación clínica que podría confundirse con un mal manejo materno o mala técnica de alimentación. Al ser la CF un marcador inflamatorio que se eleva en la APLV independientemente de los síntomas de presentación podríamos utilizarlo como marcador para diagnóstico diferencial de otras patologías (Burri & Beglinger, 2014; Canani et al., 2004; Kotze, Nisihara, Marion, Cavassani, & Kotze, 2015).

La CF busca ser una herramienta de diagnóstico no invasiva para la APLV. En un estudio realizado por Belizón, se vió que en lactantes menores los valores de CF menores de 138mg/kg podrían servir para descartar APLV no mediada por IgE (Belizón et al., 2016), lo cual concordaría con datos de nuestro estudio en donde se

encontró que las medias de todos nuestros pacientes diagnosticados con APLV son mayores al punto de corte descrito en este estudio.

Al momento el Gold Standard para el diagnóstico de la alergia a la proteína de la leche de vaca sigue siendo la prueba de tolerancia oral. No obstante algunos padres se muestran reacios a realizar la prueba de reto oral, ya que ésta conlleva a que intencionalmente se provoque en el niño las reacciones adversas. Además los resultados a veces pueden ser difíciles de interpretar. Mientras que las reacciones inmediatas son fáciles de identificar las reacciones tardías podrían ser más difíciles de evidenciar. De igual forma esta prueba debe ser realizada en un medio hospitalario por la posibilidad de encontrarnos con manifestaciones de shock anafiláctico que pondrían en peligro la vida del paciente (Vandenplas, 2017). Es así como muchas veces se da un diagnóstico meramente clínico con lo cual ya se empieza con las dietas de eliminación. En un estudio realizado por Sánchez en Brasil se llevo a cabo una encuesta a 895 pediatras y se encontró que el 97% de los pediatras realizaban el diagnóstico de APLV unicamente con la historia clínica procediendo a realizar manejos agresivos como dietas con grandes restricciones que en ocasiones eran innecesarias o no excluían alimentos con reacciones cruzadas o usaban fórmulas hidrolizadas que tienen un alto costo (Sánchez et al., 2014; Sole et al., 2007). Es por esto que la CF al ser una prueba no invasiva y fácil de realizar, podría llegar a ser una buena herramienta de apoyo diagnóstico para la APLV. No obstante se requieren de más estudios para poder establecer un punto de corte unificado que permita diferenciar los niños sanos de los que presentan otras patologías gastrointestinales incluida la APLV.

Capítulo VI

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

De manera global se evidenció una media de CF en los pacientes con APLV más elevada que las medias de niños sanos o niños con otras patologías gastrointestinales no inflamatorias descritas en otros estudios. Por lo que, se puede concluir que la CF podría llegar a ser una buena herramienta para realizar un diagnóstico diferencial o discriminar niños sanos de aquellos con APLV.

En nuestro estudio utilizando curvas ROC se pudo determinar que no es posible establecer puntos de corte de CF para discriminar a niños con APLV que presentan colitis alérgica de aquellos con otras manifestaciones.

Las valores de las medias de CF entre los pacientes con colitis alérgica (189,70 mg/kg) versus aquellos pacientes con otras manifestaciones (192,74 mg/kg) no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

La manifestación clínica más frecuente en los pacientes con APLV fue la irritabilidad con un 54,6% y el cuadro clínico menos frecuente fue la mala ganancia ponderal.

Recomendaciones

- Se recomiendan estudios posteriores de los factores extrínsecos e intrínsecos (anatómicos o funcionales) que influyen en los niveles de calprotectina fecal para establecer un punto de corte unificado de los niños sanos.

- Se recomienda más estudios en niños con APLV tomando valores de CF tanto al momento del diagnóstico como después del tratamiento para considerar a la CF como un posible marcador para diagnóstico y seguimiento de la evolución de la patología.

Figuras y Tablas

Figuras

Figura 1

Frecuencias de edad en meses de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

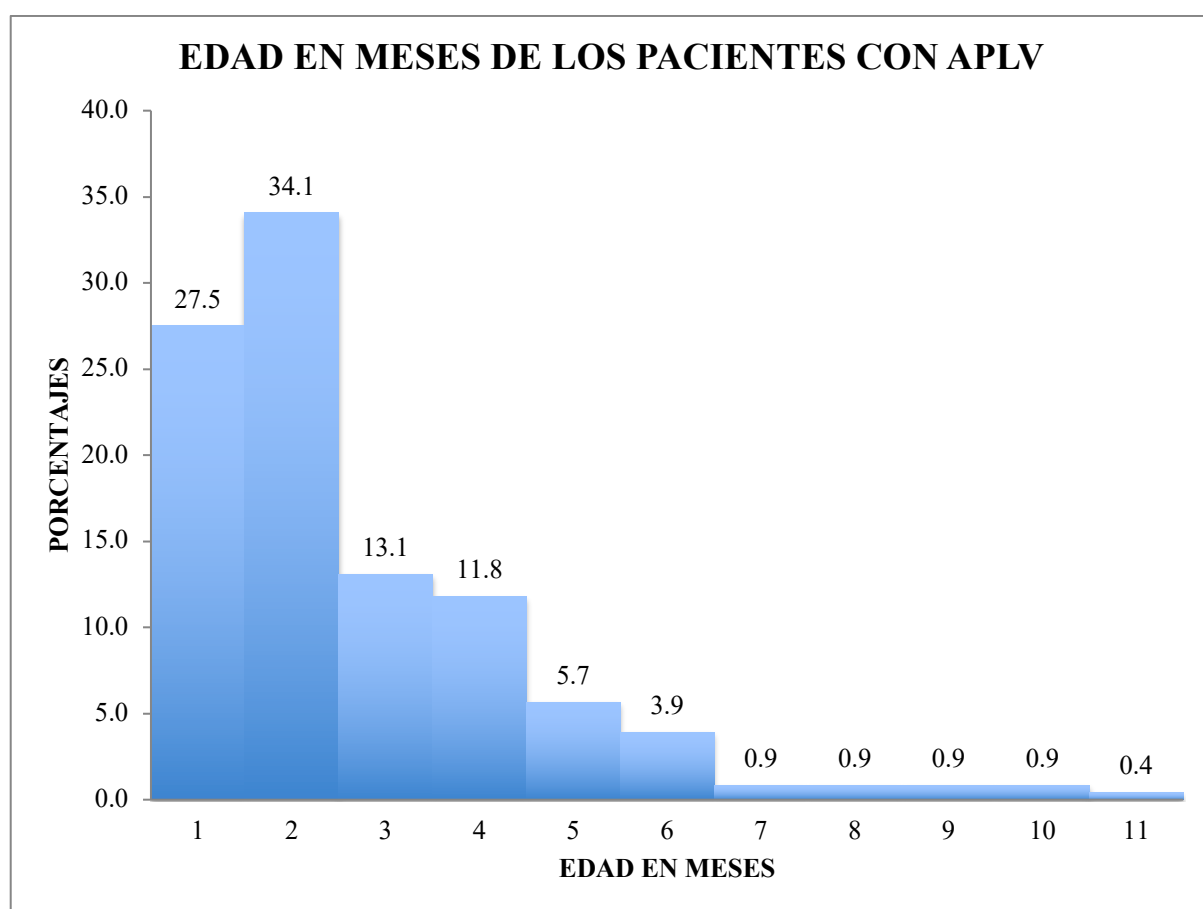


Figura 2

Sexo de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.



Figura 3

Porcentaje de presentación de las distintas manifestaciones clínicas de los pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

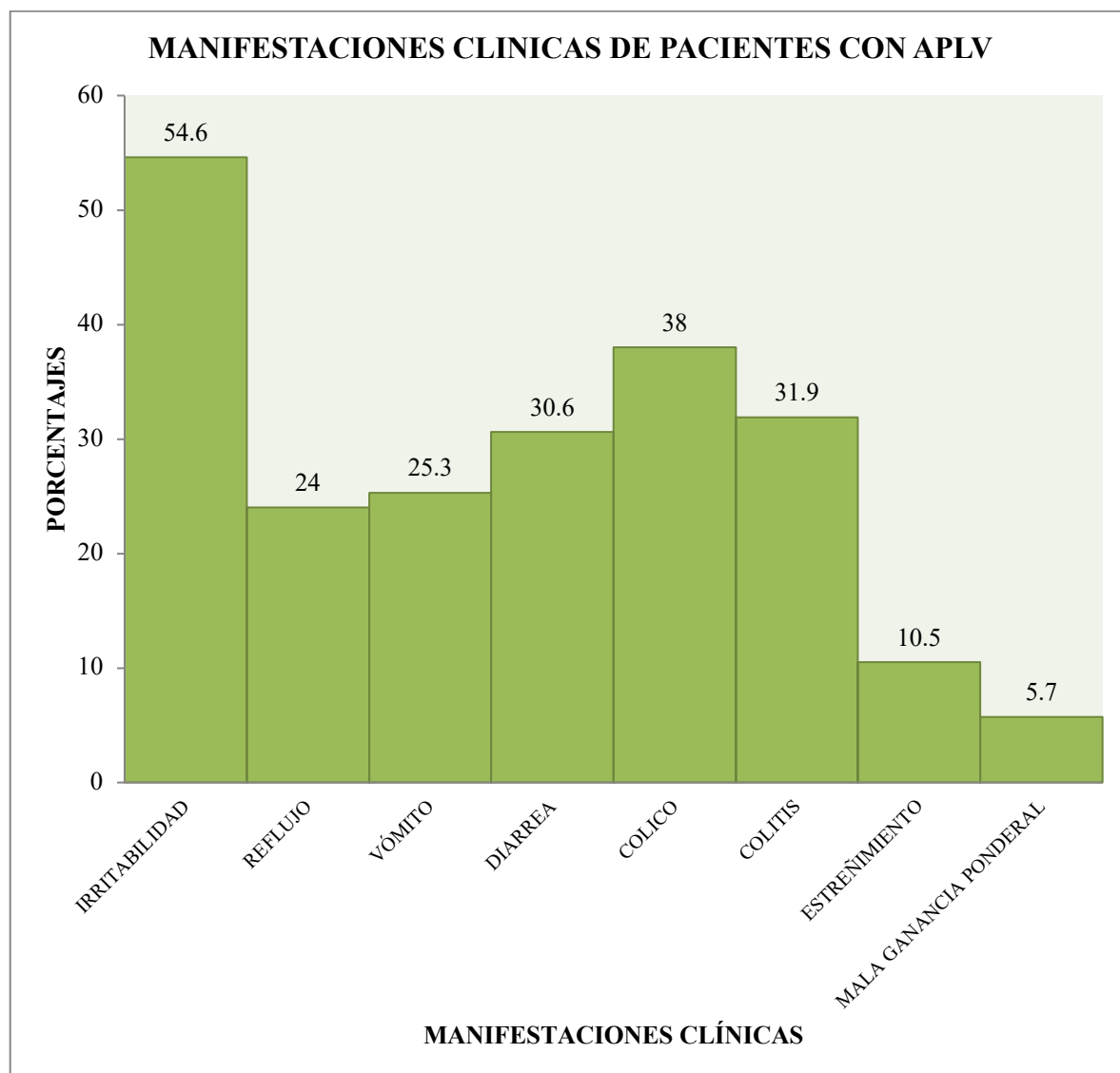


Figura 4

Distribución de valores de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

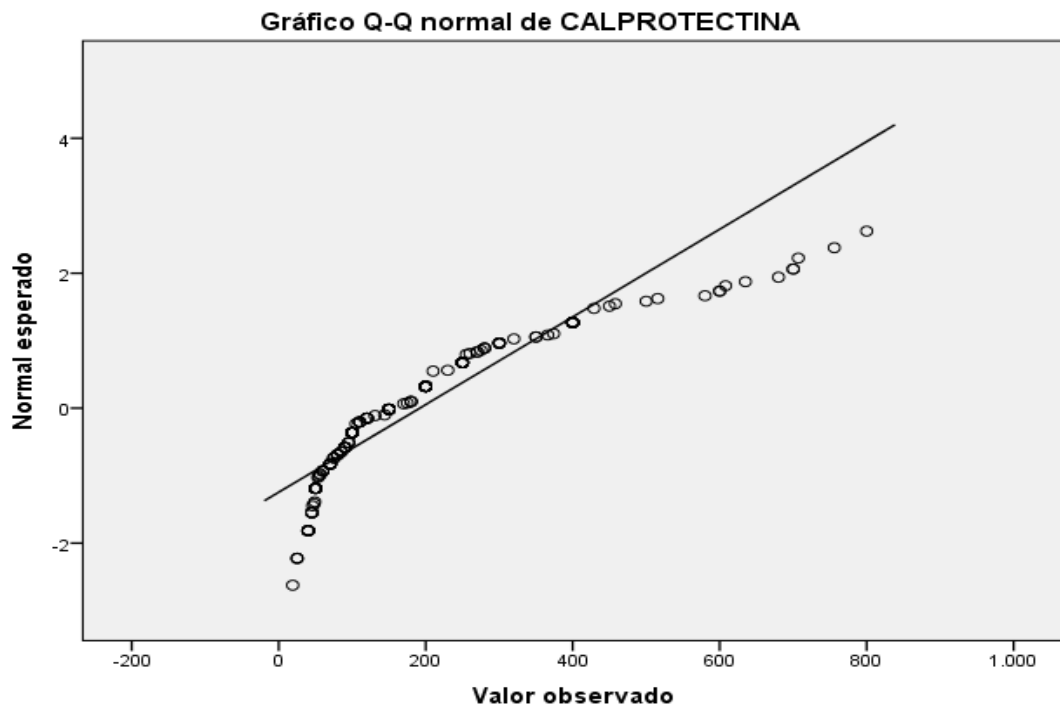


Figura 5

Niveles de calprotectina fecal por percentiles en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y sin colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

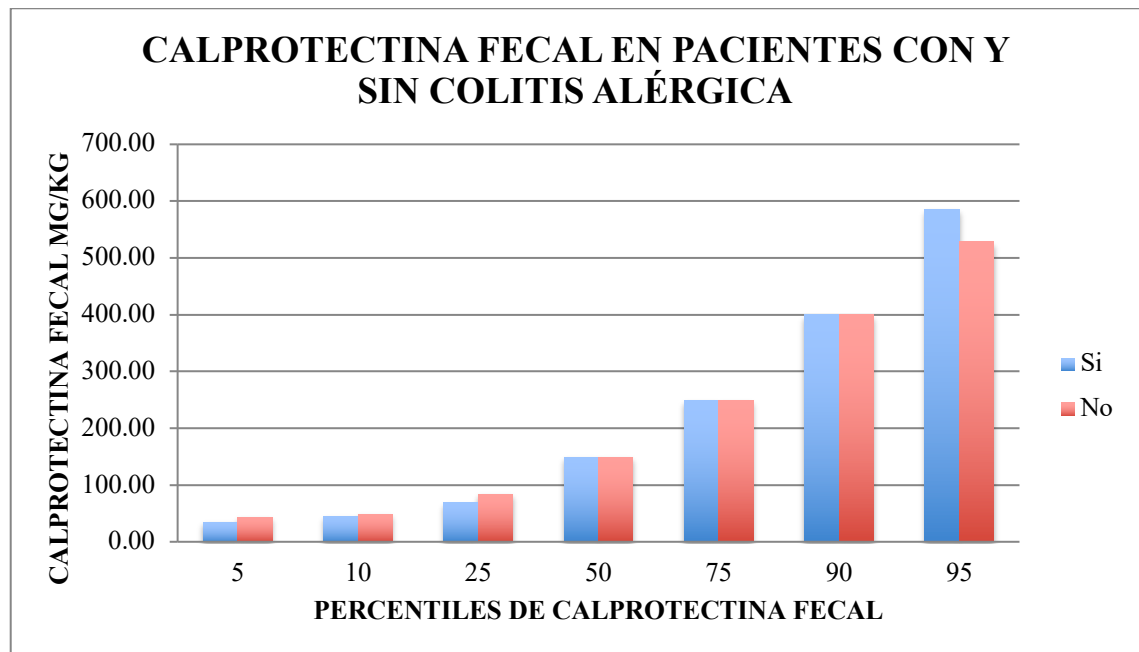


Figura 6

Distribución de los valores de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y sin colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

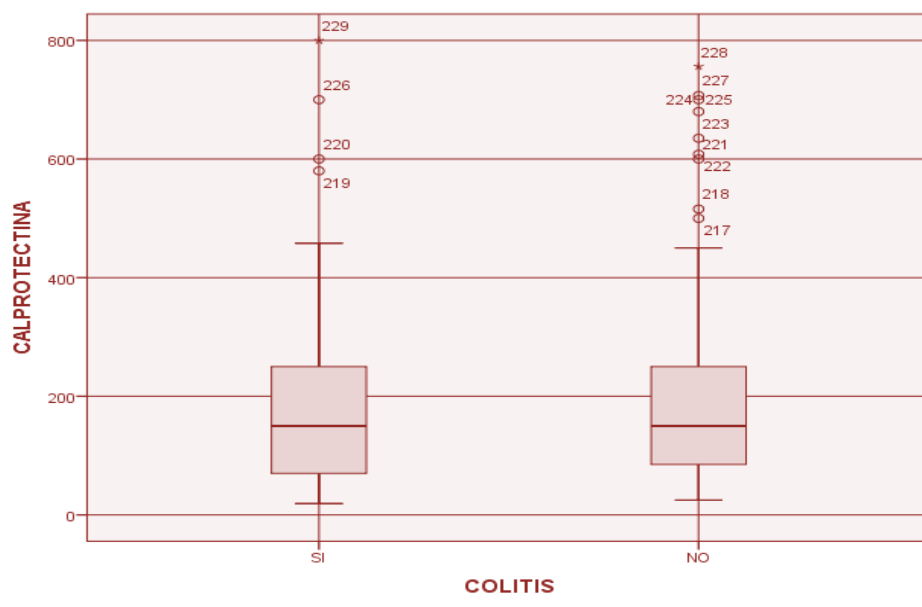
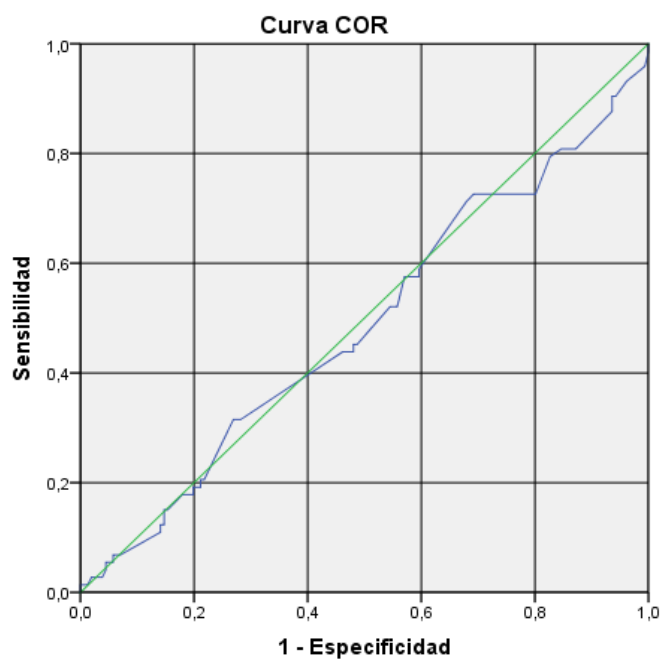


Figura 7

Curva COR de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con manifestaciones de colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tablas

Tabla 1

Medidas de dispersión de la edad en meses de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

EDAD EN MESES DE LOS PACIENTES CON APLV	
Media	2,69
Mediana	2,00
Desviación estándar	1,874
Mínimo	1
Máximo	12

Tabla 2

Porcentajes y frecuencias del sexo de los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

SEXO DE LOS PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
MASCULINO	117	51,1
FEMENINO	112	48,9

Tabla 3

Frecuencias y porcentajes de presentación de colitis alérgica como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017

COLITIS ALÉRGICA EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	73	31,9
NO	156	68,1

Tabla 4

Frecuencias y porcentajes de presentación de irritabilidad como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

IRRITABILIDAD EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	125	54,6
NO	104	45,4

Tabla 5

Frecuencias y porcentajes de presentación de cólico como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

CÓLICO EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	87	38,0
NO	142	62,0

Tabla 6

Frecuencias y porcentajes de presentación de diarrea como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

DIARREA EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	70	30,6
NO	159	69,4

Tabla 7

Frecuencias y porcentajes de presentación de vómito como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

VÓMITO EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	58	25,3
NO	171	74,7

Tabla 8

Frecuencias y porcentajes de presentación de reflujo como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

REFLUJO EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	55	24,0
NO	174	76,0

Tabla 9

Frecuencias y porcentajes de presentación de estreñimiento como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

ESTREÑIMIENTO EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	24	10,5
NO	205	89,5

Tabla 10

Frecuencias y porcentajes de presentación de mala ganancia ponderal como manifestación clínica en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

MALA GANANCIA PONDERAL EN PACIENTES CON APLV		
	FRECUENCIA (Número de pacientes)	PORCENTAJE (%)
SI	13	5,7
NO	216	94,3

Tabla 11

Niveles de calprotectina fecal en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y con otros con distintas manifestaciones. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

CALPROTECTINA FECAL EN PACIENTES CON COLITIS ALERGICA Y OTRAS MANIFESTACIONES			
CON COLITIS	Media		189,70
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	152,58
		Límite superior	226,82
OTRAS MANIFESTACIONES	Media		192,74
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	168,70
		Límite superior	216,78

Tabla 12

Media de Calprotectina fecal en las diferentes manifestaciones de alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

Manifestación clínica	Media de Calprotectina fecal (mg/kg)
Irritabilidad	188,12
Reflujo	185,57
Cólico	212,64
Vómito	174,10
Diarrea	174,74
Estreñimiento	201,13
Mala ganancia ponderal	194,62

Tabla 13

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para calprotectina fecal en pacientes con APLV. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

Kolmogorov-Smirnov		
Estadístico	gl	Sig.
0,186	229	0,000

Tabla 14

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para calprotectina fecal en pacientes con APLV con manifestaciones de colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

		Kolmogorov-Smirnov		
		Estadístico	gl	Sig.
COLITIS ALÉRGICA	SI	0,159	73	0,000
	NO	0,199	156	0,000

Tabla 15

Niveles de calprotectina fecal por percentiles en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con colitis alérgica y sin colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

	PERCENTILES DE CALPROTECTINA FECAL						
	5	10	25	50	75	90	95
COLITIS ALÉRGICA	35,50	46,20	70,00	150,00	250,00	400,00	586,00
OTRAS MANIFESTACIONES	45,00	50,00	85,00	150,00	250,00	400,00	528,35

Tabla 16

Prueba de U de Mann-Whitney en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

U de Mann-Whitney	5.547,000
W de Wilcoxon	8.248,000
Z	-0,316
Sig. asintótica (bilateral)	0,752

Tabla 17

Variables de resultados de la prueba de curva ROC de niveles de calprotectina fecal en pacientes con colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

Área debajo de la curva	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,487	0,042	0,753	0,405	0,569

Tabla 18

Puntos de corte de calprotectina fecal y su sensibilidad y especificidad en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca con manifestaciones de colitis alérgica. Datos obtenidos de los registros de la consulta externa de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Metropolitano de Quito del período de octubre 2015 a julio 2017.

COORDENADAS DE LA CURVA COR		
Positivo para colitis si calprotectina fecal es mayor o igual a	Sensibilidad	1 - Especificidad
18,00	1,000	1,000
22,00	0,986	1,000
32,50	0,959	0,994

42,50	0,932	0,962
45,50	0,904	0,942
47,00	0,904	0,936
48,50	0,890	0,936
49,50	0,877	0,936
51,65	0,808	0,872
53,65	0,808	0,865
55,00	0,808	0,859
56,20	0,808	0,853
58,20	0,808	0,846
65,00	0,795	0,827
72,50	0,726	0,801
77,50	0,726	0,782
82,50	0,726	0,756
87,50	0,726	0,744
92,50	0,726	0,692
97,50	0,712	0,679
102,50	0,589	0,596
107,50	0,575	0,596
115,00	0,575	0,571
125,50	0,521	0,558
137,50	0,521	0,551
147,00	0,521	0,545
160,00	0,452	0,487
172,50	0,452	0,481
177,50	0,438	0,481
190,00	0,438	0,462
205,00	0,315	0,282

220,00	0,315	0,276
240,00	0,315	0,269
252,50	0,205	0,218
257,50	0,205	0,212
265,00	0,192	0,212
272,50	0,192	0,199
277,50	0,178	0,199
290,00	0,178	0,179
310,00	0,151	0,154
335,00	0,151	0,147
358,00	0,123	0,147
370,00	0,123	0,141
387,00	0,110	0,141
414,50	0,068	0,071
439,50	0,068	0,064
454,00	0,068	0,058
479,00	0,055	0,058
507,85	0,055	0,051
547,85	0,055	0,045
590,00	0,041	0,045
604,00	0,027	0,038
621,50	0,027	0,032
657,50	0,027	0,026
690,00	0,027	0,019
703,50	0,014	0,013
731,50	0,014	0,006
778,00	0,014	0,000
801,00	0,000	0,000

Capítulo VII

Referencias

Akdis, M., Verhagen, J., Taylor, A., Karamloo, F., Karagiannidis, C., Cramer, R., ...

Fiebig, H. (2004). Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *Journal of Experimental Medicine*, 199(11), 1567–1575.

Aktaş, S., Ergenekon, E., Ünal, S., Türkyılmaz, C., Hirfanoğlu, İ. M., & Atalay, Y.

(2017). Different presentations of cows milk protein allergy during neonatal period. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 59(3).

Álvaro, M., Giner, M. T., Vázquez, M., Lozano, J., Domínguez, O., Piquer, M., ...

Plaza, A. M. (2012). Specific oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Evolution in one year. *European Journal of Pediatrics*, 171(9), 1389-1395. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1739-z>

Araruna, L. P., de Miranda, D. F., Dantas, B. C., de Sousa Leite, E., Veras, G. C. B.,

de Abrantes, K. S. M., ... Bezerra, K. K. S. (2015). Oral Provocation Test on the Diagnosis of Cow's Milk Protein Allergy in Children: Integrative Review. *International Archives of Medicine*, 8.

Asgarshirazi, M., Shariat, M., Nayeri, F., Dalili, H., & Abdollahi, A. (2017).

Comparison of Fecal Calprotectin in Exclusively Breastfed and Formula or Mixed Fed Infants in the First Six Months of Life. *Acta Medica Iranica*, 55(1), 53–58.

Assa'ad, A. H., Putnam, P. E., Collins, M. H., Akers, R. M., Jameson, S. C., Kirby,

C. L., ... Konikoff, M. R. (2007). Pediatric patients with eosinophilic

- esophagitis: an 8-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(3), 731–738.
- Baldassarre, M. E., Laforgia, N., Fanelli, M., Laneve, A., Grosso, R., & Lifschitz, C. (2010). Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *The Journal of pediatrics*, 156(3), 397–401.
- Belizón, C. T., Páez, E. O., Claros, A. F. M., Sánchez, I. R., González, A. R., Medialdea, R. V., & Salguero, J. M. R. (2016). Calprotectina fecal como apoyo al diagnóstico en la alergia a las proteínas de leche de vaca no IgE mediada. En *Anales de Pediatría* (Vol. 84, pp. 318–323). Elsevier.
- Bellioni-Businco, B., Paganelli, R., Lucenti, P., Giampietro, P. G., Perborn, H., & Businco, L. (1999). Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 103(6), 1191-1194.
[https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70198-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70198-3)
- Beşer, Ö. F., Sancak, S., Erkan, T., Kutlu, T., Çokuğraş, H., & Çokuğraş, F. Ç. (2014). Can fecal calprotectin level be used as a markers of inflammation in the diagnosis and follow-up of cow's milk protein allergy? *Allergy, asthma & immunology research*, 6(1), 33–38.
- Burks, A. W., Laubach, S., & Jones, S. M. (2008). Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(6), 1344–1350.
- Burri, E., & Beglinger, C. (2014). The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 8(2), 197–210.

- Caffarelli, C., Baldi, F., Bendandi, B., Calzone, L., Marani, M., & Pasquinelli, P. (2010a). Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian Journal of Pediatrics*, 36, 5. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-5>
- Caffarelli, C., Baldi, F., Bendandi, B., Calzone, L., Marani, M., & Pasquinelli, P. (2010b). Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Italian journal of pediatrics*, 36, 5. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-36-5>
- Canani, R. B., Rapacciuolo, L., Romano, M. T., De Horatio, L. T., Terrin, G., Manguso, F., ... Troncone, R. (2004). Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Digestive and Liver Disease*, 36(7), 467–470.
- Caviglia, G. P., Ribaldone, D. G., Rosso, C., Saracco, G. M., Astegiano, M., & Pellicano, R. (2018). Fecal calprotectin: beyond intestinal organic diseases. *Panminerva medica*, 60(1), 29–34.
- Celik-Bilgili, S., Mehl, A., Verstege, A., Staden, U., Nocon, M., Beyer, K., & Niggemann, B. (2005). The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clinical and Experimental Allergy*, 35(3), 268-273. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02150.x>
- de Lafaille, M. A. C., & Lafaille, J. J. (2002). CD4⁺ regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Current opinion in immunology*, 14(6), 771–778.
- Duez, C., Gosset, P., & Tonnel, A.-B. (2006). Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *European Journal of Dermatology*, 16(1), 12–16.
- Eigenmann, P. A. The spectrum of cow's milk allergy., 18 *Pediatric allergy and immunology* : official publication of the European Society of Pediatric

- Allergy and Immunology 265-271 (2007). <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00528.x>
- Eller, E., Kjaer, H. F., Høst, A., Andersen, K. E., & Bindslev-Jensen, C. (2009). Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*, 64(7), 1023–1029.
- Fiocchi, A., Restani, P., Bernardini, R., Lucarelli, S., Lombardi, G., Magazzù, G., ... Ranzini, C. (2006). A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: A multi-centre study. *Clinical and Experimental Allergy*, 36(3), 311-316. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02428.x>
- Fiocchi, Alessandro, Bouygue, G. R., Sarratud, T., Terracciano, L., Martelli, A., & Restani, P. (2004). Clinical tolerance of processed foods. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 93(5), S38–S46.
- Fiocchi, Alessandro, Brozek, J., Schünemann, H., Bahna, S. L., von Berg, A., Beyer, K., ... Ebisawa, M. (2010). World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organization Journal*, 3(4), 57.
- Gómez Morales, E. (2017). Factores perinatales asociados al desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca.
- Green, P. H., & Cellier, C. (2007). Celiac disease. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1731–1743.
- Guajardo, J. R., Plotnick, L. M., Fende, J. M., Collins, M. H., Putnam, P. E., & Rothenberg, M. E. (2002). Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *The Journal of pediatrics*, 141(4), 576–581.
- Guandalini, S., Dhawan, A., & Branski, D. (2015). *Textbook of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition*. Springer.

- Heine, R. G., Elsayed, S., Hosking, C. S., & Hill, D. J. (2002a). Cow's milk allergy in infancy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2(3), 217-225. <https://doi.org/10.1097/00130832-200206000-00011>
- Heine, R. G., Elsayed, S., Hosking, C. S., & Hill, D. J. (2002b). Cow's milk allergy in infancy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2(3), 217-225.
- Herrera, O. R., Christensen, M. L., & Helms, R. A. (2016). Calprotectin: clinical applications in pediatrics. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(4), 308-321.
- Hill, D. J., Murch, S. H., Rafferty, K., Wallis, P., & Green, C. J. (2007). The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: A systematic review. *Clinical and Experimental Allergy*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02724.x>
- Høst, A. (2002a). Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 89(6), 33-37. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62120-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62120-5)
- Høst, A. (2002b). Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 89(6 Suppl 1), 33-37. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62120-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62120-5)
- Huang, F., & Kim, J. S. (2012). IgE-mediated cow's milk allergy in children. *Current allergy and asthma reports*, 12(6), 630-640.
- Hyman, P. E., Milla, P. J., Benninga, M. A., Davidson, G. P., Fleisher, D. F., & Taminiau, J. (2006). Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*, 130(5), 1519-1526.

- Iacono, G., Cavataio, F., Montalto, G., Florena, A., Tumminello, M., Soresi, M., ... Carroccio, A. (1998). Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New England Journal of Medicine*, 339(16), 1100–1104.
- Iyngkaran, N., Robinson, M. J., Prathap, K., Sumithran, E., & Yadav, M. (1978). Cows' milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Archives of disease in childhood*, 53(1), 20–26.
- Katz, Y., Rajuan, N., Goldberg, M. R., Eisenberg, E., Heyman, E., Cohen, A., & Leshno, M. (2010). Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1), 77–82.
- Kellermann, S.-A., & McEvoy, L. M. (2001). The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. *The Journal of Immunology*, 167(2), 682–690.
- Kleinman, R. E. (1991). Milk protein enteropathy after acute infectious gastroenteritis: experimental and clinical observations. *The Journal of pediatrics*, 118(4), S111–S115.
- Klemola, T., Kalimo, K., Poussa, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Valovirta, E., & Vanto, T. (2005). Feeding a soy formula to children with cow's milk allergy: The development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16(8), 641–646.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00326.x>
- Kneepkens, C. M. F., & Meijer, Y. (2009). Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *European journal of pediatrics*, 168(8), 891–896.
<https://doi.org/10.1007/s00431-009-0955-7>

- Koletzko, S., Niggemann, B., Arató, A., Dias, J. A., Heuschkel, R., Husby, S., ... Staiano, A. (2012). Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 55(2), 221–229.
- KOTZE, L. M. da S., NISIHARA, R. M., MARION, S. B., CAVASSANI, M. F., & KOTZE, P. G. (2015). FECAL CALPROTECTIN: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. *Arquivos de gastroenterologia*, 52(1), 50–54.
- Lake, A. M. (2000). Food-induced eosinophilic proctocolitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 30(1), S58–S60.
- Leonard, S. A. (2013). Manifestations, diagnosis, and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatric annals*, 42(7), e145–e150.
- Mehl, A., Niggemann, B., Keil, T., Wahn, U., & Beyer, K. (2012). Skin prick test and specific serum IgE in the diagnostic evaluation of suspected cow's milk and hen's egg allergy in children: Does one replace the other? *Clinical and Experimental Allergy*, 42(8), 1266-1272. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04046.x>
- Mehr, S. S., Kakakios, A. M., & Kemp, A. S. (2009). Rice: a common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Archives of disease in childhood*, 94(3), 220-223. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1870HH>
- Metcalf, D. D., Sampson, H. A., & Simon, R. A. (2011). *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. John Wiley & Sons.
- Monti, G., Bertino, E., Muratore, M. C., Coscia, A., Cresi, F., Silvestro, L., ... Conti, A. (2007). Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's

- milk allergic children: An in vivo and in vitro study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 18(3), 258-264. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00521.x>
- Montijo-Barrios, E., López-Ugalde, M. V., Ramírez-Mayans, J., Anaya-Flórez, M. S., Arredondo-García, J. L., Azevedo-Tenorio, I., ... Cáceres-Mendoza, C. A. (2014). Guía latinoamericana para el diagnóstico y tratamiento de alergia a las proteínas de la leche de vaca (GL-APLV). *Rev Investig Clin*, 66(Suppl 2), S9–S72.
- Nowak-Wegrzyn, A., & Muraro, A. (2009). Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 9(4), 371–377.
- Özdemir, Ö. (2009). Food protein-induced enterocolitis syndrome: Review. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1870FF>
- Ozen, A., Gulcan, E. M., Saricoban, H. E., Ozkan, F., & Cengizlier, R. (2015). Food Protein-Induced Non-Immunoglobulin E-Mediated Allergic Colitis in Infants and Older Children: What Cytokines Are Involved? *International archives of allergy and immunology*, 168(1), 61–68.
- Pessler, F., & Nejat, M. (2004). Anaphylactic reaction to goat's milk in a cow's milk-allergic infant. *Pediatric Allergy and Immunology*, 15(2), 183-185. <https://doi.org/10.1046/j.1399-3038.2003.00087.x>
- Peters, R. L., Gurrin, L. C., & Allen, K. J. (2012). The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: A systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology*, 23(4), 347-352. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01237.x>

- Prescott, S., & Saffery, R. (2011). The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clinical epigenetics*, 2(2), 223.
- Restani, P., Ballabio, C., Di Lorenzo, C., Tripodi, S., & Fiocchi, A. (2009). Molecular aspects of milk allergens and their role in clinical events. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 395(1), 47–56.
- Rook, G. A. W., & Brunet, L. R. (2005). Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*, 54(3), 317–320.
- Sabra, A., Bellanti, J. A., Rais, J. M., Castro, H. J., de Inocencio, J. M., & Sabra, S. (2003). IgE and non-IgE food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 90(6), 71–76.
- Sampson, H. A. (2005). Food allergy—accurately identifying clinical reactivity. *Allergy*, 60, 19–24.
- Sánchez, J., Restrepo, M. N., Mopan, J., Chinchilla, C., & Cardona, R. (2014). Alergia a la leche y al huevo: diagnóstico, manejo e implicaciones en América Latina. *Biomédica*, 34(1), 143–156.
- Savilahti, E., & Savilahti, E. (2013). Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatric allergy and immunology*, 24(2), 114–121. <https://doi.org/10.1111/pai.12004>
- Shek, L. P., Soderstrom, L., Ahlstedt, S., Beyer, K., & Sampson, H. A. (2004). Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 114(2), 387–391.
- Shukla, H. (1997). Lactose intolerance in health and disease. *Nutrition & Food Science*, 97(2), 66–70.

- Sicherer, S. H., & Sampson, H. A. (1999). Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104(3), S114–S122.
- Sole, D., Jacob, C. M. A., Pastorino, A. C., Porto Neto, A., Burns, D. A., Sarinho, E. S. C., ... Rubini, N. de P. (2007). Pediatricians' knowledge on food allergy: pilot study. *Revista Paulista de Pediatria*, 25(4), 311-316.
<https://doi.org/10.1590/S0103-05822007000400003>
- Solinas, C., Corpino, M., Maccioni, R., & Pelosi, U. (2010). Cow's milk protein allergy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 23 Suppl 3, 76-79.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2010.512103>
- Song, J. Y., Lee, Y. M., Choi, Y. J., & Jeong, S. J. (2017). Fecal calprotectin level in healthy children aged less than 4 years in South Korea. *Journal of clinical laboratory analysis*, 31(6), e22113.
- Strobel, S., & Mowat, A. M. (1998). Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunology today*, 19(4), 173–181.
- Touraine, F., Ouzeau, J. F., Boullaud, C., Dalmay, F., & Bonnaud, F. (2002). Survey on the prevalence of food allergy in school children. *Revue Francaise D Allergologie Et D Immunologie Clinique*, 42(8), 763-768.
[https://doi.org/10.1016/s0335-7457\(02\)00225-3](https://doi.org/10.1016/s0335-7457(02)00225-3)
- Troncone, R., & Discepolo, V. (2009). Colon in food allergy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 48, S89–S91.

- Van Sickle, G. J., Powell, G. K., McDonald, P. J., & Goldblum, R. M. (1985). Milk- and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology*, 88(6), 1915–1921.
- Vandenplas, Y. (2017). Prevention and management of cow's milk allergy in non-exclusively breastfed infants. *Nutrients*, 9(7), 731.
- Vandenplas, Y., Brueton, M., Dupont, C., Hill, D., Isolauri, E., Koletzko, S., ... Staiano, A. (2007). Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of disease in childhood*, 92(10), 902–908.
- Vandenplas, Y., Koletzko, S., Isolauri, E., Hill, D., Oranje, A. P., Brueton, M., ... Dupont, C. (2007). Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Archives of disease in childhood*, 92(10), 902–908. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.110999>
- Wal, J.-M. (2004). Bovine milk allergenicity. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 93(5), S2–S11.
- Xanthakos, S. A., Schwimmer, J. B., Melin-Aldana, H., Rothenberg, M. E., Witte, D. P., & Cohen, M. B. (2005). Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 41(1), 16–22.
- Yu, M.-C., Tsai, C.-L., Yang, Y.-J., Yang, S.-S., Wang, L.-H., Lee, C.-T., ... Wang, J.-Y. (2013). Allergic colitis in infants related to cow's milk: clinical characteristics, pathologic changes, and immunologic findings. *Pediatrics & Neonatology*, 54(1), 49–55.